

**BRØNSTED ACID-CATALYZED REGIOSELECTIVE
SYNTHETIC STRATEGIES FOR THE CONSTRUCTION
OF DIVERSE C–C AND C–N BONDS AND THEIR
APPLICATION IN ACTIVE-PHARMACOPHORES**

NAVEEN



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

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

**BRØNSTED ACID-CATALYZED REGIOSELECTIVE
SYNTHETIC STRATEGIES FOR THE CONSTRUCTION
OF DIVERSE C–C AND C–N BONDS AND THEIR
APPLICATION IN ACTIVE-PHARMACOPHORES**

by

NAVEEN

(Entry No. 2019CYZ8130)

Submitted

In fulfilment of the requirements 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 “*Brønsted Acid-Catalyzed Regioselective Synthetic Strategies for the Construction of Diverse C–C and C–N Bonds and their Application in Active-pharmacophores*” being submitted by Mr. **Naveen** 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. **Naveen** has worked under my supervision and guidance. He 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 other 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

I would like to take this opportunity to acknowledge some very special people who are integral parts of my journey this far.

First and foremost, I want to express my deepest gratitude to my supervisor **Prof. Chinmoy K. Hazra**, for his inspiring guidance, insightful advice, and constant encouragement throughout the present investigations. His extensive expertise in organometallics and main group chemistry has been invaluable in the completion of this work. I am thankful to him for being supportive in the tough times during my Ph.D. journey and believing in me to accomplish my work. It was indeed an incredible journey as a Ph.D. student, with the ups and downs of organic synthesis. It has been a great privilege and honor to be associated with him.

I would like to extend my gratitude Mrs. Anwesha Ghosh for making us feel like family with her delicious food. Her homemade treats, especially during the Christmas parties every year, made IIT Delhi feel like home.

I wish to express my gratitude to Prof. Siddharth Pandey, Head of the Department of Chemistry, as well as former department heads, Prof. Anil J. Elias, Prof. N. D. Kurur, and Prof. Ashok K. Ganguly, for providing essential research facilities. I also extend my thanks to my Student Research Committee (SRC) members, Prof. N. G. Ramesh, Prof. Shivajirao L Gholap, and Prof. Neetu Singh, for spending their valuable time and offering useful suggestions during the half-yearly assessment of my thesis work. My sincere thanks go to all the faculty members of the department for their unwavering support whenever needed.

I would like to acknowledge all the teachers who have taught me since childhood, with special thanks to Dr. Indranil Chatterjee, for their direct or indirect support and motivation which have guided me to reach this far.

I would also like to thank Mr Aalok, Mr. Manoj, Ms. Poornima, Mr. Ankush, Mr. Kuily, and Ms. Shubhra for their assistance in recording NMR, HRMS, and IR spectra. Also, I want to thank Mr. Virender Sharma, in charge of the central glass blowing, for helping me out when I needed it. I want to thank everyone in the department who has helped me in different ways and made it possible for me to finish my job.

I am at a loss for words to express my gratitude to the postdoctoral seniors— Dr. Neha Taneja, Dr. Nagaraju, Dr. Sankalan, and Dr. Sharda for their steady support and advice whenever needed. I also wish to thank my fellow lab mates, Jabir, Aparna, Rina, Pragya, Sanjay, Rahul, Sikandar, Riya, Rima, and Khyati, for maintaining a healthy environment and valuable discussions in the lab, which helped me in learning and understanding various aspects of research. My heartfelt thanks go to the project students—Smritikana, Harshit, Divleen, Ruchika, Urvashi and Mahak for their affection, assistance, and support in the lab. I am deeply grateful to all of them.

I extend my thanks to Vishal, Shruti, Abhishek, Rohit, Hemant, and all my colleagues for contributing to a positive work environment and for their assistance and engaging conversations.

I extend my gratitude to all my Ph.D. friends with whom I shared memorable moments at IIT Delhi. I would also like to acknowledge my friends from school, B.Sc. and M.Sc., for their moral support and motivation, which have driven me to give my best.

