

Abstract

The thesis titled “*Development of Lewis Acid-Promoted Methodologies for C-N and C-S Bond Formation: Unlocking the Synthesis of Amines, Thioethers, and N-Heterocycles*” offers a detailed exploration of Lewis acid-promoted strategies for synthesizing C-N and C-S bonds. It emphasizes the identification of innovative pathways for preparing homoallylic amines, aryl thioethers, substituted quinolines, tetrahydroquinolines, and *N*-alkylated amines, applicable to both small and large-scale synthesis. By combining mechanistic insights with an expanded substrate scope and meticulous optimization of reaction conditions, this research seeks to establish versatile and sustainable methodologies for organic synthesis. These methodologies are also applied for the late-stage functionalization of natural products and pharmaceutical compounds. The strategies presented in this thesis contribute significantly to the advancement of bond-forming reactions and can substantially impact the synthesis of valuable compounds across diverse chemical disciplines.

Chapter 1 explores the strategic application of acid catalysis in the formation of carbon–nitrogen (C–N) and carbon–sulfur (C–S) bonds—transformations that are central to the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, and advanced functional materials. Emphasis is placed on both Brønsted and Lewis acid catalysis, highlighting their mechanistic roles and advantages in promoting efficient, selective, and atom-economical reactions. Particular focus is given to trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf), a powerful Lewis acid catalyst that enables a variety of transformations including glycosidation, O- and C-silylation, and dipolar cycloadditions. This work also discusses the mechanistic versatility of TMSOTf in activating diverse functional groups and facilitating multicomponent reaction strategies. The studies presented herein provide a foundation for the development of new acid-catalyzed protocols and underscore the continuing relevance of acid catalysis in modern synthetic organic chemistry.

Chapter 2 demonstrates the synthesis of homoallylic amines, quinolines, and tetrahydroquinolines. The domino one-pot multi-component approach has been accomplished using Lewis acid-catalyzed conditions. A useful scaffold construction strategy can be achieved by controlling the electronic effect of aniline rather than relying on reaction conditions. The described method applies to a wide variety of substrates embedded with diverse functional groups and can be extended toward the synthesis of natural products.

Suitable control experiments, real-time NMR studies, and DFT calculations have validated the reported process. The protocol outlines a strategy for synthesizing homoallylic amines and quinolines, controlled by the electronic properties of anilines.

Chapter 3 describes the development of a one-pot, organocatalytic approach for the synthesis of *N*-alkylated secondary and tertiary amines. The reaction proceeds *via* the reduction of *in-situ* generated imines, where the solvent acts as a hydride surrogate in the presence of TMSOTf, thereby facilitating the alkylation process. Mechanistic insights, derived from control experiments and deuterium labeling studies, reveal a solvent-mediated hydride transfer pathway, underscoring the efficiency of this approach. This methodology offers a streamlined approach to amine alkylation, eliminating the need for metal catalysts and providing a potentially more sustainable alternative to traditional protocols.

Chapter 4 describes the development of an efficient catalytic system employing TMSOTf for the regioselective thiolation of electron-rich arenes with sulfonyl hydrazides. The reaction occurs in a solvent mixture of dichloroethane and trifluoroethanol under mild conditions, with the addition of water. This method furnishes a range of *para*-thio-substituted arenes and 3- sulfenyl-indoles in good to excellent yields, marking a significant advancement in organic synthesis.

Chapter 5 gives the overall conclusions of the entire work carried out in the present study and future outline.

सारांश

सीएन और सीएस बॉन्ड निर्माण के लिए लुईस एसिड-प्रमोटेड पद्धतियों का विकास: एमाइन, थायोइथर्स और एन-हेट्रोसाइक्ल्स के संश्लेषण को अनलॉक करना " शीर्षक वाली थीसिस सीएन और सीएस बॉन्ड के संश्लेषण के लिए लुईस एसिड-प्रमोटेड रणनीतियों की विस्तृत खोज प्रदान करती है। यह छोटे और बड़े पैमाने पर संश्लेषण दोनों के लिए लागू होमोएलिलिक एमाइन, एरिल थायोइथर्स, प्रतिस्थापित किनोलिन, टेट्राहाइड्रोकिनोलिन और एन-एल्किलेटेड एमाइन तैयार करने के लिए अभिनव मार्गों की पहचान पर जोर देता है। विस्तारित सबस्ट्रेट स्कोप और प्रतिक्रिया स्थितियों के सावधानीपूर्वक अनुकूलन के साथ यांत्रिक अंतर्दृष्टि को जोड़कर, यह शोध कार्बनिक संश्लेषण के लिए बहुमुखी और टिकाऊ पद्धतियों को स्थापित करना चाहता है। इन पद्धतियों को प्राकृतिक उत्पादों और दवा यौगिकों के अंतिम चरण के कार्यात्मककरण के लिए भी लागू किया जाता है। इस थीसिस में प्रस्तुत रणनीतियाँ बॉन्ड-फॉर्मिंग प्रतिक्रियाओं की उन्नति में महत्वपूर्ण रूप से योगदान देती हैं और विभिन्न रासायनिक विषयों में मूल्यवान यौगिकों के संश्लेषण को काफी हद तक प्रभावित कर सकती हैं।

