

## Formaldehydabspaltende Phenolcarbonsäurederivate

Von

**P. Claus, E. Klein, W. Grosch, H. Bertl und K. Kratzl \***

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 15. Dezember 1965)

Es wird die Synthese von N-Hydroxymethylamiden choleretisch wirksamer Phenolcarbonsäuren sowie von Alkoxymethyläthern mykostatistisch wirksamer Phenolcarbonsäureester beschrieben.

The preparation of N-hydroxymethylamides of phenolic carboxylic acids with choleric activity and of alkoxymethyl ethers of phenolic ethyl benzoates with mycostatic activity is described.

Die Reizwirkung des Formaldehyds läßt eine direkte therapeutische Ausnützung seiner Wirkung nur sehr beschränkt zu. Eine Möglichkeit, seine therapeutische Anwendung zu modifizieren, ist, ihn in so lockerer Form an wirkungsfreie oder auch selbst therapeutisch wirksame Substanzen zu binden, daß er unter bestimmten physiologischen Bedingungen langsam wieder abgespalten werden kann. Möglichkeiten zu so lockerer Bindung des Formaldehyds bieten Verbindungen mit Carboxylgruppen oder phenolischen Hydroxylgruppen, welche in — unter Abgabe von Formaldehyd spaltbare — N-Hydroxymethylamid- bzw. Alkoxymethyläthergruppierungen übergeführt werden können. Die Bildung von N-Hydroxymethylamiden aus Amid- und Formaldehyd in wäßrigen Medien ist reversibel; N-Hydroxymethylamide können auch innerlich therapeutisch angewendet werden, wie etwa das Beispiel des unter der Handelsbezeichnung „Bilamid“ eingeführten Nikotinsäure-N-hydroxymethylamids zeigt. Die Alkoxymethyläther spalten als Formale in schwach saurem Milieu oder auch schon beim Stehen an der feuchten Luft Formaldehyd ab.

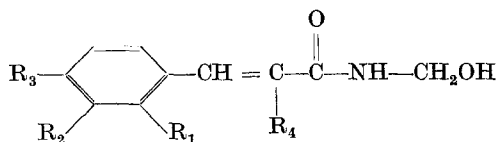
In vorliegender Arbeit wurden Phenolcarbonsäuren mit *choleretischer* Wirkung in ihre N-Hydroxymethylamide übergeführt; im zweiten Teil

\* Meinem Lehrer, Herrn Prof. A. v. Wacek, zum 70. Geburtstag gewidmet.

der Arbeit wurde eine Reihe von Alkoxymethyläthern von Phenolcarbon-säureestern mit *antimykotischer* Wirkung dargestellt.

Es ist schon seit mehreren Jahren bekannt, daß  $\beta$ -Phenylacrylsäuren z. T. beträchtliche choleretische Wirkung zeigen<sup>1-3</sup>. Während Zimtsäure selbst nur schwach wirksam ist, bewirkt Substitution am Phenylkern durch Hydroxyl- oder Methoxygruppen eine bedeutende Steigerung der choleretischen Aktivität<sup>1, 2, 4</sup>. Die Wirksamkeit kann auch durch Substitution am  $\alpha$ -C-Atom durch längere aliphatische oder besser durch aromatische Reste gesteigert werden<sup>1, 4, 5</sup>. Auch die geometrische Konfiguration an der Doppelbindung zeigt oft bedeutenden Einfluß auf die pharmakologischen Eigenschaften, wobei aber in vorliegendem Fall die Frage, ob die *cis*- oder die *trans*-Formen aktiver seien, bisher zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führte<sup>4</sup>.

Die folgende Übersicht zeigt die hier dargestellten N-Hydroxymethylamide (**a**: *trans*-, **b**: *cis*-Formen).



