DEVELOPMENT OF TRANSITION METAL-FREE STRATEGIES TO FUNCTIONALIZE C–O/C–H BONDS FOR THE SYNTHESIS OF VALUE-ADDED COMPOUNDS

APARNA TYAGI

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

SEPTEMBER 2024

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

DEVELOPMENT OF TRANSITION METAL-FREE STRATEGIES TO FUNCTIONALIZE C–O/C–H BONDS FOR THE SYNTHESIS OF VALUE-ADDED COMPOUNDS

By

APARNA TYAGI

(Entry No. 2019CYZ8113)

Submitted

in fulfillment 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 Beloved Family
And Teachers

CERTIFICATE

This is to certify that the thesis entitled "***Development of Transition Metal-Free Strategies to Functionalize C–O/C–H bonds for the Synthesis of Value-Added Compounds***" being submitted by Ms. **Aparna Tyagi** 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 her. Ms. **Aparna Tyagi** 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

Acknowledgments

First and foremost, I would like to extend my deepest gratitude to my research supervisor, Prof. Chinmoy K. Hazra, for his unwavering encouragement, patience, and guidance. His extensive expertise in organometallics and main group chemistry has been invaluable in the completion of this work. I am profoundly grateful for his mentorship, which has significantly enriched my development as a student, chemist, and individual. Additionally, I appreciate his trust in me and the responsibilities of the laboratory. Prof. Hazra exemplifies the qualities of an ideal teacher, and I regard him as a model of excellence in education.

I would like to extend my gratitude to Mrs. Anwesha Ghosh, whose delightful dishes made us feel like family. Her culinary treats, particularly during the annual Christmas celebrations, created a warm and homely atmosphere at IIT Delhi.

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. V. Haidas, Prof. Sudipta Raha Roy, and Prof. Ankur Goswami, for their time, interest, suggestions, and valuable feedback. 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 Mrs. Vijayta Tyagi and Mr. Anshu Kumar Tyagi. They have consistently guided me both professionally and personally. Without their guidance, blessings, and support, I would not have reached my current position.

I would also like to thank Mr. Manoj, Ms. Poornima, Mr. Ankush, Mr. Kuily, and Ms. Shubhra for their assistance in recording NMR, HRMS, and IR spectra. Additionally, I am grateful

to Mr. Virender Sharma, in charge of the central glass blowing facility, for his timely help. My appreciation extends to all the department members who have supported me in various ways, enabling me to successfully complete my work.

I am at a loss for words to express my gratitude to the postdoctoral seniors—Dr. Nagaraju, Dr. Neha Taneja, Dr. Sankalan, and Dr. Sharda for their steady support and advice whenever needed. I also wish to thank my fellow lab mates, Rina, Naveen, Pragya, Sanjay, Rahul, Sikandar, Jabir, Riya, Rima, and Khyati, for fostering a spirit of camaraderie throughout my Ph.D. work. My heartfelt thanks go to the project students—Himanshu, Durba, and Pankaj, for their affection, assistance, and support both in and out of the lab. I am deeply grateful to all of them.

I am profoundly grateful to my friend Vishal Jyoti Roy for his persistent support and encouragement throughout my Ph.D. journey. His presence and friendship have been invaluable to me every step of the way.

I extend my thanks to Abhishek Nair, Rohit Kumar, Aakash Santra, Pushpendra Kumar, Shruti Rajput, Avijit Das, 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 profoundly grateful to my parents, Mr. Rishi Tyagi and Mrs. Babita Tyagi, for their Constant support and guidance throughout my entire career and Ph.D. journey. Their encouragement and sacrifices have been the cornerstone of my success, and I am forever indebted to them. I also want to acknowledge my family members—Priyanshu, Anjali, Etika, and Tanu, for their love and moral support.

I acknowledge the University Grants Commission (UGC), 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 endeavors.

Aparna Tyagi

ABSTRACT

The thesis entitled **"Development of Transition-Metal-Free Strategies for the Functionalization of C–O/C–H bonds towards the Synthesis of Value-Added Compounds"** is a comprehensive exploration into the development of innovative synthetic pathways *via* the C–O/C–H bonds towards the construction of C−C and C−N bonds and C–S, with a specific focus on the synthesis of pharmaceutical drug molecules. The initial three chapters of the thesis focused on utilizing the C−O bond functionalization of oxiranes with indoles in order to achieve C−C bond formation to synthesize bis(indolyl)alkanes and 3-alkyl indoles and C−N bond formation by coupling with anilines for *β*-amino alcohols. Moreover, carboxylic acids are also used for the deoxygenated amidation by coupling with sulfonyl hydrazides and amines. Subsequently, the thesis delves into the utilization of hydrazides as sulfone precursors for synthesizing *β*-keto sulfones *via* the C−S bond formation of methyl ketones. This unique approach is employed for the synthesis of *the anti-analgesic and anti-infectious* agents. The thesis also reveals the role of iodine catalysis in the synthesis of biaryl motifs by the coupling of quinone monoacetals derived from phenols and quinone imine ketals derived from arylamines with *β*-naphthols in one pot.

