

Photochemische Permutation von Indazolen zu Benzimidazolen

Thiago dos Santos⁺, Cornelia S. Buettner⁺, Dilara Berna Yildiz, Martina Mamone, Alessandro Ruffoni, und Daniele Leonori*

Kurzzusammenfassung: Die Entwicklung von Arzneimitteln durch das Screening komplexer chemischer Fragmente, enthält häufig heteroaromatische Motive. Die Veränderung des Kerns der Heteroaromaten zur Maximierung der Strukturvielfalt erfordert in der Regel eine *de-novo*-Synthese der einzelnen Systeme. Dies kann eine Herausforderung sein, wenn spezifische Substitutionsmuster benötigt werden. Hier stellen wir eine photochemische Strategie für die direkte Permutation von 1*H*- und 2*H*-Indazolen zu Benzimidazolen vor. Diese Umwandlung macht sich die unterschiedlichen photochemischen Eigenschaften dieser Heteroaromaten zunutze und erfolgt unter milden Bedingungen. Durch systematische experimentelle und rechnerische Untersuchungen haben wir einen zweistufigen Mechanismus ermittelt, der die Tautomerisierung von 1*H*-Indazolen im angeregten Zustand und die anschließende photochemische Umlagerung der resultierenden 2*H*-Isomere beschreibt. Dieser Prozess zeichnet sich durch ein breites Substratspektrum, hohe Ausbeuten und Kompatibilität mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen aus. Diese Methode kann die strukturelle Vielfalt von Heterozyklen, durch das Konzept der chemischen Permutation, durch heteroaromatische Interkonversionen erweitern.

Einleitung

Unter den verschiedenen Strategien in der Arzneimittelforschung, den Hit-to-Lead-Prozess zu beschleunigen, hat sich

das fragmentbasierte Wirkstoffdesign als besonders erfolgreicher Ansatz etabliert.^[1,2] Im Mittelpunkt dieser Strategie stehen große Bibliotheken fortgeschrittener Bausteine, die leicht diversifiziert werden können. Diese Fragmente konzentrieren sich häufig auf privilegierte Motive, wobei heteroaromatische Gruppen besonders hervorstechen (Schema 1a).^[3,4] Während periphere Modifikationen dieser Heteroaromaten in der Regel durch Reaktionen wie Amidierung, Kreuzkupplung und C-H-Aktivierung erreicht werden,^[5,6] erfordert die Veränderung des heteroaromatischen Kerngerüsts in der Regel eine *de-novo*-Synthese,^[7] was erhebliche synthetische Herausforderungen mit sich bringen kann, insbesondere wenn spezifische Substitutionsmuster benötigt werden.

Die Entwicklung von Strategien für die direkte Umwandlung heteroaromatischer Strukturen bietet eine erhebliche Vereinfachung ihrer Synthese. Darüber hinaus bietet bioisosterische Substitution von Heterozyklen in bioaktiven Molekülen eine Möglichkeit zur Feinabstimmung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften, wodurch die Optimierung von Arzneimittelkandidaten beschleunigt wird.^[8]

Jüngste Fortschritte haben sich auf Methoden konzentriert, die einen „Austausch“ einzelner Atome innerhalb heterozyklischer Ringe ermöglichen,^[9,10] eine Veränderung der Ringgröße ermöglichen,^[11,12] oder eine Dekonstruktion und Rekonstruktion von Ringen, um Zugang zu alternativen Heteroaromaten zu erhalten.^[13] Eine noch nicht ausreichend erforschte Möglichkeit besteht darin, bestimmte Atome innerhalb eines Ringsystems neu zu positionieren, eine Strategie, die als „chemische Permutation“^[14,15] bezeichnet wird. Dieser Ansatz hat das Potenzial, Verbindungsbibliotheken durch die Neuordnung von Atomen innerhalb der Heterozyklen umzugestalten. Insgesamt stellt die chemische Permutation einen neuen Weg dar, um zu unterschiedlichen Heterozyklen zu gelangen, ohne dass Atome hinzugefügt oder entfernt werden.

In diesem Manuskript stellen wir die erfolgreiche Anwendung der Permutationschemie für die direkte Umwandlung von Indazolen zu Benzimidazolen vor (Schema 1b). Diese Umwandlung macht sich die unterschiedlichen photochemischen Eigenschaften dieser beiden Heterocyklen zunutze und läuft unter einfacher photochemischer Bestrahlung ab, ohne dass zusätzliche Reagenzien benötigt werden. Das Ergebnis ist eine effiziente Strategie zur Erweiterung der strukturellen Vielfalt innerhalb von Substanzbibliotheken, die es ermöglicht, aus strukturellen Isomeren verschiedene Fragmente auf Basis von Heterozyklen zu erzeugen.

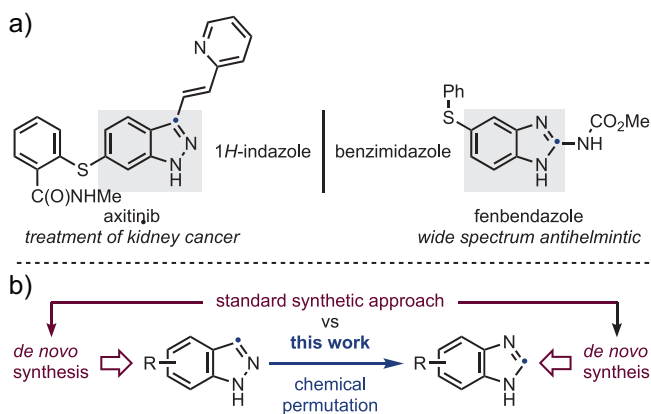
[*] Dr. T. dos Santos⁺, Dr. C. S. Buettner⁺, D. B. Yildiz, M. Mamone, Dr. A. Ruffoni, Prof. D. Leonori
Institute of Organic Chemistry, RWTH Aachen University,
Landoltweg 1, 52074 Aachen, Deutschland
E-mail: daniele.leonori@rwth-aachen.de

D. B. Yildiz
Department of Chemistry – Faculty of Science, Gazi University,
Teknikokullar, Ankara 06500, Türkei

[⁺] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section

© 2025 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der [Creative Commons Attribution License](#), die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



Schema 1. a) Beispiele für Arzneimittel mit Indazol- und Benzimidazol-Systemen. b) Chemische Permutation als Alternative zur *de-novo*-Synthese von Benzimidazolen.

