

串联炔-异氰[3+2]环加成/Boulton-Katritzky 重排/扩环反应 构建吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物*

罗江浩 马浩文 张杰豪 周伟* 蔡倩*

(暨南大学药学院 教育部中药现代化与创新药物研究国际合作联合实验室 广州 510530)

摘要 吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架在药物设计中广受关注, 该骨架是众多生物活性分子的核心结构单元。目前已报道的吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架的合成方法有限且存在原料不易得、反应条件苛刻、合成步骤长、产率低和产物结构不易修饰等缺陷。因此, 发展吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架的新型高效合成策略在合成化学与药物化学领域均具有重要的研究意义。最近, 一种通过串联炔-异氰[3+2]环加成/Boulton-Katritzky 重排/酰基迁移扩环反应构建 9-去氮鸟嘌呤化物的新方法被报道, 该方法以氮杂异噻唑衍生的炔丙酰胺化合物和异氰化合物为原料。鉴于异噻唑化合物也是 Boulton-Katritzky 重排反应常使用的底物, 此工作进一步研究了一系列异噻唑衍生的炔丙酰胺化合物与异氰化合物的上述串联反应, 成功构建了一系列吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物。

关键词 炔-异氰[3+2]环加成; Boulton-Katritzky 重排; 扩环反应; [3,2-*d*]嘧啶-4-酮; 串联反应

Synthesis of Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones via Cascade Alkyne-isocyanide [3+2] Cycloaddition/Boulton-Katritzky Rearrangement/Ring Expansion Process*

Luo, Jianghao Ma, Haowen Zhang, Jiehao Zhou, Wei* Cai, Qian*

(International Cooperative Laboratory of Traditional Chinese Medicine Modernization and Innovative Drug Development of Ministry of Education (MOE) of China, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510530)

Abstract Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones are valuable structural motifs in many bioactive compounds and pharmaceuticals. Such structures have received extensive attentions from synthetic community. Two general strategies have been developed for the formation of the fused pyrimidine-pyrrole structure: one is to construct the pyrimidine ring from substituted pyrroles, and the other is to construct the pyrrole ring from 5,6-functionalized pyrimidines. However, these methods have generally required multiple synthetic steps and the use of starting materials with uncommon functional groups, and also suffered with other drawbacks such as harsh reaction conditions and limited substrate scope. Thus, it is highly desirable to develop facile and practical approaches for the construction of structural diversified pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones. Very recently, we have developed an alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition/Boulton-Katritzky rearrangement/ring expansion reaction for the synthesis of 9-deazaguanines from 1,2,4-oxadiazole-derived propiolamides with isocyanides. Different from traditional Boulton-Katritzky rearrangement (BKR), which is to form stable five-membered rings, the method provides a facile access to fused heterocycles via forming an unstable BKR spirocyclic intermediate and followed by a spontaneous ring expansion via acyl migration. In this work, to further expand the scope of this method, the [3+2] cycloaddition/BKR-ring expansion reactions of isoxazole-derived propiolamides with isocyanides were developed. The reactions were performed with CuI as the catalyst and Cs₂CO₃ as the base in toluene/*N,N*-dimethylformamide (DMF) (1 : 3, *V* : *V*) at room temperature for the alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition and then at 110 °C for the BKR-ring expansion process. A variety of isoxazole-derived propiolamides and isocyanides were well tolerated in the reactions and afforded the desired pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one products in satisfactory yields. The control experiments were performed to elucidate the reaction process: copper catalyst is used only for the alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition, but no necessary for the base-promoted BKR-ring expansion process. Compared to the traditional methods for such skeletons, the approach features readily available starting materials, broad substrate scope, short steps, and structural diversification.

Keywords alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition; Boulton-Katritzky rearrangement (BKR); ring expansion; pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one; cascade reaction

* Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

* E-mail: weizhou88@jnu.edu.cn; caiqian@jnu.edu.cn

Received April 26, 2023; published June 7, 2023.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22001093, 21971087) and the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2022A1515010200).

* 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家自然科学基金(Nos. 22001093, 21971087)和广东省基础与应用基础研究项目(No. 2022A1515010200)资助。

1 引言

吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架在药物设计中广受关注,该骨架是众多生物活性分子的核心结构单元^[1]。例如,呋咯地辛(Forodesine)是一种高效可口服的嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂,临床上用于治疗儿童 T 细胞淋巴瘤;化合物 **B** 和 **C** 分别对纺锤体驱动蛋白(KSP)和白细胞介素 1 β 转化酶(ICE)具有良好的抑制作用(图 1)。此外,具有广泛生物活性的 9-去氮鸟嘌呤化合物是 2 位被氨基取代的吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮衍生物(图 1)^[2]。吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架在药物化学领域具有广泛用途,因而其高效合成方法在过去的几十年里一直被合成化学家广泛关注^[3]。目前所报道的吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架的合成多以多官能化的嘧啶酮或者 2,3-官能化的吡咯为起始原料,但是无论是多取代嘧啶酮还是 2,3-官能化的吡咯均不易获得且需要在苛刻反应条件下进行多步转化方可构建出目标稠合骨架。有鉴于此,进一步发展吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮骨架的新型高效合成策略在合成化学与药物化学领域仍然是迫切需要的且具有重要的实际应用价值。

