Th. Kappe und Th. Witoszynskyj

Synthese potentieller Metaboliten des 2-Amino-N-(β-hydroxy-2,5-dimethoxyphenäthyl)-acetamids (Midodrin)

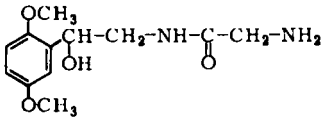
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz
(Eingegangen am 16. August 1974)

2,5-Dimethoxymandelsäure, 2,5-Dimethoxyphenylglykol sowie deren Desmethylderivate werden – ausgehend von entsprechenden Benzaldehyden – synthetisiert, wobei die freien phenolischen Hydroxylgruppen während der Synthese durch Benzylierung geschützt werden müssen.

Synthesis of Potential Metabolites of 2-Amino-N-(β-hydroxy-2,5-dimethoxyphenethyl)-acetamide (Midodrine)

2,5-Dimethoxymandelic acid, 2,5-dimethoxyphenylglycol and their demethyl derivatives are synthesized starting with the corresponding benzaldehydes. During the course of the synthesis the free phenolic hydroxyls had to be protected by the benzyl group.

Ein per os gut wirksames α-Mimetikum mit protrahierter Wirkung ist das Midodrin[1] (**1**), ein N-glycyliertes 2,5-Dimethoxy-phenyläthanolamin.



1

Derartige sympathomimetische Substanzen können in gleicher Weise wie die biogenen Amine metabolisiert werden[2]. Als Stoffwechselprodukte[3] von **1** sind demnach vor allem 2,5-Dimethoxymandelsäure (**6a**), 2,5-Dimethoxyphenylglykol (**7a**), sowie als deren Desmethylderivate, die Säuren **8a** bzw. **8b** und die Glykole **9a** bzw. **9b** zu erwarten[4]. Im folgenden wird daher die Darstellung dieser mit Ausnahme von **6a** noch nicht bekannten Verbindungen beschrieben.

Substituierte Mandelsäuren können im allgemeinen aus den entsprechenden Benzaldehyden über die Cyanhydrine hergestellt werden. Die letzteren können entweder

1 Spezialität GUTRON® (Chemie Linz AG, Linz, Österreich).

2 G. Erhart u. H. Ruschig, Arzneimittel, Bd. *1*, 122, Bd. *2*, 1832 ff, Verlag Chemie, Weinheim 1968.

3 Zum Stoffwechsel der biogenen Amine siehe: J. W. Daly u. B. Witkop, Angew. Chem. *75*, 552 (1963); N. Seiler, L. Demisch u. H. Schneider, ibid. *83*, 53 (1971); J. Axelrod, ibid. *83*, 827 (1971).