Ergebnisse und Diskussion

Hintergrund und Entwurfsplan

Einzelne Beispiele für Indazole, die photochemisch zu Benzimidazolen umgewandelt wurden, sind bereits in der Literatur beschrieben.^[16–18] Diese Methoden erforderten jedoch in der Regel eine Bestrahlung mit hochenergetischen Quecksilber (Hg)-Lampen unter Erhitzung, und führten im Allgemeinen zu geringen Ausbeuten, begleitet von erheblicher Zersetzung.

Aufbauend auf den jüngsten Arbeiten unserer Gruppe zur chemischen Permutation von Thiazolen und Isothiazolen^[19] haben wir versucht, die photochemische Reaktivität von Indazolen systematisch zu untersuchen. Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Untersuchung war die Bewertung des Einflusses verschiedener Substituenten auf das photochemische Verhalten von Indazolen. Dieser systematische Ansatz sollte den Umfang und die Grenzen der Reaktivität erläutern und gleichzeitig mechanistische Einblicke liefern, welche diese Permutation steuern.

Optimierung der Ausgangsreaktion

Wir begannen unsere Untersuchung mit der Umwandlung von 3-Me-Indazol **1** zu 2-Me-Benzimidazol **1a**. Erfreulicherweise stellten wir fest, dass bei einer 300 nm Bestrahlung für 16 Stunden und bei Raumtemperatur hohe Ausbeuten erzielt werden konnten, sofern das geeignete Lösungsmittel verwendet wurde (Schema 2a). Zunächst wurde mit CH₃CN eine geringe Ausbeute erzielt (Eintrag 1), aber polarere Lösungsmittel (Einträge 2–4) führten zu deutlich besseren Ausbeuten, wobei HFIP die beste Ausbeute lieferte (Eintrag 5). Dieser Lösungsmittelleffekt ist nicht auf Veränderungen im Absorptionsprofil von **1** zurückzuführen, sondern auf mechanistische Zusammenhänge (Schema 2b). Es war wichtig, die Reaktion bei niedriger Konzentration (0.05 M) durchzuführen, da höhere Konzentrationen zu geringeren Ausbeuten führten (Einträge 6 und 7). Eine Reaktion

bei 350 nm bestätigte die Notwendigkeit einer direkten Photoanregung von **1**. Die längere Wellenlänge führte zu minimaler Lichtabsorption und deshalb zu einer quantitativen Massenwiedergewinnung (Eintrag 8).

Substituenteneffekte

Nachdem wir ein Protokoll für die Umwandlung von Indazolen zu Benzimidazolen entwickelt hatten, wollten wir untersuchen, wie das aromatische Substitutionsmuster die photochemische Reaktivität beeinflusst. Zu diesem Zweck stellten wir eine Bibliothek von 20 Indazolen (**2–21**) her, die gängige funktionelle Gruppen (Me, Ph, OMe, F und Cl) an allen Positionen des kondensierten Phenylrings (C4–C7) enthalten. Jede Verbindung wurde bei $\lambda = 300$ nm in HFIP bestrahlt, um die Effizienz der Permutation in Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften des Substituenten zu bewerten.

Dieses Screening ergab bemerkenswerte Effekte, die sowohl auf der Position als auch auf der Art der Substituenten beruhen. Substrate mit einer Me-Gruppe wiesen im Allgemeinen eine günstigere Reaktivität auf, wobei C4- und C6-substituierte Derivate (**2a** und **12a**) eine höhere Ausbeute erbrachten als die an C7 (**17a**) und C5 (**7a**) substituierten. Interessanterweise verringerte die Anwesenheit einer Ph-Gruppe die Reaktivität erheblich: Während C4- und C6-Derivate die gewünschten Produkte **3a** und **13a** in geringer Ausbeute lieferten, zeigten C5- und C7-Derivate (**8a** und **9a**) keine Reaktion mit quantitativer Rückgewinnung des Ausgangsmaterials.

