Abstract

The thesis, titled " Strategic Development of Metal-Free One-Pot Stepwise Reactions: A Regioselective Approach Towards C−C and C−X Bond Formation", presents a pioneering exploration into the development of innovative one-pot, metal-free synthetic pathways. This research is aimed at the regioselective construction of diverse C−C and C−X (X = O, Cl) bond formations, a novel and promising area in organic chemistry.

Chapter 1: Introduction

To pursue the above thought process, an in-depth review of the literature and a comprehensive analysis of previous studies on one-pot approaches for transition metal-free C−C and C−X (X = O, Cl) bond-forming reactions were conducted, as presented in Chapter 1, within the introduction section. This chapter delves into several compelling topics, including: a) Transition-Metal-free chemistry for C–C/C–X (X = O, Cl) bond formation, b) General approaches for C–C and C–X bond Formation, c) Significance of one-pot approach, specifically One-pot step-wise reactions for regioselective transformations, d) Classical methodologies for the construction of C–C and C–X bonds, e) Utilization of Quinone monoacetals and Quinone imine ketals for the synthesis of complex and functionalized organic molecules.

Chapter 2: Brønsted Acid-Catalyzed One-Pot Synthesis of *β*,*β*-Diaryl Esters: Direct Regioselective Approach to Diverse Arrays of 3-Aryl-1-Indanone Cores.

In this chapter, we described a straightforward, three-component, solvent-dependent, Bronsted acid-catalyzed reaction of benzaldehydes, silyl enolates and arene nucleophiles for the synthesis of potential drug candidate 3-aryl-1-indanones. This reaction features the formation of three C–C bonds, with high regioselectivity in a one-pot strategy along with broad substrate generality, facile scalability, high functional group tolerance and viable substrates. The *β-O*-silyl ethers generated *in-situ* from the Mukaiyama aldol reaction were subjected to acid-catalyzed benzylic arylation with strong as well as weak nucleophiles, and the resultant *β*,*β*-diaryl esters can undergo a third C–C bond formation with excellent regioselectivity through intramolecular cyclization to afford the indanone products in the same pot. Detailed mechanistic insight leads to a feasible reaction pathway. This transformation opens a practical and adaptable approach to producing a variety of synthetically valuable transformations and enables the synthesis of medicinally valuable (*R*)-tolterodine and (+)-indatraline.

Chapter 3: **Brønsted Acid Mediated Multicomponent One-Pot Approach Towards Direct Construction of 4-Aryl-Hydrocoumarin Derivatives.**

This chapter presents the efficient synthesis of a unique class of 4-aryl-hydrocoumarins, demonstrating enormous potential in medicinal chemistry and natural products. The developed Brønsted acid-catalyzed, multicomponent, one-pot approach offers good to excellent yields under mild conditions, showcasing its practicality and efficiency in producing bioactive compounds and late-stage functionalization of natural products.

Chapter 4: Non-directed, site-Selective Arylation of Quinone Imine Ketals Derived from Arylamines: A Practical Access to *meta*-Substituted Anilines.

Herein, we developed a metal-free, nondirected, site-selective, one-pot approach to the *meta*-arylation of arylamines. This Brønsted acid-catalyzed, direct C–C bond formation offers a broad substrate scope and scalability and creates the ideal conditions for overriding the conventional site-selectivity to furnish *meta*-substituted anilines. Additionally, the protocol applies to the *meta*-allylation of anilines and has been extended to afford late-stage functionalization and synthesis of medicinally privileged arylated diamines and densely functionalized anilines. The control experiments and density functional theory studies provide evidence for the proposed mechanism and selectivity.

Chapter 5: **A Regioselective, One-Pot, Transition Metal-free *α*-Alkylation of Quinone Monoacetals for Various Organic Transformations.**

In this chapter, we have established an unprecedented advancement in quinone monoacetal (QMA) chemistry is proposed for constructing regioselective and less explored *α*-alkylated QMAs through the Morita–Baylis–Hillman (MBH) reaction. Electrophilic QMAs were transformed to nucleophilic umpolung reagents for aldol type condensation with several electrophiles. Mechanistic studies reveal that solvent (TFE:water (1:1)) and in situ-generated potassium acetate accelerate the reaction. The ensuing MBH adducts were scalable and underwent several post-synthetic transformations and late-stage functionalization.

