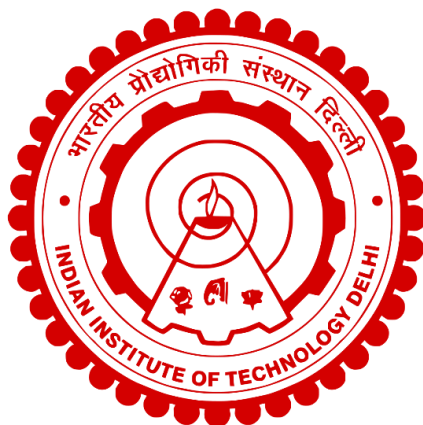


DEVELOPMENT OF STRATEGIES FOR THE CONSTRUCTION OF C–C AND C–S/N BONDS BY USING SILYLIUM IONS AND IT'S APPLICATION

JABIR KHAN



**DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI
SEPTEMBER 2024**

©Indian Institute of Technology Delhi (IITD), New Delhi, 2024

Development of Strategies for the Construction of C–C and C–S/N Bonds by Using Silylium Ions and it's Application

by

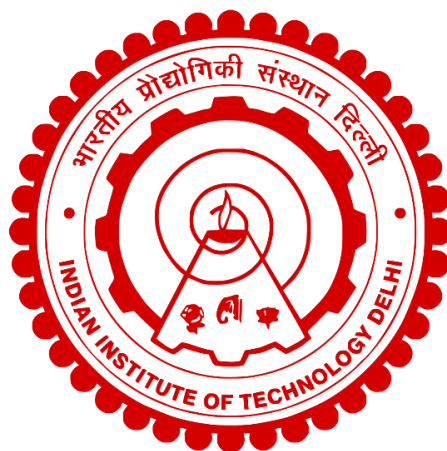
Jabir Khan

(Entry No. 2019CYZ8124)

Submitted

In fulfilment of the requirement of the degree of Doctor of Philosophy

to the



Department of Chemistry
Indian Institute of Technology Delhi

September 2024

DEDICATED
TO
MY PARENTS AND TEACHERS

CERTIFICATE

This is to certify that the thesis entitled “*Development of Strategies for the Construction of C–C and C–S/N Bonds by Using Silylium Ions and its Application*” being submitted by Mr. Jabir Khan to the *Indian Institute of Technology Delhi*, for the award of the degree of Doctor of Philosophy, is a record of bonafide research work carried out by him. Mr. Jabir Khan has worked under my supervision and guidance and has fulfilled all the requirements for the submission of a Ph.D. thesis, which to my knowledge has reached the requisite standard and is worthy of consideration for the award of a Ph.D. degree.

The work embodied in this thesis has not been submitted, in part or full, to another university or institute for the award of any degree or diploma.

Dr. Chinmoy Kumar Hazra

Research Supervisor,

Associate Professor,

Department of Chemistry

Indian Institute of Technology Delhi

Hauz Khas, New Delhi-110016, India.

Acknowledgements

First and foremost, I would like to take this opportunity to thank my research supervisor, **Prof. Chinmoy K. Hazra** for his constant inspiration, patience, and direction which has enhanced me as a student, a chemist, and as a human being. His vast research experience and skills in silicon chemistry and organocatalytic chemistry have helped me a lot to complete this work. I wish to express my gratitude to him for mentoring me not only in academics but personally also. I would also like to thank him for keeping confidence in me, with the responsibilities of the lab. He has set a standard as a perfect teacher, and I see him as a teaching idol in my life. I would like to extend my gratitude to Mrs. Anwesha Ghosh who treated us like family members with her delicious dishes at home on various occasions.

I would like to thank, Prof. Siddharth Pandey, Head, Dept. of Chemistry, and former head of Department Prof. Anil J. Elias and Prof. N. D. Kurur for providing me necessary research facilities. I would like to thank my student research committee (SRC) members, Prof. N. Paint and Prof. S. R. Roy and Prof. S. Shah for their time, interest, suggestions, and helpful comments. I would also like to greatly acknowledge Prof. S. Nagendran, coordinator of the X-ray facility. I would like to extend my sincere thanks to all the faculty of this department for their support.

I would like to acknowledge all the teachers I have learned from since childhood, I would not have reached my present position without their guidance, blessings, and prayers.

I also thank Mr. Manoj, Mrs. Poornima, Mr. Ankush, Mr. Kuily, and Miss. Shubhra for recording NMR, HRMS, and IR spectra. I also thank Mr. Virender Sharma, in charge of the central glass-blowing facility for his timely help. I am thankful to all the members of the department, who helped me to carry out my work successfully.

I can't find words to express my gratitude to my postdoctoral seniors, Dr. Neha Taneja, Dr. Nagaraju, and Dr. Sankalan for their help and support whenever I required their advice.