- 1**:  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$   
**2a, 2b**:  $R_1 = OCH_3, R_2 = R_3 = R_4 = H$   
**3**:  $R_1 = R_4 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = OH$   
**4a, 4b**:  $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = Phenyl$   
**5a, 5b**:  $R_1 = OCH_3, R_2 = R_3 = H, R_4 = Phenyl$   
**6**:  $R_1 = R_4 = H, R_2 = Cyclohexyl, R_3 = OCH_3$

Die Darstellung erfolgte jeweils im wesentlichen nach der Methode von *Einhorn*<sup>6</sup> durch Reaktion der Amide mit Formaldehyd in wäßrig-alkalischem Medium und verlief i. a. glatt und mit guten Ausbeuten. Schwierigkeiten bereitete lediglich die Umsetzung von Amiden mit freien phenolischen Hydroxyl- oder auch mehreren Methoxygruppen. Die von *Einhorn* zur Umsetzung von Salicylsäureamid mit Formaldehyd angegebene Methode führte z. B. bei Vanillinsäureamid auch bei Variation von Reaktionstemperatur und Konzentrationen nicht zum Erfolg. Die Darstellung gelingt aber auch hier bei Anwendung milderer Bedingungen, wenn man das Reaktionsprodukt aus der alkalischen Lösung durch Zugabe eines mit  $H^+$ -Ionen beladenen Kationenaustauschers ausfällt.

<sup>1</sup> M. J. Gunther, J. Pharmacol. exper. Therapeut. **99**, 465 (1950).

<sup>2</sup> H. Schöne, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. **190**, 372 (1938).

<sup>3</sup> R. R. Burtner und J. M. Brown, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2334 (1953).

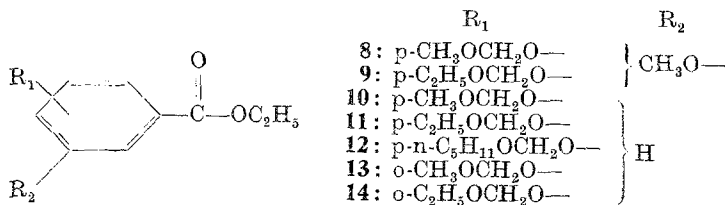
<sup>4</sup> M. Pesson, J. Salle und C. Auffret, Arch. intern. Pharmacodynamie **119**, 443 (1959).

<sup>5</sup> E. Chabrol und R. Charonnat, C. R. Sé. Soc. Biol. **101**, 254 (1929).

<sup>6</sup> A. Einhorn, Ann. Chem. **343**, 207 (1905).

N-Hydroxymethylamide von Phenolcarbonsäuren mit mehr als einer freien phenolischen Hydroxylgruppe bzw. mit mehreren Methoxylgruppen (Syringasäure, Protocatechusäure, Kaffeesäure, Gallussäure, Trimethoxybenzoesäure) konnten jedoch auch unter sehr milden Bedingungen auf diesem Weg nicht dargestellt werden. Zur besseren Charakterisierung der geometrisch-isomeren N-Hydroxymethylamide wurden in einigen Fällen durch Kondensation mit  $\beta$ -Naphthol nach der Methode von *Tscherniac*<sup>7</sup> die entsprechenden  $\alpha$ -Acylaminomethyl- $\beta$ -naphthole hergestellt. Bei der Darstellung der nur zum Teil in der Literatur beschriebenen Amide nach üblichen Methoden ist in einigen Fällen die Einhaltung milder Bedingungen erforderlich, da leicht Isomerisierung der *cis*-Formen bzw. im Falle der Behandlung der in *o*-Stellung zur Seitenkette durch eine Methoxylgruppe substituierten Säuren mit  $\text{SOCl}_2$  oder  $\text{PCl}_5$  unter Entmethylierung Ringschluß zu Cumarinderivaten eintreten kann.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die in der folgenden Übersicht zusammengestellten gemischten Formale **8—14** durch Umsetzung der Na-Salze von Phenolcarbonsäureestern mit Chlormethylalkyläthern dargestellt.

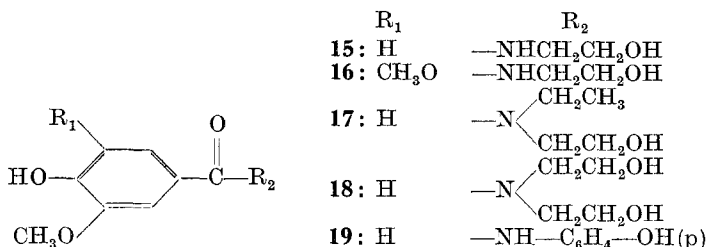


Methoxymethylvanillinsäureäthylester (**11**) wurde inzwischen auch von *Pearl*<sup>8</sup> auf ähnliche Weise dargestellt. Die Verätherung der zur Estergruppe *o*-ständigen Hydroxylgruppe des Salicylsäureäthylesters verläuft schwieriger und mit deutlich schlechteren Ausbeuten.