I am extremely grateful to my parents, Mr. Mahabir Singh and Mrs. Saroj Devi, my grandfather, Mr. Somdev Yadav, Didi, uncle, aunt, Rahul, Vivek and Deepu for their eternal blessing,

unconditional love, unwavering support, and encouragement for accomplishing my dream. Their encouragement and sacrifices have been the cornerstone of my success, and I am forever indebted to them. I am also thankful to my school friends Dheeraj and Ritesh for their care, love and affection throughout my educational journey.

I acknowledge the Council of Scientific & Industrial Research (CSIR) Government of India for awarding me both junior and senior research fellowships. Additionally, I extend my thanks to DST, CSIR, and IIT Delhi for their financial support towards my research endeavours.

Naveen

Abstract

The thesis entitled "**Brønsted Acid-Catalyzed Regioselective Synthetic Strategies for the Construction of Diverse C–C and C–N Bonds and their Application in Active-pharmacophores**" is a comprehensive exploration into the development of innovative synthetic pathways for the construction of diverse C–C and C–N bond forming reactions under transition-metal-free condition.

Chapter 1: Introduction

To pursue the above thought process, Chapter 1 of the introduction provides a comprehensive literature review and thorough examination of previous reports on C–C and C–N bond-forming reactions. Due to the presence of C–C and C–N bond-containing molecules in several natural products and pharmaceutical molecules, the construction of these bonds has drawn notable attention from synthetic chemists. This chapter features a) the importance of C–C and C–N bond formation, b) transition metal-catalyzed C–C and C–N bond formation reactions, c) transition metal-free C–C and C–N bond formation reactions, d) use of alcohols as electrophiles in substitution reactions, e) applications of alcohol in dehydrative coupling reaction using Brønsted acid as a catalyst, f) the chemistry of quinone imine ketal, and finally g) the illustration of various C–C/C–N bond forming approaches using quinone imine ketal.

Chapter 2: Rapid Access to Arylated and Allylated Cyclopropanes via Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Coupling of Cyclopropylcarbinols

In this Chapter, we explored a highly regioselective approach for synthesizing cyclopropyl derivatives using Brookhart acid-catalyzed dehydrative coupling with substituted cyclopropylcarbinols. This method circumvents rearrangement issues commonly associated with such reactions. The reactions proceed promptly at 25 °C with only 2.0 mol% catalyst loading and produce the cyclopropyl derivatives in excellent yields. One of its remarkable features is its wide tolerance for diverse cyclopropylcarbinols, demonstrating effectiveness even with aliphatic cyclopropyl carbinols. Notably, the absence of elimination products in these cases underscores the protocol's versatility and applicability across various substrate types. Further, the Hammett correlation suggested the formation of cyclopropylcarbinyl cation followed by a coupling reaction. A highly effective gram-scale reaction has also been demonstrated with a high turnover number.

Chapter 3: Brookhart's Acid-Catalyzed Switchable Regioselective *N*-Alkylation of Arylamines/Heterocyclic Amines with Cyclopropylcarbinols by Temperature Regulation

In this Chapter, we have represented a Brookhart's acid-catalyzed temperature switchable regioselective divergent approach for *N*-alkylation of arylamines and heterocyclic amines by utilizing cyclopropylcarbinols. The reaction offers *N*-alkylated cyclopropyl derivatives and homoallyl amines by employing 2.5 mol% catalyst loading at different temperatures in excellent regioselectivity and yields. This method has been shown to be relevant with a wide range of cyclopropylcarbinols, including aliphatic ones. Several control experiments and spectroscopic studies have been performed to gain insight into the reaction mechanism. Further, the synthetic utility of the protocol has also been described.

Chapter 4: HFIP-Assisted Catalytic Deoxygenative Transformation of Ketoacids/Esters for the Synthesis of Coumarin, Benzofuranone, and Dihydrobenzo[*b*]oxepin-2(3*H*)-one Derivatives

In this chapter, we disclosed a metal-free reductive deoxygenative transformation of ketoacid/esters for the divergent synthesis of different-sized lactones, which are of significant interest in pharmaceuticals and natural products. Owing to the simple reaction conditions and setup, this protocol features broad substrate generality, facile scalability, and remarkable functional group tolerance, including late-stage functionalization of pharmaceutical compounds and natural products. The control experiments and detailed NMR study provide insight into the reaction mechanism and the key role of hexafluoroisopropanol (HFIP) as a unique solvent.