Boulton-Katritzky 重排反应于 20 世纪 60 年代初被发现,具体的过程为五元杂环和与其相连的三原子链在碱性条件下加热重新生成新的更稳定的五元杂环化合物(图 2a)^[4]。在过去的几十年里, Boulton-Katritzky 重排反应虽然取得了很大进展,但是产物结构一直局限于五元单环或双环结构^[5]。为了进一步拓展 Boulton-Katritzky 重排反应的应用范围,探索利用新型 Boulton-Katritzky 重排反应构建具有重要价值的杂环化合物具有重要意义。此外,螺环骨架通常具有较高的张力,易通过发生扩环反应转化为并环骨架^[6-7]。受此启发,我们最近实现了一种以吡咯去芳构化^[8]联合 Boulton-Katritzky 重排与扩环反应为关键步骤合成 9-去氮鸟嘌呤

啉类化合物的新方法(图 2b)^[9]。在上述串联反应过程中,吡咯环由铜催化炔-异氰[3+2]环加成这一经典吡咯合成方法构建^[10-11],随后的 Boulton-Katritzky 重排反应产生的高张力螺环中间体的酰基迁移扩环过程是反应顺利进行的关键。鉴于异噻唑化合物也是 Boulton-Katritzky 重排反应常使用的底物,在本工作我们进一步研究了异噻唑衍生的炔丙酰胺化合物与异氰化合物的上述串联反应,成功构建了一系列吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物(图 2b)。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

炔丙酰胺取代异噻唑 **1a** 和异氰乙酸乙酯 **2a** 被选为模板底物来进行条件优化。首先,考察了与我们之前所报道的研究工作的类似条件^[9],以甲苯(Tol)/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (1:3, *V*:*V*)为溶剂和碳酸铯为碱对反应温度进行筛选。结果表明,与氮杂异噻唑衍生的底物(反应温度为室温)相比,本工作中的异噻唑衍生的炔丙酰胺底物的反应活性较弱,相应的 Boulton-Katritzky 重排/扩环过程需要在加热(110 °C)的条件下才能顺利发生(表 1, Entries 1~5),可能原因是异噻唑环相比于氮杂异噻唑环具有更高的芳香性,相应的氮-氧断裂需要更高的能量^[12]。随后我们考察了几种商业化的一价铜盐催化剂,结果表明仍然是碘化亚铜表现出了最高的反应活性,以 79%的分离产率得到目标[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物 **3a**,同时反应体系中可以观测到痕量质子化的吡咯中间体 **4a** 产生(表 1, Entries 4~7)。与我们之前的研究结果类似,当使用非极性甲苯为溶剂时,质子化的吡咯中间体 **4a** 是主要产物, Boulton-Katritzky 重排/扩环过程并不能顺利进行(表 1, Entry 8)。在单一极性溶剂中,如 DMF

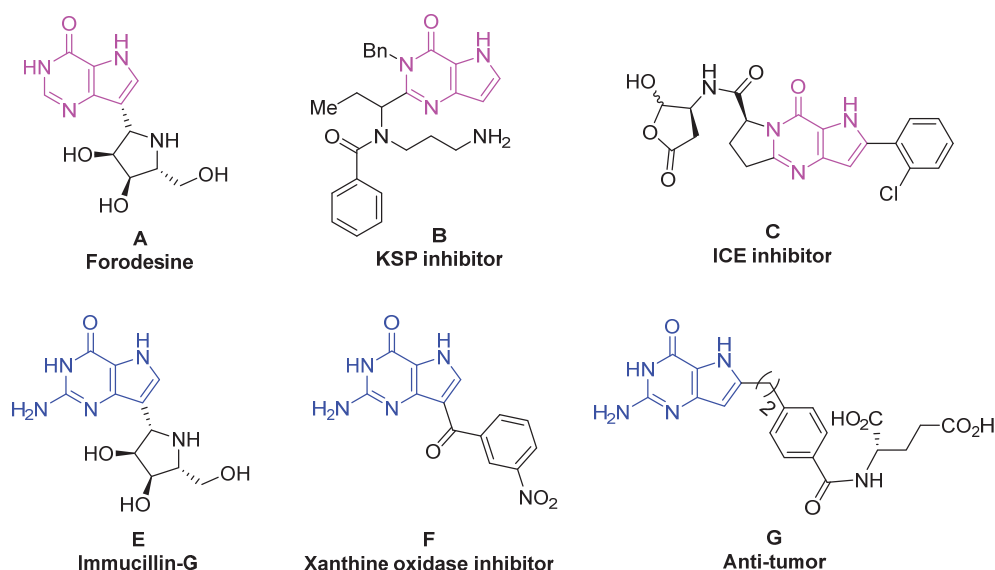


图 1 具有吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮结构单元的生物活性分子

Figure 1 Examples of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one-related bioactive compounds