Chapter 1: Introduction: The study presented in this thesis focuses on tackling the ongoing issues of organic molecule synthesis in order to generate more cost-effective and environmentally friendly reactions. It also includes recent scientific breakthroughs in this field, an overview of the constraints that influenced our findings, and the potential relevance of overcoming present limitations. The primary purpose of the thesis research is to discover new catalytic synthetic methods for forming C–C, C–N, and C–S bonds. Furthermore, the study intends to go deeper into understanding the major discoveries in mechanistic investigations of C–O and C–H functionalization techniques. In this chapter, we reviewed the significance and application of epoxides. Epoxides are flexible synthetic intermediates that can be C–O functionalized. These very strained compounds can create carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds *via* ring-opening reactions. In this regard, a survey of the literature enabled us to find a few intriguing compounds with biological importance, including indoles and anilines.

The amide functional group is an important component of many synthetic materials,

biologically active compounds, and building blocks. The discovery of novel synthetic procedures for amide bond formation is critical to both organic synthesis and pharmaceutical production. This chapter demonstrates that, unlike biosynthetic processes, conventional synthetic methods from easily available carboxylic acids often require activating reagents or the synthesis of reactive intermediates, such as esters, anhydrides, or acyl chlorides, for subsequent amine addition.

The thesis also aims to investigate alternate gentler techniques for functionalizing the C–H bond in order to install sulfonyl groups on methyl ketones using readily available radical precursors, namely sulfonyl hydrazides. C−H functionalization differs significantly from conventional organic synthesis methods. In recent years, C–H functionalization has become a promising technique for synthesizing complex targets containing diverse carbon-heteroatom linkages. Carbon-sulfur (C−S) bonds are distinct from conventional carbon-heteroatom bonds because organosulfur compounds serve as structural scaffolds in various natural and medicinal products.

Another unique skeletal editing strategy was addressed for the synthesis of another useful biaryl structural motif seen in natural products and physiologically active molecules, and materials science has made aryl-aryl (Ar-Ar) bond formation a high priority for synthetic chemists.

Chapter 2: Catalyst-Switchable Divergent Synthesis of Bis(indolyl)alkanes and 3-Alkylated Indoles from Styrene Oxides. This study introduces a new and efficient method for synthesizing 3-alkyl indoles and bis(indolyl)alkanes from phenyl oxiranes and indoles using Brønsted acid as a catalyst. The technique achieves selectivity for two important indole derivatives by sending the same substrates down divergent reaction routes catalyzed by distinct acids. This approach is notable for its tolerance to a wide range of indoles and oxiranes. It also displayed outstanding scalability, with highly efficient gram-scale reactions indicating the potential for large-scale synthesis. Control experiments and in-situ IR measurements demonstrated that in the presence of Brookhart's acid, phenyl oxirane converts to phenylacetaldehyde as an intermediary. Based on these findings, a feasible mechanism is provided.

Chapter 3: Brønsted Acid-Catalysed Epoxide Ring-Opening Using Amine Nucleophiles: A facile access to *β*-amino alcohols: The importance of nitrogen-containing molecules in

both simple and complex heterocyclic systems is highlighted by their wide range of structures and prevalence. β-amino alcohols having C–N linkages are particularly valuable in natural product synthesis since they serve as precursors for many natural alkaloids, artificial amino acids, chiral auxiliaries, and medicines. As a result, we have created a gentle, effective, and non-metallic method for synthesizing β-amino alcohols. This reaction takes place at ambient temperature with a catalyst loading of only 0.5 mol% and produces β-amino alcohol derivatives with high yields. The procedure is suitable for a broad spectrum of styrene oxide and aniline derivatives. Significantly, a very efficient synthesis at a gram-scale is reported, achieving a high turnover number (TON = 842). A Hammett correlation analysis was undertaken to identify the step that controls the rate of the reaction. The calculations for green chemistry parameters showed exceptionally high values for atom economy, reaction mass efficiency, and carbon efficiency. Moreover, the β-amino alcohols obtained can be employed to produce a wide range of biologically active heterocyclic compounds.

