PHOTOINDUCED REGIO-/STEREOSELECTIVE C-C/C-X BOND FORMATION

SHASHANK SINGH

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

JULY 2024

PHOTOINDUCED REGIO-/STEREOSELECTIVE C-C/C-X BOND FORMATION

by

SHASHANK SINGH

Department of Chemistry

Submitted

In fulfillment of requirements of degree of Doctor of Philosophy

to the

Indian Institute of Technology Delhi

July 2024

Dedicated to my beloved Parents,

Grandparents and Brothers

CERTIFICATE

This is to certify that the thesis entitled, **"Photoinduced Regio-/Stereoselective C-C/C-X Bond Formation"**, being submitted by **Mr. Shashank Singh** to the ***Indian Institute of Technology Delhi*** for the award of the degree of **Doctor of Philosophy** in Chemistry is a record of bonafide research work carried out by him. **Mr. Shashank Singh** worked under my guidance and supervision and has fulfilled the requirements for the submission of this thesis, which to my knowledge has reached the requisite standard.

The results illustrated and incorporated in this dissertation have not been submitted in part or full to any other University or Institute for the award of any degree or diploma.

Prof. Ravi P. Singh

Research Supervisor

Department of Chemistry

Indian Institute of Technology Delhi

New Delhi-110016, India

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest and sincere gratitude to all those special people who have contributed directly or indirectly to the completion of this doctoral dissertation. First and foremost, I want to thank my advisor ***Prof. Ravi P. Singh*** *and without his enthusiasm, encouragement, support, and continuous optimism this thesis would hardly have been completed. I am also very grateful to him for his scientific advice and knowledge and many insightful discussions and suggestions. He showed me several ways to approach a research problem and the need to be persistent to accomplish any goal. His advice on both academic as well as non-academic has been invaluable. I also must thank the members of my SRC committee****, Prof. Nalin Pant, Prof. V. Haridas, and Prof. Josemon Jacob*** *for their helpful suggestions and advice in general. I also thank all the past and the present Head of the Department of Chemistry, for the academic support and the facilities provided to carry out my research work. I would also like thank* ***Prof. Shashank Deep*** *(Chairman, DRC) for streamlining curricular formalities. I would especially like express my gratitude towards* ***Dr. S. L. Gholap****,* ***Dr Janakiram Vaitla*** *for his timely encouragement and support. I gratefully acknowledge all the faculty members and staff for providing the necessary facilities to pursue my research activities. I would also like to thank* ***Prof. Neetu Singh*** *for her kind and generous nature, constant support and encouragement. I would like to thank MRHD (Ministry of Education), India, for providing the research fellowship which allowed me to undertake this research program.*

*A supportive and healthy environment and a support system are crucial for staying and surviving in a working place. I am blessed to be a part of what we like to call as "CCSL Group". The foundation stone of this group was laid down by my senior lab mates Dr. Amol, Dr. Bhaskara Rao and Dr. Devalina. I would like to express my gratitude for creating a cordial working environment in the lab. I would also like to thank Dr. Belal, Dr. Abhijeet, Dr. Krishna Nand Tripathi, Dr. Krishna Kumar, Dr. Manish, Dr. Soumyadip Hore, Dr. Prashant, Dr. Amjad, Dr. Diksha, Dr. Sanjay, Dr. Roshayed Ali Laskar****,*** *and Dr Dinesh Singla for timely guidance and countless support in completing my research projects. I feel very lucky to have such seniors in my life and I express my special thanks of gratitude to them.*

I am forever thankful to my colleagues in the lab for their friendship and support. Their presence was very important in a process that is often felt as tremendously solitaire. I heartily thank my lab mate and favourite ***Dr. Krishna Nand Tripathi*** *with whom I had pleasured to work during his last tenure and impeccable blending. He is having nicest persona who always helped and supported me throughout his tenure in many ways. His mentorship has imprinted unforgettable moments. A good support system is important to surviving and staying sane in grad school. I was lucky to be a part of what we like to call as*

"CCSL Group". I also thank Mr. Keshav, Mr Manoj, Mr. Alok, Mrs, Poornima, Ms. Priyanka, Mr. Narugopal for their help in recording NMR and HRMS samples. I would like to thank central facility for providing the instrument facilities in recording experimental evidence.

