

Organische Synthesen mit Übergangsmetallkomplexen, 26<sup>1)</sup> **$\beta$ -Lactame aus Eisencarben-Komplexen und Isocyaniden durch metallinduzierte [1 + 1 + 2]-Cycloaddition**

Rudolf Aumann\* und Heinrich Heinen

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,  
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 23. Februar 1987

Tetracarbonyl( $\alpha$ -ethoxybenzyliden)eisen (**2**) bildet bei 20°C mit zwei Äquivalenten Isocyanid **3** ( $R-NC$ ,  $R = CH_3, C_6H_{11}, C_6H_5$ ) in einer templatgesteuerten [1 + 1 + 2]-Cycloaddition rasch und praktisch quantitativ die 3-Iminoazetidinyliden-Komplexe **5**. Aus diesen lassen sich mit  $KMnO_4$  in Benzol/Wasser glatt und einfach die  $\beta$ -Lactame **7** freisetzen. Die Reaktion verläuft über Keteniminkomplexe, die sich durch Addition von Ethanol als Aminocarbenkomplexe abfangen lassen.

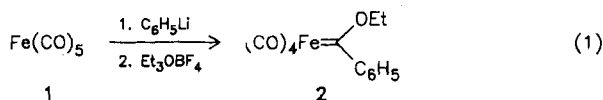
**Organic Syntheses via Transition Metal Complexes, 26<sup>1)</sup>. – A Facile Route to  $\beta$ -Lactams from Iron Carbene Complexes and Isocyanides by Metal-Induced [1 + 1 + 2] Cycloaddition**

Tetracarbonyl( $\alpha$ -ethoxybenzyliden)iron (**2**) reacts rapidly and smoothly with two equivalents of isocyanides **3** ( $R-NC$ ,  $R = CH_3, C_6H_{11}, C_6H_5$ ) at 20°C to give 3-iminoazetidinylidene complexes **5** in a metal-induced [1 + 1 + 2] cycloaddition reaction. From these  $\beta$ -lactams **7** can be disengaged in high yields with  $KMnO_4$  in benzene/water. The reaction proceeds via the intermediate formation of ketenimine complexes, which can be trapped with ethanol to give aminocarbene complexes **6**.

Auf der Suche nach neuen Synthesemethoden für Heterocyclen fanden wir einen einfachen und ergiebigen Zugang zu  $\beta$ -Lactamen **7**. Das Verfahren ist zweistufig. Beide Stufen liefern sehr hohe Ausbeuten. In der ersten Stufe wird durch Addition von zwei Äquivalenten eines Isocyanids **3** an den Eisencarben-Komplex **2** praktisch quantitativ ein Azetidinyliden-Komplex **5** hergestellt und dieser in der zweiten Stufe durch  $KMnO_4$  in Benzol/Wasser ohne Nebenprodukte zu **7** zersetzt.

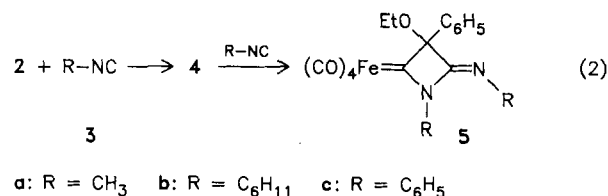
Der Azetidinylidenligand von **5** entsteht in einer metallgesteuerten [1 + 1 + 2]-Cycloaddition aus dem Carben- und einem Isocyanid-Kohlenstoff sowie der  $C=N$ -Gruppe des zweiten Isocyanids. Wir hatten diesen Reaktionstyp bereits früher mit Wolframcarben-Komplexen untersucht<sup>2)</sup>, ihn dabei aber nur als Nebenreaktion (bis zu 30%) und nur bei Einsatz von Alkenylisocyaniden realisieren können. Im Gegensatz dazu bilden Eisencarben-Komplexe mit Isocyaniden scheinbar generell und ausschließlich Azetidinyliden-Komplexe, unabhängig davon, ob hierfür aliphatische oder aromatische Isocyanide eingesetzt werden. Dies ist um so bemerkenswerter, als Carbenkomplexe von Cr, Mo und W mit aliphatischen und aromatischen Isocyaniden sehr unterschiedliche Kondensationsprodukte liefern<sup>3)</sup>.

