

NITRONE—XI' ISOXAZOLIDIN-VERBINDUNGEN—VIII'

N-SUBSTITUIERTE 5-ISOXAZOLIDINONE DURCH REFORMATZKY-REAKTION MIT NITRONEN

H. STAMM*† und H. STEUDLE

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, D6900 Heidelberg, Deutschland

(Received in Germany 25 November 1977; Received in the UK for publication 31 March 1978)

Zusammenfassung—Die zweistufige Ausführungsform der Reformatzky-Reaktion bei Nitronen ermöglicht die Synthese von 2-Alkyl-3-aryl-5-isoxazolidinonen aus α -Bromestern und solchen C-Aryl-N-alkyl-nitronen, die für die einstufige Ausführungsform zu basisch sind. Besonders geeignet für die Reformatzky-Reaktion bei Nitronen ist α -Brom-methylmalonester, dessen Umsetzung das E-Isomere des betreffenden Isoxazolidinons liefert. Die Umsetzung von α -Brombuttersäureethylester führt überwiegend zum Z-Isomeren, woraus Rückschlüsse auf den Übergangszustand des primären Additionsschrittes gezogen werden.

Abstract—The two step procedure of the Reformatzky reaction with nitrones enables the synthesis of 2-alkyl 3-aryl 5-isoxazolidinones from α -bromo esters and such nitrones, which are too basic for the one step procedure. Diethyl α -bromo methylmalonate is especially suited for the Reformatzky reaction with nitrones, yielding the E-isomer of the corresponding isoxazolidinone. Reaction of ethyl α -bromo butyrate yields chiefly the Z-isomer, from which result conclusions are drawn concerning the transition state of the primary addition step.

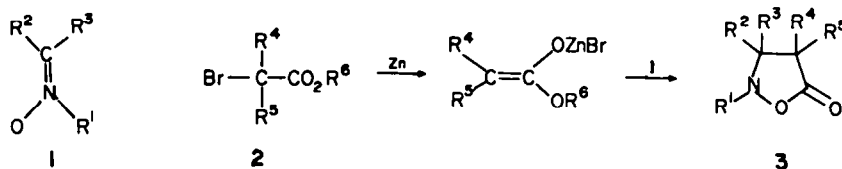
Wie wir früher^{1,2} gezeigt haben, reagieren Nitrone 1 mit α -Bromestern 2 und Zink in siedendem Tetrahydrofuran (THF) zu den 2-Alkyl-5-isoxazolidinonen 3.

Wir berichten im folgenden über weitere derartige Synthesen neuer Isoxazolidinone 3 und über Versuche zur Verbesserung der Synthesetechnik.

Die früher angewandte Umsetzung äquimolarer Mengen an Nitron 1 und Bromester 2 bei 50%-igem Zinküberschuss (Zn:2:1 im Molverhältnis 1.5:1:1) wurde hinsichtlich der Mengenverhältnisse Zn:2:1 variiert. Bei einer Umsetzung im Verhältnis 3:2.5:1 wurde aus 2a und 1a ein schwierig zu trennendes Reaktionsgemisch erhalten, aus dem 3a in einer Reinausbeute von

32% (roh 62%) isoliert wurde. Bei einer Umsetzung im Verhältnis 1.8:1.5:1 dagegen konnte 3a nach der üblichen chromatographischen Filtration leicht zu 62% erhalten werden (roh 72%). Früher² waren 34% erreicht worden. Längeres Sieden (1 h) der Reaktionsmischung senkt die Ausbeute.

Als zweite Verbesserungsmöglichkeit der Synthesetechnik wurde die zweistufige Form³ der Reformatzky-Reaktion untersucht, bei der die Carbonylkomponente (hier das Nitron) erst nach der Bildung des Zink-Enolates (1. Stufe) zugegeben wird. Ein entsprechender Versuch mit 2a und 1a führte wegen zu starker Selbstkondensation in der 1. Stufe nicht zu einer



Nitronen 1a-j

	R ¹	R ²	R ³
1a	Me	H	4-C ₆ H ₄ Cl
1b	Me	H	4-C ₆ H ₄ (OMe)
1c	Me	H	3,4-C ₆ H ₃ (OCH ₂ O)
1d	Me	H	4-C ₆ H ₄ (NMe ₂)
1e	Me	H	Ph
1f	Et	H	Ph
1g	Pr	H	Ph
1h	iPr	H	Ph
1i	Benzyl	H	Ph
1j	cyclo-C ₆ H ₁₁	H	Ph

Bromester 2a-e

	R ⁴	R ⁵	R ⁶
2a	H	H	Et
2b	Et	H	Et
2c	H	H	tBu
2d	Me	Me	Et
2e	Me	CO ₂ Et	Et

†Prof. Dr. Dr. h. c. Horst Böhme zum 70. Geburtstag gewidmet.