Chapter 4: Direct Access to Hydrazides and Amides from Feedstock Carboxylic Acids *via* Acyloxyphosphonium ion: Incorporating an amine moiety into a carbonyl group is a complex synthetic endeavor, yet it is crucial for the development of numerous bioactive compounds. In this study, we introduce a simple and effective procedure for producing a wide range of amides by deoxygenating carboxylic acids and then subjecting them to amidation. This approach employs feedstock carboxylic acids as acyl surrogates and is compatible with aliphatic, heterocyclic, and aromatic amines, as well as sulfonyl hydrazides. This straightforward and cost-effective approach efficiently introduces structural variation. The procedure was effectively utilized for the production of highly effective medicinal compounds, such as the antibiotic isoniazide (with a yield of 80%), which is known for its effectiveness against tuberculosis. Additionally, a histone acetyltransferase (HAT) inhibitor, which plays a critical role in many epigenetic processes and histone acetylation, was also synthesized successfully. The use of NMR spectroscopy allowed for the identification of crucial chemical intermediates, such as bromophosphonium and acyloxyphosphonium ions. In addition, we have employed this procedure for the late-stage modification of medicines and highly successful drugs.

Chapter 5: I_2-Catalyzed/ Mediated C–S and C–I Bond Formation: Solvent- and Metal-free Approach for the Synthesis of β-Keto Sulfones and Branched Sulfones: Carbon-

sulfur (C–S) bond formation is essential in natural goods and pharmaceutical systems because of the abundance of organosulfur compounds. The utilization of SO_2 units to form sulfonylated fragments has garnered considerable interest in recent decades. *β*-Keto sulfones are widely used sulfonyl structures because of their versatile applications in the synthesis of several natural compounds, including alkaloids and quinolones. Additionally, they function as potent non-nucleoside inhibitors and find application in the treatment of hepatitis, bacterial infections, and fungal infections. In this study, we introduce a method that utilizes iodine as a catalyst to synthesize *β*-keto sulfones. The synthesis involves the reaction of sulfonyl hydrazides with easily accessible methyl ketones. This approach does not require the use of solvents or transition metals. The study also involves the production of *β*-keto thiosulfones and *α*-iodo-*β*-keto sulfones through the process of α-functionalization of *β*-keto sulfones. This is accomplished by utilizing iodine as a catalyst for the creation of C–S bonds in conditions without the presence of a solvent and for the formation of C–I bonds in conditions when water is present. The methodology is accessible, can be easily expanded, has a wide range of functional group compatibility, and allows for the synthesis of three functionalized organic scaffolds using a free radical coupling strategy.

Chapter 6: **Non-directed Dearomative *Ortho* C–H Functionalization for One-Pot Synthesis of Biaryl Scaffolds:** We developed a metal-free, non-directed, site-selective, one-pot approach for synthesizing aniline biaryls and unsymmetrical phenol biaryls using iodine-catalyzed couplings of QIKs/QMAs and *β*-naphthols. This novel technique enables the unconventional synthesis of *ortho*-substituted anilines and phenols, which are important in medicines and advanced materials but are normally difficult to synthesize. The approach produces extremely high *ortho* selectivity without the use of transition metals or external/internal templates. This Lewis acid-catalyzed direct C–C bond synthesis has a broad substrate scope, with conditions optimized to bypass traditional site-selectivity obstacles to create *ortho*-substituted phenols. Furthermore, the protocol enables late-stage functionalization. Control experiments offer support for the postulated mechanism and selectivity.

Chapter 7: Conclusion: Provides a comprehensive summary of the findings and future directions of the study conducted in this research.

सार

"मूल्य-वर्धित यौगिकों के संश्लेषण की दिशा में सी-ओ/सी-एच बांड के कार्यात्मककरण के लिए संक्रमण-धातु-मुक्त रणनीतियों का विकास" नामक थीसिस सी-ओ/के माध्यम से नवीन सिंथेटिक मार्गों के विकास में एक व्यापक अन्वेषण है। सी-एच बांड सी-सी और सी-एन बांड और सी-एस के निर्माण की ओर, फार्मास्युटिकल दवा अणुओं के संश्लेषण पर विशेष ध्यान देने के साथ। थीसिस के प्रारंभिक तीन अध्यायों ने बीआईएस (इंडोलिल) अल्केन्स और 3-अल्काइल इंडोल्स को संश्लेषित करने के लिए सी-सी बॉन्ड गठन को प्राप्त करने के लिए इंडोल्स के साथ ऑक्सिरेन के सी-ओ बॉन्ड फ़्रंक्शनलाइजेशन का उपयोग करने पर ध्यान केंद्रित किया और सी-एन बॉन्ड गठन को युग्मित करके प्राप्त किया। β-अमीनो अल्कोहल के लिए एनिलिन। इसके अलावा, कार्बोक्जिलिक एसिड का उपयोग सल्फोनील हाइड्राजाइड्स और एमाइन के साथ मिलकर डीऑक्सीजनेटेड एमिडेशन के लिए भी किया जाता है। इसके बाद, थीसिस मिथाइल कीटोन्स के सी–एस बांड गठन के माध्यम से β-कीटो सल्फोन्स को संश्लेषित करने के लिए सल्फोन अग्रदूतों के रूप में हाइड्राजाइड्स के उपयोग पर चर्चा करती है। इस अद्वितीय दृष्टिकोण का उपयोग एनाल्जेसिक और संक्रामक विरोधी एजेंटों के संश्लेषण के लिए किया जाता है। थीसिस एक बर्तन में β-नेफ्थोल के साथ फिनोल से प्राप्त क्विनोन मोनोएसिटल्स और एरिलैमाइन से प्राप्त क्विनोन इमाइन केटल्स के युग्मन द्वारा बायरिल मोटिफ्स के संश्लेषण में आयोडीन उत्प्रेरक की भूमिका का भी खुलासा करती है।