(a) Typical BKR: the formation of five-membered ring

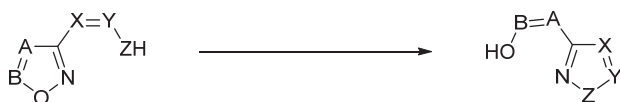
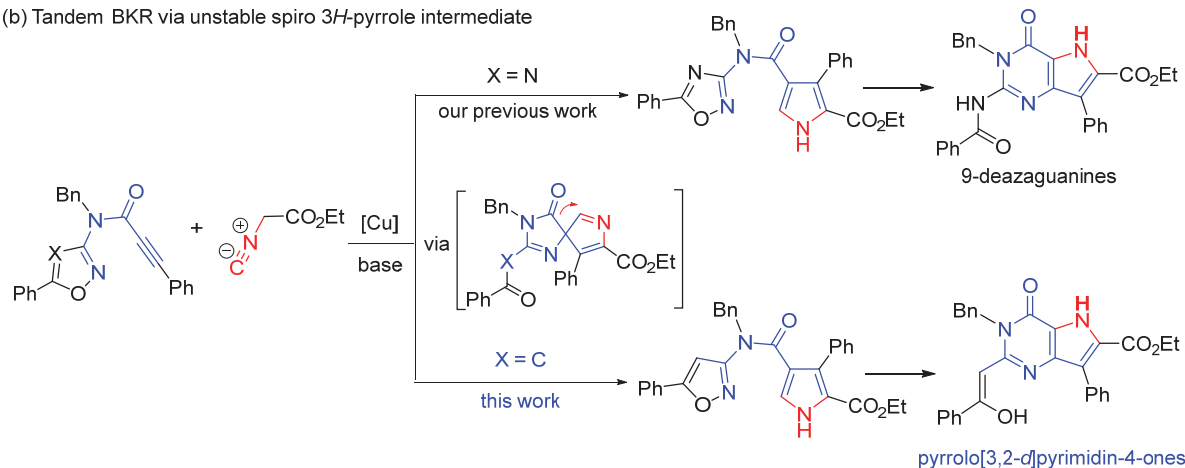
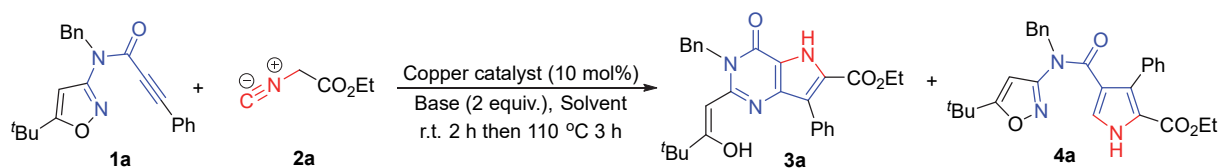
(b) Tandem BKR via unstable spiro 3*H*-pyrrole intermediate图2 炔-异氰[3+2]环加成/BK 重排/扩环反应构建吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物Figure 2 An alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition/BKR/ring expansion reaction for the construction of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one derivatives表1 炔-异氰[3+2]环加成/BK 重排/扩环反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition/BKR/ring expansion reaction



Entry	Catalyst	Solvent (<i>V</i> : <i>V</i>)	Base	Yield of 3a ^b /%	Yield of 4a ^b /%
1 ^c	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	Trace	90
2 ^d	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	Trace	88
3 ^e	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	64	18
4	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	79	Trace
5 ^f	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	74	Trace
6	CuBr	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	59	Trace
7	Cu ₂ O	Tol/DMF (1 : 3)	Cs ₂ CO ₃	46	Trace
8	CuI	Tol	Cs ₂ CO ₃	12	83
9	CuI	DMF	Cs ₂ CO ₃	67	Trace
10	CuI	DMSO	Cs ₂ CO ₃	61	Trace
11	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	LiO ^t Bu	42	Trace
12	CuI	Tol/DMF (1 : 3)	NaOH	48	Trace

^a Reagents and reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.21 mmol), copper catalyst (10 mol%), base (0.4 mmol), solvent (2 mL), at 25 °C for 2 h then 110 °C for 3 h. ^b Isolated yield. ^c The reaction was performed at 25 °C for 5 h. ^d The reaction was performed at 25 °C for 2 h then 80 °C for 3 h. ^e The reaction was performed at 25 °C for 2 h then 100 °C for 3 h. ^f The reaction was performed at 25 °C for 2 h then 130 °C for 3 h.