Da sich abzeichnet, daß unser Verfahren einen präparativ interessanten Zugang zu  $\beta$ -Lactamen mit neuen Substitutionsmustern ermöglicht, haben wir die Reaktionsbedingungen der Synthese optimiert. Eine gewisse Schwierigkeit bereitete zunächst die Darstellung<sup>4)</sup> größerer Mengen des Eisencarben-Komplexes **2**.

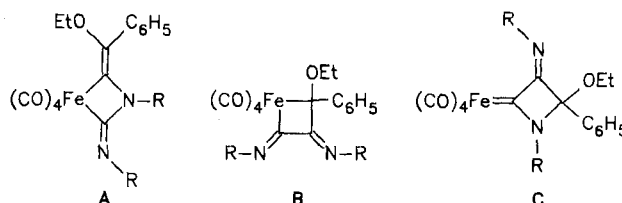


In einer neueren Arbeitsvorschrift<sup>5)</sup> wird **2** nach Gleichung (1) durch Alkylierung des Eisenbenzoyls (erste Stufe) mit Fluorsulfonsäure-ethylester in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) hergestellt. Wir fanden, daß die Alkylierung einfacher, gefahrloser und billiger mit Triäthyl-oxonium-tetrafluoroborat<sup>6)</sup> in HMPA oder – unter genau kontrollierten Bedingungen – in Dichlormethan/Wasser durchgeführt werden kann<sup>7)</sup>.

Setzt man **2** bei 20°C in Petrolether mit zwei Äquivalenten Isocyanid **3a–c** um, so erhält man die entsprechenden Azetidinyliden-Komplexe **5a–c** (Gleichung 2). Die Reaktion verläuft zweistufig über einen Keteniminkomplex **4** (s. u.), der jedoch als Zwischenprodukt nicht isoliert wird.



Der für **5** angegebene Strukturvorschlag stützt sich vor allem auf die gute Übereinstimmung von <sup>13</sup>C-NMR-Daten [ $\delta(\text{Fe}=\text{C})$  **5a** = 288.31, **5b** = 286.46] mit denen eines zusätzlich kristallographisch charakterisierten<sup>8)</sup> Azetidinyliden-





(70 eV):  $m/z$  (%) = 520 ( $M^+$ , 6), 436 (10,  $M - 3\text{CO}$ ), 408 (30,  $M - 4\text{CO}$ ), 299 (40, 408 –  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NC}$ ), 274 (36), 242 (22, 299 –  $\text{FeH}$ ), 173 (34), 161 (48), 105 (100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FeN}_2\text{O}_5$  (520.4) Ber. C 62.32 H 6.20 N 5.38  
Gef. C 61.95 H 6.16 N 5.26

**Tetracarbonyl[3-ethoxy-1,3-diphenyl-4-(phenylimino)-2-azetidinyliden]eisen (5c):** Zu 302 mg (1.00 mmol) **2**<sup>5,7)</sup> in 1 ml Petrolether tropft man bei 20°C unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 206 mg (2.00 mmol) **3c** in 3 ml Petrolether. Anhand eines DC-Tests (Petrolether/Dichlormethan 4:1, **5c**  $R_f$  = 0.3) wird sichergestellt, daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Chromatographie an Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Petrolether/Dichlormethan 4:1), gelbe Fraktion, gelb-ockerfarbene Kristalle aus Petrolether (–78°C), Schmp. 102°C, Ausb. 490 mg (96%). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CS}_2$  1:2):  $\delta$  = 7.77 und 7.56 (je 2H, „d“,  $\text{H}^o$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.31 und 7.24 (je 2H, „t“,  $\text{H}^m$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.20 und 7.13 (je 1H, „t“,  $\text{H}^p$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.68 und 3.44 (je 1H, q eines AB-System, diastereotope  $\text{OCH}_2$ ), 1.18 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ). – IR (Hexan):  $\nu\text{C}\equiv\text{O}$  2057  $\text{cm}^{-1}$  (60%), 1977 (70), 1950 (100). – IR (KBr): 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=N, exocyclisch, Vierring). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 508 ( $M^+$ , 4), 480 (1), 452 (2), 424 (18,  $M - 3\text{CO}$ ), 396 (20,  $M - 4\text{CO}$ ), 349 (14, 452 –  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NC}$ ), 321 (14, 349 –  $\text{CO}$ ), 293 (38, 396 –  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NC}$ ), 249 (40, 293 –  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ), 236 (30, 293 –  $\text{FeH}$ ), 167 (56), 133 (44), 105 (100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{FeN}_2\text{O}_5$  (508.3) Ber. C 63.80 H 3.97 N 5.51  
Gef. C 63.46 H 3.80 N 5.48