अध्याय 1: परिचय: इस थीसिस में प्रस्तुत अध्ययन अधिक लागत प्रभावी और पर्यावरण के अनुकूल प्रतिक्रियाएं उत्पन्न करने के लिए कार्बनिक अणु संश्लेषण के चल रहे मुद्दों से निपटने पर केंद्रित है। इसमें इस क्षेत्र में हाल की वैज्ञानिक सफलताएं, हमारे निष्कर्षों को प्रभावित करने वाली बाधाओं का अवलोकन और वर्तमान सीमाओं पर काबू पाने की संभावित प्रासंगिकता भी शामिल है। थीसिस अनुसंधान का प्राथमिक उद्देश्य सी-सी, सी-एन और सी-एस बांड बनाने के लिए नए उत्प्रेरक सिंथेटिक तरीकों की खोज करना है। इसके अलावा, अध्ययन का उद्देश्य सी-ओ और सी-एच कार्यात्मकता तकनीकों की यंत्रवत जांच में प्रमुख खोजों को गहराई से समझना है। इस अध्याय में, हमने एपॉक्साइड्स के महत्व और अनुप्रयोग की समीक्षा की। एपॉक्साइड्स लचीले सिंथेटिक मध्यवर्ती हैं जिन्हें C-O क्रियाशील किया जा सकता है। ये अत्यधिक तनावपूर्ण यौगिक रिंग-ओपनिंग प्रतिक्रियाओं के माध्यम से कार्बन-कार्बन और कार्बन-हेटरोएटोम बांड बना सकते हैं। इस संबंध में, साहित्य के एक सर्वेक्षण ने हमें इंडोल्स और एनिलिन सहित जैविक महत्व वाले कुछ दिलचस्प यौगिकों को खोजने में सक्षम बनाया।

एमाइड कार्यात्मक समूह कई सिंथेटिक सामग्रियों, जैविक रूप से सक्रिय यौगिकों और बिल्डिंग ब्लॉक्स का एक महत्वपूर्ण घटक है। एमाइड बॉन्ड निर्माण के लिए नवीन सिंथेटिक प्रक्रियाओं की खोज कार्बनिक संश्लेषण और फार्मास्युटिकल उत्पादन दोनों के लिए महत्वपूर्ण है। यह अध्याय दर्शाता है कि, बायोसिंथेटिक प्रक्रियाओं के विपरीत, आसानी से उपलब्ध कार्बोक्जिलिक एसिड से पारंपरिक सिंथेटिक तरीकों को अक्सर बाद में अमीन जोड़ने के लिए सक्रिय अभिकर्मकों या प्रतिक्रियाशील मध्यवर्ती, जैसे एस्टर, एनहाइड्राइड, या एसाइल क्लोराइड के संश्लेषण की आवश्यकता होती है।

थीसिस का उद्देश्य आसानी से उपलब्ध रेडिकल अग्रदूतों, अर्थात् सल्फोनील हाइड्राजाइड्स का उपयोग करके मिथाइल कीटोन्स पर सल्फोनील समूहों को स्थापित करने के लिए सी-एच बांड को कार्यात्मक बनाने के लिए वैकल्पिक जेंटलर तकनीकों की जांच करना भी है। C–H क्रियाशीलता पारंपरिक कार्बनिक संश्लेषण विधियों से काफी भिन्न है। हाल के वर्षों में, सी-एच कार्यात्मकता विविध कार्बन-हेटरोएटम लिंकेज वाले जटिल लक्ष्यों को संश्लेषित करने के लिए एक आशाजनक तकनीक बन गई है। कार्बन-सल्फर (सी–एस) बांड पारंपरिक कार्बन-हेटरोएटम बांड से अलग हैं क्योंकि ऑर्गेनोसल्फर यौगिक विभिन्न प्राकृतिक और औषधीय उत्पादों में संरचनात्मक मचान के रूप में काम करते हैं।