Chapter 6: Regiodivergence in Chlorination of Quinone Monoacetals and their MBH Adducts: A Solvent and/or Substrate Directed Access to *Ortho*- and *Meta*-Chlorinated Phenols.

This chapter presents an innovative approach to regioselective, substrate- and solvent-controlled chlorination of quinone monoacetals (QMAs), derived from the oxidative dearomatization of phenols, for efficient C–Cl bond formation. We achieved remarkable orthoselective chlorination under catalyst-free conditions using dimethylchlorosilane as a chlorinating agent, and interestingly, adding an external Brønsted acid led to the formation of a 2-chloro-1,4-diol, highlighting the versatility of this method. The protocol also enables solvent-directed regioselective chlorination of QMA–MBH adducts, facilitating *meta*- and *ortho*-chlorophenol synthesis. This cascade transformation involves acetal hydrolysis, selective chlorination, and α-hydroxy group reduction—all occurring in one pot using a polar protic solvent. In contrast, a polar aprotic solvent steers the reaction toward *ortho*-selectivity while preserving sensitive functional groups, yielding chloro-substituted o-hydroxybenzyl alcohols in excellent yields under mild conditions. This strategy is efficient and practical, and for late-stage functionalization in natural products and pharmaceuticals.

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

सारांश

"धातु-मुक्त वन-पॉट चरणबद्ध अभिक्रियाओं का रणनीतिक विकास: C–C और C–X बॉन्ड निर्माण के प्रति एक रीजियोसेलेक्टिव दृष्टिकोण" शीर्षक वाली थीसिस, अभिनव वन-पॉट, धातु-मुक्त सिंथेटिक मार्गों के विकास में एक अग्रणी अन्वेषण प्रस्तुत करती है। इस शोध का उद्देश्य विविध C–C और C–X (X = O, Cl) बॉन्ड निर्माणों का रीजियोसेलेक्टिव निर्माण करना है, जो कार्बनिक रसायन विज्ञान में एक नया और आशाजनक क्षेत्र है।

अध्याय 1: परिचय

उपर्युक्त विचार प्रक्रिया को आगे बढ़ाने के लिए, साहित्य की गहन समीक्षा और संक्रमण धातु मुक्त C–C और C–X (X = O, Cl) बंधन बनाने वाली प्रतिक्रियाओं के लिए वन-पॉट दृष्टिकोण पर पिछले अध्ययनों का व्यापक विश्लेषण किया गया, जैसा कि अध्याय 1 में परिचय अनुभाग में प्रस्तुत किया गया है। यह अध्याय कई आकर्षक विषयों पर चर्चा करता है, जिनमें शामिल हैं: a) C–C/C–X (X = O, Cl) बंधन निर्माण के लिए संक्रमण-धातु मुक्त रसायन, b) C–C और C–X बंधन निर्माण के लिए सामान्य दृष्टिकोण, c) वन-पॉट दृष्टिकोण का महत्व, विशेष रूप से रीजियोसेलेक्टिव परिवर्तनों के लिए वन-पॉट चरण-वार प्रतिक्रियाएं, d) C–C और C–X बंधनों के निर्माण के लिए शास्त्रीय पद्धतियां, e) जटिल और क्रियाशील कार्बनिक अणुओं के संश्लेषण के लिए क्विनोन मोनोएसिटल्स और क्विनोन इमाइन केटल्स का उपयोग।

अध्याय 2: β,β-डायरील एस्टर का ब्रोंस्टेड एसिड-उत्प्रेरित वन-पॉट संश्लेषण: 3-एरिल-1-इंडानोन कोर के विविध सरणियों के लिए प्रत्यक्ष रीजियोसेलेक्टिव दृष्टिकोण।