Chapter 5: Synthesis of Tetralones and Indanones Derivatives *via* Cascade Reductive Friedel–Crafts Alkylation/Cyclization of Keto Acids/Esters

In this chapter, we present a streamlined methodology for the synthesis of tetralone and indanone derivatives through a cascade reductive Friedel–Crafts cyclization of keto acids and esters under mild conditions. This approach leverages silane-mediated reductive Friedel–Crafts arylation followed by intramolecular cyclization under acidic conditions. The protocol is characterized by its mild reaction conditions, excellent functional group tolerance, and the ability to produce a diverse array of five- and six-membered annulated products with moderate to good yields. Comprehensive mechanistic studies were conducted to elucidate the underlying reaction mechanism, providing deeper insights into the reaction pathway and its potential applications in the synthesis of complex organic molecules.

Chapter 6: Practical Access to *meta*-Substituted Anilines by Amination of Quinone Imine Ketals Derived from Anisidines: Efficient Synthesis of Anti-Psychotic Drugs

In this last chapter, a transition-metal-free Brønsted acid-catalyzed reaction that selectively performs meta-amination of anisidines with aliphatic-, heterocyclic- and aromatic amines in a one-pot procedure was performed. In addition to dramatically simplifying the synthesis of meta-substituted anilines, our approach has the advantage of scalability and remarkable functional group tolerance, including late-stage functionalization of pharmaceutical compounds and natural products. The control experiments and detailed computational analysis provide insight into the reaction mechanism and the origin of meta-selectivity. The protocol extended to the synthesis of challenging tri-aminated arenes and successfully applied for the efficient synthesis of 5-HT₆ receptor antagonists, the anti-psychotic drugs viz. SB-214111, SB-258510, and specifically, anti-schizophrenic drug SB-271046.

Chapter 7: Chapter 7 gives the overall conclusions of the entire work carried out in the present study and future outline.

सारांश

"विविध C-C और C-N बॉन्ड के निर्माण के लिए ब्रॉस्टेड एसिड-उत्प्रेरित रीजियोसेलेक्टिव सिंथेटिक रणनीतियाँ और सक्रिय-फार्माकोफोर में उनका अनुप्रयोग" शीर्षक वाली थीसिस, संक्रमण-धातु-मुक्त स्थिति के तहत विविध C-C और C-N बॉन्ड बनाने वाली प्रतिक्रियाओं के निर्माण के लिए अभिनव सिंथेटिक मार्गों के विकास में एक व्यापक अन्वेषण है।

अध्याय 1: परिचय

उपर्युक्त विचार प्रक्रिया को आगे बढ़ाने के लिए, परिचय का अध्याय 1 एक व्यापक साहित्य समीक्षा और C-C और C-N बॉन्ड बनाने वाली प्रतिक्रियाओं पर पिछली रिपोर्टों की गहन जाँच प्रदान करता है। कई प्राकृतिक उत्पादों और दवा अणुओं में C-C और C-N बॉन्ड युक्त अणुओं की उपस्थिति के कारण, इन बॉन्ड के निर्माण ने सिंथेटिक रसायनज्ञों का उल्लेखनीय ध्यान आकर्षित किया है। इस अध्याय में निम्नलिखित शामिल हैं: क) C-C और C-N बंध निर्माण का महत्व, ख) संक्रमण धातु-उत्प्रेरित C-C और C-N बंध निर्माण अभिक्रियाएँ, ग) संक्रमण धातु-मुक्त C-C और C-N बंध निर्माण अभिक्रियाएँ, घ) प्रतिस्थापन अभिक्रियाओं में इलेक्ट्रोफाइल के रूप में अल्कोहल का उपयोग, ङ) उत्प्रेरक के रूप में ब्रॉस्टेड एसिड का उपयोग करके निर्जलीकरण युग्मन अभिक्रिया में अल्कोहल का अनुप्रयोग, च) किनोन इमिन केटल का रसायन विज्ञान, और अंत में छ) किनोन इमिन केटल का उपयोग करके विभिन्न सी-सी/सी-एन बंध निर्माण दृष्टिकोणों का चित्रण।