अध्याय 1 कार्बन-नाइट्रोजन (सी-एन) और कार्बन-सल्फर (सी-एस) बांड के निर्माण में एसिड उत्प्रेरण के रणनीतिक अनुप्रयोग की पड़ताल करता है - परिवर्तन जो फार्मास्यूटिकल्स, एग्रीकेमिकल्स और उन्नत कार्यात्मक सामग्रियों के संश्लेषण के लिए केंद्रीय हैं। ब्रॉस्टेड और लुईस एसिड कटैलिसिस दोनों पर जोर दिया जाता है, कुशल, चयनात्मक और परमाणु-आर्थिक प्रतिक्रियाओं को बढ़ावा देने में उनकी यंत्रवत भूमिकाओं और लाभों पर प्रकाश डाला जाता है। ट्राइमिथाइलसिल ट्राइफ्लोरोमेथेनसल्फोनेट (टीएमएसओटीएफ) पर विशेष ध्यान दिया जाता है, जो एक शक्तिशाली लुईस एसिड उत्प्रेरक है जो ग्लाइकोसाइडेशन, ओ- और सी-सिलिलेशन और द्विध्रुवी साइक्लोएडिशन सहित विभिन्न परिवर्तनों को सक्षम बनाता है। यह काम विविध कार्यात्मक समूहों को सक्रिय करने और मल्टीकंपोनेंट प्रतिक्रिया रणनीतियों को सुविधाजनक बनाने में टीएमएसओटीएफ की यंत्रवत बहुमुखी प्रतिभा पर भी चर्चा करता है। यहां प्रस्तुत अध्ययन नए एसिड-उत्प्रेरित प्रोटोकॉल के विकास के लिए एक आधार प्रदान करते हैं और आधुनिक सिंथेटिक कार्बनिक रसायन विज्ञान में एसिड उत्प्रेरण की निरंतर प्रासंगिकता को रेखांकित करते हैं।

अध्याय 2 होमोएलिलिक एमाइन, किनोलिन और टेट्राहाइड्रोकिनोलिन के संश्लेषण को प्रदर्शित करता है। डोमिनोज वन-पॉट मल्टी-कंपोनेंट दृष्टिकोण लुईस एसिड-उत्प्रेरित स्थितियों का उपयोग करके पूरा किया गया है। प्रतिक्रिया स्थितियों पर भरोसा करने के बजाय एनिलिन के इलेक्ट्रॉनिक प्रभाव को

नियंत्रित करके एक उपयोगी पाड़ निर्माण रणनीति प्राप्त की जा सकती है। वर्णित विधि विविध कार्यात्मक समूहों के साथ एम्बेडेड सबस्ट्रेट की एक विस्तृत विविधता पर लागू होती है और प्राकृतिक उत्पादों के संश्लेषण की ओर बढ़ाया जा सकता है। उपयुक्त नियंत्रण प्रयोगों, वास्तविक समय एनएमआर अध्ययन, और डीएफटी गणना रिपोर्ट की प्रक्रिया मान्य है। प्रोटोकॉल एनिलिन के इलेक्ट्रॉनिक गुणों द्वारा नियंत्रित होमोलिलिक अमाइन और किनोलिन को संश्लेषित करने की रणनीति की रूपरेखा तैयार करता है।

अध्याय 3 एन-अल्काइलेटेड माध्यमिक और तृतीयक अमाइन के संश्लेषण के लिए एक-पॉट, ऑर्गेनोकेटेलिटिक दृष्टिकोण के विकास का वर्णन करता है। प्रतिक्रिया इन-सीटू उत्पन्न इमाइन्स की कमी के माध्यम से आगे बढ़ती है, जहां विलायक टीएमएसओटीएफ की उपस्थिति में हाइड्राइड सरोगेट के रूप में कार्य करता है, जिससे अल्काइलेशन प्रक्रिया को सुविधाजनक बनाया जाता है। नियंत्रण प्रयोगों और ड्यूटेरियम लेबलिंग अध्ययनों से प्राप्त यंत्रवत अंतर्दृष्टि, इस दृष्टिकोण की दक्षता को रेखांकित करते हुए, एक विलायक-मध्यस्थता हाइड्राइड स्थानांतरण मार्ग को प्रकट करती है। यह पद्धति अमाइन अल्काइलेशन के लिए एक सुव्यवस्थित दृष्टिकोण प्रदान करती है, धातु उत्प्रेरक की आवश्यकता को समाप्त करती है और पारंपरिक प्रोटोकॉल के लिए संभावित रूप से अधिक टिकाऊ विकल्प प्रदान करती है।

अध्याय 4 सल्फोनील हाइड्राजाइड्स के साथ इलेक्ट्रॉन समृद्ध एरेन्स के रीजियोसेलेक्टिव थियोलेशन के लिए टीएमएसओटीएफ को नियोजित करने वाली एक कुशल उत्प्रेरक प्रणाली के विकास का वर्णन करता है। प्रतिक्रिया पानी के अतिरिक्त के साथ हल्के परिस्थितियों में डाइक्लोरोइथेन और ट्राइफ्लोरोएथेनॉल के विलायक मिश्रण में होती है। यह विधि पैरा-थियो-प्रतिस्थापित एरेन्स और 3-सल्फेनिल-इंडोल्स की एक श्रृंखला को उत्कृष्ट पैदावार के लिए अच्छी तरह से प्रस्तुत करती है, जो कार्बनिक संश्लेषण में एक महत्वपूर्ण प्रगति को चिह्नित करती है।

अध्याय 5 में वर्तमान अध्ययन में किए गए संपूर्ण कार्य के समग्र निष्कर्ष और भविष्य की रूपरेखा दी गई है।