I thank my fellow lab mates, Naveen, Aparna, Sanjay, Rina, Pragya, Rahul, Sikandar, Riya, Rima, and Khyati for creating a brotherhood atmosphere throughout my Ph.D. work. I want to thank all the project students, Shiv Prashan, Sandeep, Sobha, Sagar, and Kanhaiya for their love, affection, and help towards me. I am very grateful to all of them. Thanks to Naved, Vishal, Joshi, Partha, Vishali, and all my colleagues for providing a great work environment, and for help and chats. I thank all my Ph.D. friends with whom I had spent memorable moments at IIT Delhi. I would like to acknowledge my other friends from school, B.Sc. and M. Sc for their moral support and motivation, which drives me to give my best.

I wish to convey my utmost respect to my parents, Mr. Isha Khan and Mrs. Vahiden, who sacrificed the best period of their lives and invested it in my education and well-being. Their love, affection, support, blessings, and prayers for me are priceless. I want to acknowledge my family members Hibjul, Sabbir, Varseeda, Gattu, Shahid, Jabrudeen, and Aaditya for their love and moral support. I acknowledge the Council of Scientific & Industrial Research (CSIR), Govt. of India, for providing me with a junior and senior research fellowship. I also thank DST, UGC, IRD, and IIT Delhi for financial assistance in my research.

Jabir Khan

ABSTRACT

The thesis entitled "Development of Strategies for the Construction of C–C and C–S/N Bonds by Using Silylium Ions and its Application" presents the results obtained from the research work carried out on the silicone chemistry, development of synthetic methodologies, sustainable catalysis, in the advancement of typical Friedel-Crafts alkylation reactions and reductive Friedel-Crafts alkylation. Detailed mechanistic investigation to reveal the possible catalytic cycle and synthesis of bioactive molecules and late-stage functionalization of natural products to afford the value-added chemicals. The accompanied research work has been divided into eight chapters.

Chapter 1 Recently, there has been a significant focus on using catalysts in small amounts to assist the Friedel-Crafts and reductive Friedel-Crafts alkylation reactions. These techniques follow crucial pathways to form both carbon-carbon (C–C) and carbon-heteroatom (C–S/N) bonds. In this chapter, the described novel catalytic methodologies are presented as superior alternatives to traditional Friedel-Crafts conditions due to their ability to handle benzyl-, propargyl-, and allyl alcohols, as well as styrenes, thus avoiding the need for dangerous benzyl halides. Furthermore, these techniques require the catalytic amount of catalyst to produce a wide range of molecules. At the beginning of the chapter, we summarize the historical origins and traditional explanations of the Friedel-Crafts and reductive Friedel-Crafts reactions, intending to provide more detailed information on the environmentally friendly substances currently in use. This serves as an example of our dedication to promoting more sustainable methods for synthesis. This chapter provides a concise overview of the historical background and pivotal role of silylium ions in facilitating hydrosilylation reactions involving carbonyl groups, imines, styrenes, and aromatic rings. Additionally, emphasis is placed on using silylium ions as Lewis acids within various reactions. Within the scope of silylium ions, particular attention is directed towards the employment of silylium ions as catalysts in Friedel-Crafts and reductive Friedel-Crafts alkylations of arenes, leading to the formation of carbon-carbon (C–C) and carbon-heteroatom (C–S/N) bonds.

Chapter 2 Herein, a mild metal-free and efficacious route for the synthesis of biologically important 3-aryl oxindole derivatives is described. Using Lambert salt-initiated hydroarylation of isatin, a diverse array of mono-arylated, symmetrical/unsymmetrical double aryalted products, and deoxygenated hydroarylated products could be synthesized from the single starting substrate in good to excellent yields. A preliminary mechanistic study revealed that the reaction proceeds *via* a mono-arylated product followed by a nucleophilic attack by another electron-rich arene nucleophile under mild conditions. The potential of newly synthesized symmetric/unsymmetric 3,3-disubstituted oxindole, 3-substituted 3-hydroxy oxindoles, 3,3-di(indolyl)indolin-2-ones, and α -aryl-oxindoles as valuable building blocks is further illustrated.

Chapter 3 In this chapter, a mild, metal-free, robust approach for synthesizing valuable and sterically demanding unsymmetrical 3,3-disubstituted 2-oxindoles via reductive cyclization of α -ketoamides is reported. This operationally simple protocol is initiated by silyl cation and further catalyzed by Brønsted acid. We have utilized a wide range of arenes, amines, and thiols as coupling partners with various α -ketoamides. The products were afforded excellent regioselectivity and good functional group tolerance. This procedure provides easy access to the scaffolds of azonazine and its derivatives with excellent *syn*-diastereoselectivity bearing all-carbon quaternary stereocenters.

Chapter 4 Owing to the importance of carbon-heteroatom in synthetic organic chemistry and pharmaceuticals, developing reliable and catalyst-free methods for their construction exhibits a significant goal of high practical value for modern chemistry. The currently known approaches typically rely on pre-functionalized substrates or on combining catalysts with reducing agents incurring substantial costs and time. Herein, we report an expeditious HFIP-assisted direct reductive C–S, C–N, and C–X (X = Cl, I) coupling of carbonyl compounds with different nucleophiles using Me₂SiClH as a mild reducing reagent. In this protocol, the solvent HFIP is essential for the activation of the carbonyl group. This approach is effective, operationally simple, and scalable. The methodology features a broad substrate scope and high functional group compatibility, demonstrating the synthetic potential in late-stage modification of bioactive molecules. Combining control experiments with *ab initio* computational simulations we also propose the mechanism for this coupling reaction.