和二甲亚砜(DMSO)可以顺利得到目标化合物 **3a**, 但是碱和极性溶剂会导致底物 **1a** 部分分解, 使得收率不及甲苯与DMF的混合溶剂(表1, Entries 9, 10). 最后, 我

们考察了其他几种碱对反应的影响, 结果表明 LiO^tBu 和 NaOH 因碱性较强, 导致底物 **1a** 分解较多, 目标产物 **3a** 产率较低(表1, Entries 11, 12).

2.2 反应底物普适性考察

确立了最优反应条件后,我们验证了该反应的底物普适性范围.首先,考察了异噻唑底物 5 位取代基对反应的影响.结果表明无论异噻唑底物 5 位是苯环还是 H 原子或烷基链,均能顺利发生[3+2]环加成/Boulton-Katritzky 重排/扩环反应,以良好的产率生成吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物 **3a~3d**.随后,我们考察了酰胺氮原子上含有不同保护基团的异噻唑底物的反应活性,结果表明保护基团对反应几乎没有影响,均可以顺利参与反应.进一步的底物普适性考察集中在炔丙酰胺部分,结果表明催化体系对取代芳基、噻吩和烷基均能很好地兼容,以 60%~80%的分离收率得到相应的吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物 **3h~3r**.最后,我们考察了不同异氰化合物的反应活性.如图 3 所示,异氰乙酸叔丁酯、

异氰乙酸磷酸酯和对甲基苯磺酰甲基异腈均能高效参与[3+2]环加成/Boulton-Katritzky 重排/扩环反应,以 72%~83%的产率生成 **3s~3u**.为了进一步确定产物的结构,我们培养并测定了产物 **3j** 的单晶结构(CCDC 2258385),需要指出的是因嘧啶环的氢键作用,产物以烯醇式为主^[13].

2.3 克级规模反应与产物衍生化

为了探索该串联反应构建吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物的实用性和操作简便性,我们进行了克级规模反应的尝试(图 4).结果表明,炔丙酰胺取代异噻唑 **1a** 和异氰乙酸乙酯 **2a** 在 5 mmol 反应规模时仍可以顺利进行,以 78%的产率生成化合物 **3a**.随后,我们对反应产物 **3a** 的衍生化进行了初步探索.如图 4 所示,化合物 **3a**