Isoxazolidinone 3a-u

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3a	Me	H	4-C ₆ H ₄ Cl	H	H
3b	Me	H	4-C ₆ H ₄ (OMe)	H	Et
3c	Me	H	4-C ₆ H ₄ Cl	Me	Me
3d	Me	H	Ph	H	H
3e	Me	H	3,4-C ₆ H ₃ (OCH ₂ O)	H	H
3f	Me	H	3,4-C ₆ H ₃ (OCH ₂ O)	Me	Me
3g	Me	H	4-C ₆ H ₄ (NMe ₂)	H	H
3h	Me	H	4-C ₆ H ₄ (NMe ₂)	Me	Me
3i	Me	H	Ph	Me	Me
3j	Et	H	Ph	Me	Me
3k	Pr	H	Ph	Me	Me
3l	iPr	H	Ph	Me	Me
3m	Benzyl	H	Ph	Me	Me
3n	cyclo-C ₆ H ₁₁	H	Ph	Me	Me
3o	Me	H	4-C ₆ H ₄ Cl	Me	CO ₂ Et
3p	Me	H	Ph	H	CO ₂ Me
3q	Et	H	Ph	H	CO ₂ Me
3r	Pr	H	Ph	H	CO ₂ Me
3s	iPr	H	Ph	H	CO ₂ Me
3t	Benzyl	H	Ph	H	CO ₂ Me
3u	Me	H	4-C ₆ H ₄ (OMe)	H	Me

nachweisbaren Umsetzung des Nitrons ebensowenig wie ein solcher Versuch mit 2b und 1b.

Daher wurden die weiteren Zweistufen-Umsetzungen auf sperrige Ester wie 2c und 2d beschränkt. Die bereits bekannten² Isoxazolidinone 3c und 3d konnten so in etwas verbesserter Ausbeute erhalten werden (Tabelle 1), wobei jedoch darauf hinzuweisen ist, dass sowohl die einstufige wie auch besonders die zweistufige Reformatzky-Reaktion mit Nitronen auch bei vermeintlich gleichen Reaktionsbedingungen merklichen Ausbeuteschwankungen unterworfen sein kann. Für die Zweistufen-Reaktion scheint eine baldige Zugabe der Nitronlösung (2. Stufe) nach dem Anspringen der Reaktion zwischen Zink und Bromester wichtig zu sein.

Tabelle 1. Reformatzky-Synthese der Isoxazolidinone 3a-o. I: Einstufen-Reformatzky-Reaktion; II: Zweistufen-Reformatzky-Reaktion

Isoxazolidinon	Edukte	Ausbeuten			
		I† (%)	I‡ (%)	II§ (%)	II¶ (%)
3a	1a + 2a	34¶	61	0	
3b	1b + 2b	42		0	
3c	1a + 2d	52¶		63	
3d	1e + 2a	14¶			
3d	1e + 2c			22	
3e	1c + 2c		0	60	
3f	1c + 2d	Spur¶		64	
3g	1d + 2c		0	0	
3h	1d + 2d		0	12	
3i	1c + 2d	52			58
3j	1f + 2d			80	
3k	1g + 2d			55	
3l	1h + 2d			51	
3m	1i + 2d			35	58
3n	1j + 2d				42
3o	1a + 2e			85	

†Zn:2:1 im Verhältnis 1.5:1:1.

‡Zn:2:1 im Verhältnis 1.8:1.5:1.

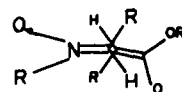
§Zn:2:1 im Verhältnis 1.5:1.2:1.