Im Verlaufe dieser Arbeiten wurden auch einige verwandte Verbindungen dargestellt, die hier Erwähnung finden sollen. Die zu den N-Hydroxymethylamiden homologen N- $\beta$ -Hydroxyäthylamide der Vanillin- und Syringasäure (**15** und **16**) sowie die am Amidstickstoff disubstituierten Vanillinsäureamide **17** und **18** können leicht durch Aminolyse der entsprechenden benzylierten Phenolcarbonsäureäthylester bzw. -chloride mit Äthanolamin, N-Äthyläthanolamin bzw. Diäthanolamin und nachfolgende hydrierende Benzylätherspaltung dargestellt werden, das Vanillinsäure-N-(p-hydroxyphenyl)-amid (**19**) durch Aminolyse des acetylierten Vanillinsäurechlorids mit p-Aminophenol und darauf folgende Verseifung.

<sup>7</sup> J. *Tscherniac*, *Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr.* **6**, 143 (1902).

<sup>8</sup> I. A. *Pearl*, *J. Org. Chem.* **26**, 2989 (1961).



p-Methoxymethoxybenzoesäure-N-hydroxymethylamid ist analog zu den Darstellungsweisen der übrigen N-Hydroxymethylamide über das p-Methoxymethoxybenzamid zugänglich; dieses kann mit Hilfe einer modifizierten Verätherungsmethode aus p-Hydroxybenzamid und Chlor-methyläther dargestellt werden.

### Experimenteller Teil

Die zur Darstellung der N-Hydroxymethylamide benötigten Carbonsäuren wurden nach üblichen Methoden dargestellt<sup>3, 9-12</sup>. Die *cis*-Isomeren der  $\alpha$ -Phenylzimtsäuren lassen sich aus den Reaktionsgemischen der *Perkin—Oglialoro*-Kondensationen analog zu den Angaben von *Riemschneider* und *Kamper*<sup>11</sup> durch fraktionierte Fällung aus den wäßrigen Lösungen der Nalze in Ausbeuten von meist 10—20% und bis zu über 30% (je nach Substituenten am  $\beta$ -Phenylkern) von den *trans*-Isomeren abtrennen. In etwa gleich großen Ausbeuten sind sie auch durch thermische Isomerisierung der *trans*-Säuren zugänglich.

Die Säureamide wurden nach bekannten Methoden über die Säurechloride dargestellt; die Darstellung der *cis*-Säureamide erfordert schonende Reaktionsbedingungen (s. auch<sup>11, 13</sup>) und erfolgt am besten durch Umsetzung mit  $PCl_5$  in Äther unter Eiskühlung. Die Darstellung der bisher noch nicht beschriebenen Amide ist weiter unten beschrieben.

*N*-Hydroxymethylamide (s. Tab. 1)

a) 1, 2 a, 2 b, 4 a, 4 b, 5 a, 5 b

Das entsprechende Amid wird mit dem 2—3fachen Überschuß an  $CH_2O$  (als 36proz. wäßr. Lösung) in 2,5proz. NaOH (etwa 5 ml/mMol Amid) suspendiert und auf dem Wasserbad unter Rühren 5—10 Min. erhitzt. Die beim Abkühlen oft als Öl ausfallenden Produkte kristallisieren bald.

b) 3, 7

10 mMol Amid werden in etwa 10 ml  $H_2O$ , enthaltend 11 mMol NaOH, gelöst und mit einem sehr geringen Überschuß an wäßr.  $CH_2O$  5 Min. auf

<sup>9</sup> F. G. Badar, H. A. Fahim und M. A. Galaby, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 467.

<sup>10</sup> R. Adams, W. D. McPhee, R. B. Carlin und Z. W. Wicks, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 356 (1943).

<sup>11</sup> R. Riemschneider und H. Kamper, Mh. Chem. **90**, 518 (1959).

<sup>12</sup> C. Funk und St. v. Kostanecki, Ber. dt. chem. Ges. **38**, 939 (1905); M. Crawford und G. W. Moore, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 3445.

<sup>13</sup> M. R. A. Weerman, Rec. trav. chim. Pays-bas **37**, 1 (1918).