**Tetracarbonyl[2,2-diethoxy-1-(methylamino)-2-phenylethyliden]eisen (6a):** Zu 302 mg (1.00 mmol) **2** in 2 ml Ethanol tropft man bei –20°C unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 41 mg (1.00 mmol) **3a** in 1 ml Ethanol. Der Endpunkt der Reaktion ist an einer deutlichen Farbaufhellung erkennbar und wird anhand eines DC-Tests (Petrolether/Dichlormethan 4:1, **6a**  $R_f$  = 0.3) kontrolliert. Der Komplex wird aus Petrolether umkristallisiert; gelbe Kristalle, Schmp. 98°C, Ausb. 360 mg (92%). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CS}_2$  1:2):  $\delta$  = 10.1 (1H, s breit NH), 7.25 (2H, s bei 25°C breit,  $\text{H}^o$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.16 (3H, m,  $\text{H}^{m,p}$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.34 und 3.03 (je 2H, q eines AB-System, diastereotope  $\text{OCH}_2$ ), 3.12 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 1.09 (6H, t,  $\text{CCH}_3$ ). – <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 260.60 (s, Fe=C), 214.42 [s,  $\text{Fe}(\text{CO})_4$ ], 137.32 (s,  $\text{C}^i$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.54, 127.82 und 126.91 (je d, 2:2:1,  $\text{C}^{o,m,p}$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 106.10 [s,  $\text{C}(\text{OEt})_2\text{Ph}$ ], 58.72 (t, 2C,  $\text{OCH}_2$ ), 38.43 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 14.82 (q, 2C,  $\text{CCH}_3$ ). – IR (Hexan):  $\nu\text{C}\equiv\text{O}$  2042  $\text{cm}^{-1}$  (40%), 1974 (60), 1943 (80), 1925 (100). – IR (KBr):  $\nu\text{NH}$  3240  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta\text{NH}$  1570. – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 389 ( $M^+$ , 1), 361 (6,  $M - \text{CO}$ ), 333 (4), 315 (2), 305 (40,  $M - 3\text{CO}$ ), 287 (8), 277 (30,  $M - 4\text{CO}$ ), 231 (42, 277 –  $\text{EtOH}$ ), 187 (62, 231 –  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ), 174 (44), 133 (40), 131 (38), 105 (100).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeNO}_6$  (389.6) Ber. C 52.47 H 4.92 N 3.58  
Gef. C 52.46 H 4.92 N 3.74

**Tetracarbonyl[1-(cyclohexylamino)-2,2-diethoxy-2-phenylethyliden]eisen (6b):** Zu 302 mg (1.00 mmol) **2** in 2 ml Ethanol tropft man bei –20°C unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 109 mg (1.00 mmol) **3b** in 1 ml Ethanol. Der Endpunkt der Reaktion ist an einer deutlichen Farbaufhellung erkennbar und wird anhand eines DC-Tests (Petrolether/Dichlormethan 4:1) kontrolliert. Der Komplex wird aus Petrolether umkristallisiert; gelbe Kristalle, Schmp. 96°C, Ausb. 350 mg (77%)<sup>11)</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta$  = 10.45 (1H, s breit NH), 7.29–7.09 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.68 (1H, m,  $\text{NCH}$  Cyclohexyl), 3.38 und 3.15 (je 2H, q eines AB-System, diastereotope  $\text{OCH}_2$ ), 1.96–1.13 (10H, m,  $\text{CH}_2$  Cyclohexyl), 1.16 (3H, t,  $\text{CCH}_3$ ). – <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 253.61 (s, Fe=C), 215.80 [s,  $\text{Fe}(\text{CO})_4$ ], 137.52 (s,  $\text{C}^i$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.54, 127.90 und 126.91 (je d, 2:2:1,  $\text{C}^{o,m,p}$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 105.70 [s,  $\text{C}(\text{OEt})_2\text{Ph}$ ], 61.40 (d, N–CH), 58.60 (t, 2C,

