

Spirocyclische 2-Indolinone durch 1,3-dipolare Cycloaddition

Albrecht Franke*)

Hauptlaboratorium der BASF Aktiengesellschaft,
D-6700 Ludwigshafen

Eingegangen am 2. August 1977

Die Synthese von Spiro[indolin-3,3'-[1]pyrazolin]-2-onen **3**, Spiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2-onen **6**, Spiro[indolin-3,5'- und Spiro[indolin-3,4'-[2]isoxazolin]-2-onen **8** bzw. **9** sowie Spiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-onen **11** durch 1,3-dipolare Cycloadditionen von Diazoalkanen und Benzonitriloxid an 2-Oxindolin-3-ylideneessigsäureester und Isatin- β -anile wird beschrieben.

Spirocyclic 2-Indolinones by 1,3-Dipolar Cycloaddition

The synthesis of spiro[indoline-3,3'-[1]pyrazolin]-2-ones **3**, spiro[indoline-3,1'-cyclopropan]-2-ones **6**, spiro[indoline-3,5'- and spiro[indoline-3,4'-[2]isoxazolin]-2-ones **8** and **9**, respectively, and spiro[indoline-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-ones **11** by 1,3-dipolar cycloaddition of diazoalkanes and benzonitrile oxide to 2-oxindolin-3-ylideneacetic esters and isatin- β -anils is described.

Im Zusammenhang mit systematischen Untersuchungen am Isatin wurden unter anderem auch (2-Oxindolin-3-yliden)essigsäureester vom Typ **2** durch Carbonylolefinierung von Isatin mit Phosphonaten und Phosphoranen synthetisiert, wie es in der Literatur verschiedentlich bereits beschrieben worden ist¹⁻⁵⁾.

Wegen der stark aktivierten Doppelbindung sollten sich die Verbindungen **2** besonders gut als Dipolarophile für 1,3-dipolare Cycloadditionen einsetzen lassen und damit als Ausgangsverbindungen für spirocyclische 2-Indolinone geeignet sein. Spirocyclische 2-Indolinone beanspruchen gewisses Interesse als potentielle Pharmaka. So sollen Spiro[indolin-3,2'-oxiran]-2-one⁶⁾ und Spiro[indolin-3,5'-isoxazolin]-2-one⁷⁾ gegen zentralnervöse Erkrankungen wirksam sein, und Spiro[indol-3,2'-pyrrolidin]-2-one stellen potentielle Lokalanästhetika dar⁸⁾. Auch einige Alkaloide weisen dieses Strukturelement auf⁹⁻¹²⁾. Zahlreiche spirocyclische 2-Indolinone sind in den letzten Jahren beschrieben

*) Herrn Prof. Dr. G. Wittig zum 80. Geburtstag gewidmet.

1) J. Parrick, Can. J. Chem. **42**, 190 (1964).

2) R. L. Autrey und F. C. Tuhk, Tetrahedron **23**, 901 (1967).

3) J. Plostnieks, US-Pat. 3 428 649 (18. Febr. 1969) [Chem. Abstr. **70**, 68 150 (1969)].

4) J. Hollowood, Brit. Pat. 1 239 553 (21. Juli 1971) [Chem. Abstr. **75**, 98 446 (1971)].

5) H. A. Brandman, J. Heterocycl. Chem. **10**, 383 (1973).

6) W. C. Anthony, US-Pat. 3 413 299 (26. Nov. 1968) [Chem. Abstr. **70**, 47 294 (1969)].

7) G. Kobavshi und Y. Matsuda, Jpn. Pat. 7 040 894 (22. Dez. 1970) [Chem. Abstr. **75**, 20 386 (1971)].

8) M. J. Kornet und A. P. Thio, J. Med. Chem. **19**, 892 (1976).

9) N. Finch und W. J. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **84**, 3871 (1962).

10) E. Wenkert, J. C. Ort, S. Garratt, J. H. Hanse, B. Wickberg und C. J. Leicht, J. Org. Chem. **27**, 4123 (1962).

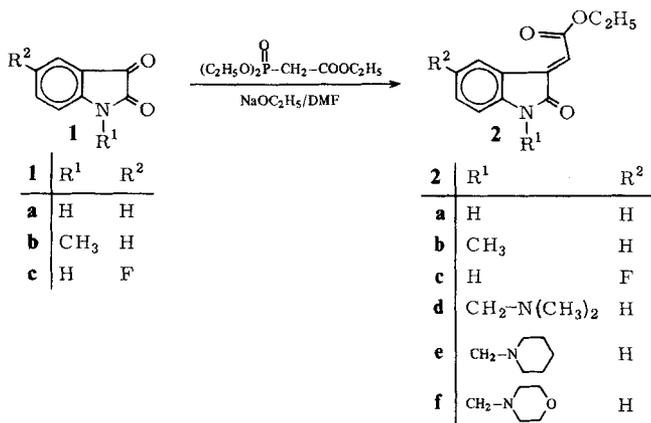
11) Y. Ban, M. Seto und T. Oishi, Chem. Pharm. Bull. **23**, 2605 (1975).