Chapter 5 A metal-free one-pot route for synthesizing 1,1-unsymmetrical diaryl alkanes has been realized *via* reductive Friedel-Crafts alkylation of arenes with carbonyl compounds in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) solvent. This strategy can tolerate a broad scope of substrates with diverse functionalities. Such an efficient transformation of carbonyl compounds occurs through reduction with silane (Me₂SiClH) followed by a nucleophilic attack by the arenes to get the alkylated products. The developed protocol offers a promising avenue for converting indoline-2,3-dione into α -aryl oxindoles with excellent yields. The reaction involves reduction with Me₂SiClH, followed by the attack of arenes in the presence of catalyst TfOH. Our design protocol has the advantage of scalability and remarkable functional group tolerance. The control experiments provide insight into the reaction mechanism and suggest an ionic mechanism and the important role of HFIP and Me₂SiClH. Also, adaptable for the late-stage functionalization of various natural products and drug molecules such as Sesamol, Thymol, Paracetamol, Menthol, and Nerol. Notably, the method has been successfully employed for the efficient synthesis of the blood thinner drug Phenprocoumon and rodent control agent Coumatetralyl.

Chapter 6 A metal-free strategy has been developed for the α -arylation of carboxylic acids, secondary amides, and esters employing arenes as key reagents. This process entails the Lewis-acid catalyzed

reductive Friedel-Crafts alkylation of aromatic and heterocyclic arenes with α -ketoacids, facilitated by silane as a reductant in HFIP solvent. The transformation is highly efficient and mild, providing significant advantages over existing protocols. Notably, the method exhibits exceptional tolerance towards various functional groups, enabling late-stage functionalization of pharmaceutical compounds and natural products such as Thymol, and Sesamol. The reaction mechanism has been studied through control experiments, providing valuable insight. This one-step reductive Friedel-Crafts type protocol has been successfully used in the synthesis of various commercially available drugs, such as Adiphenine, Piperidolate, derivatives of Ketoprofen, Ibuprofen, and Flurbiprofen, and Bromopropylate pesticide. Furthermore, after the gram-scale synthesis, the solvent (HFIP) was recovered, demonstrating the method's suitability for industrial applications.

Chapter 7 The use of (*para*)-formaldehyde for the selective reductive methylation of C(sp²)-H and N-H bonds, utilizing a combination of silane and hexafluoroisopropanol (HFIP) as activators, is reported. Overcoming the complexity of C(sp²)-H methylation on aryl and heteroaryl substrates, the process utilizes Friedel-Crafts alkylation, followed by silane as a hydride donor under mild acidic medium. The developed protocol offers a promising avenue for converting amines into their monomethylated counterparts with excellent yields. Mechanistic insights into the reductive methylation process are provided, highlighting the role of silane and HFIP in achieving good selectivity. This scalable transformation is well-suited for general alkylation using various non-activated aliphatic aldehydes under mild conditions in a shorter reaction time and is also adaptable for the late-stage methylation of pharmaceuticals and natural products. Notably, the method has been successfully employed for the efficient synthesis of the antifungal drug Butenafine and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) Flurbiprofen derivative.

Chapter 8 gives the overall conclusions of the entire work carried out in the present study and future outline.

सारांश

सिलिलियम आयनों और उसके अनुप्रयोग का उपयोग करके सी-सी और सी-एस/एन बांड के निर्माण के लिए रणनीतियों का विकास" शीर्षक वाली थीसिस सिलिकॉन रसायन विज्ञान, सिंथेटिक पद्धतियों के विकास, टिकाऊ पर किए गए शोध कार्य से प्राप्त परिणाम प्रस्तुत करती है। उत्प्रेरण, विशिष्ट फ्रीडेल-क्राफ्ट्स एल्किलेशन प्रतिक्रियाओं और रिडक्टिव फ्रीडेल-क्राफ्ट्स एल्किलेशन की उन्नति में। संभावित उत्प्रेरक चक्र और बायोएक्टिव अणुओं के संश्लेषण और मूल्यवर्धित रसायनों को वहन करने के लिए प्राकृतिक उत्पादों के देर-चरण क्रियाशीलता को प्रकट करने के लिए विस्तृत यंत्रवत जांच। संलग्न शोध कार्य को आठ अध्यायों में विभाजित किया गया है।