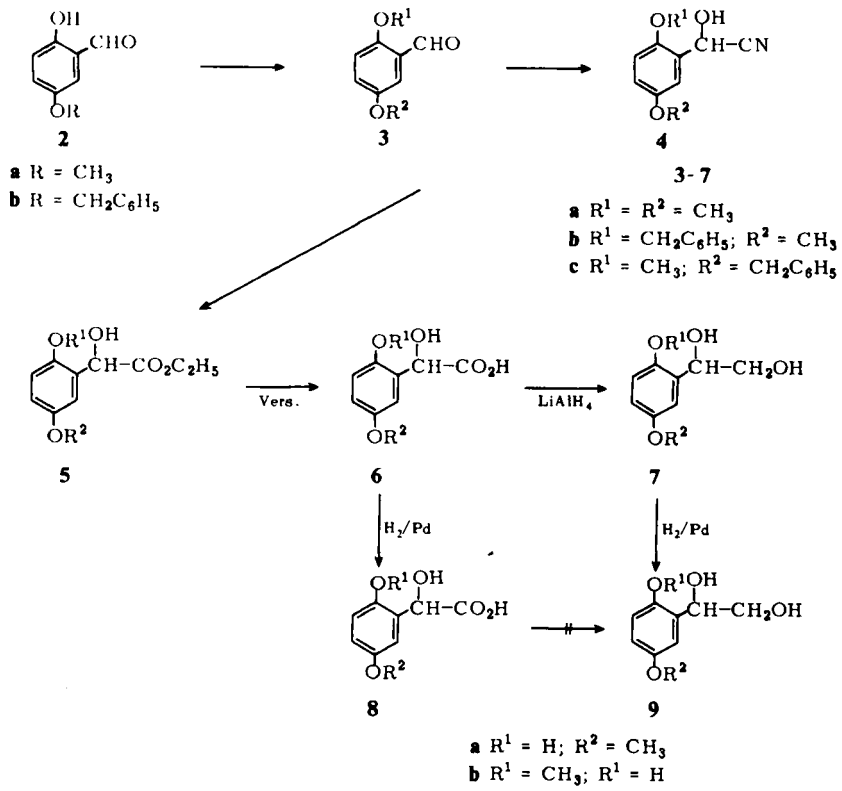
4 Mit Hilfe der von uns dargestellten Verbindungen konnten inzwischen an der Ratte im Harn die Verbindungen **6a**, **7a**, **8b** und **9b** nachgewiesen und ein Abbauschema für **1** erstellt werden: *C. Lillie*, Dissertation, Universität Wien 1972.

direkt zu den Mandelsäuren verseift[5,6], oder über Imidoester-Hydrochloride in die Mandelsäureester überführt werden; nachträgliches Verseifen der Ester gibt die Mandelsäuren[7,8]. Weitere Möglichkeiten zur Darstellung von Hydroxy- bzw. Alkoxymandelsäuren bestehen in der Reduktion von Phenylglyoxylsäuren bzw. deren Estern, die man durch *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Alkyloxalylchlorid[9,10], durch *Hoesch*-Synthese mit Cyanameisensäureester[11] oder aus Aryl-Lithiumverbindungen[12] bzw. *Grignard*verbindungen (über die Brombenzole) mit Oxalester[13] erhalten kann.

Auf Grund der leichten Zugänglichkeit der Aldehyde **2a** und **2b** durch *Reimer-Tiemann*-Reaktion aus 4-Hydroxy-anisol bzw. 4-Benzyloxy-phenol, wurde dem Verfahren über die Cyanhydrine der Vorzug gegeben, obwohl es sich als notwendig erwies, bis zur Darstellung der gewünschten Endprodukte **8** und **9** die freien phenolischen Hydroxylgruppen durch Benzylierung zu schützen. Auch eine direkte Verseifung der recht instabilen Cyanhydrine **4** zu **6** war unmöglich, da nicht nur Rückspaltung zu den Aldehyden **3**, sondern auch teilweise bis **2** eintrat. Die Synthese erfolgte daher über die Imidoester-Hydrochloride über **5** zu den Mandelsäuren **6**. Die Phenylglykole **7** wurden durch Reduktion der Mandelsäuren **6** mit $LiAlH_4$ erhalten, da bei der versuchten direkten Reduzierung der Ester **5** mit dem gleichen Reagens geringe Mengen schwer abtrennbarer Nebenprodukte entstanden. Ein Versuch, die Glykole **9** durch $LiAlH_4$-Reduktion der bereits entbenzylierten Mandelsäuren **8** zu gewinnen, lieferte größere Mengen an Nebenprodukten. Alle Entbenzylierungen wurden hydrogenolytisch an Palladium in Äthanol durchgeführt.

Von den Phenylglykolen erwies sich das 2-Hydroxyderivat **9a** als äußerst instabil. Bereits bei Raumtemperatur tritt eine Selbstkondensation zum 2,5-Bis-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-1,4-dioxan und – in geringerer Menge – zum 2,2-Bis-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-äthanol ein. Über diese Reaktion, welche eine Analogie in der früher beschriebenen[14] Selbstkondensation von o- und p-Hydroxy-phenyläthanolaminen findet, wird in anderem Zusammenhang berichtet werden[15].