Tabelle 1. N-Hydroxymethylamide R—CO—NH—CH<sub>2</sub>OH

| Säurerest                                     | Ausb.,<br>% d. Th. | Schmp.,<br>°C | Unkrist.<br>aus                | Formel*   | Derivat** |
|---|--------------------|---------------|--------------------------------|---|-----------|
| 1 Zimtsäure                                   | 71                 | 132—134       | Methanol                       | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> | —         |
| 2 a <i>trans</i> -o-Methoxyzimtsäure          | 78                 | 132—135***    | Benzol                         | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> | 188—190   |
| 2 b <i>cis</i> -o-Methoxyzimtsäure            | —                  | Öl            | —                              | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> | 145—150   |
| 3 Ferulasäure                                 | 65                 | 131—133       | Methanol                       | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> | —         |
| 4 a <i>trans</i> -α-Phenylzimtsäure           | 75                 | 131,5—134,5   | Benzol                         | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> | 175—177   |
| 4 b <i>cis</i> -α-Phenylzimtsäure             | 88                 | 148—150,5     | Benzol                         | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> | —         |
| 5 a <i>trans</i> -o-Methoxy-α-phenylzimtsäure | 84                 | 127,5—130,5   | Methanol—Diisopropyl-<br>äther | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> | 189—192   |
| 5 b <i>cis</i> -o-Methoxy-α-phenylzimtsäure   | 79                 | 131—134       | Methanol—Diisopropyl-<br>äther | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> | 253—256   |
| 6 3-Cyclohexyl-4-methoxyzimtsäure             | 62                 | 159—162***    | Methanol                       | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> | —         |
| 7 Vanillinsäure                               | 62                 | 120—122       | Alkohol (verd.)                | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>  | —         |

\* Alle Verbindungen (ausgen. 2b) wurden analysiert und gaben C-, H- und N-Werte, welche mit den ber. befriedigend übereinstimmen.

\*\* Schmp. des Kondensationsproduktes mit β-Naphthol.

\*\*\* Substanzen spalten beim Erhitzen leicht CH<sub>2</sub>O ab.

40—45° erwärmt. Nach 1 Stde. Stehen bei Zimmertemp. wird in mehreren Portionen Kationenaustauscher (H<sup>+</sup>-Form) zugegeben und dazwischen kräftig geschüttelt. Zwischen pH 8 und 7 fällt ein krist. Niederschlag aus, der zusammen mit dem Austauscher abgesaugt und mit wenig Alkohol vom Austauscher weg gelöst wird. Die alkohol. Lösung wird im Vak. eingengt.

c) 6

18 mMol Amid werden mit 20 ml 2,5proz. NaOH, 20 ml Alkohol und 5 ml 36proz. wäßr. CH<sub>2</sub>O-Lösung auf 90° erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 5 ml CH<sub>2</sub>O-Lösung tritt vollständige Lösung ein. Beim Abkühlen fällt ein bald erstarrendes Öl aus. Waschen mit H<sub>2</sub>O.

*Kondensation der N-Hydroxymethylamide mit β-Naphthol*

0,5 g N-Hydroxymethylamid werden mit der äquimolaren Menge β-Naphthol in 5 ml Alkohol gelöst, 0,5 ml konz. HCl zugefügt und mehrere Tage stehengelassen (oder ½—1 Stde. unter Rückfluß erhitzt). Die in der Kälte ausfallenden Produkte werden aus Alkohol umkristallisiert.

*Alkoxy-methoxybenzoesäureäthylester 8—14 (s. Tab. 2)*

Je 50 mMol Na-Salz des Phenolcarbonsäureäthylesters (aus Ester und Natriumäthylat in Alkohol) und Chlormethylalkyläther werden in 50 ml absol. Benzol unter Feuchtigkeitsausschluß 8 Stdn. auf 55—60° erwärmt, wobei gelegentlich umgeschüttelt wird. Dann werden 30 ml Äther und 30 ml 5proz. wäßr. NaOH zugegeben und durchgeschüttelt. Die organische Phase wird 2mal mit H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird das Produkt durch Destillation im Vak. oder Umkristallisieren gereinigt. Aus der wäßr. Phase wird nicht umgesetzter Ester zurückgewonnen.