अध्याय 1 हाल ही में, फ्रीडेल-क्राफ्ट्स और रिडक्टिव फ्रीडेल-क्राफ्ट्स एल्किलेशन प्रतिक्रियाओं में सहायता के लिए छोटी मात्रा में उत्प्रेरक का उपयोग करने पर महत्वपूर्ण ध्यान दिया गया है। ये तकनीकें कार्बन-कार्बन (सी-सी) और कार्बन-हेटरोएटम (सी-एस/एन) दोनों बांड बनाने के लिए महत्वपूर्ण मार्गों का अनुसरण करती हैं। इस अध्याय में, वर्णित नवीन उत्प्रेरक पद्धतियों को बेज़िल-, प्रोपरगिल- और एलिल अल्कोहल के साथ-साथ स्टाइरीन को संभालने की उनकी क्षमता के कारण पारंपरिक फ्रीडेल-क्राफ्ट्स स्थितियों के बेहतर विकल्प के रूप में प्रस्तुत किया गया है, इस प्रकार खतरनाक बेज़ाइल हैलाइड्स की आवश्यकता से बचा जाता है। इसके अलावा, इन तकनीकों को अणुओं की एक विस्तृत श्रृंखला का उत्पादन करने के लिए उत्प्रेरक की उत्प्रेरक मात्रा की आवश्यकता होती है। अध्याय की शुरुआत में, हम फ्रीडेल-क्राफ्ट्स और रिडक्टिव फ्रीडेल-क्राफ्ट्स प्रतिक्रियाओं की ऐतिहासिक उत्पत्ति और पारंपरिक व्याख्याओं का सारांश देते हैं, जिसका उद्देश्य वर्तमान में उपयोग में आने वाले पर्यावरण के अनुकूल पदार्थों पर अधिक विस्तृत जानकारी प्रदान करना है। यह संश्लेषण के लिए अधिक टिकाऊ तरीकों को बढ़ावा देने के प्रति हमारे समर्पण का एक उदाहरण है। यह अध्याय कार्बोनिल समूहों, इमाइन्स, स्टाइरीन और एरोमैटिक रिंगों से जुड़े हाइड्रोसिलिलेशन प्रतिक्रियाओं को सुविधाजनक बनाने में सिलिलियम आयनों की ऐतिहासिक पृष्ठभूमि और महत्वपूर्ण भूमिका का संक्षिप्त अवलोकन प्रदान करता है। इसके अतिरिक्त, विभिन्न प्रतिक्रियाओं में सिलिलियम आयनों को लुईस एसिड के रूप में उपयोग करने पर जोर दिया जाता है। सिलिलियम आयनों के दायरे में, फ्रीडेल-क्राफ्ट्स में उत्प्रेरक के रूप में सिलिलियम आयनों के नियोजन और एरेन्स के रिडक्टिव फ्राइडल-क्राफ्ट्स एल्काइलेशन पर विशेष ध्यान दिया जाता है, जिससे कार्बन-कार्बन (सी-सी) और कार्बन-हेटरोएटम का निर्माण होता है। सी-एस/एन बांड।

अध्याय 2 इसमें, जैविक रूप से महत्वपूर्ण 3-एरिल ऑक्सिंडोल डेरिवेटिव के संश्लेषण के लिए एक हल्के धातु-मुक्त और प्रभावकारी मार्ग का वर्णन किया गया है। आइसाटिन के लैम्बर्ट नमक-आरंभित हाइड्रोसिलिलेशन का उपयोग करके, एकल प्रारंभिक सबस्ट्रेट से मोनो-एरिलेटेड, सममित/असममित डबल एरिलेटेड उत्पादों और डीऑक्सीजेनेटेड हाइड्रोएरिलेटेड उत्पादों की एक विविध श्रृंखला को अच्छे से उत्कृष्ट पैदावार में संश्लेषित किया जा सकता है। एक प्रारंभिक यंत्रवत अध्ययन से पता चला है कि प्रतिक्रिया एक मोनो-एरिलेटेड उत्पाद के माध्यम से आगे बढ़ती है, जिसके बाद हल्के परिस्थितियों में एक अन्य इलेक्ट्रॉन-समृद्ध एरेन न्यूक्लियोफाइल द्वारा न्यूक्लियोफिलिक हमला होता है। नव

संश्लेषित सममित/असममित 3,3-विप्रतिस्थापित ऑक्सिंडोल, 3-प्रतिस्थापित 3-हाइड्रॉक्सी ऑक्सिंडोल, 3,3-डी(इंडोलिल)इंडोलिन-2-वन, और α -एरील-ऑक्सिंडोल की मूल्यवान बिल्डिंग ब्लॉक्स के रूप में क्षमता को आगे चित्रित किया गया है।