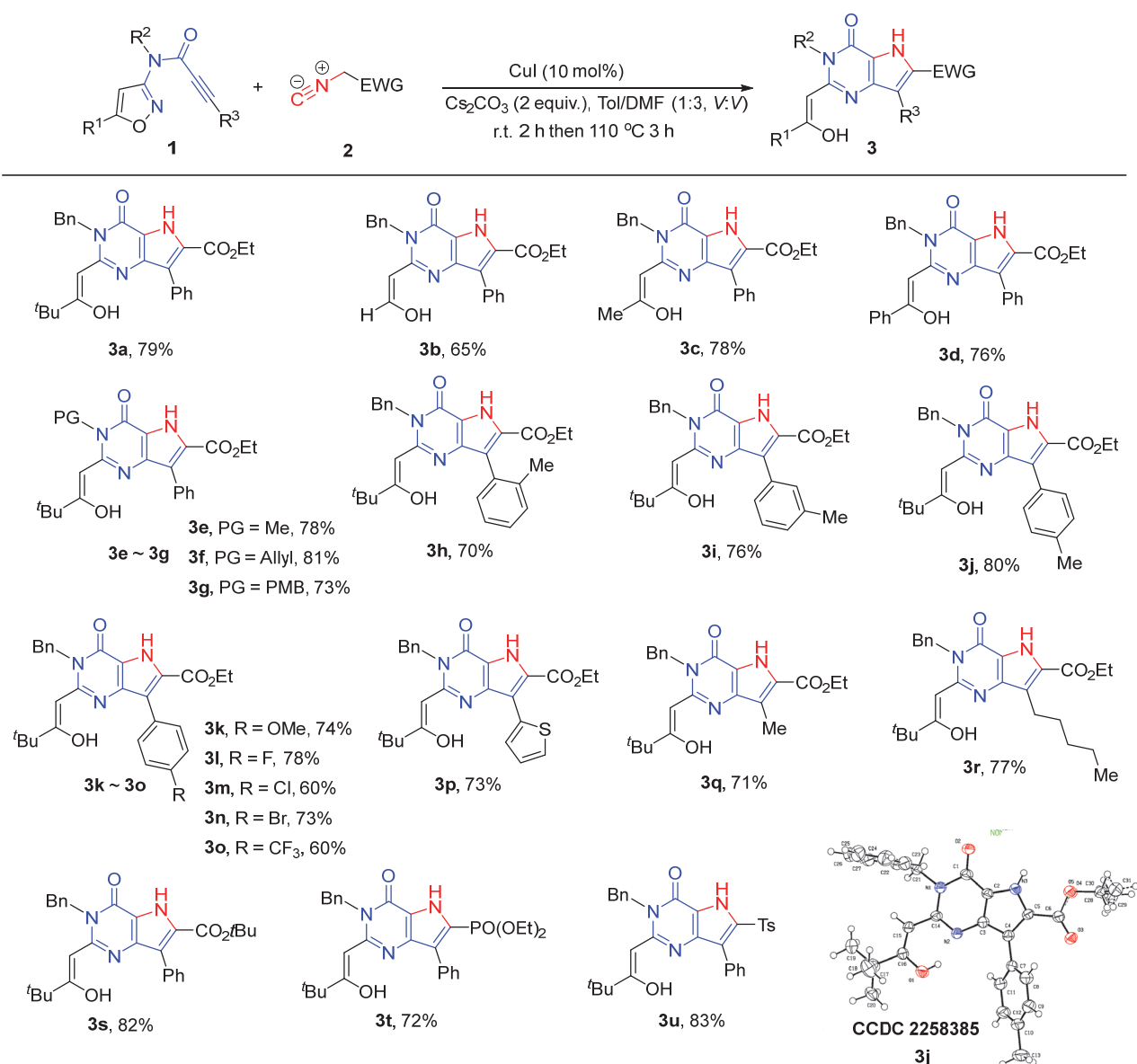


图 3 炔-异氰[3+2]环加成/BK 重排/扩环反应底物普适性考察

Figure 3 Substrate scope for alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition/BKR/ring expansion reaction

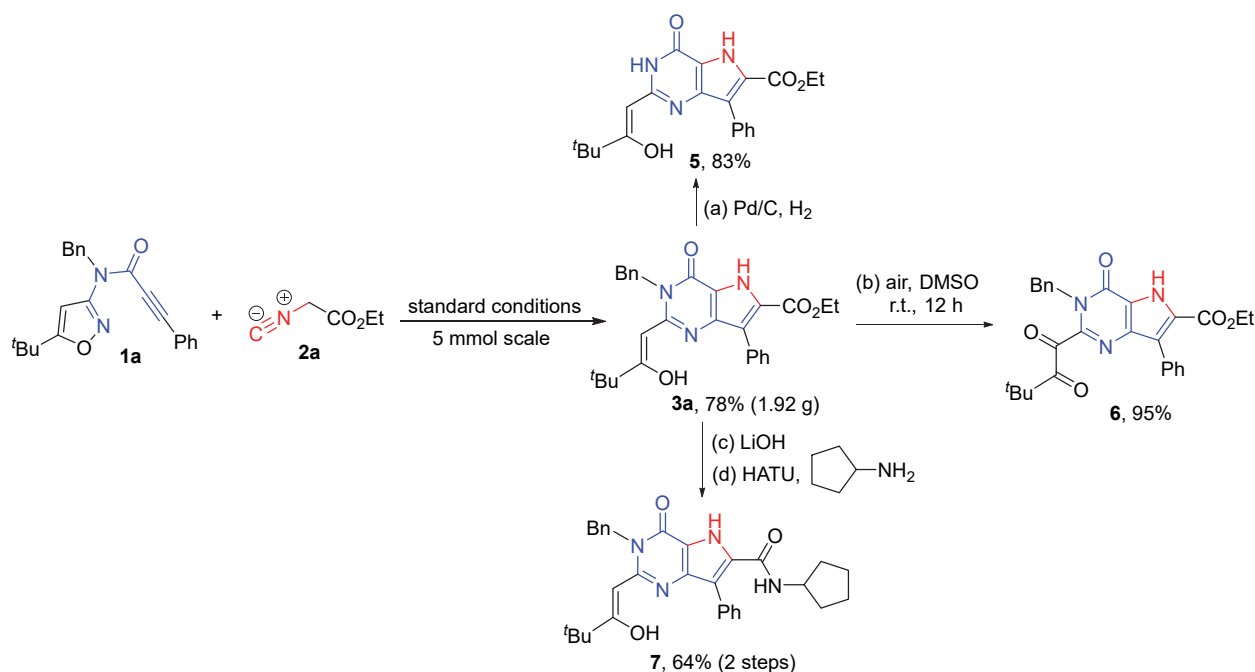


图4 克级规模反应和产物转化

Figure 4 Gram-scale reaction and synthetic transformation of **3a**

在钯炭与氢气氛围中可顺利进行脱苄基反应, 形成化合物 **5**(图 4a); 化合物 **3a** 在空气氛围中可进一步被氧化为 1,2-二羰基化合物 **6**(图 4b); 化合物 **3a** 中的酯基亦可以发生水解反应然后在缩合剂存在的条件下与环戊胺进行偶联, 两步反应以 64% 的总收率得到化合物 **7**(图 4c, 4d).