अध्याय 2: साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनोल्स के ब्रॉस्टेड एसिड-उत्प्रेरित निर्जलीकरण युग्मन के माध्यम से एरिलेटेड और एलीलेटेड साइक्लोप्रोपेन तक त्वरित पहुँच

इस अध्याय में, हमने प्रतिस्थापित साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनोल्स के साथ ब्रुकहार्ट एसिड-उत्प्रेरित निर्जलीकरण युग्मन का उपयोग करके साइक्लोप्रोपाइल व्युत्पन्नों के संश्लेषण के लिए एक अत्यधिक क्षेत्रीय चयनात्मक दृष्टिकोण की खोज की। यह विधि ऐसी प्रतिक्रियाओं से जुड़े पुनर्व्यवस्था मुद्दों को दरकिनार करती है। प्रतिक्रियाएं 25 डिग्री सेल्सियस पर केवल 2.0 मोल% उत्प्रेरक लोडिंग के साथ तुरंत आगे बढ़ती हैं और उत्कृष्ट उपज में साइक्लोप्रोपाइल व्युत्पन्न उत्पन्न करती हैं। इसकी उल्लेखनीय विशेषताओं में से एक विविध साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनोल के लिए इसकी व्यापक सहनशीलता है, जो एलिफैटिक साइक्लोप्रोपाइल कार्बिनोल के साथ भी प्रभावशीलता प्रदर्शित करती है। विशेष रूप से, इन मामलों में उन्मूलन उत्पादों की अनुपस्थिति प्रोटोकॉल की बहुमुखी प्रतिभा और विभिन्न सबस्ट्रेट प्रकारों में प्रयोज्यता को रेखांकित करती है। इसके अलावा, हैमेट सहसंबंध ने एक युग्मन प्रतिक्रिया के बाद साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनिल धनायन के गठन का सुझाव दिया। एक उच्च टर्नओवर संख्या के साथ एक अत्यंत प्रभावी ग्राम-स्केल प्रतिक्रिया भी प्रदर्शित की गई है।

अध्याय 3: तापमान विनियमन द्वारा साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनोल के साथ एरिलामाइन/हेट्रोसाइक्लिक एमाइन का ब्रुकहार्ट का एसिड-उत्प्रेरित स्विचेबल रेजियोसेलेक्टिव एन-एल्किलेशन

इस अध्याय में, हमने साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनोल का उपयोग करके एरिलामाइन और हेट्रोसाइक्लिक एमाइन के एन-एल्किलेशन के लिए ब्रुकहार्ट के एसिड उत्प्रेरित तापमान स्विचेबल रेजियोसेलेक्टिव डाइवर्जेंट दृष्टिकोण का प्रतिनिधित्व किया है। यह प्रतिक्रिया उत्कृष्ट रेजियोसेलेक्टिविटी और पैदावार में विभिन्न तापमानों पर 2.5 मोल% उत्प्रेरक लोडिंग का उपयोग करके एन-एल्किलेटेड साइक्लोप्रोपाइल डेरिवेटिव और होमोएलिल एमाइन प्रदान करती है। यह विधि साइक्लोप्रोपाइलकार्बिनोल की एक विस्तृत श्रृंखला

के साथ प्रासंगिक साबित हुई है, जिसमें एलिफैटिक भी शामिल हैं। प्रतिक्रिया तंत्र में अंतर्दृष्टि प्राप्त करने के लिए कई नियंत्रण प्रयोग और स्पेक्ट्रोस्कोपिक अध्ययन किए गए हैं। इसके अलावा, प्रोटोकॉल की सिंथेटिक उपयोगिता का भी वर्णन किया गया है।