I am forever thankful to my colleagues in the lab and in campus for their friendship and support and for creating a cordial working environment. I would like to thank all my colleagues (Present and past), Ravneet, Bhuvnesh, Manju, Harish, Ravi, Abhijeet, Arindam, Chandan, Shreya, Najmuddin, Saurabh, Mubarik, Shivam, Sunil, Sameer, Akash, Neha, Lalit, Gyanshree, Navya, Surjeet, I also recognize the support and encouragement from Smriti for her valuable suggestions. It is a pleasure to thank my friends at IIT Delhi including Sanjay, Prakash, Naved, Swati S., Swati K., Neha, Vikas, Rajat, for their support during my tenure. Special thanks to Sandeep, Kushagra, Harish, Anju and Priyanka for their support and encouragement to pursue my interests. I would like to thank all my friends at Banaras Hindu University, especially Ankit, Neha, Shashank, Anupam, Arun, Anjali for their personal and scholarly interactions with me.

I am also greatly indebted to many teachers in the past and special credits goes to Prof. Arvind Misra, Prof. V. K. Tiwari. Prof. Satyen Saha and Prof. Pankaj Srivastava, Mr. Sunil Rai and Mrs. Shandhya Pandey for creating my interest in the chemistry research field. Words cannot express how grateful I am to my family: my parents, Radhey Shyam Singh, and Anita Singh, for educating me in the best possible way, for unconditional support, blessings, constant love and encouragement to pursue my interests. I express my deepest gratitude to my siblings Anshuman and Prashant for believing in me and selflessly encouraging me to explore new directions in life and seek my own destiny. I would like to extend a special mention to my grandparents (Bauji and Amma), Nana and Nani for their unconditional love, support and encouragement throughout my life. A special thanks to my uncle and aunt Kartikey, Abhinisha, Sangeeta and Vandana for their innumerable support throughout.

Credit to smiles on my face goes to my pets Late Mr. Jack and Mr. Max who have been the joyous part of my life.

Last, but not the least, I would like to thank the Lord Shiva and Lord Krishna for showers of blessings and for providing me strength and courage to face the challenges laid out before me.

Shashank Singh

ABSTRACT

The thesis entitled "**Photoinduced Regio-/Stereoselective C-C/C-X Bond Formation**" is divided into five chapters which are mainly focused with development of chemical reactions by illuminating the intricacies of visible light, unlocking the secret of photoinduced reaction in preforming unconventional reactions. Chapter one describes the importance of visible light, photocatalysis for selective C-C and C-X bond formation. In chapter two describes the efficient application of naturally abundant carboxylic acid in alkylation. Chapter three realizes the importance of visible light for synthesizing C-Se bond formation. Chapter four describes an unconventional site-selective trifluoromethylation/perfluoroalkylation *via* visible light. Finally, chapter five, realizes the concept of diastereoselective and enantioselective photoinduced alkylation.

Chapter 1: Discloses the brief concept of photochemistry to understand the molecular dynamics. In addition, chirality and its role in day-to-day life, emphasis on asymmetric catalysis *via* photoinduction has been described. Moreover, achiral photocatalysis induced *via* single bifunctional catalysis or dual catalysis and its proof of concept has been elaborated along with their photophysical properties.

Chapter 2: Herein**,** we have unraveled a metal-free, photochemical protocol for C-4 alkylation of 2-iminochromene has been reported by employing naturally abundant chemical feedstock aliphatic carboxylic acid. Importantly, our catalytic system efficiently tolerates range of carboxylic acids including bioactive acids such as gemfibrozil, etc. The developed protocol yields selective C-4 alkylation under photo redox condition to access C-4 alkylated 2-iminochromene in high yields. We believe that this protocol amplifies the potential of organic photo-redox catalytic processes for C-4 alkylation of imines, providing an opportunity for further investigation of the core.

