Tabelle 1. Einfluß von Blei-, Bismut- und Cadmium-Zusätzen auf die Oxidation von 2-Phenoxyethanol (0.1 mol) zu Phenoxyessigsäure in Natronlauge (5 N, 100 mL) an einem Platin/Aktivkohle-Kontakt (0.65 g mit 1% Platingehalt) bei 70 °C mit O_2 unter Normaldruck.

Aktivator [a]	Coaktivator [b]	O_2-Aufnahme [mol]	t [h]	Ausb. [c] [%]
ohne	ohne	0.0	6	0 [d]
Pb	ohne	0.1	6	34
Bi	ohne	0.1	6	35
Pb	Cd	0.1	3.5	98 [e] [f]
Bi	Cd	0.1	6	53
ohne	Cd	0.0	6	0 [d]

[a] $5 \cdot 10^{-4}$ mol Blei(II)- oder Bismut(III)-nitrat. [b] $1 \cdot 10^{-4}$ mol Cadmium(II)-nitrat. [c] Der nicht für Phenoxyessigsäure verbrauchte O_2-Anteil baut eine entsprechende Menge 2-Phenoxyethanol zu Phenol ab. [d] 2-Phenoxyethanol unverändert zurückgewonnen. [e] Fp = 98.5–99 °C. [f] Ausbeute bei 50 oder 60 °C = 100%.

Nach Aufnahme der stöchiometrisch zur Phenoxyessigsäure-Bildung erforderlichen Sauerstoffmenge kommt die Oxidation zum Stillstand.

An Palladium-Kohle-Kontakten kann in Gegenwart von Blei oder Bismut als Aktivator bereits ohne Dotierung mit Cadmium eine nahezu quantitative Umsetzung *(1)*→*(2)* erzielt werden. Ohne diesen Zusatz ist die Reaktionszeit erheblich länger und die Ausbeute schlecht (Tabelle 2); außerdem kommt die Reaktion dann nach Aufnahme der stöchiometrisch zur Phenoxyessigsäure-Bildung erforderlichen Sauerstoffmenge noch nicht zum Stillstand. Als Nebenprodukt entsteht in erheblichem Ausmaß Phenol.

Die Reaktion verläuft auch mit einigen substituierten 2-Phenoxyethanolen[7] mit sehr guten Ausbeuten (Tabelle 3), obwohl die Bedingungen noch nicht optimiert sind.

Tabelle 2. Einfluß von Blei- und Bismut-Zusätzen auf die Oxidation von 2-Phenoxyethanol (0.1 mol) zu Phenoxyessigsäure in Natronlauge (1.1 N; 100 mL) an einem Palladium/Medicinalkohle-Kontakt (0.65 g mit 5% Palladiumgehalt) bei 90 °C mit O_2 unter Normaldruck.

Aktivator [a]	0.1 mol O_2 aufgenommen in h	Ausb. [%]
ohne	10 [b]	40 [d]
Pb	1.75 [c]	93
Bi	1.5 [c]	100

[a] $5 \cdot 10^{-4}$ mol Blei(II)-nitrat oder $5 \cdot 10^{-5}$ mol Bismut(III)-nitrat. [b] O_2-Aufnahme kommt nach dieser Zeit noch nicht zum Stillstand. [c] Ende der O_2-Aufnahme. [d] Siehe Tabelle 1, Fußnote [c].

Tabelle 3. Substituierte Phenoxyessigsäuren durch Oxidation substituierter 2-Phenoxyethanole (0.05 mol) in Natronlauge (1.3 N; 100 mL) mit O_2 unter Normaldruck bei 90 °C an 0.65 g Medicinalkohle mit 10% Palladiumgehalt in Gegenwart von $5 \cdot 10^{-5}$ mol Bismut(III)-nitrat als Aktivator.

R^1	R^2	R^3	R^4	0.05 mol O_2 aufgenommen in h	Ausb. [a] [%]	Fp [b] [°C]
H	H	H	H	1.0	100	98.5–99
H	H	CH_3	H	0.75	99	137–138
H	CH_3	CH_3	H	1.0	95	161–162
H	H	$C(CH_3)_3$	H	0.75	98	81–92
H	H	Cl	H	1.25	94	153–156
CH_3	H	Cl	H	2.0	98	117–118
H	CH_3	Cl	CH_3	1.0	92	144–147
Cl	H	Cl	H	1.5	95	126–136 [c]
Cl	H	Cl	Cl	1.5	95	147–152
H	H	OCH_3	H	1.0	97	111–112

[a] Nach Ansäuern auf pH = 1 mit Ether extrahiert und im Extrakt acidimetrisch bestimmt. [b] Unkorrigierter Fp des Extrakts (Rohsäure). Die Verbindungen ergaben befriedigende Elementaranalysen und zutreffende IR- und NMR-Spektren. [c] Verunreinigt durch 2,6-Dichlorphenoxy-essigsäure.