$\text{OCH}_2$ ); 31.72, 25.12, 24.42 (2:2:1, je t,  $\text{CH}_2$  Cyclohexyl), 14.82 (q, 2C,  $\text{CCH}_3$ ). – IR (Hexan):  $\nu\text{C}\equiv\text{O}$  2042  $\text{cm}^{-1}$  (40%), 1960 (60), 1931 (80), 1911 (100). – IR (KBr):  $\nu\text{NH}$  3210  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta\text{NH}$  1565. – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 457 ( $M^+$ , 21), 429 (8,  $M - \text{CO}$ ), 401 (4), 373 (2), 345 (40,  $M - 3\text{CO}$ ), 299 (98), 105 (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FeNO}_6$  (457.3) Ber. C 57.78 H 5.95 N 3.06  
Gef. C 57.88 H 5.83 N 3.05

**3-Ethoxy-1-methyl-4-(methylimino)-3-phenyl-2-azetidinon (7a):** 192 mg (0.50 mmol) **5a** in 1 ml  $\text{C}_6\text{D}_6$  werden mit 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  unterschichtet. Unter lebhaftem Rühren setzt man vorsichtig (lebhaft Gasentwicklung,  $\text{CO}$  und  $\text{CO}_2$ ) so lange portionsweise  $\text{KMnO}_4$  zu, bis die violette Farbe der wäßrigen Lösung bestehen bleibt. Es sind insgesamt ca. 200 mg  $\text{KMnO}_4$  erforderlich. Die farblose organische Phase wird (sofort) abgetrennt; sie enthält ausschließlich **7a**, das nach Zugabe von Petrolether bei –15°C kristallisiert; Ausb. 110 mg (95%), Schmp. 77°C,  $R_f$  = 0.3 in Ether/Dichlormethan 1:1. – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.37 (2H, „d“,  $\text{H}^o$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.19 (3H, m,  $\text{H}^{m,p}$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.59 und 3.49 (je 1H, diastereotope  $\text{OCH}_2$ ), 2.95 und 2.72 (je 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.19 (3H,  $\text{CCH}_3$ ). – <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 170.79 (s, C=O), 156.17 (s, C=N), 134.56 (s,  $\text{C}^i$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.00 und 126.00 (je d, 3 bzw. 2C,  $\text{C}^{o,m,p}$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 97.46 [s,  $\text{C}(\text{OEt})\text{Ph}$ ], 62.85 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 36.37 und 24.06 (je q,  $\text{NCH}_3$ ), 15.18 (q, C– $\text{CH}_3$ ). – IR (KBr):  $\nu\text{C}=\text{O}$  1835  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{N}$  1710. – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 232 ( $M^+$ , 8), 203 (4,  $M - \text{Et}$ ), 175 (50,  $M - \text{CH}_3\text{NCO}$ ), 162 (22,  $M - \text{CH}_3\text{N}=\text{C}=\text{NCH}_3$ ), 146 (14, 175 – Et), 134 (24, 162 –  $\text{CO}$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06  
Gef. C 67.40 H 7.04 N 11.77