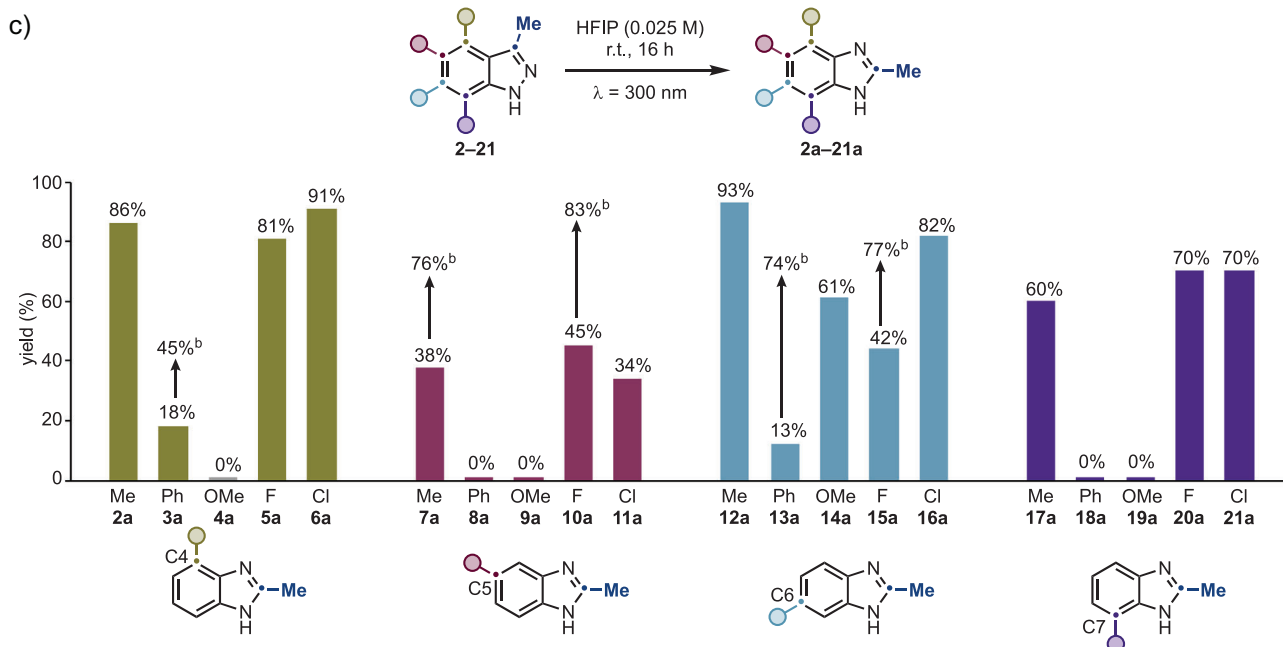
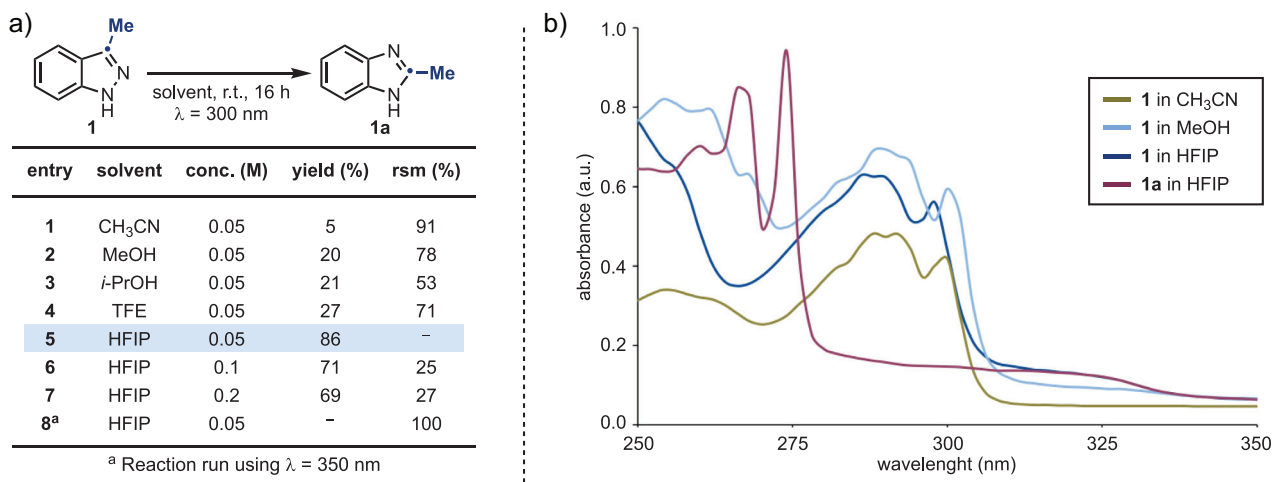
Die Einbeziehung der stark elektronenabgebenden OMe-Gruppe führte ebenfalls zu bemerkenswerten Reaktivitätsprofilen. Nur die C6-substituierte Verbindung (**14a**) zeigte Reaktivität, während an C4, C5 und C7 substituierte Derivate (**4a**, **9a** und **19a**) keine Permutationsprozesse zeigten.

Halogenierte Substrate (F: **5a**, **10a**, **15a** und **20a** und Cl: **6a**, **11a**, **16a** und **21a**) zeigten eine gute Kompatibilität und erreichten eine mittlere bis hohe Ausbeuten. Analog zu den Me-substituierten Derivaten zeigten die C4- und C6-halogenierten Indazole eine höhere Reaktivität als die an C5 und C7 substituierten.

Interessanterweise konnte in einigen Fällen (**3a**, **7a**, **10a**, **13a** und **15a**) die Permutationsausbeute durch eine weitere Verringerung der Reaktionskonzentration auf 0.0075 M erheblich verbessert werden.

Substratspektrum

Durch die Untersuchung der Substituenteneffekte (Schema 3) erweiterten wir unsere Indazolstrukturen, indem wir eine Reihe von funktionalisierten 1H-Indazolen (**22–52**) mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit verwendeten (Schema 3). Während die Substitution der C3-Position nicht essenziell war, zeigte das unsubstituierte Substrat geringere Reaktivität (**22a**). Hohe Ausbeuten wurden mit C3-Alkylderivaten erzielt, die eine Reihe von primären (**23a**, **24a**), sekundären (**25a**) und tertiären (**26a**) Gruppen umfassen.



Scheme 2. a) Optimierungsstudien für die Permutation von **1** in **1a** (NMR-Ausbeuten, außer für Eintrag 5 – isolierte Ausbeute). b) UV-Vis-Spektren von **1** und **1a**. c) Untersuchung des Einflusses von aromatischen Substitutionsmustern mit gemeinsamen funktionellen Gruppen auf die photochemische Reaktivität (isolierte Ausbeuten). ^b Die Reaktionen wurden bei 0.0075 M für 24 Stunden durchgeführt.