Arbeitsvorschrift[5]

In ein mit Rührer, Innenthermometer und O_2-Zuleitung versehenes, über einen Außenmantel thermostatisierbares, zylindrisches Glasgefäß (250 mL, 5–6 cm Innendurchmesser) werden 0.65 g pulverförmige Pd-haltige Medicinalkohle mit 10% Pd-Gehalt, 25 mg $Bi(NO_3)_3 \cdot 5\,H_2O$, 100 mL 1.3 N Natronlauge und 0.05 mol 2-Phenoxyethanol eingebracht (Tabelle 3).

Nach Verdrängen der Luft aus dem Reaktionsgefäß mit O_2 wird unter Rühren (ca. 1500 Umdrehungen pro min) auf 90 °C erwärmt und dann solange O_2 aus einer kalibrierten Bürette mit Manostat unter Normaldruck in die Mischung eingeleitet, bis die O_2-Aufnahme zum Stillstand kommt; im allgemeinen sind dann 0.05 mol O_2 aufgenommen.

Nach Abfiltrieren des Kontaktes von der noch warmen Lösung und Nachwaschen mit etwas Wasser wird das Filtrat mit 20proz. Schwefelsäure auf pH = 1 angesäuert und fünfmal mit 50 mL Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen bleibt die Phenoxyessigsäure (Tabelle 3) zurück.

Eingegangen am 27. April 1981 [Z 841]

[1] a) *R. Wegler, L. Eue* in *R. Wegler:* Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Springer, Berlin 1977, Bd. 5, S. 180ff.; b) *G. Jäger* in *K. H. Büchel:* Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung, Thieme, Stuttgart 1977, S. 133ff.

[2] *H. Arold* in Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1975, Bd. 9, S. 578ff. Unbefriedigend ist bei diesem Verfahren unter anderem, daß aus dem gesamten zur Chloressigsäure-Herstellung erforderlichen Chlor letztlich Natriumchlorid entsteht, und daß die Chloressigsäure zur Erzielung eines vollständigen Phenolumsatzes in hohem Überschuß verwendet werden muß; ihr Hydrolyseprodukt, die Glycolsäure, belastet zudem die Abwasseraufbereitung.

[3] *K. Heyns, H. Paulsen* in *W. Foerst:* Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1960, Bd. 2, S. 208ff.; *K. Heyns, H. Paulsen, G. Rüdiger, J. Weyer,* Fortschr. Chem. Forsch. *11,* 285 (1969).

[4] a) *I. I. Ioffe, Yu. T. Nikolaev, M. S. Brodskii,* Kinet. Katal. *1,* 112 (1960); *I. I. Ioffe, Yu. T. Nikolaev,* ibid. *2,* 145 (1961); b) *I. I. Ioffe, Yu. T. Nikolaev, G. A. Sukhareva,* Russ. J. Phys. Chem. *42,* 142 (1968).

[5] *H. Fiege, K. Wedemeyer,* DOS 2851788 (1978), Bayer AG.

[6] Für die Aktivatorwirkung ist es gleichgültig, in welcher Wertigkeitsstufe oder Verbindungsform Bismut, Cadmium und Blei zugegeben werden. Die Aktivatoren können mit dem Katalysator eingebracht oder auch direkt dem flüssigen Reaktionsgemisch zugesetzt werden.

[7] Für 2-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-ethanol und 2-(2,4-Dichlor-phenoxy)-ethanol danken wir Dr. *M. Dietrich,* Bayer AG, Dormagen. Die übrigen 2-Phenoxyethanole stellten wir in Anlehnung an *E. Becker* und *E. Barthel* (Monatsh. Chem. *77,* 80 (1947)) her.