¶Übernommen von Lit.²

Der Wert der Zweistufen-Methode zeigte sich jedoch klar bei den Umsetzungen der stärker basischen Nitronen 1c und 1d, die nach der Einstufen-Methode nicht zum betreffenden Isoxazolidinon umgesetzt werden konnten (vgl. dazu Lit.² auch hinsichtlich der Ursache). Weitere Angaben über diese und andere Umsetzungen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Das Produkt 3b fällt als *cis-trans*-Isomerenmisch an mit 90% *cis*-Isomerem (lt. ¹H-NMR-Spektrum des Isomerenmischens, siehe unten). Genau dasselbe Isomerenverhältnis war früher² bei der Synthese von 3a gefunden worden, obwohl das *trans*-Isomere thermodynamisch bevorzugt sein muss, wie sich auch bei den leichter deprotonierbaren Isoxazolidinon-4-carbonestern 3p-t zeigte.^{4,5} Da sich *cis*-3a unter Basenkatalyse weitgehend zum *trans*-Isomeren umlagern liess,² ist der *cis*-Gehalt von 90% als Minimalwert für das primäre Reaktionsprodukt anzusehen. Eine Umlagerung von *cis*-Isomerem zum *trans*-Isomeren ist schon während der Umsetzung möglich.

Die überwiegende oder sogar ausschliessliche Bildung des *cis*-Isomeren ist mit einer bevorzugten Anordnung der Reaktanden im Übergangszustand erklärbar, die sich bei Übereinanderlagerung der beiden Reaktionszentren etwa folgendermassen beschreiben lässt:



Sowohl bei der Zweistufen-Methode wie auch bei der Einstufen-Methode lassen die in Tabelle 1 angegebenen Ausbeuten die besondere Eignung der Reformatzky-Reaktion für die Umsetzung von Estern hochsubstituierter α -Bromsäuren (2, R⁴ \neq H und/oder R⁵ \neq H) erkennen. Hervorzuheben ist in dem Zusammenhang die ausnehmend glatte Umsetzung des Methylbrommalonester 2e zum Isoxazolidinon-4-carbonester 3o. Während nämlich solche Isoxazolidinon-4-carbonester, die in 4-Stellung keinen weiteren Substituenten tragen (wie z. B. 3p-t) leicht aus Nitron und Malonester erhältlich sind,^{4,5} lassen sich monsubstituierte Malonester praktisch nicht auf diese Weise zu Verbindungen des Typs 3o umsetzen.⁴ Auch eine nachträgliche Methylierung einer Verbindung vom Typ 3p-t in 4-Stellung gelingt nicht.⁶ Die leichte Reformatzky-Synthese von 3o füllt daher eine präparative Lücke.

Für die noch nicht beschriebenen Isoxazolidinone 3b, 3e, 3f, 3h und 3j-o sind die Daten der ¹H-NMR-Spektren im experimentellen Teil angegeben. Wenn der N-Substituent vom Typ -CH₂-X (X \neq H) oder vom Typ -CHMe₂ ist, sind die beiden Methylen-H-Atome bzw. die beiden Methylgruppen diastereotop⁷ und können daher im ¹H-NMR-Spektrum anisochron sein. Hervorzuheben ist weiterhin die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung des 3-H von der Grösse des N-Substituenten (Abb. 1).

Zum Vergleich sind in Abb. 1 auch die entsprechenden Werte für die *trans*-2-Alkyl-3-phenyl-5-isoxazolidinon-4-carbon-säuremethylester 3p-t aus früheren Publikationen^{2,5} übernommen worden. Offensichtlich wird durch einen sperrigen N-Substituenten die rotamere Form A bevorzugt und damit das 3-H-Signal zu tieferem Feld verschoben. Dass sich in der rotameren Form B 3-Arylrest und N-Substituent stärker stören als in der rotameren Form A, zeigte sich früher bereits¹ in der unterschiedlichen N-Inversionsbarriere

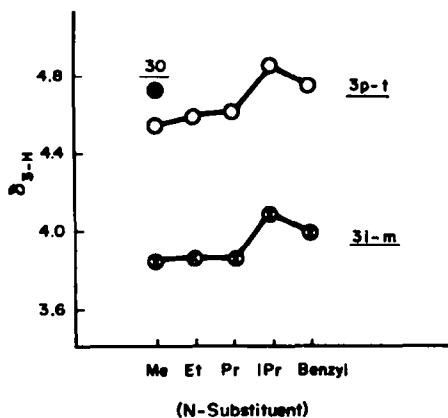
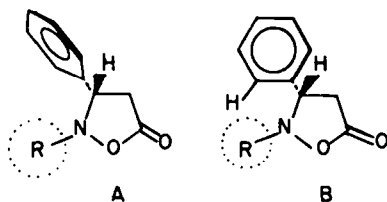


Abb. 1. Chemische Verschiebung der 3-H-Protonenresonanzsignale der 2 - Alkyl - 3 - phenyl - 4,4 - dimethyl - 5 - isoxazolidinone **3₁-m** und der 2 - Alkyl - 3 - aryl - 5 - isoxazolidinon - 4 - carboxylate **3₀-t**.



zweier N - Methyl - 3,3 - diaryl - 5 - isoxazolidinone: bei erzwungener A-Konformation liegt die Inversionsbarriere höher, da der Grundzustand der Inversion weniger gestört ist als bei drehbaren Arylresten in 3-Stellung.