2.4 反应机理探究

为了深入理解炔-异氰[3+2]环加成/Boulton-

Katritzky 重排/扩环串联反应过程, 我们进行了若干控制实验(图 5). 首先, 在室温且甲苯为溶剂的条件下, 我们观察到炔丙酰胺取代异噻唑 **1a** 和异氰乙酸乙酯 **2a** 仅发生炔-异氰[3+2]环加成反应, 专一性地生成质子化的吡咯中间体 **4a**(图 5a). 随后, 在 DMF 中且无 CuI 催化剂存在, 吡咯中间体 **4a** 在 1 equiv. 碳酸铯做碱的条件下即可以顺利进行 Boulton-Katritzky 重排/扩环过程, 顺利转化为 **3a**, 而无碱存在的条件下上述反应并不能进行(图 5b). 最后, 我们制备了甲基化吡咯中间体 **4a'**,

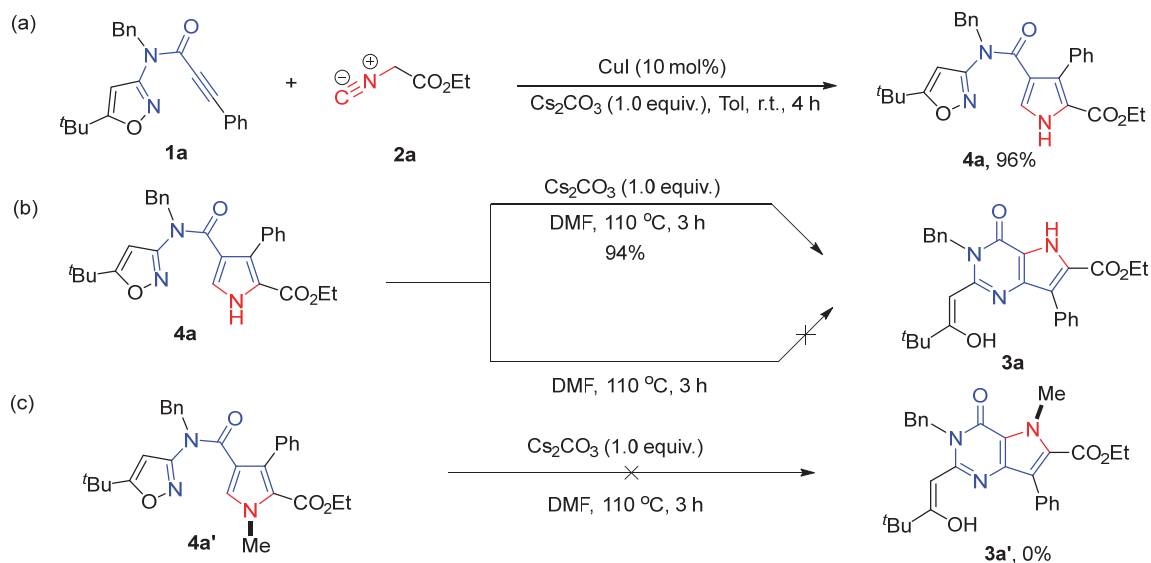


图5 炔-异氰[3+2]环加成/BK 重排/扩环反应控制实验

Figure 5 Control experiments for alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition/BKR/ring expansion reaction

但是在同样条件下并没有观测到 **3a'** 的生成(图 5c)。基于以上控制实验, 我们推测在炔-异氰[3+2]环加成/Boulton-Katritzky 重排/扩环串联反应过程中, CuI 催化剂仅在第一步环加成过程中起催化作用, 后续 Boulton-Katritzky 重排/扩环串联反应无需 CuI 催化剂, 是由碱促进的吡咯去芳构化启动的串联反应。

3 结论

发展了通过串联炔-异氰[3+2]环加成/Boulton-Katritzky 重排/扩环反应合成吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物的新方法。最终以 21 个反应实例, 60%~83% 收率合成了一系列吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮化合物。相比于传统合成策略, 本工作中报道的方法具有原料易得、官能团兼容性好、合成路线短、100% 的原子经济性和产物结构易于修饰的优点。