Chapter 3: Discloses a visible light mediated novel metal-free, oxidant free phosphoric acid catalysed method for the synthesis of selenyl NHCbz-Tryptamine/3-methyl indole. This protocol for direct C-2 selenation strategy, under environmental benign conditions by reaction of tryptamine/3-methyl indole and diphenylselenide, allows access to a wide range of 2-aryl selenyl NHCbz-tryptamines/3-methyl indole. An experimental investigation using UV-Vis, cyclic voltammetry, and controlled experiments sheds insight into the plausible mechanism.

Chapter 4: Unconventional regioselective trifluoromethylation/perfluoroalkyation for aromatic C-H bond in presence of multifarious reactive sites has been described, this chapter has been further divided into two subchapters**.**

Chapter 4a: The task of reinventing and installing trifluoromethyl group via radical pathway has attracted attention recently. However, functionalization of C-H bonds of benzocore of alkylidene malononitrile is still a challenge. In this study we have developed facile visible light-driven- metal free *para* selective trifluoromethylation/perfluoroalkyation of aryl/alkylidene malononitriles. The dual pronged strategy appears to be critical for achieving desirable reactivity and selectivity for broad range of substrates including drugs stapled substrates.

Chapter 4b: Herein, a highly regioselective photocatalyzed protocol for aromatic C-7 selective C-H trifluoromethylation/perfluoroalkylation of coumarins is presented. The reaction undergoes a radical type of nucleophilic substitution instead of a radical type electrophilic substitution owing to the benzocore activation as a result of lowering the LUMO. The reaction was found to be extremely general and versatile as demonstrated by its applicability to a wide range of substrates giving exclusive C-7 trifluoromethylated product.

Chapter 5: In this chapter, we have disclosed the work which encompasses a stereoselective alkylation, with the focus on diastereoselective photoinduced alkylation (chapter 5a) and enantioselective alkylation (chapter 5b).

Chapter 5a: Herein, we have developed a mild, metal-free, diastereoselective protocol for the synthesis of C-4 alkylated coumarins. The incorporation of (-) Phenyl-menthol, is the key for diastereoselective addition. Furthermore, the protocol is compatible for range of carboxylic acid including secondary and tertiary derived NHPI esters. We believe that the developed methodology offers a powerful approach for post-synthetic modification route for generating various new chiral class of highly functionalized small molecules.

Chapter 5b: Herein, we report the copper catalysed enantioselective deaminative alkylation with glycine derivatives. Key for success was the chiral phosphine-Cu complex formed in-situ which not only acts as a photocatalyst but also plays a pivotal role in inducing stereoselectivity. Experimental and spectroscopic mechanistic studies provide key insight for the plausible mechanism and stereo induction. These findings open avenues for the development of chiral unnatural amino acids thus offering a de-nova strategy for enantioenriched sp^3-sp^3 linkage via deaminative strategy.

सार

"फोटोइंड्यूस्ड रेजियो-/स्टीरियोसेलेक्टिव सी-सी/सी-एक्स बॉन्ड फॉर्मेशन" शीर्षक शोध प्रबंध को पांच अध्यायों में विभाजित किया गया है, जो मुख्य रूप से दृश्य प्रकाश की जटिलताओं को उजागर करके रासायनिक प्रतिक्रियाओं के विकास पर केंद्रित हैं, जो अपरंपरागत प्रतिक्रियाओं के निर्माण में फोटोप्रेरित प्रतिक्रिया के रहस्य को उजागर करते हैं। अध्याय एक, चयनात्मक सी-सी और सी-एक्स बंधन निर्माण के लिए दृश्य प्रकाश, फोटोकैटलिसिस के महत्व का वर्णन करता है। अध्याय दो में एल्किलेशन में प्राकृतिक रूप से प्रचुर मात्रा में कार्बोक्जिलिक एसिड के कुशल अनुप्रयोग का वर्णन किया गया है। अध्याय तीन में सी-एसई बांड निर्माण को संश्लेषित करने के लिए दृश्य प्रकाश के महत्व पर प्रकाश डाला गया है। अध्याय चार, दृश्य प्रकाश के माध्यम से एक अपरंपरागत साइट-चयनात्मक ट्राइफ्लोरोमेथाइलेशन/ परफ्लूरोएल्काइलेशन का वर्णन करता है। अंत में, अध्याय पांच, डायस्टेरियोसेलेक्टिव और एनेंटियोसेलेक्टिव फोटोप्रेरित एल्किलेशन की अवधारणा को स्पष्ट करता है।]