4-Methyl-1,2,4-dioxazolidin-3,5-dion, ein cyclisches Iminodiacylperoxid

Von *Hermann Hagemann*[*]

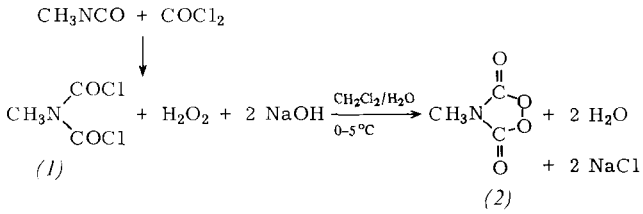
Professor Herbert Grünewald zum 60. Geburtstag gewidmet

Die leicht zugänglichen offenkettigen Diacylperoxide haben als Radikalstarter besonders für Polymerisationen schon längst technische Bedeutung erlangt; cyclische Diacylperoxide sind weit weniger bekannt[1].

Es wurde nun gefunden, daß *N*-Methylazamalonylperoxid *(2),* das erste Beispiel der bisher unbekannten 1,2,4-Dioxazolidin-3,5-dione, auf besonders einfache Weise hergestellt werden kann. Edukt ist das zuerst durch Chlorolyse von 4-Methyl-1,2,4-dithiazolidin-3,5-dion synthetisierte und jetzt durch Addition von Phosgen an Methyliso-

[*] Dr. H. Hagemann
Bayer AG, ZB-Fe
D-5090 Leverkusen

cyanat besser erhältliche *N*-Methyliminodicarbonsäuredichlorid *(1)*[2].



(1) *(2)*

Gelöst in Dichlormethan reagiert *(1)* mit 35proz. H_2O_2 und 10proz. Natronlauge bei ca. 0–5 °C unter glatter Cyclisierung zum farblosen, kristallin isolierbaren Produkt *(2)*, Fp = 89 °C.

Das neue cyclische Diacylperoxid *(2)* hat einen intensiven, charakteristischen Geruch und wirkt – wie zu erwarten – stark oxidierend. In organischen Lösungsmitteln, z. B. CH_2Cl_2 oder $CHCl_3$, sind die Kristalle leicht löslich, und sie beginnen bei ca. 50 °C unter Normaldruck zu sublimieren. Die Konstitution von *(2)* wird durch die C=O-Valenzschwingungsbande bei 1785 cm^{-1}, die Elementaranalyse und das Massenspektrum bestätigt.

Eingegangen am 29. Mai 1981 [Z 842]

[1] *H. Kleinfeller, K. Rastädter*, Angew. Chem. *65*, 543 (1953); *W. Adam, R. Rucktäschel*, J. Am. Chem. Soc. *93*, 557 (1971).

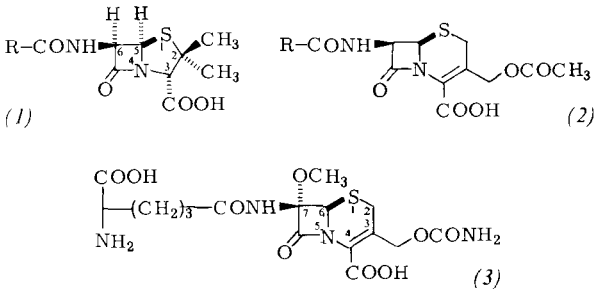
[2] *G. Zumach, E. Kühle*, Synthesis *1970*, 542; *H. Hagemann, K. Ley*, DBP 1932830 (1971), Bayer AG.

Stereospezifische, einstufige Einführung einer Methoxygruppe an C6 von Penicillinen und C7 von Cephalosporinen

Von *Peter Feyen* und *Wilfried Schröck*[*]