Darüber hinaus wurde die Reaktivität in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen nachgewiesen, darunter Olefine (**27a**), eine C4-N-Boc-Piperidinylgruppe (**28a**), Alkohol (**29a**), geschützte Amine (Amid: **30a** und Carbamat: **31a**), Ester (**32a**), sekundäre und tertiäre Amide (**33a** und **34a-36a**) und Aminosäuren (**37a**).

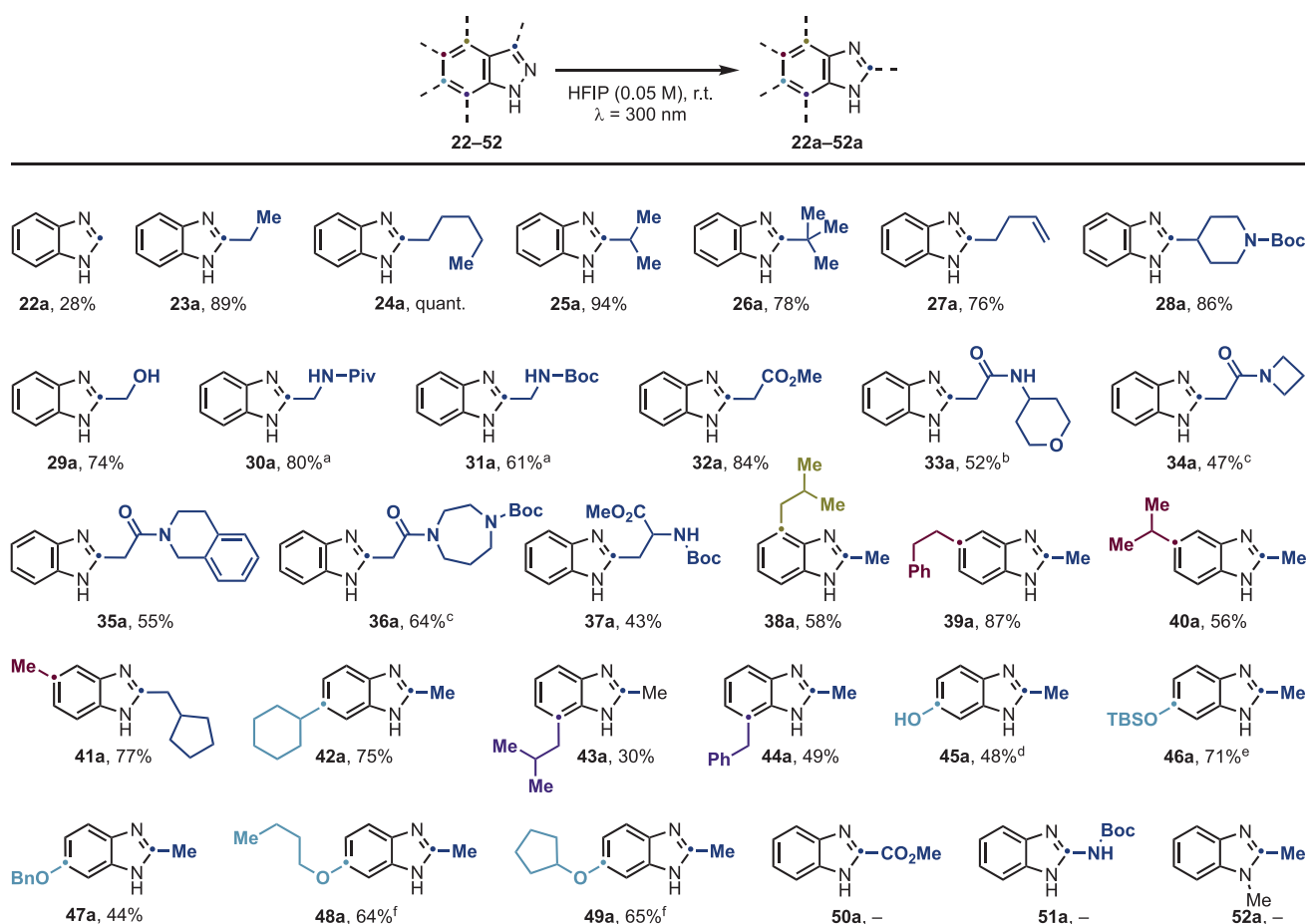
Eine effiziente photochemische Permutation zeigten vor allem die Indazole mit Alkylsubstituenten an C4 (**38a**), C5 (**39a-41a**), C6 (**42a**) und C7 (**43a** und **44a**). Außerdem haben wir unsere Permutation verwendet um Indazole mit verschiedenen C6-O-Substituenten, wie freiem Phenol (**45a**), OTBS (**46a**) und Ethern (**47a-49a**), zu Benzimidazolen umzuwandeln.

Bedauerlicherweise konnten wir die gewünschte Umwandlung von Substraten mit C3-Ester- (**50a**) und C3-NHBoc- (**51a**) Funktionalitäten nicht mit vollständiger

Rückgewinnung der Ausgangsmaterialien erreichen. Darüber hinaus führte die N-Substitution (z. B. **52a**) ebenfalls zu einer quantitativen Rückgewinnung der Ausgangsstoffe ohne Permutation.

Mechanistische Untersuchungen

Zunächst stellten wir auf der Grundlage von Literaturvorschlägen^[17,18,20] die Hypothese auf, dass die photochemische Permutation von **1** zu **1a** durch einen Mechanismus erfolgen könnte, der eine Photoanregung (Schema 4, Schritt 1), gefolgt von einem 4π elektrozyklischen Ringschluss (Schritt 2) zur Bildung des Dewar-Zwischenprodukts **A1** beinhaltet. Hier könnte ein „N-Walk“-Prozess das Aziridin **A2** erzeugen, entweder direkt (Schritt 3) oder über



Schema 3. Substratspektrum für die Photopermutation von 1H-Indazolen (isolierte Ausbeuten). ^a 24 h Reaktionszeit. ^b 20 h Reaktionszeit. ^c 22 h Reaktionszeit. ^d 0.015 M. ^e 0.025 M. ^f 0.0075 M, 24 h.