अध्याय 3 यहां, α -कीटोमाइड्स के रिडक्टिव चक्रीकरण के माध्यम से मूल्यवान और स्थिर रूप से मांग वाले असममित 3,3-विस्थापित 2-ऑक्सिंडोल्स को संश्लेषित करने के लिए एक हल्का, धातु-मुक्त, मजबूत दृष्टिकोण बताया गया है। यह क्रियात्मक रूप से सरल प्रोटोकॉल सिलिल धनायन द्वारा शुरू किया गया है और आगे ब्रॉस्टेड एसिड द्वारा उत्प्रेरित किया गया है। हमने विभिन्न α -केटोएमाइड्स के साथ युग्मन साझेदार के रूप में एरेन्स, एमाइन और थियोल्स की एक विस्तृत श्रृंखला का उपयोग किया है। उत्पाद उत्कृष्ट रीजियोसेलेक्टिविटी और अच्छे कार्यात्मक समूह सहनशीलता में उपलब्ध थे। यह प्रक्रिया ऑल-कार्बन क्राटरनरी स्टीरियोसेंटर वाले उत्कृष्ट सिन्-डायस्टेरियोसेलेक्टिविटी के साथ एज़ोनाज़ीन और इसके डेरिवेटिव के मचानों तक आसान पहुंच प्रदान करती है।

अध्याय 4 सिंथेटिक कार्बनिक रसायन विज्ञान और फार्मास्यूटिकल्स में कार्बन-हेटरोएटम के महत्व के कारण, उनके निर्माण के लिए विश्वसनीय और उत्प्रेरक-मुक्त तरीकों का विकास आधुनिक रसायन विज्ञान के लिए उच्च व्यावहारिक मूल्य का एक महत्वपूर्ण लक्ष्य प्रदर्शित करता है। वर्तमान में ज्ञात दृष्टिकोण आम तौर पर पूर्व-क्रियाशील सबस्ट्रेट्स पर या पर्याप्त लागत और समय खर्च करने वाले एजेंटों को कम करने वाले उत्प्रेरक के संयोजन पर निर्भर करते हैं। इसमें, हम एक हल्के कम करने वाले अभिकर्मक के रूप में Me_2SiClH का उपयोग करके विभिन्न न्यूक्लियोफाइल के साथ कार्बोनील यौगिकों के शीघ्र एचएफआईपी-सहायता प्राप्त प्रत्यक्ष रिडक्टिव सी-एस, सी-एन, और सी-एक्स (एक्स = सीएल, आई) युग्मन की रिपोर्ट करते हैं। इस प्रोटोकॉल में, विलायक एचएफआईपी कार्बोनील समूह के सक्रियण के लिए आवश्यक है। यह दृष्टिकोण प्रभावी, परिचालन रूप से सरल और स्केलेबल है। कार्यप्रणाली में व्यापक सबस्ट्रेट स्कोप और उच्च कार्यात्मक समूह अनुकूलता शामिल है, जो बायोएक्टिव अणुओं के देर-चरण संशोधन में सिंथेटिक क्षमता का प्रदर्शन करती है। नियंत्रण प्रयोगों को एबी इनिटियो कम्प्यूटेशनल सिमुलेशन के साथ जोड़कर हम इस युग्मन प्रतिक्रिया के लिए तंत्र का भी प्रस्ताव करते हैं।

अध्याय 5 1,1-असममित डायरिल अल्केन्स को संश्लेषित करने के लिए एक धातु-मुक्त एक-पॉट मार्ग को 1,1,1,3,3,3-हेक्साफ्लोरोइसोप्रोपेनॉल (एचएफआईपी) में कार्बोनील यौगिकों के साथ एरेन्स के रिडक्टिव फ्रीडेल-क्राफ्ट्स एल्केलेशन के माध्यम से महसूस किया गया है। विलायक. यह रणनीति विविध कार्यात्मकताओं वाले सबस्ट्रेट्स के व्यापक दायरे को सहन कर सकती है। कार्बोनील यौगिकों का ऐसा कुशल परिवर्तन सिलेन (Me_2SiClH) के साथ कमी के माध्यम से होता है, जिसके बाद एल्काइलेटेड उत्पाद प्राप्त करने के लिए एरेन्स द्वारा न्यूक्लियोफिलिक हमले होते हैं। विकसित प्रोटोकॉल उत्कृष्ट पैदावार के साथ इंडोलिन-2,3-डायोन को α -एरिल ऑक्सिंडोल्स में परिवर्तित करने के लिए एक आशाजनक अवसर प्रदान करता है। प्रतिक्रिया में Me_2SiClH के साथ कमी शामिल है, इसके बाद उत्प्रेरक TfOH की उपस्थिति में एरेन्स का हमला होता है। नियंत्रण प्रयोग प्रतिक्रिया तंत्र में अंतर्दृष्टि प्रदान करते हैं और एक

आयनिक तंत्र और HFIP और Me_2SiClH की महत्वपूर्ण भूमिका का सुझाव देते हैं। इसके अलावा, सेसमोल, थाइमोल, पेरासिटामोल, मेन्थॉल और नेरोल जैसे विभिन्न प्राकृतिक उत्पादों और दवा अणुओं के अंतिम चरण के कार्यान्वयन के लिए अनुकूलनीय है। विशेष रूप से, इस विधि को रक्त पतला करने वाली दवा फेनप्रोकोमोन और कृतक नियंत्रण एजेंट कौमेटेट्रायल के कुशल संश्लेषण के लिए सफलतापूर्वक नियोजित किया गया है।