Noch ausgeprägter ist die Abhängigkeit der 3-H-Verschiebungswerte von der Natur des *cis*-ständigen 4-Substituenten (Abb. 1). Bei *cis*-4-Methylsubstitution (**3₁-m**) ist $\delta_{3-H} < 4.1$ ppm, bei einer *cis*-ständigen Estergruppe in 4-Stellung (**3₀-t**) ist $\delta_{3-H} > 4.5$ ppm (die Angabe *cis* bezieht sich hier auf 3-H). Daher leitet sich aus dem δ_{3-H} -Wert von **3₀** (Abb. 1) die E-Struktur für **3₀** ab: 3-H und die Estergruppe stehen *cis* zueinander.

Ein Einfluss der *p*-Substitution des 3-Phenylrestes auf δ_{3-H} ist wesentlich geringer als der des 4-*cis*-Substituenten, wie ein Vergleich der Verbindungen **3₁**, **3₂**, **3₃** und **3₄** miteinander zeigt. Insbesondere ist das 3-H-Signal von **3₂** gegenüber dem von **3₁** nur um 0.04 ppm zu tieferem Feld verschoben.² Ausserdem zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **3₀** die sterische Einheitlichkeit des erhaltenen Produktes an. Bei der Entstehung von **3₀** spielt die kinetisch bestimmte Addition (siehe oben) von Zinkolat an Nitron zum acyclischen Primäraddukt² (β -Hydroxylamino-ester-Struktur) keine produktbestimmende Rolle, da für den darauf folgenden Cyclisierungsschritt beide Estergruppen zur Verfügung stehen und daher das thermodynamisch bevorzugte Isomere (mit den grossen Substituenten Phenyl und Ester *trans* zueinander) bei der Cyclisierung sofort und ohne nachträgliche Isomerisierung entstehen kann.

Das *cis-trans*-Isomerenmisch von **3₀** wurde an Hand des ¹H-NMR-Spektrums durch Vergleich mit den Spektren der früher² beschriebenen homologen *cis-trans*-Isomeren **3₁** analysiert. Für 3-H und N-Methyl stimmen die Verschiebungswerte der isomeren **3₀** jeweils sehr gut mit einem entsprechenden Wert von *cis*- und *trans*-**3₁** überein, wodurch sich eine zuverlässige

Zuordnung dieser Signale ergibt. Eine weitergehende Analyse des Gemisch-Spektrums ist mit einfachen Mitteln nicht möglich. Für die Bestimmung des Isomerenverhältnisses von **3₀** wurde die Integration der beiden N-Methyl-Singulets herangezogen.

Alle Verbindungen zeigen im IR-Spektrum die charakteristische Carbonylabsorption nahe 1775 cm^{-1} .

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine experimentelle Bedingungen wie unter Lit.² angegeben. ¹H-NMR-Spektren: T 60 der Fa. Varian.

Die Verbindungen **3₁**, **3₂**, **3₃** und **3₄** sind schon bekannt² und werden daher nicht mehr beschrieben.

Typische Umsetzungen

Einstufen-Methode. 18 mmol Zinkpulver, 10 mmol Nitron und 20 ml THF wurden unter Röhren erhitzt (Badtemperatur ca. 75°C). Bei Siedebeginn liess man eine Lösung von 15 mmol α -Bromester in 15 ml THF schnell einfliessen. Nach wenigen Augenblicken sprang die Reaktion an, begleitet von einer Farbänderung des Gemisches von grau nach grün. Wenn die exotherme Reaktion die Reaktionsmischung hoch in den Rückflusskühler trieb, musste der Reaktionskolben sofort gekühlt werden (aber nur kurz, damit die Reaktion nicht zum Stillstand kam). Anschliessend wurde noch 15 Min. im Sieden gehalten und dann bis zum Erkalten weitergeführt.