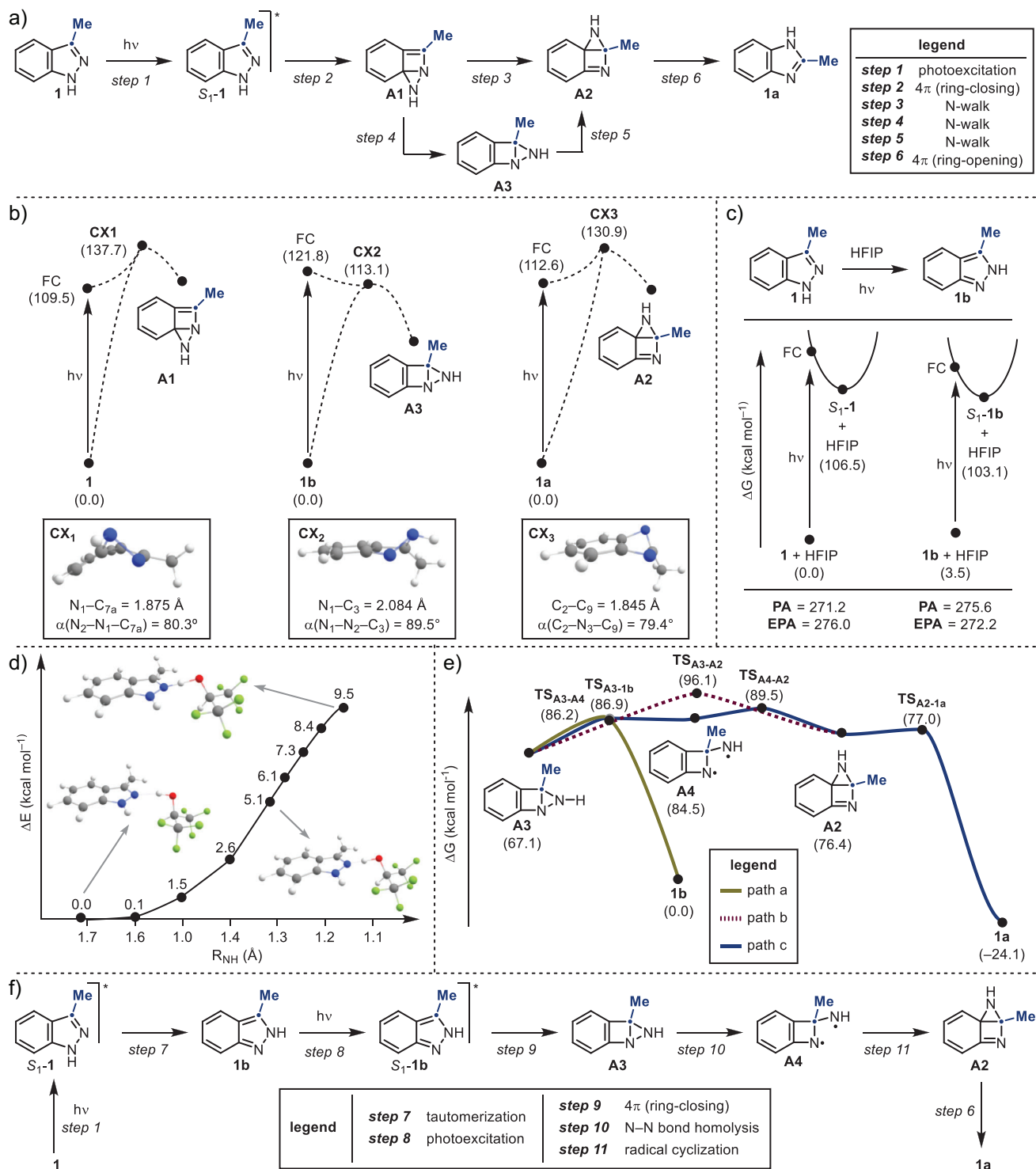
das Zwischenprodukt **A3** (Schritte 4 und 5). Schließlich würde eine 4π elektrozyklische Ringöffnung das gewünschte Benzimidazol **1a** ergeben (Schritt 6).

Um die Durchführbarkeit dieses Mechanismus zu testen, haben wir Berechnungsmethoden eingesetzt, um die photochemische Reaktivität von **1** zu bewerten (Schema 4b). Bei Bestrahlung nimmt **1** seinen angeregten Singulett-Zustand (S_1) mit π, π^* Charakter an. Von der Franck-Condon-Region (FC) aus kann das Molekül im angeregten Zustand theoretisch durch zwei konische Schnittpunkte (**CX1** und **CX1'**) relaxieren, um **A1** bzw. **A1'** zu erzeugen (siehe SI). Unsere Berechnungen ergaben jedoch, dass die für den Zugang zu **CX1** und **CX1'** erforderliche Energie deutlich höher ist als die von FC, was darauf hindeutet, dass dieser direkte photochemische Prozess unwahrscheinlich ist. Folglich wurde unsere ursprüngliche mechanistische Hypothese (Schema 4a) in Frage gestellt.