अध्याय 4: कूमारिन, बेंज़ोफ़्यूरानोन और डायहाइड्रोबेंज़ो [बी] ऑक्सिपिन-2 (3 एच) -वन डेरिवेटिव के संश्लेषण के लिए कीटोएसिड/एस्टर का एचएफआईपी-सहायता प्राप्त उत्प्रेरक डीऑक्सीजेनेटिव परिवर्तन

इस अध्याय में, हमने विभिन्न आकार के लैक्टोन के डायवर्जेंट संश्लेषण के लिए कीटोएसिड/एस्टर के धातु-मुक्त रिडक्टिव डीऑक्सीजेनेटिव परिवर्तन का खुलासा किया है, जो फार्मास्यूटिकल्स और प्राकृतिक उत्पादों में महत्वपूर्ण रुचि रखते हैं। सरल प्रतिक्रिया स्थितियों और सेटअप के कारण, इस प्रोटोकॉल में व्यापक सबस्ट्रेट सामान्यता, सुगम मापनीयता और उल्लेखनीय कार्यात्मक समूह सहिष्णुता है, जिसमें फार्मास्यूटिकल यौगिकों और प्राकृतिक उत्पादों का देर-चरण कार्यात्मककरण शामिल है। नियंत्रण प्रयोग और विस्तृत एनएमआर अध्ययन प्रतिक्रिया तंत्र और एक अद्वितीय विलायक के रूप में हेक्साफ्लोरोइसोप्रोपेनॉल (एचएफआईपी) की महत्वपूर्ण भूमिका के बारे में जानकारी प्रदान करते हैं।

अध्याय 5: कीटो एसिड/एस्टर के कैस्केड रिडक्टिव फ्राइडल-क्राफ्ट्स एल्केलाइज़ेशन/साइक्लाइज़ेशन के माध्यम से टेट्रालोन और इंडेनोन डेरिवेटिव का संश्लेषण

इस अध्याय में, हम हल्के परिस्थितियों में कीटो एसिड और एस्टर के कैस्केड रिडक्टिव फ्राइडल-क्राफ्ट्स साइक्लाइज़ेशन के माध्यम से टेट्रालोन और इंडेनोन डेरिवेटिव के संश्लेषण के लिए एक सुव्यवस्थित कार्यप्रणाली प्रस्तुत करते हैं। यह दृष्टिकोण अम्लीय परिस्थितियों में सिलेन-मध्यस्थ रिडक्टिव फ्राइडल-क्राफ्ट्स एरिलेशन के बाद इंट्रामोलिकुलर साइक्लाइज़ेशन का लाभ उठाता है। प्रोटोकॉल की विशेषता इसकी हल्की प्रतिक्रिया स्थितियों, उत्कृष्ट कार्यात्मक समूह सहिष्णुता और मध्यम से अच्छी पैदावार के साथ पाँच- और छह-सदस्यीय कुंडलाकार उत्पादों की एक विविध सरणी का उत्पादन करने की क्षमता है। अंतर्निहित प्रतिक्रिया तंत्र को स्पष्ट करने के लिए व्यापक यांत्रिक अध्ययन किए गए, जो प्रतिक्रिया मार्ग और जटिल कार्बनिक अणुओं के संश्लेषण में इसके संभावित अनुप्रयोगों में गहरी अंतर्दृष्टि प्रदान करते हैं।

अध्याय 6: एनिसिडीन से व्युत्पन्न क्विनोन इमाइन केटल्स के एमिनेशन द्वारा मेटा-प्रतिस्थापित एनिलिनीस तक व्यावहारिक पहुंच: एंटी-साइकोटिक दवाओं का कुशल संश्लेषण