प्राकृतिक उत्पादों और शारीरिक रूप से सक्रिय अणुओं में देखे जाने वाले एक अन्य उपयोगी बायरिल संरचनात्मक रूपांकन के संश्लेषण के लिए एक और अनूठी कंकाल संपादन रणनीति को संबोधित किया गया था, और सामग्री विज्ञान ने एरिल-एरिल (एआर-एआर) बंधन गठन को सिंथेटिक रसायनज्ञों के लिए एक उच्च प्राथमिकता बना दिया है।

अध्याय 2: स्टाइरीन ऑक्साइड से बीआईएस (इंडोलिल) अल्केन्स और 3-अल्काइलेटेड इंडोल्स का उत्प्रेरक-स्विचेबल डायवर्जेंट संश्लेषण। यह अध्ययन उत्प्रेरक के रूप में ब्रोंस्टेड एसिड का उपयोग करके फिनाइल ऑक्सिरेन और इंडोल से 3-एल्काइल इंडोल और बीआईएस (इंडोलिल) अल्केन्स को संश्लेषित करने के लिए एक नई और कुशल विधि पेश करता है। यह तकनीक समान सब्सट्रेट्स को अलग-अलग एसिड द्वारा उत्प्रेरित अपसारी प्रतिक्रिया मार्गों पर भेजकर दो महत्वपूर्ण इंडोल डेरिवेटिव के लिए चयनात्मकता प्राप्त करती है। यह दृष्टिकोण इंडोल्स और ऑक्सिरेन की एक विस्तृत श्रृंखला के प्रति अपनी सहनशीलता के लिए उल्लेखनीय है। इसने अत्यधिक कुशल ग्राम-स्केल प्रतिक्रियाओं के साथ उत्कृष्ट स्केलेबिलिटी भी प्रदर्शित की, जो बड़े पैमाने पर संश्लेषण की क्षमता का संकेत देती है। नियंत्रण प्रयोगों और इन-सीटू आईआर मापों से पता चला कि ब्रुकहार्ट एसिड की उपस्थिति में, फिनाइल ऑक्सीरेन एक मध्यस्थ के रूप में फेनिलएसिटाल्डिहाइड में परिवर्तित हो जाता है। इन निष्कर्षों के आधार पर, एक व्यवहार्य तंत्र

प्रदान किया जाता है।

अध्याय 3: अमीन न्यूक्लियोफाइल का उपयोग करके ब्रोंस्टेड एसिड-कैटालाइज्ड एपॉक्साइड रिंग-ओपनिंग: β-एमिनो अल्कोहल तक आसान पहुंच: सरल और जटिल हेटरोसायक्लिक दोनों प्रणालियों में नाइट्रोजन युक्त अणुओं का महत्व उनकी संरचनाओं और व्यापकता की विस्तृत श्रृंखला से उजागर होता है। सी-एन लिंकेज वाले β-अमीनो अल्कोहल प्राकृतिक उत्पाद संश्लेषण में विशेष रूप से मूल्यवान हैं क्योंकि वे कई प्राकृतिक एल्कलॉइड, कृत्रिम अमीनो एसिड, चिरल सहायक और दवाओं के लिए अग्रदूत के रूप में काम करते हैं। परिणामस्वरूप, हमने β-अमीनो अल्कोहल को संश्लेषित करने के लिए एक सौम्य, प्रभावी और गैर-धात्विक विधि बनाई है। यह प्रतिक्रिया परिवेश के तापमान पर केवल 0.5 mol% उत्प्रेरक लोडिंग के साथ होती है और उच्च पैदावार के साथ β-एमिनो अल्कोहल डेरिवेटिव का उत्पादन करती है। यह प्रक्रिया स्टाइरीन ऑक्साइड और एनिलिन डेरिवेटिव के व्यापक स्पेक्ट्रम के लिए उपयुक्त है। गौरतलब है कि ग्राम-स्केल पर एक बहुत ही कुशल संश्लेषण की सूचना दी गई है, जिससे उच्च टर्नओवर संख्या (टीओएन = 842) प्राप्त होती है। प्रतिक्रिया की दर को नियंत्रित करने वाले चरण की पहचान करने के लिए एक हैमेट सहसंबंध विश्लेषण किया गया था। हरित रसायन विज्ञान मापदंडों की गणना ने परमाणु अर्थव्यवस्था, प्रतिक्रिया द्रव्यमान दक्षता और कार्बन दक्षता के लिए असाधारण उच्च मूल्य दिखाए। यह विधि सुगंधित प्रतिस्थापित अमीनो अल्कोहल को संश्लेषित करने के लिए विशेष रूप से फायदेमंद है, जिन्हें पारंपरिक तकनीकों का उपयोग करके संश्लेषित करना मुश्किल है। इसके अलावा, प्राप्त β-अमीनो अल्कोहल का उपयोग जैविक रूप से सक्रिय हेट्रोसाइक्लिक यौगिकों की एक विस्तृत श्रृंखला के उत्पादन के लिए किया जा सकता है।