**1-Cyclohexyl-4-(cyclohexylimino)-3-ethoxy-3-phenyl-2-azetidinon (7b):** 260 mg (0.50 mmol) **5b** in 1 ml  $\text{C}_6\text{D}_6$  werden mit 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  unterschichtet. Unter lebhaftem Rühren setzt man vorsichtig (lebhaft Gasentwicklung,  $\text{CO}$  und  $\text{CO}_2$ ) solange portionsweise  $\text{KMnO}_4$  zu, bis die violette Farbe der wäßrigen Lösung bestehen bleibt. Die farblose organische Phase wird abgetrennt; sie enthält ausschließlich **7b** ( $R_f$  = 0.3, Petrolether/Dichlormethan 1:1), farblose Kristalle, Schmp. 86°C (aus Petrolether, –78°C). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.74 (2H, „d“,  $\text{H}^o$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.21 (1H, „t“,  $\text{H}^p$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.06 (2H, „t“,  $\text{H}^m$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.88 und 3.76 (je 1H, diastereotope  $\text{OCH}_2$ ), 3.73 und 3.56 (je 1H, m,  $\text{NCH}$  Cyclohexyl), 2.09–1.00 (20H, m, 2 Cyclohexyl), 2.25 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ). – IR (Film):  $\nu\text{C}=\text{O}$  1820  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{N}$  1690. – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 368 ( $M^+$ , 2), 339 (2,  $M - \text{C}_2\text{H}_5$ ), 243 (30,  $M - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{NCO}$ ), 179 (34), 161 (50, 243 –  $\text{C}_6\text{H}_{10}$ ), 134 (24,  $\text{EtOCC}_6\text{H}_5$ ), 125 (20,  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NCO}$ ), 105 (100).

**3-Ethoxy-1,3-diphenyl-4-(phenylimino)-2-azetidinon (7c):** 254 mg (0.50 mmol) **5c** in 1 ml  $\text{C}_6\text{D}_6$  werden mit 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  unterschichtet. Unter lebhaftem Rühren setzt man vorsichtig (lebhaft Gasentwicklung,  $\text{CO}$  und  $\text{CO}_2$ ) solange portionsweise  $\text{KMnO}_4$  zu, bis die violette Farbe der wäßrigen Lösung bestehen bleibt. Die farblose organische Phase wird abgetrennt; sie enthält ausschließlich **7c** ( $R_f$  = 0.5, Petrolether/Dichlormethan 1:1), wie anhand von <sup>1</sup>H-NMR-Spektren gezeigt wird. – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 8.57 und 7.48 (je 2H, „d“,  $\text{H}^o$   $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.15–6.82 (11H, m, 3  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.67 und 3.57 (je 1H, diastereotope  $\text{OCH}_2$ ), 1.00 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ). – IR (Film):  $\nu\text{C}=\text{O}$  1818  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{N}$  1685. – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 356 ( $M^+$ , 60), 237 (72,  $M - \text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}$ ), 194 (65,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{NC}_6\text{H}_5$ ), 162 [100,  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OEt})\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ], 134 (30), 105 (90), 77 (40).

#### CAS-Registry-Nummern

**2:** 35797-87-6 / **3a:** 593-75-9 / **3b:** 931-53-3 / **3c:** 931-54-4 / **5a:** 107985-38-6 / **5b:** 107985-39-7 / **5c:** 107985-40-0 / **6a:** 107985-41-1 / **6b:** 107985-42-2 / **7a:** 107960-62-3 / **7b:** 107960-63-4 / **7c:** 107960-64-5

- <sup>1)</sup> 25. Mitteilung: R. Aumann, E. Kuckert, H. Heinen, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1293, voranstehend.
- <sup>2)</sup> 24. Mitteilung: R. Aumann, E. Kuckert, C. Krüger, K. Angermund, *Angew. Chem.* **99** (1987) 587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, im Druck.
- <sup>3)</sup> R. Aumann, H. Heinen, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2289.
- <sup>4)</sup> E.O. Fischer, H.-J. Beck, C. G. Kreiter, J. Lynch, J. Müller, E. Winkler, *Chem. Ber.* **105** (1972) 162; E. O. Fischer, F. R. Kreissl, E. Winkler, C. G. Kreiter, *ibid.* **105** (1972) 588.
- <sup>5)</sup> M. F. Semmelhack, R. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 4099.
- <sup>6)</sup> R. Aumann, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **101** (1968) 954.
- <sup>7)</sup> R. Aumann, H.-D. Melchers, H. Heinen, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- <sup>8)</sup> C. Krüger, Mülheim.
- <sup>9)</sup> W. P. Fehlhammer, P. Hirschmann, H. Stolzenberg, *J. Organomet. Chem.* **224** (1982) 165.
- <sup>10)</sup> R. Aumann, H. Heinen, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3141.
- <sup>11)</sup> Diese Verbindung wurde von U. Schönfelder hergestellt. [54/87]