अध्याय 1: आणविक गतिशीलता को समझने के लिए फोटोकैमिस्ट्री की संक्षिप्त अवधारणा का खुलासा करता है। इसके अलावा, काइरैलिटी और दैनिक जीवन में इसकी भूमिका, फोटोइंडक्शन के माध्यम से असममित उत्प्रेरण पर जोर का वर्णन किया गया है। इसके अलावा, एकल द्विकार्यात्मक कटैलिसीस या दोहरे कैटलिसिस के माध्यम से प्रेरित अकायरल फोटोकैटलिसिस और इसकी अवधारणा के प्रमाण को उनके फोटोफिजिकल गुणों सहित विस्तार से वर्णित किया गया है।

अध्याय 2: इसमें, हमने प्राकृतिक रूप से प्रचुर मात्रा में रासायनिक फीडस्टॉक एलिफैटिक कार्बोक्जिलिक एसिड को नियोजित करके 2-इमिनोक्रोमीन के सी-4 एल्किलेशन के लिए एक धातु-मुक्त, फोटोकैमिकल प्रोटोकॉल का खुलासा किया है। महत्वपूर्ण बात यह है कि हमारी उत्प्रेरक प्रणाली बायोएक्टिव एसिड जैसे जेमफाइब्रोज़िल आदि सहित कार्बोक्जिलिक एसिड की रेंज को कुशलता से सहन करती है। विकसित प्रोटोकॉल उच्च पैदावार में सी-4 एल्काइलेटेड 2-इमिनोक्रोमीन तक पहुंचने के लिए फोटो रेडॉक्स स्थिति के तहत चयनात्मक सी-4 एल्किलेशन उत्पन्न करता है। हमारा मानना है कि यह प्रोटोकॉल इमाइन्स के सी-4 एल्किलेशन के लिए कार्बनिक फोटो-रेडॉक्स उत्प्रेरक प्रक्रियाओं की क्षमता को बढ़ाता है, जिससे कोर की आगे की जांच का अवसर मिलता है।

अध्याय 3: सेलेनिल एनएचसीबीज़-ट्रिप्टामाइन/3-मिथाइल इंडोल के संश्लेषण के लिए एक दृश्य प्रकाश मध्यस्थता उपन्यास धातु मुक्त, ऑक्सीडेंट मुक्त फॉस्फोरिक एसिड उत्प्रेरित विधि का खुलासा करता है। ट्रिप्टामाइन/3-मिथाइल इंडोल और डिफेनिलसेलेनाइड की प्रतिक्रिया द्वारा पर्यावरणीय सौम्य परिस्थितियों में प्रत्यक्ष सी-2 सेलेनेशन रणनीति के लिए यह प्रोटोकॉल, 2-एरिल सेलेनिल एनएचसीबीज़-ट्रिप्टामाइन्स/3-मिथाइल इंडोल की एक विस्तृत श्रृंखला तक पहुंच की अनुमति देता है। यूवी-विज़, चक्रीय वोल्टामेट्री और नियंत्रित प्रयोगों का उपयोग करके एक प्रयोगात्मक जांच प्रशंसनीय तंत्र पर अंतर्दृष्टि प्रदान करती है।

अध्याय 4: विविध प्रतिक्रियाशील साइटों की उपस्थिति में सुगंधित सी-एच बांड के लिए अपरंपरागत रीजियोसेलेक्टिव ट्राइफ्लोरोमेथाइलेशन/परफ्लूरोअल्केएशन का वर्णन किया गया है, इस अध्याय को आगे दो उपअध्यायों में विभाजित किया गया है।

