

## 亜硝酸 2-メトキシエチルを用いた環境調和的ジアゾ化反応と多置換インドリン合成への展開

(東大院理) ○橋床 亜伊瑠・北之園 拓・山下 恭弘・小林 修

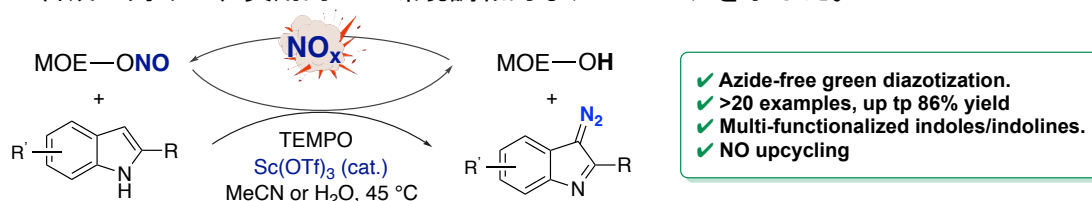
Development of a Green Direct Diazotization Using 2-Methoxyethyl Nitrite toward Multi-substituted Indoline Synthesis (School of Science, The University of Tokyo)

○ Airu HASHIDOKO, Taku KITANOSONO, Yasuhiro YAMASHITA, Shū KOBAYASHI

Diazo compounds are invaluable intermediates in organic synthesis, serving as carbene precursors for constructing diverse carbon frameworks. However, general diazotization methods often require azides or excessive amounts of acid/base, posing significant environmental and safety challenges. Herein, we developed an efficient diazotization protocol that overcomes these limitations. Our method utilizes 2-methoxyethyl nitrite (MOE-ONO), a stable and efficient NO source developed by our group.<sup>1</sup> The use of MOE-ONO with TEMPO and a catalytic amount of  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  directly gave 3-diazoindoles from 2-substituted indoles. The reaction proceeds even in water, underscoring its environmental advantages. The synthesized 3-diazoindoles exhibit broad reactivity such as Grignard reaction at the C2-position and rhodium-catalyzed cyclopropanation at the C3-position were achieved. This platform provides a practical solution for synthesizing highly functionalized indoles and indolines, which are important for the design and discovery of pharmaceutically active compounds.

**Keywords:** Diazo Compounds; Indoline; Lewis Acid; Organic Nitrite; TEMPO

ジアゾ化合物は、カルベン前駆体であり、多様な炭素骨格を構築する上で必要不可欠な合成中間体である。しかし、一般的なジアゾ化反応ではアジド化合物や過剰量の酸・塩基を使用するため、安全性や環境負荷の観点から改善が求められている。本研究ではこれらの制約を克服する効率的なジアゾ化法を開発した。以前開発した安定かつ効率的な NO 源である亜硝酸 2-メトキシエチル(MOE-ONO)を<sup>1</sup>、TEMPO および触媒量の  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  と組み合わせることで、2-置換インドールの 3 位が直接的にジアゾ化されることを見出した。さらに、本反応は水中でも進行するため、環境面での優位性が高い。生成した 3-ジアゾインドールは興味深い反応性を有し、C2 位へのグリニャール試薬の導入や、ロジウムを用いた C3 位へのシクロプロパン環の導入が可能である。新しい薬理活性化合物の設計・発見に重要な多置換インドール・インドリン合成に向けて、実用的かつ環境調和的なアプローチを示した。



1) Kitanosono, T.; Hashidoko, A.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202200457.