इस अध्याय में, हमने संभावित दवा उम्मीदवार 3-एरिल-1-इंडानोन के संश्लेषण के लिए बेंजाल्डिहाइड, सिलील एनोलेट्स और एरेन न्यूक्लियोफाइल्स की एक सीधी, तीन-घटक, विलायक-निर्भर, ब्रोंस्टेड एसिड-उत्प्रेरित प्रतिक्रिया का वर्णन किया है। इस प्रतिक्रिया में तीन C-C बॉन्ड का निर्माण होता है, जिसमें व्यापक सब्सट्रेट सामान्यता, सुगम मापनीयता, उच्च कार्यात्मक समूह सहिष्णुता और व्यवहार्य सब्सट्रेट के साथ एक-पॉट रणनीति में उच्च रीजियोसेलेक्टिविटी होती है। मुकैयामा एल्डोल प्रतिक्रिया से इन-सीटू उत्पन्न β-O-सिलिल ईथर को मजबूत और साथ ही कमजोर न्यूक्लियोफाइल के साथ एसिड-उत्प्रेरित बेंजाइलिक एरिलेशन के अधीन किया गया था, और परिणामी β,β-डायरील एस्टर एक ही पॉट में इंडेनोन उत्पादों को वहन करने के लिए इंट्रामोलिकुलर साइक्लाइज़ेशन के माध्यम से उत्कृष्ट रीजियोसेलेक्टिविटी के साथ तीसरे C-C बॉन्ड गठन से गुजर सकते हैं। विस्तृत यांत्रिक अंतर्दृष्टि एक व्यवहार्य प्रतिक्रिया मार्ग की ओर ले जाती है। यह परिवर्तन विभिन्न प्रकार के कृत्रिम रूप से मूल्यवान

परिवर्तनों का उत्पादन करने के लिए एक व्यावहारिक और अनुकूलनीय दृष्टिकोण खोलता है और औषधीय रूप से मूल्यवान (*R*)-टोलटेरोडाइन और (+)-इंडाट्रैलिन के संश्लेषण को सक्षम बनाता है।

अध्याय 3: ब्रोंस्टेड एसिड मध्यस्थ बहुघटक एक-पॉट दृष्टिकोण 4-एरिल-हाइड्रोकौमरिन व्युत्पन्नों के प्रत्यक्ष निर्माण की ओर।

यह अध्याय 4-एरिल-हाइड्रोकौमरिन के एक अद्वितीय वर्ग के कुशल संश्लेषण को प्रस्तुत करता है, जो औषधीय रसायन विज्ञान और प्राकृतिक उत्पादों में अपार संभावनाओं को प्रदर्शित करता है। विकसित ब्रोंस्टेड एसिड-उत्प्रेरित, बहुघटक, एक-पॉट दृष्टिकोण हल्की परिस्थितियों में अच्छी से लेकर उत्कृष्ट पैदावार प्रदान करता है, जो जैवसक्रिय यौगिकों के उत्पादन और प्राकृतिक उत्पादों के अंतिम चरण के कार्यात्मककरण में इसकी व्यावहारिकता और दक्षता को प्रदर्शित करता है।

अध्याय 4: एरिलामाइन से प्राप्त क्विनोन इमाइन केटल्स का गैर-निर्देशित, साइट-चयनात्मक एरिलेशन: मेटा-प्रतिस्थापित एनिलीन तक एक व्यावहारिक पहुँच।

इसमें, हमने एरिलामाइन के मेटा-एरिलेशन के लिए एक धातु-मुक्त, गैर-निर्देशित, साइट-चयनात्मक, वन-पॉट दृष्टिकोण विकसित किया है। यह ब्रोंस्टेड एसिड-उत्प्रेरित, प्रत्यक्ष C–C बॉन्ड गठन एक व्यापक सब्सट्रेट स्कोप और स्केलेबिलिटी प्रदान करता है और मेटा-प्रतिस्थापित एनिलीन प्रदान करने के लिए पारंपरिक साइट-चयनात्मकता को ओवरराइड करने के लिए आदर्श स्थितियाँ बनाता है। इसके अतिरिक्त, प्रोटोकॉल एनिलीन के मेटा-एलिलेशन पर लागू होता है और इसे औषधीय रूप से विशेषाधिकार प्राप्त एरिलेटेड डायमाइन और सघन रूप से कार्यात्मक एनिलीन के लेट-स्टेज फंक्शनलाइजेशन और संश्लेषण को वहन करने के लिए बढ़ाया गया है। नियंत्रण प्रयोग और घनत्व कार्यात्मक सिद्धांत अध्ययन प्रस्तावित तंत्र और चयनात्मकता के लिए सबूत प्रदान करते हैं।