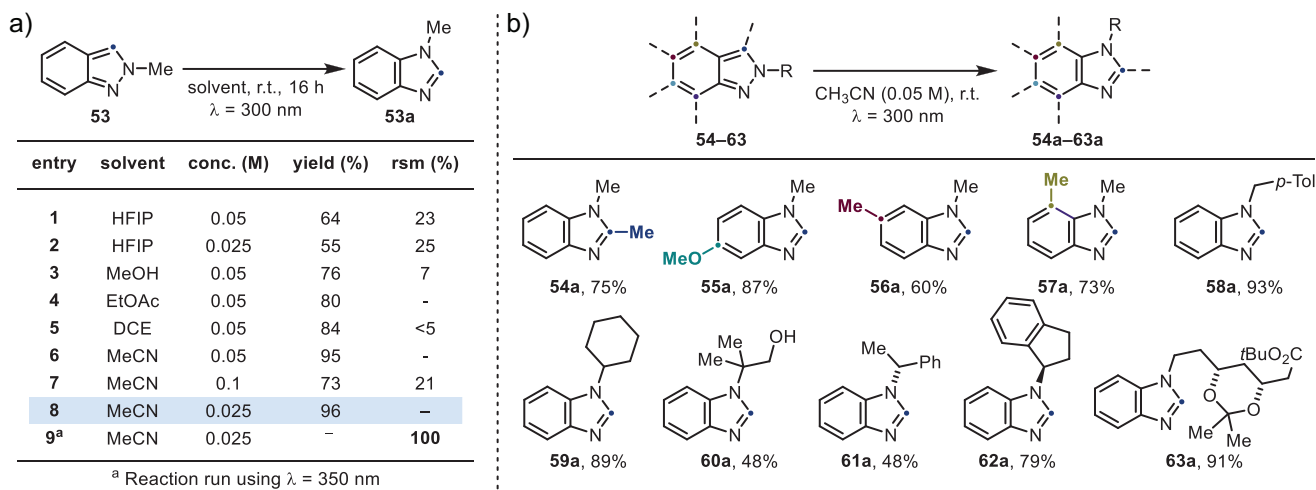
Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass der S_1 -Zustand von 1H-Indazolen im Vergleich zum Grundzustand (S_0) eine erhöhte Basizität aufweist. Dies wurde genutzt, um Zugang zu den entsprechenden 2H-Isomeren zu erhalten.^[21,22] Diese Erkenntnisse veranlassten uns zu der Überlegung, ob es sich bei der eigentlichen permutierenden Spezies im Indazol-Benzimidazol-Prozess um ein 2H-Indazol

handeln könnte, das durch eine anfängliche photochemische Tautomerisierung entsteht. Dieser Mechanismus stimmt mit zwei wichtigen experimentellen Beobachtungen überein: (1) die Notwendigkeit des schwach sauren HFIP-Lösungsmittels und (2) die fehlende Reaktivität, die für N1-substituierte Derivate beobachtet wurde (z. B. **52**). Im ersten Fall könnte HFIP als Protonendonator fungieren und die Tautomerisierung erleichtern, während im zweiten Fall das Fehlen der Tautomerisierung die Reaktivität effektiv verhindern würde.

Unsere Berechnungsstudien bestätigten, dass **1** im Grundzustand (S_0) stabiler ist als **1b**, während **1b** basischer ist als **1**, wenn man ihre jeweiligen Protonenaffinitäten (PAs) vergleicht (Schema 4c). Bei Photoanregung kehrt sich die relative Stabilität um, wobei S_1 -**1b** stabiler wird, während S_1 -**1** basischer wird, wie aus den Protonenaffinitäten (EPAs) im angeregten Zustand hervorgeht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass 1H-Indazol im angeregten Zustand einer Tautomerisierung zu 2H-Indazol unterliegt. Um den Protonentransfer zwischen S_1 -**1** und HFIP zu untersuchen, führten wir Berechnungen im angeregten Zustand durch, indem wir systematisch den Abstand zwischen dem N2-Atom in **1** und dem H-Atom in HFIP variierten (Schema 4d). Diese Berechnungen ergaben eine Protonentransferbarriere von $9.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, was darauf hindeutet, dass die



Schema 4. a) Ursprünglich vorgeschlagener Mechanismus. b) Optimierte konische Schnittpunkte für **1**, **1b** und **1a** auf dem SA-CAS(12,10)/cc-pVDZ-Niveau der Theorie. c) Stabilität und Basizität im Grund- und angeregten Zustand für **1** + HFIP und **1b** + HFIP auf den Theorieniveaus CAM-B3LYP/cc-pVTZ/SMD(HFIP)/cc-pVDZ(gas) und TDCAM-B3LYP/cc-pVTZ/SMD(HFIP)/cc-pVDZ(gas). d) Protonenübertragungsweg im angeregten Zustand von HFIP nach **1** auf dem Theorieniveau TDCAM-B3LYP/cc-pVTZ/SMD(HFIP)/cc-pVDZ(gas). e) Berechnetes Reaktionsenergieprofil für **1b** auf dem Theorieniveau ω B97XD/cc-pVQZ/SMD(HFIP)/def2-TZVP/SMD(HFIP). f) Untersucher Mechanismus. Energien und Protonenaffinität sowie Protonenaffinität im angeregten Zustand sind in kcal mol⁻¹ angegeben.



Schema 5. a) Optimierungsstudien für die Permutation von **53** zu **53a** (NMR-Ausbeuten, außer für Eintrag 8 – isolierte Ausbeute). b) Substratspektrum für die Photo-Permutation von 2*H*-Indazolen (isolierte Ausbeuten).

Tautomerisierung zu **1b** unter photochemischen Bedingungen möglich ist.

Interessanterweise kann **1b**, sobald es gebildet wurde, mit einer weiteren Photoanregung den angeregten S_1 π, π^* Zustand erreichen. Vom FC-Bereich aus kann S_1 -**1b** durch **CX2** relaxieren, um das Zwischenprodukt **A3** zu erzeugen, ein Prozess, der nun energetisch günstig ist.