अध्याय 6 प्रमुख अभिकर्मकों के रूप में एरेन्स का उपयोग करके कार्बोक्जिलिक एसिड, माध्यमिक एमाइड्स और एस्टर के α -एरिलेशन के लिए एक धातु-मुक्त रणनीति विकसित की गई है। इस प्रक्रिया में α -कीटोएसिड के साथ सुगंधित और हेटरोसायक्लिक एरेन्स के लुईस-एसिड उत्प्रेरित रिडक्टिव फ्रीडेल-क्राफ्ट्स एल्किलेशन शामिल है, जो एचएफआईपी विलायक में रिडक्टेंट के रूप में सिलेन द्वारा सुगम होता है। परिवर्तन अत्यधिक कुशल और हल्का है, जो मौजूदा प्रोटोकॉल पर महत्वपूर्ण लाभ प्रदान करता है। विशेष रूप से, यह विधि विभिन्न कार्यात्मक समूहों के प्रति असाधारण सहिष्णुता प्रदर्शित करती है, जो फार्मास्यूटिकल यौगिकों और थाइमोल और सेसमोल जैसे प्राकृतिक उत्पादों के देर-चरण कार्यात्मककरण को सक्षम करती है। नियंत्रण प्रयोगों के माध्यम से प्रतिक्रिया तंत्र का अध्ययन किया गया है, जो बहुमूल्य अंतर्दृष्टि प्रदान करता है। इस वन-स्टेप रिडक्टिव फ्रीडेल-क्राफ्ट्स प्रकार के प्रोटोकॉल का उपयोग विभिन्न व्यावसायिक रूप से उपलब्ध दवाओं, जैसे एडिफेनिन, पाइपरिडोलेट, केटोप्रोफेन, इबुप्रोफेन और फ्लर्बिप्रोफेन के डेरिवेटिव और ब्रोमोप्रोपाइलेट कीटनाशक के संश्लेषण में सफलतापूर्वक किया गया है। इसके अलावा, ग्राम-स्केल संश्लेषण के बाद, विलायक (एचएफआईपी) को पुनर्प्राप्त किया गया, जो औद्योगिक अनुप्रयोगों के लिए विधि की उपयुक्तता को प्रदर्शित करता है।

अध्याय 7 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ और N-H बांड के चयनात्मक रिडक्टिव मिथाइलेशन के लिए (पैरा)-फॉर्मिलिहाइड का उपयोग, सक्रियकर्ताओं के रूप में सिलेन और हेक्साफ्लोरोइसोप्रोपानोल (एचएफआईपी) के संयोजन का उपयोग करने की सूचना दी गई है। एरिल और हेटरोएरिल सबस्ट्रेट्स पर $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ मिथाइलेशन की जटिलता पर काबू पाने के लिए, प्रक्रिया फ्रीडेल-क्राफ्ट्स एल्किलेशन का उपयोग करती है, इसके बाद हल्के अम्लीय माध्यम के तहत हाइड्राइड डोनर के रूप में सिलेन का उपयोग किया जाता है। विकसित प्रोटोकॉल उत्कृष्ट पैदावार के साथ एमाइन को उनके मोनोमेथिलेटेड समकक्षों में परिवर्तित करने का एक आशाजनक अवसर प्रदान करता है। रिडक्टिव मिथाइलेशन प्रक्रिया में यंत्रवत अंतर्दृष्टि प्रदान की जाती है, जो अच्छी चयनात्मकता प्राप्त करने में सिलेन और एचएफआईपी की भूमिका पर प्रकाश डालती है। यह स्केलेबल परिवर्तन कम प्रतिक्रिया समय में हल्के परिस्थितियों में विभिन्न गैर-सक्रिय एलिफैटिक एल्डिहाइड का उपयोग करके सामान्य एल्किलेशन के लिए उपयुक्त है और फार्मास्यूटिकल्स और प्राकृतिक उत्पादों के देर-चरण मिथाइलेशन के लिए भी अनुकूल है। विशेष रूप से, इस विधि को एंटीफंगल दवा ब्यूटेनफाइन और गैर-स्टेरायडल एंटी-इंफ्लेमेटरी दवा (एनएसएआईडी) फ्लर्बिप्रोफेन व्युत्पन्न के कुशल संश्लेषण के लिए सफलतापूर्वक नियोजित किया गया है।

अध्याय 8 वर्तमान अध्ययन और भविष्य की रूपरेखा में किए गए संपूर्ण कार्य का समग्र निष्कर्ष देता है।