5 H. Kranichfeld, Ber. dtsch. chem. Ges. *46*, 4024 (1913).
6 F. D. LaForge, J. Amer. chem. Soc. *53*, 3896 (1931).
7 M. D. Armstrong, A. Mc Millan u. K. N. F. Shaw, Biochim. Biophys. Acta *25*, 422 (1957); J. org. Chemistry *23*, 27 (1958).
8 La Manna, A. Campiglio u. P. Pagani, Farmaco Ed. Sci. *15*, 9 (1960), C.A. *54*, 14192; La Manna u. V. Ghislandi, Gazz. Chim. Ital. *89*, 1231 (1959).
9 K. Kinder, W. Metzendorf u. Dschi-yin-kwok, Ber. dtsch. chem. Ges. *76*, 308 (1943).
10 R. G. Micetich, Organic Prep. and Proc. *2*, 249 (1970).
11 K. R. Hargreaves, A. Mc Gookin u. A. Robertson, J. Appl. Chem. *8*, 273 (1958), Zusammenfassung.
12 R. G. Micetich u. R. Raap, Organic Prep. and Proc. *3*, 167 (1971).
13 I. I. Lapkin, Zhur. Obschei Khim. *23*, 623 (1953).
14 Th. Kappe u. M. D. Armstrong, J. org. Chemistry *28*, 3554 (1963).
15 Th. Kappe, H. Steininger u. Th. Witoszynskyj, in Vorbereitung.



Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Chemie Linz* AG.

Beschreibung der Versuche

Schmp. Büchi-Schmelzpunktsapparat (nach Tottoli) (korr.). NMR-Spektren: Varian HA-100.

2-Hydroxy-5-methoxy-benzaldehyd (**2a**)

160 g (4 Mol) NaOH und 62 g (0,5 Mol) 4-Hydroxyanisol löst man in 600 ml Wasser und gibt 120 ml Äthanol zu. In diese auf 70° erwärmte Lösung werden im Verlauf von 3 Std. 80 ml $CHCl_3$ (1 Mol) zugetropft. Nach halbstdg. Rühren, Entfernen von Äthanol und $CHCl_3$ i. Vak., wird das Gemisch mit 10N H_2SO_4 auf pH 3 gebracht. Die dunkelgefärbte organische Phase nimmt man in Äther auf, destilliert diesen ab und unterwirft den Rückstand einer Wasserdampfdestillation. **2a** geht mit etwa 6–8 l Wasser über und wird abgetrennt. Das wäßrige Destillat wird nach Sättigung mit NaCl mit Äther extrahiert. **2a** und der ätherische Extrakt werden vereinigt und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 48 g (63 % d. Th.). Der Aldehyd erstarrt bei 2–4° (Lit.[13] 4–5°).

5-Benzyloxy-2-hydroxy-benzaldehyd (**2b**)

Aus 0,25 Mol 4-Benzyloxy-phenol, 2 Mol NaOH und 0,5 Mol $CHCl_3$ wie oben. – Zur Reinigung löst man **2b** jedoch in 400 ml Äthanol und fügt unter kräftigem Rühren bei 55° eine Lösung von 60 g $NaHSO_3$ in 100 ml H_2O zu. Es wird 1 Std. nachgerührt und langsam abkühlen gelassen. Das isolierte, kristalline Addukt suspendiert man in 50 ml Äthanol, gibt 100 ml halbkonz. H_2SO_4 dazu und rührt 1 Std. bei 50°. Nach Entfernung des Äthanols i. Vak. wird der Rückstand in Äther aufgenommen, mit H_2O gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel destilliert man ab und kristallisiert **2b** zweimal aus 2-Propanol, Schmp. 94–96°. Ausb. 28 g (49 % d. Th.).

$C_{14}H_{12}O_3$ (228,4) Ber.: C 73,67, H 5,31; Gef.: C 73,55, H 5,10.