Das Dewar-Zwischenprodukt **A3** kann über mehrere Wege entstehen (Schema 4e).^[20] Für eine retro-4 π -Elektrozyklisierung zur Regeneration von **1b** (Weg a) wurde eine Barriere von 19.8 kcal mol⁻¹ berechnet. Alternativ könnte **A3** durch einen ionischen „N-Walk“-Mechanismus (1,3-suprafacialer Prozess) direkt in **A2** umgewandelt werden (Weg b), aber dieser Weg hat eine um >9 kcal mol⁻¹ höhere Energie als Weg a. Eine günstigere Option ist ein schrittweiser Prozess (Weg c), der mit einer N-N-Bindungshomolyse zur Bildung des Bis-Aminylradikals **A4** beginnt. Dieses Zwischenprodukt kann nun eine biradikalische Zyklisierung mit niedriger Barriere durchlaufen, um **A2** zu erzeugen, das dann über eine nahezu barrierefreie 4 π elektrozyklische Ringöffnung zu **1a** zyklonevertieren kann.

Eine kritische Frage bleibt: Warum ist das Benzimidazolprodukt **1a** photostabil und kehrt nicht zu 2*H*-Indazol **1b** zurück? Unsere Berechnungen des angeregten Zustands ergaben, dass bei einer Photoanregung zu S_1 die Energie, die für den Zugang zu **CX3** und die Regeneration des bicyclischen **A2** erforderlich ist, deutlich höher ist, was eine Reversion verhindert. Wir glauben, dass dies der entscheidende Aspekt ist, der die Photostabilität des Benzimidazolprodukts erklärt.

Zusammenfassend schlagen wir auf der Grundlage unserer experimentellen Ergebnisse und rechnerischen Untersuchungen vor, dass die Umwandlung von 1*H*-Indazol zu Benzimidazol zwei aufeinander folgende photochemische Prozesse umfasst (Schema 4f). Zunächst initiiert die Photoanregung von **1** in HFIP die Tautomerisierung zu **1b** (Schritte 1 und 7). Diese Spezies wird dann photoangeregt (Schritt 8), um das hochenergetische Dewar-Zwischenprodukt **A3**

zu bilden (Schritt 9). Dies ist wahrscheinlich ein reversibler Prozess, aber eine kompetitive N-N-Bindungshomolyse kann **A4** erzeugen (Schritt 10), das zum Aziridin-Zwischenprodukt **A2** führt (Schritt 11). Die anschließende elektrozyklische Ringöffnung liefert das Benzimidazol-Endprodukt **1a** (Schritt 6), das unter den Reaktionsbedingungen photostabil ist.

Photopermutation von N-Alkyl 2*H*-Indazolen

Der von uns vorgeschlagene Mechanismus erklärt die mangelnde Reaktivität von N-Alkyl-1*H*-Indazolen (z. B. **52**) durch deren Unfähigkeit sich in die reaktive 2*H*-Isomerenform zu tautomerisieren. Interessanterweise ergaben unsere Berechnungen, dass N-Me-2*H*-Indazol **53** bei Photoanregung auch einen zugänglichen Relaxationsweg zum Dewar-Zwischenprodukt **A5** über den konischen Schnittpunkt C4 aufweist.^[20] Diese Erkenntnis veranlasste uns zu untersuchen, ob die Umwandlung von N-Alkyl-2*H*-Indazolen zu N-Alkyl-Benzimidazolen möglich ist. Eine erfolgreiche Durchführung dieser Permutation würde den Anwendungsbereich des Prozesses erweitern und zusätzliche Beweise für die oben beschriebene photochemische Reaktivität liefern. Unsere Berechnungen zeigten auch in diesem Fall, dass das resultierende N-Me-Benzimidazol **53a** wegen einer hochenergetischen **CX5** die zum Dewar-Zwischenprodukt **A7** führt, photostabil ist (siehe SI).

Erfreulicherweise ergab die Bestrahlung von **53** in HFIP **53a** in guter Ausbeute mit hoher Gesamtmassenausbeute (Einträge 1 und 2, Schema 5a). Da für diesen Prozess keine Tautomerisierung erforderlich ist, wurde eine breite Lösungsmittelkompatibilität beobachtet. Die Reaktion verläuft in der Tat effizient in einer Vielzahl von Lösungsmitteln, einschließlich MeOH (Eintrag 3), EtOAc (Eintrag 4), DCE (Eintrag 5) und CH₃CN (Einträge 6–8). Ähnlich wie bei **1** wurde bei der Bestrahlung bei $\lambda = 350$ nm keine photochemische Reaktivität beobachtet.

Anschließend untersuchten wir den Substratbereich dieser Umwandlung mit einer Reihe von funktionalisierten 2*H*-Indazolen (Schema 5b). Substrate mit einem C3-Substituenten wurden gut vertragen (z. B. 54a), und eine hohe Reaktivität wurde für Derivate mit C5-OMe- (55a), C6-Me- (56a) und C7-Me- (57a) Gruppen beobachtet. Der Umfang der N-Substituenten wurde erfolgreich auf verschiedene funktionelle Gruppen ausgeweitet, wie z. B. eine Tolygruppe (58a), eine Cyclohexylgruppe (59a) und eine tertiäre Gruppe mit einem freien Alkohol (60).

Darüber hinaus haben wir diese Reaktivität anhand von Substraten überprüft, bei denen die N-Substitution Teil eines stereogenen Zentrums ist (z. B. 61a und 62a), und dabei die vollständige Beibehaltung der absoluten Konfiguration beobachtet. Schließlich testeten wir eine komplexere Alkylkette, die sowohl Acetal- als auch Boc-Funktionalitäten enthält (63a), die sich ebenfalls als kompatibel mit dieser photochemischen Umwandlung erwies.