Professor Herbert Grünewald zum 60. Geburtstag gewidmet

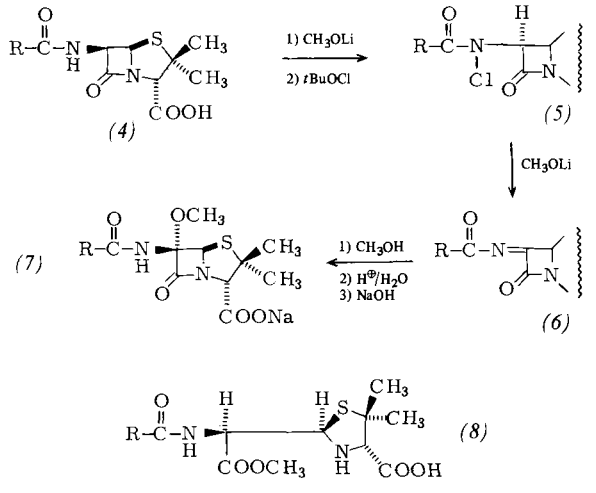
β-Lactam-Antibiotica wie Penicilline *(1)* und Cephalosporine *(2)* werden durch bakterielle β-Lactamasen abgebaut. Bakterien mit β-Lactamase-Produktion werden dadurch gegen Derivate von *(1)* und *(2)* resistent. Bei den Cephamycinen [z. B. Cephamycin C *(3)*] – Stoffwechselprodukten von Streptomyceten – trägt das Cephalosporin-Ringsystem einen α-ständigen Methoxy-Substituenten in 7-Position, der eine stark verbesserte Lactamase-Stabilität hervorruft[1]. In den zahlreichen Synthesen von 7-Methoxy-cephalosporinen und 6-Methoxy-penicillinen[2] muß stets die Carboxygruppe durch Veresterung geschützt werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe – Ester sind antibakteriell unwirksam – muß angesichts der Empfindlichkeit der Stoffklasse sehr schonend möglich sein[3].



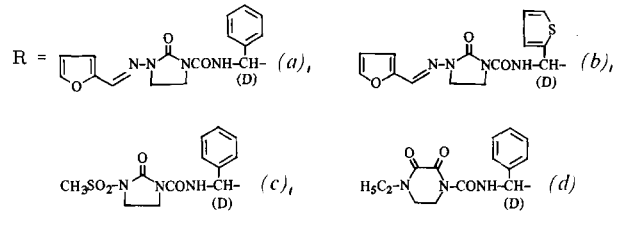
(1) *(2)* *(3)*

Wir berichten hier über eine einstufige Methoxylierung unter Vermeidung von Schutzgruppen, die von den Penicillin- oder Cephalosporinsäuren mit bereits fertigem Gerüst ausgeht.

Die Penicillin- oder Cephalosporinsäuren *(1)* und *(2)* werden mit Lithiummethanolat in Methanol-Tetrahydrofuran (THF) bei −50 bis −70 °C in ihre Lithiumsalze umgewandelt und dann ca. 30 min bei −50 °C mit *tert*-Butylhypochlorit umgesetzt. Nach früheren Untersuchungen an Cephalosporinestern[4] ist der an der Penicillinsäure *(4)* demonstrierte Reaktionsablauf wahrscheinlich.



(4) *(5)* *(6)* *(7)* *(8)*



Schema 1. (D) unter den Substituenten *(a)*–*(d)* bedeutet, daß das Asymmetriezentrum dem in der D-Aminosäurereihe entspricht.

Nach Bildung des Acylimins *(6)* aus dem *N*-Chloramid *(5)* wird Methanol von der sterisch weniger gehinderten α-Seite des Moleküls mit hoher Selektivität (nur ein Methoxysignal im NMR-Spektrum) addiert. Als Nebenprodukte entstehen etwas Penicillosäuremethylester *(8)* – durch direkten Angriff des Methanolats auf den β-Lactamring – und zu 10–15% andere Umwandlungs- und Abbauprodukte (kenntlich an einer breiten NMR-Absorption im Bereich der Signale der geminalen Dimethylgruppe).

Es wurde eine Reihe von Penicillin-Derivaten umgesetzt, die möglichst stark antibakteriell wirksam sind (Tabelle 1). Die Rohprodukte wurden durch Kristallisation oder präparative Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt.

Entsprechend lassen sich 7-Methoxycephalosporine synthetisieren. So wurde *(9)*[5] in 60% Ausbeute aus *(2)* erhalten; das Rohprodukt enthielt 75% *(9)* und daneben noch 12% Edukt.

Die Reaktion läßt sich auch zur Einführung anderer aliphatischer Alkoxy-Reste (H_5C_2O—, *n*-H_7C_3O—, *i*-H_7C_3O—, *i*-H_9C_4O—) benutzen. Liegen im Molekül Hydroxy- oder Alkoxy-substituierte aromatische Reste vor, so wird deren Kern in erheblichem Ausmaß chloriert.

[*] Dr. P. Feyen
Verf. Entw. PF der Bayer AG
Friedrich-Ebert-Straße, D-5600 Wuppertal 1
Dr. W. Schröck
Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der Bayer AG
Aprather Weg, D-5600 Wuppertal 1

 © Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981 0044-8249/81/0909-0814 $ 02.50/0