2-Benzyloxy-5-methoxy-benzaldehyd (**3b**)

Zur intensiv gerührten Mischung aus 46 g (0,302 Mol) **2a** und 48 g (0,35 Mol) K_2CO_3 in 300 ml DMF läßt man bei 100° 34 ml (0,305 Mol) Benzylchlorid zutropfen, rührt 2 Std. nach und filtriert noch warm vom anorganischen Material ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, den rotbraunen Rückstand wäscht man mit H_2O und reinigt den Rohaldehyd wie voranstehend beschrieben über das Bisulfitaddukt. Ausb. 58 g (75 % d. Th.). Aus Petroläther farbl. Nadeln, Schmp. 43–45°.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,3) Ber.: C 74,36, H 5,82; Gef.: C 74,00, H 5,90.

5-Benzyloxy-2-methoxy-benzaldehyd (**3c**)

22,8 g (0,1 Mol) **2b** werden in 100 ml 2 N NaOH gelöst und auf 65° erwärmt. Unter intensivem Rühren werden anfangs tropfenweise, dann nach saurer Reaktion der Lösung portionsweise 126 g (1,1 Mol) Dimethylsulfat zugegeben; gleichzeitig wird 4 N NaOH zugetropft, so daß die Lsg. stets alkalisch reagiert. Es wird 15 Min. nachgerührt und dann abgekühlt. Man saugt **3c** ab und wäscht neutral. Ausb. 18,7 g (77 % d. Th.). Aus Äthanol/Wasser gelbe Plättchen, Schmp. 94–95°.

In etwa gleich guter Ausbeute läßt sich die Methylierung von **2b** auch mit CH_3J oder $(CH_3O)_2SO_2$ in DMF in Gegenwart von K_2CO_3 durchführen (vgl. die Darstellung von **3b**).

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,3) Ber.: C 74,36, H 5,82; Gef.: C 74,10, H 5,90.

2,5-Dimethoxy-mandelsäurenitril (**4a**)

20 g (0,12 Mol) 2,5-Dimethoxy-benzaldehyd (**3a**) werden mit 50 ml gesättigter $NaHSO_3$-Lösung auf 60° erwärmt und unter Rühren abkühlen gelassen. Nach Kühlung mit Eis saugt man den Kristallbrei ab und suspendiert ihn sodann in 200 ml H_2O. Zu dieser sehr kräftig gerührten und mit Eis gekühlten Suspension wird innerhalb 4 Std. eine Lösung von 13 g (0,2 Mol) KCN in 50 ml H_2O zugetropft. Man läßt noch 2 Std. nachrühren, dekantiert die wäßrige Phase und extrahiert das braune Öl **4a** mit Äther; nach Trocknung über Na_2SO_4 wird dieser i. Vak. entfernt. Das rohe **4a** wird über konz. H_2SO_4 getrocknet und danach sofort weiter zu **5a** umgesetzt. Ausb. 19,3 g (83 % d. Th.).

2-Benzyloxy-5-methoxy-mandelsäure-nitril (**4b**)

Analog aus **3b**; Ausb. 78 % d. Th.

5-Benzyloxy-2-methoxy-mandelsäurenitril (**4c**)

Analog aus **3c**; Ausb. 81 % d. Th.

2,5-Dimethoxy-mandelsäure-äthylester (**5a**)

Das oben erhaltene rohe **4a** (0,1 Mol) wird in 200 ml trockenem Äther gelöst. Man fügt 6 ml (0,105 Mol) abs. Äthanol zu, kühlt mit Eis und leitet HCl ein. Nach Aufnahme von 3,7 g (0,102 Mol) läßt man mehrere Tage bei 5° stehen. Die ausgefallenen Prismen werden mit wenig abs. Äther gewaschen und über NaOH getrocknet. Ausb. 18,1 g Imidoester-Hydrochlorid (65 % d. Th.). Dieses wird mit 150 ml Wasser 5 Std. gerührt. Nach Extraktion des braunen Öles mit Äther, Klärung mit Kohle, Filtration und Trocknung mit $MgSO_4$ wird eingeengt. Zurück bleiben 13,4 g (85 % d. Th.) roher Ester **5a**.