12) Y. Ban, N. Taga und T. Oishi, Chem. Pharm. Bull. **24**, 736 (1976).

worden¹³⁻²³, aber nur die 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitriloxiden an (Phenacyli-
den)oxindolderivate⁷¹, die 1,2- und 1,4-Cycloaddition von Enaminen an (2-Oxindolin-
3-yliden)derivate^{24,25} sowie die 1,4-Cycloaddition von Cyclopentadien an 3-Nitromethyl-
en-2-indolinon²⁶ sind bisher für die Synthese von spirocyclischen 2-Indolinonen heran-
gezogen worden.

Die vorliegende Mitteilung behandelt die 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazomethan,
Diphenyldiazomethan und Benzonitriloxid an (2-Oxindolin-3-yliden)essigsäureester **2** so-
wie die Cycloaddition von Benzonitriloxid an Isatin- β -anile.

Die Umsetzung von Isatin, 5-Fluorisatin und 1-Methylisatin mit Diethyl[(ethoxy-
carbonylmethyl)phosphonat] in Gegenwart von Natriumethylat in DMF liefert die
stereochemisch einheitlichen α,β -ungesättigten Ester **2a-c**.



Die ¹H-NMR-Spektren von **2a-c** und von den aus **2a** leicht zugänglichen Mannich-
Produkten **2d-f**⁴ lassen sich in Übereinstimmung mit *Autrey* und *Tahk*²¹ am ehesten
mit der *trans*-Stellung der beiden Carbonylgruppen vereinbaren. Die deutliche Tieffeld-
verschiebung des aromatischen Protons an C-4 bei allen Produkten im Gegensatz zu
anderen Isatin- und Oxindolderivaten legt den Einfluß der *trans*-ständigen Estercarbonyl-
gruppe auf dieses Proton nahe. Die starke Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den
Carbonylgruppen wurde als Erklärung für die Bevorzugung der *trans*-Stellung heran-
gezogen²¹.

¹³⁾ H. Otomasu, K. Natori und H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull. **23**, 1431 (1975).

¹⁴⁾ V. M. Dziomko, A. V. Ivashchenko und R. V. Papanova, Zh. Org. Khim. **10**, 1325 (1974).

¹⁵⁾ G. Stohrer, J. Heterocycl. Chem. **13**, 157 (1976).

¹⁶⁾ M. Furukawa, T. Yoshida und S. Hagashi, Chem. Pharm. Bull. **22**, 2875 (1974).

¹⁷⁾ T. Hino, H. Miura, T. Nakamura, R. Murata und N. Nakagawa, Heterocycles **3**, 805 (1975).

¹⁸⁾ H. Wexler und V. Bârboiu, Rev. Roum. Chim. **21**, 127 (1976).

¹⁹⁾ D. E. Horning, G. Lacasse und J. M. Muchowski, Can. J. Chem. **49**, 246 (1971).

²⁰⁾ R. G. Amiet, F. W. Eastwood und I. D. Rae, J. Chem. Soc., D (Chem. Commun.) **1971**, 1614.

²¹⁾ H. Otomasu, T. Tanaka und M. Aoyagi, Chem. Pharm. Bull. **24**, 782 (1976).

²²⁾ G. I. Zhungietu, G. A. Dragalina und G. N. Dorofeenko, Khim. Geterotsikl. Soedin **1973**, 40.

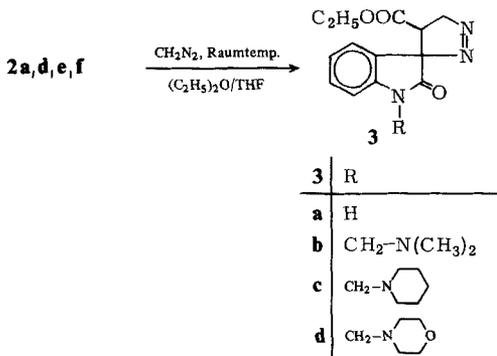
²³⁾ G. I. Zhungietu, L. A. Vlad und F. N. Chukhrii, Khim. Geterotsikl. Soedin **1976**, 797.

²⁴⁾ G. Tacconi, A. Gamba, F. Marinone und G. Desimoni, Tetrahedron **27**, 561 (1971).

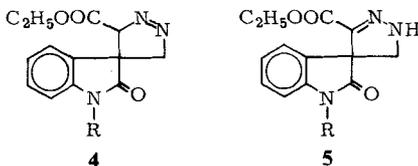
²⁵⁾ G. Tacconi, A. G. Invernizzi und G. Desimoni, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, **1976**, 1872.

²⁶⁾ D. R. Long und G. G. Richards, Tetrahedron Letters **1975**, 1603.