TABLE OF CONTENTS

	Page
CERTIFICATE	I
ACKNOWLEDGEMENTS	II-III
ABSTRACT	IV-IX
TABLE OF CONTENTS	X-XV
ABBREVIATIONS	XVI- XVII
 Chapter 1 INTRODUCTION	 1
1.2. FRIEDEL-CRAFTS (FC) ALKYLATION	1-2
1.2.1. (a) The Friedel-Crafts alkylation with alcohols	2-4
1.2.2. (b) The Friedel-Crafts alkylation with styrenes	4-7
1.2.3. (c) Aldehyde & Ketones as Alkylating Agents	7-9
1.3. REDUCTIVE FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATION	9-10
1.3.1. (a) Reductive Friedel-Crafts alkylation of aldehyde and ketones	10
1.4. SILYLIUM IONS	10
1.4.1. (a) Background of Silylium ions	10-12
1.4.2. (b) Silylium ions in Lewis acid catalysis	13
1.5. APPLICATION OF SILYLIUM IONS IN CATALYSIS	13
1.5.1. (a) Hydrosilylation of carbonyl	13-14
1.5.2. (b) Hydrosilylation of imines	15
1.5.3. (c) Hydrosilylation of styrene	15
1.5.4. (d) Hydrosilylation of arenes and heteroarenes	15-16
1.6. CONCLUSION	16
1.7. REFERENCES	16-21

Chapter	2	Lambert Salt-Initiated Development of Friedel-Craft Reaction to Access Distinct Derivatives of Oxindoles	22
	2.1.	INTRODUCTION	23-24
	2.2.	RESULTS AND DISCUSSION	24
	2.2.1.	<i>In situ</i> generation of Lambert salt	24-25
	2.2.2.	Optimization of the reaction conditions	25-26
	2.2.3.	Substrate scope evaluation	26-30
	2.2.4.	Control experiments	30-31
	2.2.5.	Proposed reaction mechanism	31-32
	2.2.6.	Gram-scale reaction and synthetic utility	32-33
	2.3.	CONCLUSION	33
	2.4.	EXPERIMENTAL SECTION	33
	2.4.1	General procedure for the synthesis of symmetrical 3,3-diaryl oxindoles (A)	33
	2.4.2	General procedure for synthesis of 3-hydroxy-3-aryl-oxindoles (B)	41-42
	2.4.3	General procedure for synthesis of unsymmetrical 3,3-diaryl oxindoles (C)	43-44
	2.4.4	General procedure for synthesis of α -aryl oxindoles (D)	47
	2.5.	ANALYTICAL DATA OF SYNTHESIZED MOLECULES	34-49
	2.6.	COPIES OF SPECTRAL DATA	49-56
	2.7.	REFERENCES	57-59
Chapter	3	Silyl Cation-Initiated, Brønsted Acid-Catalyzed Strategy towards Unsymmetrical 3, 3-disubstituted 2-Oxindoles and Azonazine Cores	60
	3.1.	INTRODUCTION	61-63
	3.2.	RESULTS AND DISCUSSION	63
	3.2.1.	Optimization of the reaction conditions	63-64
	3.2.2.	Substrate scope evaluation	64-67
	3.2.3.	Control experiments	67-68
	3.2.4.	Proposed reaction mechanism	69

	3.2.5. Product derivatizations	69-71
	3.2.6. Scale-up reaction	71
	3.3. CONCLUSION	71
	3.4. EXPERIMENTAL SECTION	72
	3.4.1 General procedure for cyclization of α -ketoamides with arenes and thiols (A)	72
	3.4.2. General procedure for the synthesis of Azonazine (B)	86-87
	3.5. ANALYTICAL DATA OF SYNTHESIZED MOLECULES	72-88
	3.6. X-RAY DATA OF 12a	88-90
	3.7. COPIES OF SPECTRAL	90-99
	3.8. REFERENCES	100
Chapter	4 HFIP Assisted a Rapid Approach Towards Reductive C–S, C–N, and C–X Coupling of Carbonyl Compounds: A Combined Computational and Experimental Mechanistic Study	101
	4.1. INTRODUCTION	102-103
	4.2. RESULTS AND DISCUSSION	103
	4.2.1. Optimization of the reaction conditions	103-105
	4.2.2. Substrate scope evaluation	105-108
	4.2.3. Control experiments	108-109
	4.2.4. Proposed reaction mechanism	109-111
	4.2.5. Gram-scale reaction and synthetic utility	111-112
	4.3. CONCLUSION	112
	4.4. EXPERIMENTAL SECTION	113
	4.4.1 General Procedure for Reductive C–S and C–N Coupling of Carbonyl Groups with Thiols and Anilines (A)	113
	4.4.2 General Procedure for halogenation of carbonyl groups with HCl & KI (B)	113
	4.5. CHARACTERIZATION DATA OF SYNTHESIZED PRODUCTS	113-129
	4.6. COMPUTATIONAL DETAILS	129-138
	4.7. COPIES OF SPECTRAL DATA	138-148