Zusammenfassung

In dieser Studie haben wir eine photochemische Methode für die Umwandlung von 1*H*- und 2*H*-Indazolen zu Benzimidazolen vorgestellt. Diese Umwandlung nutzt die ausgeprägten photochemischen Eigenschaften dieser Heterocyclen und läuft unter milden Bedingungen ab, die nur eine Bestrahlung ohne zusätzliche Reagenzien erfordern. Durch eine Kombination aus experimentellen und rechnerischen Untersuchungen haben wir den Mechanismus für die photochemische Permutation von 1*H*-Indazolen ermittelt, der zwei aufeinander folgende photochemische Prozesse umfasst. Dies unterstreicht die entscheidende Rolle von HFIP als Protonendonator für die Tautomerisierung im angeregten Zustand und die Schlüsselrolle der 2*H*-Indazole als permutierende Spezies.

Die Anwendbarkeit dieses Ansatzes wurde an einer Reihe von Indazolen mit einer Vielzahl von funktionellen Gruppen und stereogenen Zentren demonstriert. Besonders hervorzuheben ist, dass das Verfahren selbst bei komplexen Substraten hohe Ausbeuten und eine exzellente Massenausbeute liefert, was die Vielfalt von Bibliotheken auf der Basis von Heterozyklen im fragmentbasierten Wirkstoffdesign erweitert.

Wir glauben, dass diese Publikation neue Möglichkeiten für die heteroaromatische Interkonversion mit Anwendungen in der synthetischen und medizinischen Chemie bieten kann. Wir hoffen, dass diese Ergebnisse das Interesse an der Entwicklung und Anwendung von Permutationskonzepten in der organischen Synthese wecken.

Danksagungen

T.d.S. dankt dem Alexander von Humboldt – CAPES für ein Stipendium (88881.699295/2022-01). C.S.B. dankt Marie Curie Actions für ein Stipendium (B-STRAIN 101102819). D.B.Y. dankt der finanziellen Unterstützung durch das Study Abroad

Postgraduate Education Scholarship (YLSY), Republic of Türkiye Ministry of National Education. Die Berechnungen wurden mit Rechenressourcen durchgeführt, die von der RWTH Aachen im Rahmen der Projekte RWTH1268 und P0021519 zur Verfügung gestellt wurden, sowie mit dem High Performance and Grid Computing Center (TRUBA resources) am TUBITAK ULAKBIM.

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

The data that support the findings of this study are available in the [supplementary material](#) of this article.

Schlüsselwörter: Benzimidazole • Chemische permutation • Indazole • Photochemische umlagerung • Tautomerisierung

- [1] J. D. St Denis, R. J. Hall, C. W. Murray, T. D. Heightman, D. C. Rees, *RSC Med. Chem.* **2020**, *12*, 321–329.
- [2] A. J. Woodhead, D. A. Erlanson, I. J. P. de Esch, R. S. Holvey, W. Jahnke, P. Pathuri, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 2287–2304.
- [3] C. M. Marshall, J. G. Federice, C. N. Bell, P. B. Cox, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 11622–11655.
- [4] J. Shearer, J. L. Castro, A. D. G. Lawson, M. MacCoss, R. D. Taylor, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 8699–8712.
- [5] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.
- [6] D. G. Brown, J. Bostrom, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- [7] Y. Zheng, J. Li, W. Wu, C. Qi, H. Jiang, *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 2988–3025.
- [8] J. H. Lange, H. H. van Stuivenberg, H. K. Coolen, T. J. Adolfs, A. C. McCreary, H. G. Keizer, H. C. Wals, W. Veerman, A. J. Borst, W. de Looft, P. C. Vermeer, C. G. Kruse, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1823–1838.
- [9] J. Woo, C. Stein, A. H. Christian, M. D. Levin, *Nature* **2023**, *623*, 77–82.
- [10] Q. Cheng, D. Bhattacharya, M. Haring, H. Cao, C. Muck-Lichtenfeld, A. Studer, *Nat. Chem.* **2024**, *16*, 741–748.
- [11] F. P. Wu, C. C. Chintawar, R. Lalisie, P. Mukherjee, S. Dutta, J. Tyler, C. G. Daniliuc, O. Gutierrez, F. Glorius, *Nat. Catal.* **2024**, *7*, 242–251.
- [12] J. Luo, Q. Zhou, Z. Xu, K. N. Houk, K. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 21389–21400.
- [13] D. Kim, J. You, D. H. Lee, H. Hong, D. Kim, Y. Park, *Science* **2024**, *386*, 99–105.
- [14] E. F. Ullman, B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1844–1845.
- [15] C. Lefebvre, L. Fortier, N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1393–1404.
- [16] H. Tiefenthaler, W. Dörscheln, H. Göth, H. Schmid, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2999–3001.

- [17] H. Tiefenthaler, W. Dörscheln, H. Göth, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2244–2258.
- [18] W. Heinzelmann, M. Märky, P. Gilgen, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1512–1527.
- [19] B. Roure, M. Alonso, G. Lonardi, D. B. Yildiz, C. S. Buettner, T. Dos Santos, Y. Xu, M. Bossart, V. Derdau, M. Mendez, J. Llaveria, A. Ruffoni, D. Leonori, *Nature* **2025**, *637*, 860–867, <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08342-8>.
- [20] J. P. Ferris, K. V. Prabhu, R. L. Strong, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2835–2839.
- [21] M. Noda, N. Hirota, M. Sumitani, K. Yoshihara, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 399–401.
- [22] J. Catalan, J. C. del Valle, R. M. Claramunt, G. Boyer, J. Laynez, J. Gomez, P. Jimenez, F. Tomas, J. Elguero, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10606–10612.

Manuskript erhalten: 05. Dezember 2024

Überarbeitetes Manuskript erhalten: 23. Januar 2025

Akzeptierte Fassung online: 24. Januar 2025

Endgültige Fassung online: 10. Juni 2025