अध्याय 4a: रेडिकल पाथवे के माध्यम से ट्राइफ्लोरोमेथाइल समूह को फिर से स्थापित करने और स्थापित करने के कार्य ने हाल ही में ध्यान आकर्षित किया है। हालाँकि, एल्काइलिडीन मैलोनोनिट्राइल के बेंज़ोकोर के सी-एच बांड का क्रियाशीलता अभी भी एक चुनौती है। इस अध्ययन में हमने एरिल/एल्काइलिडीन मैलोनोनिट्राइल्स का सुस्पष्ट दृश्यमान प्रकाश-चालित-धातु मुक्त पैरा चयनात्मक ट्राइफ्लोरोमेथाइलेशन/परफ्लुओरोअल्केयेशन विकसित किया है। दवाओं के स्टेपल सब्सट्रेट सहित सब्सट्रेट्स की विस्तृत श्रृंखला के लिए वांछनीय प्रतिक्रियाशीलता और चयनात्मकता प्राप्त करने के लिए दोहरी आयामी रणनीति महत्वपूर्ण प्रतीत होती है।

अध्याय 4b: इसमें, कूमारिन के C-7 चयनात्मक C-H ट्राइफ्लोरोमेथाइलेशन/परफ्लूरोएल्काइलेशन के लिए एक अत्यधिक रीजियोसेलेक्टिव फोटोकैटलिज्ड प्रोटोकॉल प्रस्तुत किया गया है। LUMO को कम करने के परिणामस्वरूप बेंज़ोकोर सक्रियण के कारण प्रतिक्रिया एक रेडिकल प्रकार के इलेक्ट्रोफिलिक प्रतिस्थापन के बजाय एक रेडिकल प्रकार के न्यूक्लियोफिलिक प्रतिस्थापन से गुजरती है। यह प्रतिक्रिया बेहद सामान्य और बहुमुखी पाई गई, जैसा कि विशेष सी-7 ट्राइफ्लोरोमेथिलेटेड उत्पाद देने वाले सब्सट्रेट्स की एक विस्तृत श्रृंखला के लिए इसकी प्रयोज्यता से प्रदर्शित होता है।

अध्याय 5: इस अध्याय में, हमने उस कार्य का खुलासा किया है जिसमें डायस्टेरियोसेलेक्टिव फोटोप्रेरित एल्किलेशन (अध्याय 5 ए) और एनेंटियोसेलेक्टिव एल्किलेशन (अध्याय 5 बी) पर ध्यान केंद्रित करते हुए एक स्टीरियोसेलेक्टिव एल्किलेशन शामिल है।

अध्याय 5a: इसमें, हमने सी-4 एल्काइलेटेड कूमारिन के संश्लेषण के लिए एक हल्का, धातु-मुक्त, डायस्टेरियोसेलेक्टिव प्रोटोकॉल विकसित किया है। (-) फिनाइल-मेन्थॉल का समावेश, डायस्टेरियोसेलेक्टिव जोड़ की कुंजी है। इसके अलावा, प्रोटोकॉल माध्यमिक और तृतीयक व्युत्पन्न एनएचपीआई एस्टर सहित कार्बोक्जिलिक एसिड की श्रृंखला के लिए संगत है। हमारा मानना है कि विकसित पद्धति अत्यधिक कार्यात्मक छोटे अणुओं के विभिन्न नए कायरल वर्ग उत्पन्न करने के लिए पोस्ट-सिंथेटिक संशोधन मार्ग के लिए एक शक्तिशाली दृष्टिकोण प्रदान करती है।