अध्याय 4: एसाइलॉक्सीफोस्फोनियम आयन के माध्यम से फीडस्टॉक कार्बोक्जिलिक एसिड से हाइड्राजाइड्स और एमाइड्स तक सीधी पहुंच: कार्बोनिल समूह में अमीन अंश को शामिल करना एक जटिल सिंथेटिक प्रयास है, फिर भी यह कई बायोएक्टिव यौगिकों के विकास के लिए महत्वपूर्ण है। इस अध्ययन में, हम कार्बोक्जिलिक एसिड को डीऑक्सीजनेट करके और फिर उन्हें संशोधन के अधीन करके एमाइड की एक विस्तृत श्रृंखला का उत्पादन करने के लिए एक सरल और प्रभावी प्रक्रिया पेश करते हैं। यह दृष्टिकोण फीडस्टॉक कार्बोक्जिलिक एसिड को एसाइल सरोगेट्स के रूप में नियोजित करता है और एलिफैटिक, हेट्रोसाइक्लिक और एरोमैटिक एमाइन के साथ-साथ सल्फोनील हाइड्राजाइड्स के साथ संगत है। यह सीधा और लागत प्रभावी दृष्टिकोण कुशलतापूर्वक संरचनात्मक भिन्नता का परिचय देता है। इस प्रक्रिया का उपयोग अत्यधिक प्रभावी औषधीय यौगिकों, जैसे कि एंटीबायोटिक आइसोनियाज़ाइड (80% की उपज के साथ) के उत्पादन के लिए किया गया था, जो तपेदिक के खिलाफ अपनी प्रभावशीलता के लिए जाना जाता

है। इसके अतिरिक्त, एक हिस्टोन एसिटाइलट्रांसफेरेज़ (एचएटी) अवरोधक, जो कई एपिजेनेटिक प्रक्रियाओं और हिस्टोन एसिटिलेशन में महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है, को भी सफलतापूर्वक संश्लेषित किया गया था। एनएमआर स्पेक्ट्रोस्कोपी के उपयोग से ब्रोमोफोस्फोनियम और एसाइलॉक्सीफोस्फोनियम आयनों जैसे महत्वपूर्ण रासायनिक मध्यवर्ती की पहचान की अनुमति मिली। इसके अलावा, हमने दवाओं और अत्यधिक सफल दवाओं के अंतिम चरण के संशोधन के लिए इस प्रक्रिया को नियोजित किया है।

अध्याय 5: I_2-उत्प्रेरित/मध्यस्थता C-S और C-I बांड निर्माण: β-कीटो सल्फोन और शाखित सल्फोन के संश्लेषण के लिए विलायक- और धातु-मुक्त दृष्टिकोण: कार्बन-सल्फर (C-S) बंधन निर्माण आवश्यक है ऑर्गेनोसल्फर यौगिकों की प्रचुरता के कारण प्राकृतिक वस्तुएं और फार्मास्युटिकल सिस्टम। सल्फोनिलेटेड टुकड़े बनाने के लिए SO_2 इकाइयों के उपयोग ने हाल के दशकों में काफी रुचि पैदा की है। अल्कलॉइड और क्विनोलोन सहित कई प्राकृतिक यौगिकों के संश्लेषण में उनके बहुमुखी अनुप्रयोगों के कारण β-कीटो सल्फोन्स का व्यापक रूप से उपयोग किया जाने वाला सल्फोनील संरचनाएं हैं। इसके अतिरिक्त, वे शक्तिशाली गैर-न्यूक्लियोसाइड अवरोधकों के रूप में कार्य करते हैं और हेपेटाइटिस, जीवाणु संक्रमण और फंगल संक्रमण के उपचार में आवेदन पाते हैं। इस अध्ययन में, हम एक ऐसी विधि प्रस्तुत करते हैं जो β-कीटो सल्फोन्स को संश्लेषित करने के लिए उत्प्रेरक के रूप में आयोडीन का उपयोग करती है। संश्लेषण में आसानी से सुलभ मिथाइल कीटोन के साथ सल्फोनील हाइड्राजाइड की प्रतिक्रिया शामिल है। इस दृष्टिकोण में सॉल्वैंट्स या संक्रमण धातुओं के उपयोग की आवश्यकता नहीं होती है। अध्ययन में β-कीटो सल्फोन्स के α-फंक्शनलाइजेशन की प्रक्रिया के माध्यम से β-कीटो थायोसल्फोन्स और α-आयोडो-β-कीटो सल्फोन्स का उत्पादन भी शामिल है। यह विलायक की उपस्थिति के बिना स्थितियों में सी-एस बांड के निर्माण के लिए उत्प्रेरक के रूप में आयोडीन का उपयोग करके और पानी मौजूद होने पर सी-आई बांड के निर्माण के लिए उपयोग करके पूरा किया जाता है। कार्यप्रणाली सुलभ है, आसानी से विस्तारित की जा सकती है, इसमें कार्यात्मक समूह अनुकूलता की एक विस्तृत श्रृंखला है, और एक मुक्त रेडिकल युग्मन रणनीति का उपयोग करके तीन कार्यात्मक कार्बनिक मचानों के संश्लेषण की अनुमति देती है।