*N-substit. Vanillinsäureamide 15, 17, 18 (s. Tab. 3)*

Benzylvanillinsäureäthylester und das entsprechende Amin (Äthanolamin, N-Äthyläthanolamin, Diäthanolamin) werden im molaren Verhältnis 1:3 6 Stdn. bei 160° (Badtemp.) erhitzt. Der gebildete Alkohol und überschüssiges Amin werden dann im Vak. abdestilliert (bzw. wird im Falle des Diäthanolamins der Überschub entfernt, indem das Reaktionsprodukt in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und 2mal mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt wird). Nach dem Umkristallisieren der erhaltenen Benzylvanillinsäureamide werden jeweils 10 mMol des benzylierten Amids in 50 ml Alkohol gelöst und unter H<sub>2</sub> geschüttelt (Katalysator Pd-Kohle).

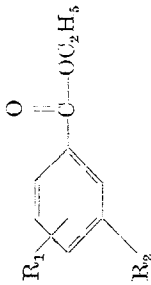
*Syringasäure-N-β-hydroxyäthylamid (16)*

15 mMol Benzylsyringasäurechlorid werden in 50 ml Benzol gelöst und zu 20 mMol Äthanolamin in 50 ml H<sub>2</sub>O getropft. Der gebildete Niederschlag wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 119°, Ausb. 70% d. Th.

Das Produkt wird in 40 ml Alkohol suspendiert und unter H<sub>2</sub> geschüttelt (Pd-Kohle), wobei alles in Lösung geht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand aus Alkohol—Äther umkristallisiert. Ausb. 72% d. Th., Schmp. 151—152°.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 54,76, H 6,27, N 5,81.  
Gef. C 54,86, H 6,34, N 5,78.

Tabelle 2. Alkoxyethyläther



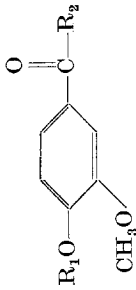
|    | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>    | Sdp.,<br>°C (Torr) | Ausb.,<br>% d. Th. | Formeln  | Analyse<br>C H                       |
|----|---|-------------------|--------------------|--------------------|--|--------------------------------------|
| 8  | p-CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O                  | CH <sub>3</sub> O | *                  | 61                 | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> | Ber. 59,99, 6,71<br>Gef. 60,23, 6,86 |
| 9  | p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> O    | CH <sub>3</sub> O | 181—182 (10)       | 60                 | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> | Ber. 61,41, 7,13<br>Gef. 61,43, 7,19 |
| 10 | p-CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O                  | H                 | 135—138 (12)       | 57                 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> | Ber. 62,85, 6,71<br>Gef. 62,83, 6,80 |
| 11 | p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> O    | H                 | 156—158 (12)       | 53                 | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> | Ber. 64,27, 7,19<br>Gef. 64,34, 7,28 |
| 12 | p-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> OCH <sub>2</sub> O | H                 | 128—132 (0,02)     | 45                 | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> | Ber. 67,64, 8,33<br>Gef. 67,93, 8,23 |
| 13 | o-CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O                  | H                 | 145—147 (12)       | 37                 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> | Ber. 62,85, 6,71<br>Gef. 62,77, 6,88 |
| 14 | o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> O    | H                 | 152—155 (12)       | 20                 | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> | Ber. 64,27, 7,19<br>Gef. 64,18, 7,22 |

\* Aus Petroläther oder Methanol, Schmp. 65—66°.

Tabelle 3. Vanillinsäureamide

| $R_1$  | $R_2$   | Ausb.,<br>% d. Th. | Schmp.,<br>°C | Umkrst.,<br>aus        | Formel*                                 |
|--------|---|--------------------|---------------|------------------------|---|
| Benzyl | $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  | 91                 | 118—120       | Benzol                 | $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ |
| Benzyl | $-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$            | 60                 | 113           | Benzol—Petroläther     | $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ |
| Benzyl | $-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$ | 40                 | 120—121       | Benzol                 | $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ |
| H      | $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  | 72                 | 120           | Essigester             | $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ |
| H      | $-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$            | 78                 | 106—107       | Essigester oder Benzol | $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ |
| H      | $-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$ | 72                 | 173           | Essigester—Methanol    | $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ |
| Acetyl | $-\text{NHC}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$ (p.)  | 78                 | 181—182       | Alkohol (verd.)        | $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ |
| H      | $-\text{NHC}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$ (p.)  | 75                 | 261—262       | Alkohol                | $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ |

\* Alle Verbindungen gaben bei der Analyse (C, H und N) Werte, die mit den ber. gut übereinstimmen.