6,8 g des Esters wurden im Kugelrohr destilliert; bei 0,1 Torr und 162° Ofentemp. gingen 4,3 g hellgelbes Öl über (Lit.[13] Sdp.$_6$ 168–170°).

2-Benzyloxy-5-methoxy-mandelsäure-äthylester (**5b**)

Analog wie oben werden 27 % d. Th. Imidoester-Hydrochlorid erhalten, aus welchem der Ester **5b** in 95 % d. Th. gewonnen werden kann.

5-Benzyloxy-2-methoxy-mandelsäure-äthylester (**5c**)

Analog ergibt **4c** 43 % d. Th. Imidoester-Hydrochlorid und hieraus 93 % d. Th. **5c**.

2,5-Dimethoxy-mandelsäure (**6a**)

3,9 g **5a** werden mit 50 ml 1 N NaOH unter Rückfluß 2 Std. erhitzt. Die alkalische Lösung wird nach Ausschütteln mit Äther mit Kohle geklärt und mit 2 N H_2SO_4 bis pH 1 angesäuert; 3,1 g **6a** fallen dabei kristallin an. Aus Benzol 2,5 g (74 % d. Th.) farbl. Prismen, Schmp. 101° (Lit. 101°[6] u. 97–98°[13]).

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,2) Ber.: C 56,60, H 5,70; Gef.: C 56,50, H 5,80.

2-Benzyloxy-5-methoxy-mandelsäure (**6b**)

Analog aus **5b**. Ausb. 78 % d. Th., aus Äthanol/H_2O farblose Nadeln, Schmp. 58°.

$C_{16}H_{16}O_5 \cdot 0{,}5\ H_2O$ (288,3) Ber.: C 64,62, H 6,11; Gef.: C 64,00, H 5,80.

5-Benzyloxy-2-methoxy-mandelsäure (**6c**)

Analog aus **5c**. Ausb. 85 % d. Th. Aus Toluol farblose Prismen, die noch etwas Kristallwasser enthalten, Schmp. 113°.

$C_{16}H_{16}O_5 \cdot {}^1/_4\ H_2O$ Ber.: C 65,40, H 5,60; Gef.: C 65,30, H 5,70.

2,5-Dimethoxy-phenylglykol (**7a**)

2,5 g (0,012 Mol) **6a** werden nach dem Soxhlet-Extraktionsverfahren mit 3,8 g (0,105 Mol) $LiAlH_4$ in 100 ml siedendem Äther zur Reaktion gebracht; nach erfolgter Extraktion wird noch 36 Std. zum Sieden erhitzt. Man kühlt mit Eis und zersetzt anfangs mit Essigester, dann mit etwas Äthanol und schließlich mit H_2O. Nach Ansäuern mit 2 N H_2SO_4 bis pH 1 werden die beiden Phasen getrennt; die wäßrige Schicht schüttelt man mit Essigester aus und vereinigt dann die organischen Phasen. Diese werden mit H_2O gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Aus Benzol/Cyclohexan farbl. Nadeln, Schmp. 53°. Ausb. 1,4 g (59 % d. Th.).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,2) Ber.: C 60,59, H 7,12; Gef.: C 60,15, H 7,20.

2-Benzyloxy-5-methoxy-phenylglykol (**7b**)

Zu einer siedenden Suspension von 3,8 g (0,1 Mol) $LiAlH_4$ in 100 ml abs. Äther wird eine ätherische Lösung von 4,1 g (0,014 Mol) **6b** getropft; danach rührt man noch 36 Std. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog der Darstellung von **7a**. Ausb. 3,4 g; nach zweimaliger Kristallisation aus Wasser erhält man 2,2 g (57 % d. Th.). Farbl. Nadeln, Schmp. 73–75°.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274,3) Ber.: C 70,06, H 6,61; Gef.: C 69,75, H 6,70.