अध्याय 6: बायरिल स्कैफोल्ड्स के एक-पॉट संश्लेषण के लिए गैर-निर्देशित डीयरोमेटिव ऑर्थो सी-एच कार्यात्मकता: हमने आयोडीन का उपयोग करके एनिलिन बायरिल्स और अनसिमेट्रिकल फिनोल बायरिल्स को संश्लेषित करने के लिए एक धातु-मुक्त, गैर-निर्देशित, साइट-चयनात्मक, एक-पॉट दृष्टिकोण विकसित किया है। -QIKs/QMAs और β-नेफ्थोल के उत्प्रेरित युग्मन। यह नवीन तकनीक ऑर्थो-प्रतिस्थापित एनिलिन और फिनोल के अपरंपरागत संश्लेषण को सक्षम बनाती है, जो दवाओं और उन्नत

सामग्रियों में महत्वपूर्ण हैं लेकिन आमतौर पर संश्लेषित करना मुश्किल होता है। यह दृष्टिकोण संक्रमण धातुओं या बाहरी/आंतरिक टेम्पलेट्स के उपयोग के बिना अत्यधिक उच्च ऑर्थो चयनात्मकता उत्पन्न करता है। इस लुईस एसिड-उत्प्रेरित प्रत्यक्ष सी-सी बांड संश्लेषण में एक व्यापक सब्सट्रेट दायरा है, जिसमें ऑर्थो-प्रतिस्थापित फिनोल बनाने के लिए पारंपरिक साइट-चयनात्मकता बाधाओं को बायपास करने के लिए अनुकूलित स्थितियां हैं। इसके अलावा, प्रोटोकॉल देर-चरण क्रियाशीलता को सक्षम बनाता है। नियंत्रण प्रयोग निर्धारित तंत्र और चयनात्मकता के लिए समर्थन प्रदान करते हैं।

अध्याय 7: निष्कर्ष: इस शोध में किए गए अध्ययन के निष्कर्षों और भविष्य की दिशाओं का एक व्यापक सारांश प्रदान करता है।

List of Abbreviations Used

^{i}Pr	Isopropyl
^{t}Bu	tertiary butyl
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
BHT	Butylated hydroxytoluene
TEMPO	(2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
DG	Directing group
DMSO	Dimethyl sulfoxide
SCXRD	Single crystal X-ray diffraction
DCM	Dichloromethane

DMF	*N, N*-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
Cu	Copper
KI	Potassium iodide
NaOAc	Sodium acetate
$NH_2OH.HCl$	Hydroxylamine hydrochloride
HCl	Hydrochloric acid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
eGO	electrified Graphene Oxide
TFA	Trifluoroacetic Acid
$NaBAr^F_4$	Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate
OMe	Methoxy
OH	Hydroxy
IR	Infra-Red Spectroscopy
p-TsOH•H_2O	*p*-Toluenesulfonic acid
BF_3•Et_2O	Boron trifluoride diethyl etherate
BCF	Tris(pentafluorophenyl)borane

TESOTf	Triethylsilyl TrifluoromethaneSulfonate
CN	Cyanide
NO_2	Nitro
Et_3N	Triethyl amine
EtOH	Ethanol
RDS	Rate-Determining Step
EI-MS	Electron–ionization mass spectrometry
HAT	histone acetyltransferase
NCS	*N*-ChloroSuccinamide
PPh_3	Triphenylphosphine
NBS	N-BromoSuccinamide
MeCN	Acetonitrile
$CHCl_3$	Chloroform
Ac-CoA	Acetyl-CoA
Ph_3PO	Triphenylphosphine Oxide
I_2	Molecular Iodine
DTBP	di-*tert*-butyl peroxide
TBPB	*tert*-butyl peroxy benzoate
$NaBH_4$	Sodium borohydride
Bu_3SnH	tri-butyltin hydride
BINAMs	1,1′-binaphthyl-2,2′-diamine
QIK	Quinone Imine Ketals
QMA	Quinone Mono Acetals

PIDA	Iodobenzene diacetate
TFE	Trifluoroethanol
Cbz	benzyloxycarbonyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
Et	Ethyl
BBr_3	Boron tribromide
PhCl	Chlorobenzene
MeOH	Methanol
$NaNO_2$	Sodium nitrite
NaI	Sodium Iodide
$NaHCO_3$	Sodium bicarbonate
$K_2S_2O_8$	Potassium persulfate