इस अंतिम अध्याय में, एक संक्रमण-धातु मुक्त ब्रॉस्टेड एसिड-उत्प्रेरित प्रतिक्रिया जो एक-पॉट प्रक्रिया में एलिफैटिक-, हेट्रोसाइक्लिक- और एरोमैटिक एमाइन के साथ एनिसिडीन का चुनिंदा रूप से मेटा-एमिनेशन करती है, का प्रदर्शन किया गया। मेटा-प्रतिस्थापित एनिलिनीस के संश्लेषण को नाटकीय रूप से सरल बनाने के अलावा, हमारे दृष्टिकोण में स्केलेबिलिटी और उल्लेखनीय कार्यात्मक समूह सहिष्णुता का लाभ है, जिसमें फार्मास्यूटिकल यौगिकों और प्राकृतिक उत्पादों का देर-चरण कार्यात्मककरण शामिल है। नियंत्रण प्रयोग और विस्तृत कम्प्यूटेशनल विश्लेषण प्रतिक्रिया तंत्र और मेटा-चयनात्मकता की उत्पत्ति के बारे में अंतर्दृष्टि प्रदान करते हैं एसबी-214111, एसबी-258510, और विशेष रूप से, एंटी-सिज़ोफ्रेनिक दवा एसबी-271046।

अध्याय 7: वर्तमान अध्ययन में किए गए संपूर्ण कार्य के समग्र निष्कर्ष और भविष्य की रूपरेखा देता है।

Table of Contents

	Page No.
Certificate	I
Acknowledgements	II
Abstract	V
Table of Contents	X
Abbreviations	XIII
Chapter 1: Introduction	
1. Introduction	1
1.1. C–C and C–N bond formation	1
1.2. Methodologies for C–C and C–N bond formation	2
1.2.1. Transition metal-catalyzed C–C and C–N bond formation reactions	2
1.2.2. Limitations of Transition Metal-Catalyzed Reactions	5
1.3. Transition Metal-free C–C and C–N bond formation reactions	5
1.4. Motivation, Objectives, and Scope	7
1.4.1. Alcohols as Electrophiles in Substitution Reactions	7
1.4.1.1. Modern Strategies for Catalytic Nucleophilic Substitutions Employing Alcohols	8
1.4.1.2. Brønsted/Lewis Acid Catalysis	9
1.4.1.3. Transition Metal Catalysis via H ₂ Borrowing	9
1.4.1.4. Transition Metal Catalysis via π -Complexes	10
1.4.1.5. Redox-neutral Lewis Base Catalysis	10
1.4.1.6. Brønsted Acid Catalyzed Dehydrative Substitution Reactions of Alcohols for the Formation of C–C and C–N Bonds	11
1.4.2. Quinone Imine Ketal as an Electrophile for the Formation of C–C and C–N Bond	16
1.4.2.1. Brønsted Acid Catalyzed C–C and C–N Bond Formation using Quinone Imine Ketal	18
1.5. Conclusion	21
1.6. References	22
Chapter 2: Rapid Access to Arylated and Allylated Cyclopropanes via Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Coupling of Cyclopropylcarbinols.	
2. Abstract	26
2.1. Introduction	26
2.1.1. Brookhart's acid	28
2.2. Result and Discussions	29
2.2.1. Optimization of the Reaction Condition	29
2.2.2. Substrate Scope Evaluation	31