5-Benzyloxy-2-methoxy-phenylglykol (**7c**)

Analog der Darstellung von **7a** erhält man aus 4,1 g **6c** 2,4 g (62 % d. Th.) **7c**. Farbl. Prismen aus Wasser, Schmp. 102–104°.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274,3) Ber.: C 70,06, H 6,61; Gef.: C 69,80, H 6,80.

2-Hydroxy-5-methoxy-mandelsäure (**8a**)

2,9 g (0,01 Mol) **6b**, gelöst in 100 ml Methanol, werden in Gegenwart von 5 % Pd/Kohle bis zur Beendigung der H_2-Aufnahme hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird i. Vak. eingeengt und aus Essigester/Benzol umkristallisiert. Farbl. Prismen, Schmp. 135°. Ausb. 1,4 g (71 % d. Th.).

$C_9H_{10}O_5$ (198,2) Ber.: C 54,54, H 5,08; Gef.: C 54,20, H 5,20.

5-Hydroxy-2-methoxy-mandelsäure (**8b**)

Analog aus **6c**. Rohausbeute 1,7 g. Aus Essigester/Petroläther resultieren farbl. Prismen (mit Kristallwasser), die bei 74–76° schmelzen. Ausb. 1 g (58 % d. Th.).

$C_9H_{10}O_5 \cdot H_2O$ (198,2) Ber.: C 50,00, H 5,59; Gef.: C 49,85, H 5,80.

2-Hydroxy-5-methoxy-phenylglykol (**9a**)

1,4 g (0,005 Mol) **7b** hydriert man in 100 ml Äthanol in Gegenwart von 5 % Pd/Kohle bis zur Beendigung der H_2-Aufnahme. Nach Filtration wird das Lösungsmittel überaus schonend i. Vak. entfernt. Man erhält so ein gelbes Öl mit einem Gehalt von ca. 95 % **9a** (lt. DC), welches keine Kristallisation zeigt. Ausb. 0,95 g.

Zur Stabilität des 2-Hydroxy-5-methoxy-phenylglykols (**9a**)

Proben von **9a** werden in DMSO, Äthanol und H_2O gelöst und mittels DC auf Veränderung geprüft. In DMSO tritt Selbstkondensation schon bei 25° ein: nach ca. 10 Tagen ist **9a** nicht mehr nachzuweisen. In äthanolischer bzw. wäßriger Lösung erfolgt quant. Umsatz bei 40° innerhalb einer Woche.

5-Hydroxy-2-methoxy-phenylglykol (**9b**)

Analog aus **7c**. Man erhält ein gelbes Öl mit einem Gehalt von ca. 90 % **9b**, welches erst nach mehreren Monaten kristallisiert, Schmp. 105–108°.
^{1}H-NMR (δ ppm): 8-Liniensystem bei 3,4 ($-CH_2-OH$), s 3,65 (OCH_3), t 4,58 ($-CH_2-OH$), q 4,83 (-CH(OH)-), d 4,94 (-CH(OH)-), m 6,52–6,84 (3 arom. H), s 8,76 (phenol. H). Alle sauren H-Atome sind mit D_2O austauschbar, wodurch die Multiplizität der angegebenen Signale deutlich wird. Aufnahme in D_6-DMSO.

Prüfung der Beständigkeit von **9b**

Lösungen von **9b** in DMSO, H_2O und 1-Butanol werden 72 Std. bei 95–100° gehalten. Im DC treten keine Veränderungen auf. Eine Abnahme des Glykol-Gehaltes und Verfärbung zeigt lediglich eine mehrere Wochen alte Lösung in DMSO; der Geruch nach Dimethylsulfid deutet auf eine Oxydation durch DMSO hin.

DC Nachweisreaktionen und Rf-Werte

Schichtmaterial: Kieselgel G + Kieselgel HF_{254} (1 : 1), "Merck". Schichtdicke 0,25 mm. Laufstrecke 10 cm.