	4.8.	REFERENCES	149-150
Chapter	5	One-pot Synthesis of 1,1-Unsymmetrical Di-aryl Alkanes and α -Aryl Oxindoles via Reductive Friedel–Crafts Alkylation of Arenes	151
	5.1.	INTRODUCTION	152-153
	5.2.	RESULTS AND DISCUSSION	153
	5.2.1.	Optimization of the reaction conditions	153-154
	5.2.2.	Substrate scope evaluation	154-157
	5.2.3.	Control experiments	157-158
	5.2.4.	Proposed reaction mechanism	158-159
	5.2.5.	Gram-scale reaction and synthetic utility	159-160
	5.3.	CONCLUSION	160
	5.4.	GENERAL PROCEDURE	161
	5.4.1	General Procedure for Alkylation of Arenes with aldehydes and ketones (A)	161
	5.4.2	General Procedure for Alkylation of Arenes with Isatin (B)	161
	5.5.	CHARACTERIZATION DATA OF SYNTHESIZED PRODUCTS	161-174
	5.6.	COPIES OF ^1H NMR AND ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR SPECTRA OF PRODUCTS	174-182
	5.7.	REFERENCES	183-184
Chapter	6	Silylium Ion-Catalyzed α -Arylation of Carboxylic Acids, Amides, and Esters: Efficient Synthesis of Anesthetic and Anti-inflammatory Drugs	185
	6.1.	INTRODUCTION	186-188
	6.2.	RESULTS AND DISCUSSION	188
	6.2.1.	Optimization of the reaction conditions	188-189
	6.2.2.	Substrate scope evaluation	189-192
	6.2.3.	Scale-up reaction	192-192
	6.2.4.	Synthetic transformations	192-193
	6.2.5.	Synthesis of drug molecules	193-195
	6.2.6.	Control experiments	195
	6.2.7.	Plausible reaction mechanism	196

	6.2.8. α -Arylation of α -ketoamide	196-197
	6.3. CONCLUSION	197
	6.4. EXPERIMENTAL SECTION	197
	6.4.1 General procedure for the preparation of α -oxocarboxylic acids (1a–1o)	197-198
	6.4.2 General procedure for the preparation of 1p and α -ketoamide (1q–1x)	198
	6.4.3 General procedure for the synthesis of 3,5-dimethoxy-1,1'-biphenyl and 1-isobutyl-3,5-dimethoxybenzene	198-199
	6.5. GENERAL PROCEDURE	199
	6.5.1 General procedure of α -arylation of α -ketoacid (A)	199-200
	6.5.2. General procedure of α -arylation of α -ketoacid and α -ketoamide (B)	200
	6.6. CHARACTERIZATION DATA OF PRODUCTS	200-217
	6.7. COPIES OF ^1H NMR AND $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR SPECTRA AND DATA	217-228
	6.8. REFERENCES	229-230
Chapter	7 Silane-mediated, Facile and Selective C(sp²)–H and N–H Methylation using Formaldehyde	231
	7.1. INTRODUCTION	232-233
	7.2. RESULTS AND DISCUSSION	233
	7.2.1. Optimization of the reaction conditions	233-234
	7.2.2. Substrate scope evaluation of methylation of arenes	235-236
	7.2.3. Optimization of the reaction conditions for <i>N</i> -methylation	236-237
	7.2.4. Substrate scope evaluation of <i>N</i> -methylation	237-238
	7.2.5. Substrate scope evaluation of alkylation	238-239
	7.2.6. Control experiments	239-240
	7.2.7. Propose reaction mechanism	240-241
	7.2.8. Synthesis of drugs	241-242
	7.3. CONCLUSION	242
	7.4. EXPERIMENTAL SECTION	242

	7.4.1	General experimental procedure for the methylation and alkylation of arenes (GP1)	242
	7.4.2	General experimental procedure for the methylation and alkylation of amines (GP2)	243
	7.5.	CHARACTERIZATION DATA OF SYNTHESIZED PRODUCTS	243-257
	7.6.	COPIES OF ^1H AND ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR SPECTRA	257-266
	7.7.	REFERENCES	267-268
Chapter	8	Gives the overall conclusions of the entire work carried out in the present study and future outline	269-272

List of Abbreviations Used

<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>t</i> Bu	Isopropyl
FC	Friedel-Crafts
RFC	Reductive Friedel-Crafts
TEOS	Tetraethyl orthosilicate
MPTES	3-Mercaptopropyltriethoxysilane
TMB	1,3,5-Trimethoxy benzene
2,6-DMP	2,6-Dimethylphenol
Me	Methyl
Et	Ethyl
Ph	Phenyl
MP	Melting point
RT	Room Temperature
h	Hour(s)
min	Minutes
Ar	Aromatic ring
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolet Spectroscopy
TLC	Thin Layer Chromatography
HFIP	Hexafluoroisopropanol
EtOAc	Ethylacetate

NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
BHT	Butylated hydroxytoluene
TEMPO	(2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidin-1-yl)-oxyl
TMEDA	Tetramethylethylenediamine
DG	Directing group
PG	Protecting group
DMSO	Dimethyl sulfoxide
SCXRD	Single crystal X-ray diffraction
DCM	Dichloromethane
DMF	<i>N, N</i> -dimethyl formamide
Aq.	Aqueous
TON	Turn Over Number
DCE	1, 2-dichloroethane
DDQ	2, 3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
TBHP	tert-Butyl hydroperoxide
GC-MS	Gas Chromatography Mass Spectrometry
TRAMs	Triarylmethanes
DAMs	Diarylmethanes
DCC	Di-cyclohexyl carbodiimide