4 实验部分

在氩气保护下, 向 15 mL 干燥的 Schlenk 管中依次加入 CuI (0.02 mmol)、Cs₂CO₃ (0.4 mmol)、炔丙酰胺底物 **1** (0.2 mmol) 和甲苯/DMF 混合溶剂 (2 mL, *V*:*V*=1:3)。在搅拌状态下, 用微量注射器向上述反应混合液中加入异氰化合物 **2** (0.21 mmol), 室温搅拌反应 2 h。随后将上述反应液置于 110 °C 油浴中, 继续搅拌反应 3 h。反应结束后, 待反应液体冷却至室温时向反应体系中加入 15 mL 二氯甲烷, 然后饱和食盐水洗涤 3 次, 减压浓缩除去溶剂得粗产物。粗产物使用石油醚/乙酸乙酯溶液进行柱层析分离纯化, 得到 **3a~3u**。

References

- [1] (a) Bantia, S.; Miller, P. J.; Parker, C. D.; Ananth, S. L.; Horn, L. L.; Kilpatrick, J. M.; Morris, P. E.; Hutchison, T. L.; Montgomery, J. A.; Sandhu, J. S. *Int. Immunopharmacol.* **2001**, *1*, 1199; (b) Theoclitou, M.-E.; Aquila, B.; Block, M. H.; Brassil, P. J.; Castriotta, L.; Code, E.; Collins, M. P.; Davies, A. M.; Deegan, T.; Ezhuthachan, J.; Filla, S.; Freed, E.; Hu, H.; Huszar, D.; Jayaraman, M.; Lawson, D.; Lewis, P. M.; Nadella, M. V. P.; Oza, V.; Padmanilayam, M.; Pontz, T.; Ronco, L.; Russell, D.; Whitston, D.; Zheng, X. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6734; (c) Lauferweiller, M. C.; Wang, Y.; Soper, D. L.; Suchanek, M. K.; Fancher, A. N.; Lu, W.; Wang, R. L.; Oppong, K. A.; Ellis, C. D.; Baize, M. W.; O'Neil, S. V.; Wos, J. A.; Demuth, T. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4322.
- [2] (a) Semeraro, T.; Lossani, A.; Botta, M.; Ghiron, C.; Alvarez, R.; Manetti, F.; Mugnaini, C.; Valensin, S.; Focher, F.; Corelli, F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6037; (b) Rodrigues, M. V. N.; Barbosa, A. F.; da Silva, J. F.; dos Santos, D. A.; Vanzolini, K. L.; de Moraes, M. C.; Corrêa, A. G.; Cass, Q. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 226; (c) Tian, C.; Wang, M.; Fang, F.; Zhang, Z.; Wang, X.; Liu, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 630; (d) Gangjee, A.; Li, W.; Yang, J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 68; (e) Huang, L.; Li, H.; Li, L.; Niu, L.; Seupel, R.; Wu, C.; Cheng, W.; Chen, C.; Ding, B.; Brennan, P. E.; Yang, S. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4526; (f) Zeng, S.; Xie, H.; Zeng, L.-L.; Lu, X.; Zhao, X.; Zhang, G.-C.; Tu, Z.-C.; Xu, H.-J.; Yang, L.; Zhang, X.-Q.; Hu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1749.
- [3] (a) Imai, K.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1030; (b) Taylor, E. C.; Young, W. B.; Ward, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4595; (c) Taylor, E. C.; Young, W. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7947; (d) Elliott, A. J.; Montgomery, J. A.; Walsh, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4339; (e) Furneaux, R. H.; Tyler, P. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8411; (f) Liu, M.-C.; Luo, M.-Z.; Mozdziarz, D. E.; Sartorelli, A. C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3797; (g) Elliott, A. J.; Morris, P. E.; Petty, Jr. S. L.; Williams, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8071; (h) Kwong, C. D.; Elliot, A. J.; Montgomery, J. A. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *41*, 879; (i) Shih, H.; Cottam, H. B.; Carson, D. A. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 364.
- [4] (a) Boulton, A. J.; Katritzky, A. R.; Hamid, A. M. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2005; (b) Afridi, A. S.; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 315; (c) For a book: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Elsevier, Amsterdam, **1996**, Vols. 1~9.
- [5] For selected reviews and examples of rearrangement with isoxazoles and 1,2,4-oxadiazoles, see: (a) Pace, A.; Pierro, P.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Barone, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 351; (b) Martorana, A.; Piccionello, A. P.; Buscemi, S.; Giorgi, G.; Pace, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 491; (c) Martorana, A.; Pace, A.; Buscemi, S.; Piccionello, A. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3240; (d) Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583; (e) Jones, R. C. F.; Chatterley, A.; Marty, R.; Owton, W. M.; Elsegood, M. R. *J. Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1112.
- [6] For selected reviews on ring expansion reactions, see: (a) Lu, B.-L.; Dai, L.; Shi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3318; (b) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272; (c) Biletskyi, B.; Colonna, P.; Masson, K.; Parrain, J.-L.; Commeiras, L.; Chouragui, G. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7513; (d) Li, D.; Zang, W.; Bird, M. J.; Hyland, C. J. T.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8685; (e) Nanda, T.; Fastheem, M.; Linda, A.; Pati, B. V.; Banjare, S. K.; Biswal, P.; Ravikumar, P. C. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 13247; (f) Ye, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1755.
- [7] For selected examples on ring expansion reactions, see: (a) Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858; (b) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260; (c) Chen, G.-Q.; Zhang, X. N.; Wei, Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8492; (d) Pan, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3930; (e) Chen, G.-Q.; Fang, W.; Wei, Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4318; (f) Pan, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3584; (g) Wu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680; (h) Zhuo, C.-X.; Wu, Q.-F.; Zhao, Q.; Xu, Q.-L.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8169; (i) Zhuo, C.-X.; Cheng, Q.; Liu, W.-B.; Zhao, Q.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8475; (j) Wu, Q.; Zheng, C.; Zhuo, C.-X.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4453; (k) Wang, Y.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15093; (l) Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 974; (m) George, J.; Kim, H. Y.; Oh, K. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3714; (n) George, J.; Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 628; (o) Ramu, G.; Ambala, S.; Nanubolu, J. B.; Babu, B. N. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 35068; (p) Ramu, G.; Tangella, Y.; Ambala, S.; Babu, B. N. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5370; (q) Moisan, L.; Wagner, M.; Comesse, S.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9093; (r) Pesquet, A.; Daïch, L. Van Hijfte, J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 5303; (s) Shang, S.; Zhang-Negrierie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6216; (t) Guo, X.; Xing, Q.; Lei, K.; Zhang-Negrierie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4393; (u) Mamedov, V. A.; Mamedova, V. L.; Qu, Z.-W.; Zhu, H.; Galimullina, V. R.; Korshin, D. E.; Khikmatova, G. Z.; Litvinov, I. A.; Latypov, S. K.; Sinyashin, O. G.; Grimme, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13514; (v) Mandal, S.; Pramanik, A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9282; (w) Zhu, W.-K.; Xu, L.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 362 (in Chinese). (祝炜柯, 徐利文, 有机化学, **2023**, *43*, 362.)
- [8] For recent reviews on heterocyclic dearomatization: (a) Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068; (b) Donohoe, T. J.; Pullin, R. D. C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11924; (c) Ding, Q.; Zhou, X.; Fan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807; (d) Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2558; (e) Liang, X.-W.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11918; (f) Sun, W.; Li, G.; Hong, L.; Wang, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2164; (g) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2016**, *1*, 830; (h) Wu, W.-T.; Zhang, L.-M.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 419 (in Chinese). (吴文挺, 张立明, 游书力, 化学学报, **2017**, *75*, 419.)
- [9] Luo, J.; Ma, H.; Wu, K.; Ao, Y.; Zhou, W.; Cai, Q. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2123.
- [10] For selected reviews on alkyne-isocyanide [3+2] cycloaddition, see: (a) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235; (b) Boyarskiy, V. P.; Bokach, N.