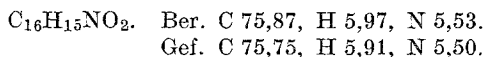


*Vanillinsäure-N-(p-hydroxyphenyl)-amid* (19, s. Tab. 3)

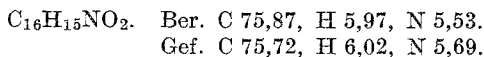
4,36 g p-Aminophenol werden in 100 ml absol. Aceton gelöst, zum Sieden erhitzt und 4,56 g Acetylvanillinsäurechlorid, gelöst in 50 ml absol. Aceton, langsam zutropft. Nach 1 Stde. Rückfluß wird in mit HCl versetztes H<sub>2</sub>O gegossen. Das erhaltene Acetylvanillinsäure-N-(p-hydroxyphenyl)-amid wird nach dem Umkristallisieren aus stark verd. Alkohol in 100 ml 0,5 n-NaOH suspendiert und 1 Stde. am Wasserbad erwärmt. Dann wird filtriert und das Filtrat mit verd. HCl angesäuert. Umkristallisiert aus Alkohol.

*trans-o-Methoxy- $\alpha$ -phenylzimtsäureamid*

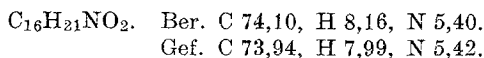
Äquimol. Mengen *trans*-o-Methoxy- $\alpha$ -phenylzimtsäure und PCl<sub>5</sub> werden in absol. Äther bei 0° bis zur vollständigen Lösung gerührt, NH<sub>3</sub> eingeleitet und die anorg. Salze durch Zugabe von H<sub>2</sub>O gelöst. Umkrist. aus Aceton; Ausb. 80% d. Th., Schmp. 156—158°.

*cis-o-Methoxy- $\alpha$ -phenylzimtsäureamid*

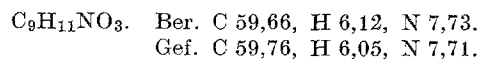
Darstellung wie oben, jedoch wird die Suspension bei — 20° gerührt und dann in flüss. NH<sub>3</sub> getropft. Je nach Dauer der Einwirkung des PCl<sub>5</sub> enthält das Reaktionsgemisch wechselnde Mengen an nicht umgesetzter Säure, 3-Phenyleumarin und gewünschtem Produkt. 3-Phenyleumarin kann vom Amid durch frakt. Kristallisation aus Alkohol unschwer abgetrennt werden. Bei Abbruch der Reaktion nach 4 Stdn. betrug die Ausb. an Amid 60% d. Th.; 28% unumgesetzte Säure konnten zurückgewonnen werden. Schmp. 160,5—161,5°.

*3-Cyclohexyl-4-methoxyzimtsäureamid*

Die Darstellung erfolgte analog zu der von *trans*-o-Methoxy- $\alpha$ -phenylzimtsäureamid. Ausb. an Rohprodukt 97% d. Th. Umkrist. aus Alkohol. Schmp. 201—202°.

*p-Methoxymethoxybenzamid*

6 g p-Hydroxybenzamid werden in 40 ml absol. Tetrahydrofuran (*THF*) gelöst und mit 3 g frisch bereitetem Na-Äthylat versetzt. Die Mischung wird gut durchgerührt, das gebildete Na-Salz abgesaugt, mit etwas *THF* gewaschen und im Vak. getrocknet. Das Na-Salz wird in 40 ml absol. *THF* suspendiert, 2,85 g Chlormethyläther zugefügt und bei Zimmertemp. 5 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach dem Filtrieren und Waschen des abfiltrierten NaCl mit *THF* wird vom Filtrat das Lösungsmittel unter Unterdruck entfernt und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 38% d. Th., Schmp. 117—119°.



*p*-Methoxymethoxybenzoesäure-*N*-hydroxymethylamid

3 g Methoxymethoxybenzamid werden mit 3 ml 36proz. wäbr. CH<sub>2</sub>O-Lösung und 5 ml 5proz. wäbr. NaOH kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Es wird abgekühlt, filtriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Umkristallisiert aus Benzol (Lösen unterhalb 60°, da die Substanz leicht CH<sub>2</sub>O abspaltet). Ausb. (Rohprodukt, 94% d. Th.). Schmp. nach dem Umkrist. 101—104°.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 56,86, H 6,21, N 6,63.  
Gef. C 56,58, H 6,11, N 6,70.

Der Österreichischen Stickstoffwerke AG. danken die Autoren für die Unterstützung dieser Arbeit.