Zweistufen-Methode. (a) 15 mmol Zinkpulver, 12 mmol α -Bromester und 30 ml THF wurden unter Röhren bis zum beginnenden Sieden erhitzt (Badtemperatur ca. 75°C). Nach Anspringen der Reaktion (siehe oben) wurde noch 7-8 Min. im Sieden gehalten und dann das Heizbad entfernt. Sofort nach Aufhören des Siedens liess man eine Lösung von 10 mmol Nitron in 30 ml THF zufließen, wobei das Reaktionsgemisch fast immer sofort wieder aufsiedete. Anschliessend wurde noch 15 Min. im Sieden gehalten und dann bis zum Erkalten gerührt.

(b) 18 mmol Zinkpulver, 15 mmol α -Bromester und 30 ml THF wurden unter Röhren bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Nach Anspringen der Reaktion wurde noch ca. 3 Min. im Sieden gehalten. Dann liess man eine Lösung von 10 mmol Nitron in 30 ml THF innerhalb von ca. 5 Min. zutropfen. Anschliessend wurde noch 15 Min. im Sieden gehalten und dann bis zum Erkalten weitergeführt.

Aufarbeitung

Nach Zugabe von 5 g Kieselgel wurde im Rotationsverdampfer bei mässiger Temperatur eingedampft. Der Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule (3 cm dick, 25 cm hoch) gegeben und das Produkt mit Ether eluiert. Das rohe Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert.

Abweichend davon wurde bei den Zweistufen-Umsetzungen nach (b) das durch Eluieren mit Ether erhaltene rohe Produkt mit Benzol über eine Kieselgelsäule (2 cm dick, 15 cm hoch) filtriert. Gegebenenfalls wurde dann noch aus Cyclohexan oder Petroether umkristallisiert.

4 - Ethyl - 2 - methyl - 3 - (4 - methoxyphenyl) - 5 - isoxazolidinon (3₀). Öl. IR (Film): 1776 cm^{-1} . ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.70$ - 1.95 s (Et, *cis* + *trans*), 2.60 - 3.10 m (4-H, *cis* + *trans*), 2.73 s (N-Me, *trans*), 2.80 s (N-Me, *cis*), 3.69 d (J = ?, 3-H, *trans*), 3.82 s (OMe, *cis* + *trans*), 4.29 d (J = 7.2 Hz, 3-H, *cis*), 6.80 - 7.06 m und 7.15 - 7.43 m (Aryl-H, AA'BB'-System, *cis* + *trans*). C₁₃H₁₇NO₃ (253.1) Ber.: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Gef.: C, 65.98; H, 7.45; N, 5.95%.

2 - Methyl - 3 - (3,4 - methylenedioxyphenyl) - 5 - isoxazolidinon (3_e). Schmp. 82-83°C. IR (KBr): 1788 sh , 1778 cm^{-1} . ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.75$ s (N-Me), 2.78 - 2.97 m (4-H), 4.00 dd ("J"_{*cis*} = 9.0 Hz, "J"_{*trans*} = 10.5 Hz, 3-H), 5.96 s (OCH₂O), 6.82 - 7.02 m (Aryl-H). C₁₁H₁₁NO₄ (221.1) Ber.: C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33. Gef.: C, 59.75; H, 5.00; N, 6.27%.

2,4,4 - Trimethyl - 3 - (3,4 - methylenedioxyphenyl) - 5 - isoxazolidinon (3_f). Schmp. 94-95°C. IR (KBr): 1772 cm^{-1} . ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.01$ s (*cis*-4-Me), 1.22 (*trans*-4-Me), 2.83 s (N-Me), 3.70 s (3-H), 6.01 s (OCH₂O), 6.76 - 6.93 m (Aryl-H). C₁₃H₁₅NO₄

(249.1) Ber.: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62. Gef.: C, 62.78; H, 6.04; N, 5.52%.

2,4,4 - Trimethyl - 3 - (4 - dimethylaminophenyl) - 5 - isoxazolidinon (3h): Schmp. 95–96°C. IR (KBr): 1786 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02s (*cis*-4-Me), 1.20 s (*trans*-4-Me), 2.85 s (N-Me), 2.98 s (NMe₂), 3.69 s (3-H), 6.61–6.85 m und 7.05–7.32 m (Aryl-H, AA'BB'-System). C₁₄H₂₀N₂O₂ (248.3) Ber.: C, 67.71; H, 8.11; N, 11.28. Gef.: C, 67.88; H, 8.09; N, 11.45%.