अध्याय 5: विभिन्न कार्बनिक परिवर्तनों के लिए क्विनोन मोनोएसिटल्स का एक रीजियोसेलेक्टिव, वन-पॉट, ट्रांजिशन मेटल-फ्री α-एल्किलेशन।

इस अध्याय में, हमने क्विनोन मोनोएसिटल (QMA) रसायन विज्ञान में एक अभूतपूर्व उन्नति स्थापित की है, जो मोरीटा-बेयलिस-हिलमैन (MBH) प्रतिक्रिया के माध्यम से रीजियोसेलेक्टिव और कम खोजे गए α-एल्किलेटेड QMAs के निर्माण के लिए प्रस्तावित है। इलेक्ट्रोफिलिक QMAs को कई इलेक्ट्रोफाइल्स के साथ एल्डोल प्रकार के संघनन के लिए न्यूक्लियोफिलिक अम्पोलंग अभिकर्मकों में बदल दिया गया। यांत्रिक अध्ययनों से पता चलता है कि विलायक (TFE: पानी (1:1)) और इन-सीटू-जनरेटेड पोटेशियम एसीटेट प्रतिक्रिया को तेज करते हैं। आगामी MBH एडक्ट स्केलेबल थे और कई पोस्ट-सिंथेटिक परिवर्तनों और लेट-स्टेज फंक्शनलाइजेशन से गुजरे।

अध्याय 6: क्विनोन मोनोएसीटल्स और उनके एमबीएच एडक्ट्स के क्लोरीनीकरण में रीजियोडायवर्जेंस: ऑर्थो- और मेटा-क्लोरीनेटेड फिनोल के लिए एक विलायक और/या सब्सट्रेट निर्देशित पहुंच।

यह अध्याय क्विनोन मोनोएसीटल (QMA) के रीजियोसेलेक्टिव, सब्सट्रेट- और विलायक-नियंत्रित क्लोरीनीकरण के लिए एक अभिनव दृष्टिकोण प्रस्तुत करता है, जो कि फिनोल के ऑक्सीडेटिव डिएरोमेटाइजेशन से प्राप्त होता है, जिससे कुशल C–Cl बॉन्ड निर्माण होता है। हमने क्लोरीनेटिंग एजेंट के रूप में डाइमिथाइलक्लोरोसिलेन का उपयोग करके उत्प्रेरक-मुक्त स्थितियों के तहत उल्लेखनीय ऑर्थो-चयनात्मक क्लोरीनीकरण प्राप्त किया, और दिलचस्प बात यह है कि बाहरी ब्रोंस्टेड एसिड को जोड़ने से 2-क्लोरो-1,4-डायोल का निर्माण हुआ, जो इस विधि की बहुमुखी प्रतिभा को उजागर करता है। प्रोटोकॉल QMA–MBH एडक्ट्स के विलायक-निर्देशित रीजियोसेलेक्टिव क्लोरीनीकरण को भी सक्षम बनाता है, जिससे मेटा- और ऑर्थो-क्लोरोफेनॉल संश्लेषण की सुविधा मिलती है। इस कैस्केड परिवर्तन में एसिटल हाइड्रोलिसिस, चयनात्मक क्लोरीनीकरण और α-हाइड्रॉक्सी समूह में कमी शामिल है - सभी एक ध्रुवीय प्रोटिक विलायक का उपयोग करके एक ही बर्तन में होते हैं। इसके विपरीत, एक ध्रुवीय एप्रोटिक विलायक संवेदनशील कार्यात्मक समूहों को संरक्षित करते हुए प्रतिक्रिया को ऑर्थो-चयनात्मकता की ओर ले जाता है, जिससे हल्के परिस्थितियों में उत्कृष्ट उपज में क्लोरो-प्रतिस्थापित ओ-हाइड्रॉक्सीबेंज़िल अल्कोहल प्राप्त होता है। यह रणनीति कुशल और व्यावहारिक है, और प्राकृतिक उत्पादों और फार्मास्यूटिकल्स में देर-चरण कार्यात्मककरण के लिए है।

अध्याय 7: अध्याय 7 में वर्तमान अध्ययन में किए गए संपूर्ण कार्य का समग्र निष्कर्ष और भविष्य की रूपरेखा दी गई है।