Als Laufmittel dienten für die Mandelsäuren

a	Benzol/i-Propanol/Eisessig	45 : 8 : 4
b	$CHCl_3$/Aceton/H_2O/Eisessig	20 : 20 : 1 : 1
c	$CHCl_3$/i-Propanol/H_2O/Eisessig	15 : 15 : 1 : 3

und für die Phenylglykole

d	$CHCl_3$/Aceton	3 : 1
e	$CHCl_3$/Aceton	5 : 2

Die *Nachweisreaktionen* wurden mit folgenden Sprühreagenzien vorgenommen:

1) Acetonische $AgNO_3$-Lsg. (Flecke nach wenigen sek. sichtbar).
2)a) wie 1), jedoch mit methanolischer NaOH nachsprühen (Reaktion nach wenigen sek.).
2)b) wie 2)a) und auf 80° erwärmen.
3)a) 1proz. benzolische Bleitetraacetat-Lsg. bei Raumtemp.
3)b) mit 3)a) sprühen, dann auf 110° erwärmen (Flecke auf dunklem Grund).
4) 5proz. diazotierte Sulfanilsäure.
5) 0,5proz. äthanolische Dichlorchinonchlorimid-Lsg. (Farbbestimmung nach einer halben Std.).

2,5-Disubstituierte Mandelsäuren

Reagens	**6a**	**6c**	**6b**	**8a**	**8b**
2a	–	–	–	braun	braun
2b	h.braun	h.braun	h.braun	schwarz	schwarz
3a	–	–	–	gelb	gelb
3b	gelb	gelb	gelb	d.gelb	d.gelb
4	–	–	–	h.braun	d.braun
5	–	–	–	violett	rot

Rf-Werte in

a	0,54	0,65	0,71	0,28	0,21
b	0,80	0,84	0,92	0,53	0,39
c	0,83	0,87	0,95	0,75	0,66

2,5-Disubstituierte Phenylglykole

Reagens	7a	7c	7b	9a	9b
1	–	–	–	schwarz	schwarz
2b	braun	braun	braun	schwarz	schwarz
3b	weiß	weiß	weiß	weiß	weiß
4	–	–	–	gelb	braungelb
5	–	–	–	weinrot	blau
Rf-Werte in					
d	0,32	0,47	0,53	0,15	0,25
e	0,47	0,63	0,69	0,26	0,42

Anschrift: Prof. Dr. Thomas Kappe, A–8010 Graz (Österreich), Heinrichstr. 28 [Ph 473]

B. Unterhalt und H.J. Reinhold

Zum Verhalten ungesättigter Ketoxime unter den Bedingungen der Beckmann-Umlagerung, 4. Mitt.[1)]

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 20. August 1974).

Thiophenaldehyd und Furfural werden mit Benzylalkylketonen **1** zu den ungesättigten Ketonen **5** kondensiert, deren Oxime **6** nach *Beckmann* die N-Acyl-enamine **7** ergeben.

Behaviour of Unsaturated Ketoximes under the Conditions of the *Beckmann* Rearrangement

2-Thiophene-carboxaldehyde and 2-furaldehyde are condensed with benzyl alkyl ketones **1** to the unsaturated ketones **5**; their oximes **6** rearrange to the N-acyl-enamines **7** with phosphorus chloride.

Benzylalkylketone **1** sind, wie wir fanden, durch Einwirkung von Phosphor(V)-chlorid auf α-alkylverzweigte Styrylalkyl-oxime zugänglich[2)]. **1** lassen sich in einem 2. Schritt mit aromatischen Aldehyden zu α-phenylsubstituierten ungesättigten Ketonen **2** und weiter zu deren Oximen **3** kondensieren, die ihrerseits unter den

1 3. Mitt.: B. Unterhalt und H.J. Reinhold, Arch. Pharmaz. *308*, 41 (1975).
2 B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. *300*, 748 (1967).