2.2.3. Control Experiment and Hammett Analysis	34
2.2.4. Proposed Mechanism and Effect of Counterion	36
2.2.5. Gram-scale Reaction and Product Derivatizations	38
2.3. Conclusion	39
2.4. Experimental Section	39
2.5. Copies of ^1H , $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ and ^{19}F -NMR Spectra of Products	56
2.6. References	70
 Chapter 3: Brookhart's Acid-Catalyzed Switchable Regioselective <i>N</i>-Alkylation of Arylamines/Heterocyclic Amines with Cyclopropylcarbinols by Temperature Regulation.	
3. Abstract	73
3.1. Introduction	73
3.1.1. Literature Reports on Inter- and intramolecular <i>N</i> -alkylation with cyclopropylcarbinyl carbocation	74
3.2. Result and Discussions	76
3.2.1. Optimization of the Reaction Conditions	76
3.2.2 Substrate Scope Evaluation	77
3.2.3. Control Experiment and in situ IR Monitoring	81
3.2.4. Proposed Mechanism	83
3.2.5 Gram-scale Reaction and Product Derivatizations	84
3.3. Conclusion	85
3.4. Experimental Section	94
3.5. Copies of ^1H , ^{13}C and ^{19}F -NMR Spectra of Products	110
3.6. References	126
 Chapter 4: HFIP-Assisted Catalytic Deoxygenative Transformation of Ketoacids/Esters for the Synthesis of Coumarin, Benzofuranone, and Dihydrobenzo[<i>b</i>]oxepin-2(3<i>H</i>)-one Derivatives.	
4. Abstract	129
4.1. Introduction	129
4.1.1. Literature Reports on the synthesis of coumarins, benzofuranones benzo[<i>b</i>]oxepin-2(3 <i>H</i>) one derivatives	130
4.2. Result and Discussions	135
4.2.1. Optimization of the Reaction Conditions	135
4.2.2 Substrate Scope Evaluation	136
4.2.3 Gram-scale Reaction and Product Derivatizations	139
4.2.4 Control Experiment and NMR Study	140
4.2.5. Proposed Mechanism	141
4.3. Conclusion	142
4.4. Experimental Section	143
4.5. Copies of ^1H , ^{13}C and ^{19}F -NMR Spectra of Products	161
4.6. References	169

Chapter 5: Synthesis of Tetralones and Indanones Derivatives *via* Cascade Reductive Friedel–Crafts Alkylation/Cyclization of Keto Acids/Esters.

5. Abstract	172
5.1. Introduction	172
5.1.1. Literature Reports on the synthesis of tetralones and indanones	173
5.2. Result and Discussions	176
5.2.1. Optimization of the Reaction Conditions	176
5.2.2 Substrate Scope Evaluation	177
5.2.3 Gram-scale Reaction and Product Derivatizations	179
5.2.4 Control Experiment and NMR Study	180
5.2.5. Proposed Mechanism	181
5.3. Conclusion	182
5.4. Experimental Section	182
5.5. ^1H and ^{13}C NMR study	193
5.6. Copies of ^1H , ^{13}C and ^{19}F -NMR Spectra of Products	196
5.7. References	202

Chapter 6: Practical Access to *meta*-Substituted Anilines by Amination of Quinone Imine Ketals Derived from Anisidines: Efficient Synthesis of Anti-Psychotic Drugs.

6. Abstract	204
6.1. Introduction	204
6.1.1. Literature Reports on meta-C–H amination	205
6.2. Result and Discussions	207
6.2.1. Optimization of the Reaction Conditions	207
6.2.2 Substrate Scope Evaluation	208
6.2.3 Gram-scale Reaction and Product Derivatizations	213
6.2.4 Control Experiments, Proposed Mechanism, and DFT Calculation	215
6.3. Conclusion	218
6.4. Experimental Section	219
6.5. Copies of ^1H , ^{13}C and ^{19}F -NMR Spectra of Products	249
6.6. References	263

Chapter 7: Overall Conclusion and Future Scope.

7.1. General Conclusions	266
7.1.1. Specific Conclusions	266
7.2. Overall Conclusion and Future Scope of the Research Work	268

General Experimental Information	271
---	-----

Curriculum vitae	273
-------------------------	-----

List of Abbreviations Used

<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>t</i> Bu	Tert-butyl
FC	Friedel-Crafts
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
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
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
GC-MS	Gas Chromatography Mass Spectrometry
Boc	tert-butyloxycarbonyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
dq	doublet of a quartet
dr	diastereomeric ratio
dt	doublet of a triplet
equiv	equivalents
Hz	Hertz
ppm	parts per million
t	triplet
td	triplet of a doublet
tert	tertiary
TFE	2,2,2 -trifluoroethanol
<i>p</i> TSA·H ₂ O	<i>para</i> -toluenesulfonic acid monohydrate
TMS	trimethylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
BzOH	Benzoic acid
TfOH	triflic acid
Cbz	benzyloxycarbonyl
PIDA	phenyliodine (III) diacetate