Table of Contents

CERTIFICATE I

ACKNOWLEDGEMENTS II

ABSTRACT V

ABBREVIATION XIV

TABLE OF CONTENTS XVIII

CHAPTER 1- **Introduction** 1

1.1 Functionalization of Bond 1

1.2 Carbon-Oxygen Bond Functionalization of Epoxides: 1

1.2.1 Carbon-Oxygen Bond Functionalization to Construct C–C Bond: 2

1.2.1.1. Heteroarenes as Nucleophiles: 3

1.3 Carbon-Oxygen Bond Functionalization of Carboxylic Acids: 7

1.4 Carbon–Hydrogen Bond Functionalization: 9

1.4.1 Carbon-Sulfur Bond Formation: 10

1.4.1.1. α-Functionalization of *β*-keto sulfones: 12

1.4.2 Sp2 C–H Functionalization for the Synthesis of Aniline and Phenol Biaryls: 13

1.5 References 16

CHAPTER 2- **Brønsted Acid-Catalyzed Chemoselective Synthesis of Bis(indolyl)alkanes and 3-Alkylated indole derivatives from Styrene Oxides** 21

2.1 Introduction 21

2.2 Results and Discussion 23

2.2.1 Optimization Studies 23

2.2.2 Substrate Scope 24

2.3 Control Experiments & Mechanistic Studies 27

2.4 Conclusion 29

2.5 Experimental Section 30

2.5.1 General Information 30

2.5.2 Experimental Procedures for the Synthesis of Starting Materials: 30

2.5.3 Characterization of Products. 34

2.5.4 Copies of ^{1}H, and ^{13}C Spectra of synthesized compounds 44

2.6 References 65

CHAPTER 3- **Brønsted Acid-Catalysed Epoxide Ring-Opening Using Amine Nucleophiles: A facile access to *β*-amino alcohols** 67

3.1 Introduction 67

3.2 Results and Discussion 68

3.2.1 Optimization Studies 68

3.2.2 Substrate Scope 69

3.3 Control Experiments & Mechanistic Studies 72

3.4 Conclusion 74
3.5 Experimental Section 74
3.5.1 General Information 74
3.5.2 Experimental Procedures for the Synthesized Products: 75
3.5.3 Characterization of Products. 76
3.5.4 ^{1}H and ^{13}C NMR Spectra 83
3.6 References 98

CHAPTER 4- **Direct Access to Hydrazides and Amides from Carboxylic Acids *via* Acyloxyphosphonium ion** 103

4.1 Introduction 100
4.2 Results and Discussion 102
4.2.1 Optimization Studies 102
4.2.2 Substrate Scope 103
4.3 Control Experiments & Mechanistic Studies 107
4.4 Conclusion 108
4.5 Experimental Section 108
4.5.1 General Information 108
4.5.2 Experimental Procedures for the Synthesized Products: 109
4.5.3 Experimental Procedures for the Mechanistic Investigation: 110
4.5.4 Characterization of Products. 112
4.5.5 *X*-ray Data of Compound 3ag 122
4.5.6 ^{1}H and ^{13}C NMR Spectra 124
4.6 References 141

CHAPTER 5- **I_2-Catalyzed/ Mediated C–S and C–I Bond Formation: Solvent- and Metal-free Approach for the Synthesis of β-Keto Sulfones and Branched Sulfones** 146

5.1 Introduction 143
5.2 Results and Discussion 145
5.2.1 Optimization Studies 145
5.2.2 Substrate Scope 147
5.3 Control Experiments & Mechanistic Studies 151
5.4 Conclusion 154
5.5 Experimental Section 154
5.5.1 General Information 154
5.5.2 Experimental Procedures for the Synthesized Products: 155
5.5.3 Experimental Procedures for the Mechanistic Investigation: 156
5.5.4 Characterization of Products 162
5.5.5 X-ray Data of Compound 5a 171
5.5.6 Calculations of Green Metrics[34]: 173
5.5.7 ^{1}H and ^{13}C NMR Spectra 175

5.6 References 197

CHAPTER 6- **Non-directed Dearomative *Ortho* C–H Functionalization for One-Pot Synthesis of Biaryl Scaffolds** 203

6.1 Introduction 200
6.2 Results and Discussion 202
6.2.1 Optimization Studies 202
6.2.2 Substrate Scope 203
6.3 Control Experiments & Mechanistic Studies 208
6.4 Conclusion 209
6.5 Experimental Section 210
6.5.1 General Information 210
6.5.2 Experimental procedures for the synthesized products: 210
6.5.3 Experimental procedures for the mechanistic investigation: 214
6.5.4 Characterization of Products. 215
6.5.5 ^{1}H and ^{13}C NMR Spectra 231
6.6 References 249

CHAPTER 7- **Conclusions and Future Outline** 254

Resume 253