अध्याय 5b: इसमें, हम ग्लाइसिन डेरिवेटिव के साथ कॉपर उत्प्रेरित एनेंटियोसेलेक्टिव डेमिनेटिव एल्किलेशन की रिपोर्ट करते हैं। सफलता की कुंजी इन-सीटू में निर्मित कायरल फॉस्फीन-सीयू कॉम्प्लेक्स थी जो न केवल एक फोटोकैटलिस्ट के रूप में कार्य करता है बल्कि स्टीरियोसेलेक्टिविटी को प्रेरित करने में भी महत्वपूर्ण भूमिका निभाता

है। प्रायोगिक और स्पेक्ट्रोस्कोपिक यंत्रवत अध्ययन प्रशंसनीय तंत्र और स्टीरियो इंडक्शन के लिए महत्वपूर्ण अंतर्दृष्टि प्रदान करते हैं। ये निष्कर्ष कायरल अप्राकृतिक अमीनो एसिड के विकास के लिए रास्ते खोलते हैं और इस प्रकार डेमिनेटिव रणनीति के माध्यम से एनेंटियोएनरिच्ड एसपी3-एसपी3 लिंकेज के लिए डी-नोवा रणनीति की पेशकश करते हैं।

TABLE OF CONTENT

List of Figures

List of Tables

List of Schemes

List of Abbreviations

Abbreviation	Full form
Ar	Aryl
Ag	Silver
ACN	Acetonitrile
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
^{t}Bu	*tert*-Butyl
BHT	Butylated hydroxytoluene
BuLi	n-Butyllithium
BCP	Bicyclo[1.1.1]pentanes
Cbz	Benzyloxycarbonyl
$CDCl_3$	Deuterated chloroform
cm^{-1}	Wavenumbers
°C	Degrees Celsius
$Cu(OAc)_2$	Copper acetate
CuCl	Copper chloride
Cs_2CO_3	Cesium carbonate
CH_3ONa	Sodium methoxide
CsF	Cesium fluoride
CF_3SO_2Na	Langlois reagent
CV	Cyclic Voltammetric
DCM	Dichloromethane
DFT	Density functional theory
DIPEA	*N*,*N*-diisopropylethylamine
DMA	Dimethylacetamide
DMAP	*N*, *N*-Dimethylpyridin-4-amine
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

d	Doublet
dr	Diastereomeric ratio
dd	Doublet of doublets
DPP	Diphenylphosphate
d_6-DMSO	Deuterated dimethyl sulfoxide
δ	Chemical shift
ee	Enantiomeric excess
EDA	Electron-donor acceptor
ESI-TOF	Electrospray ionization - Time-of-flight
EtOAc	Ethyl acetate
EtOH	Ethanol
FTIR	Fourier transform infrared
GS-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry
H_2O	Water
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HRMS	High resolution mass spectrometry
h	Hour
J	Coupling constant
λ	Wavelength
K_2CO_3	Potassium carbonate
KF	Potassium fluoride
KOH	Potassium hydroxide
K_3PO_4	Potassium phosphate
KO^{t}Bu	Potassium *tert*-butoxide
KOAc	Potassium acetate
LDA	Lithium diisopropylamide
LED	Light-emitting diode
LiCl	Lithium chloride
LiHMDS	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
Mes-Acr-Me$^+$	9-Mesityl-10-methylacridinium tetrafluoroborate
min	Minute
MTBE	Methyl *tert*-butyl ether
m	Multiplet

MBH	Morita-Baylis-Hillman
MHz	Megahertz
mL	Millilitre
μL	Microlitre
NH_4OAc	Ammonium acetate
$NaHCO_3$	Sodium hydrogen carbonate
PC	Photocatalyst
s	Singlet
SET	Single electron transfer
Na_2CO_3	Sodium carbonate
rt	Room temperature
NaO^tBu	Sodium *tert*-butoxide
NaH	Sodium hydride
TBHP	*tert*-butyl hydroperoxide
TBAF	Tetra-*N*-butylammonium fluoride
TFA	Trifluoracetic acid
TFSP	Trifluoromethylsulfonyl pyridinium
TFFA	Trifluoroacetic anhydride
^{t}BuOH	*tert*-Butyl alcohol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilane
TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
UV	Ultraviolet