- A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698; (c) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295; (d) Luo, J.; Chen, G.-S.; Chen, S.-J.; Li, Z.-D.; Liu, Y.-L. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6598.
- [11] For selected examples, see: (a) Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260; (b) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5664; (c) Gao, M.; He, C.; Chen, H.; Bai, R.; Cheng, B.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6958; (d) Liu, J.; Fang, Z.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6953; (e) Qi, X.; Zhang, H.; Shao, A.; Zhu, L.; Xu, T.; Gao, M.; Liu, C.; Lan, Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6640; (f) Xiao, P.; Yuan, H.; Liu, J.; Zheng, Y.; Bi, X.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6177; (g) Dong, J.; Bao, L.; Hu, Z.; Ma, S.; Zhou, X.; Hao, M.; Li, N.; Xu, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1244; (h) He, X.-L.; Zhao, H.-R.; Song, X.; Jiang, B.; Du, W.; Chen, Y.-C.; *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4374; (i) Zheng, S.-C.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1494; (j) Liu, J.-Q.; Chen, X.; Shatskiy, A.; Kärkäs, M. D.; Wang, X.-S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8998; (k) Wang, Y.; Zhou, Y.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 6106.
- [12] Bird, C. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409.
- [13] CCDC 2258385 (**3j**) contains the supplementary crystallographic data for this paper.

(Lu, Y.)