4,4 - Dimethyl - 2 - ethyl - 3 - phenyl - 5 - isoxazolidinon (3j): Schmp. 79–80°C. IR (KBr): 1768 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 s (*cis*-4-Me), 1.23 s (*trans*-4-Me), 1.26 t (J = 7.0 Hz, N-C-Me), 2.89 mc (N-CH₂, Diastereotopie: 2.84 qd, J_q = 6.6 Hz, J_d = 13.7 Hz; 2.94 qd, J_q = 7.2 Hz, J_d = 13.7 Hz), 3.86 s (3-H), 7.33 s (Ph). C₁₃H₁₇NO₂ (219.1) Ber.: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39. Gef.: C, 71.17; H, 7.74; N, 6.32%.

4,4 - Dimethyl - 3 - phenyl - 2 - propyl - 5 - isoxazolidinon (3k): Schmp. 63–64°C. IR (KBr): 1768 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 t (J = 7.8 Hz, N-C-C-Me), 0.98 s (*cis*-4-Me), 1.23 s (*trans*-4-Me), 1.23 s (*trans*-4-Me), 1.71 mc (N-C-CH₂), 2.78 t (J = 6.0 Hz, N-CH), 2.80 t (J = 7.4 Hz, N-CH, Diastereotopie), 3.86 s (3-H), 7.34 s (Ph). C₁₄H₁₉NO₂ (233.2) Ber.: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00. Gef.: C, 72.02; H, 8.14; N, 6.13%.

2,4 - Dimethyl - 2 - isopropyl - 3 - phenyl - 5 - isoxazolidinon (3l): Schmp. 81–82°C. IR (KBr): 1768 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98 s (*cis*-4-Me), 1.13 d (J = 6.6 Hz, CMe₂), 1.23 s (*trans*-4-Me), 3.08 sept (N-CH), 4.09 s (3-H), 7.34 s (Ph). C₁₄H₁₉NO₂ (233.2) Ber.: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00. Gef.: C, 72.01; H, 8.20; N, 6.12%.

2 - Benzyl - 4,4 - dimethyl - 3 - phenyl - 5 - isoxazolidinon (3m): Schmp. 96–97°C. IR (KBr): 1778 sh, 1772 cm⁻¹. ¹H-NMR

(CDCl₃): δ = 1.01 s (*cis*-4-Me), 1.24 s (*trans*-4-Me), 3.82 d (J = 14.5 Hz, N-CH), 4.00 s (3-H), 4.22 d (J = 14.5 Hz, N-CH, Diastereotopie), 7.31 s (N-C-Ph), 7.38 s (Ph). C₁₈H₁₉NO₂ (281.2) Ber.: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. Gef.: C, 76.45; H, 6.89; N, 5.10%.

2 - Cyclohexyl - 4,4 - dimethyl - 3 - phenyl - 5 - isoxazolidinon (3n): Schmp. 73–75°C. IR (KBr): 1778 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83–2.17 m ([CH₂]₅), 0.95 s (*cis*-4-Me), 1.23 s (*trans*-4-Me), 2.77 mc (N-CH), 4.20 s (3-H), 7.33 (Ph). C₁₇H₂₃NO₂ (273.4) Ber.: C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12. Gef.: C, 74.41; H, 8.37; N, 5.36%.

3 - (4 - Chlorphenyl) - 2,4 - dimethyl - 5 - isoxazolidinon - 4 - carbonsäure - ethylester (3o): Schmp. 71–72°C. IR (KBr): 1778 (Ring-C=O), 1744 cm⁻² (Ester-C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 t (J = 7.0 Hz, O-C-Me), 2.15 s (4-H), 2.87 s (N-Me), 4.28 q (J = 7.0 Hz, O-CH₂), 4.72 s (3-H), 7.11–7.22 m und 7.27–7.42 m (Aryl-H, AA'BB'-System). C₁₄H₁₆ClNO₄ (298.9) Ber.: C, 56.21; H, 5.57; N, 4.68. Gef.: C, 56.20; H, 5.35; N, 4.68%.

Danksagung—Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung.

LITERATUR

- ¹Nitrone, VIII. Mitt., Isoxazolidin-Verbindungen, VII. Mitt.: H. Stamm und H. Steudle, *Arch. Pharmaz.* **319**, 873 (1977).
- ²H. Stamm und J. Hoenicke, *Liebigs Ann. Chem.* **749**, 146 (1971).
- ³A. Siegel und H. Keckeis, *Monatsh. Chem.* **84**, 910 (1953).
- ⁴H. Stamm und J. Hoenicke, *Liebigs Ann. Chem.* **748**, 143 (1971).
- ⁵H. Stamm und H. Steudle, *Arch. Pharmaz.* **309**, 935 (1976).
- ⁶Dissertation J. Hoenicke, Marburg/Lahn (1971).