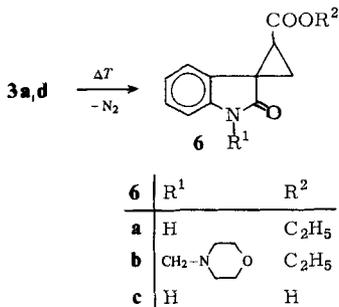
Bei der Einwirkung von Diazomethan auf die (2-Oxindolin-3-yliden)essigsäureester **2a** und **2d–f** bilden sich schon bei Raumtemperatur in hohen Ausbeuten die 2-Oxo-spiro[indolin-3,3'-[1]pyrazolin]-4'-carbonsäure-ethylester **3a–d** im Sinne einer 1,3-diplaren Cycloaddition.



Der Strukturbeweis wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch geführt. Das Auftreten eines ABX-Systems der Protonen des Pyrazolinerings schließt die Strukturen **4** und **5**, d. h. die umgekehrte Additionsrichtung und mögliche Umlagerung von **4** zum 2-Pyrazolin zugunsten von **3** aus. Da die Konfiguration an der Doppelbindung in **2** festgelegt wurde, ist unter der sicher berechtigten Annahme der stereospezifischen *cis*-Cycloaddition²⁷⁾ die Stellung der Carbonestergruppe in **3** eindeutig bestimmt.



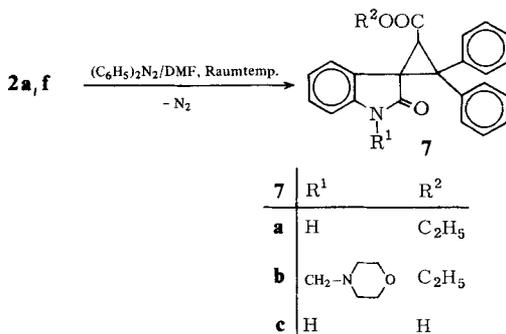
Es war zu erwarten, daß sich die 1-Pyrazoline **3** besonders leicht unter Stickstoffentwicklung in die Spirocyclopropane überführen lassen. Die Pyrolyse von **3a** und **3d** lieferte schon beim Erhitzen der Verbindungen bis zum Schmelzpunkt in guten Ausbeuten die 2-Oxospiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-ethylester **6a** und **6b**. Die Verseifung von **6a** zu **6c** verlief problemlos.



²⁷⁾ R. Huisgen und P. Eberhard, *Tetrahedron Letters* **1971**, 4343.

Die für **6a–c** festgestellte identische Konfiguration beweist die stereochemisch einheitliche Eliminierung von Stickstoff aus **3**²⁸⁾.

Die Addition von Diphenyldiazomethan an **3a** und **3d** in DMF bei Raumtemperatur verläuft unter stürmischer Stickstoffentwicklung unter Bildung der 2-Oxo-3',3'-diphenylspiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-ethylester **7a** und **7b** als sterisch einheitliche Verbindungen. Die Verseifung von **7a** zu **7c** verlief ohne Schwierigkeiten.



Auch hier erfolgt also nach der stereospezifischen *cis*-Cycloaddition die Stickstoffeliminierung stereochemisch einheitlich, was im vorliegenden Fall durch die Anwesenheit mehrerer großer Substituenten und die damit behinderte Rotation der radikalischen oder ionischen Zwischenstufe begünstigt wird²⁸⁾.

Erwartungsgemäß setzt sich **2a** auch mit Benzonnitriloxid im Sinne einer 1,3-dipolaren Cycloaddition um²⁹⁾. Das nach Isolierung und Umkristallisieren erhaltene Produkt erwies sich ¹H-NMR-spektroskopisch als ein Gemisch aus 2-Oxo-3'-phenylspiro[indolin-3,5'-[2]isoxazolin]-4'-carbonsäure-ethylester (**8**) und 2-Oxo-3'-phenylspiro[indolin-3,4'-[2]isoxazolin]-5'-carbonsäure-ethylester (**9**) im Verhältnis ca. 7 : 3, welches sich nicht auftrennen ließ. Gemische mit ähnlichem Produktverhältnis wurden auch bei der Umsetzung von (2-Oxo-3-indolinyliden)essigsäure-methylester und (5-Fluor-2-oxo-3-indolinyliden)essigsäure-methylester mit Benzonnitriloxid erhalten. Wegen der eindeutig bestimmten Konfiguration an der Doppelbindung der Edukte und der stereospezifischen *cis*-Cycloaddition^{29–31)} ist auch die Stellung der Carbonestergruppe festgelegt. Wenn auch keine quantitative Analyse der Produktverteilung vorgenommen wurde, so bestätigt auch dieses Ergebnis die Befunde von *Huisgen*^{32,33)}, wonach bei unsymmetrisch substituierten Olefinen beide Cycloadditionsrichtungen beobachtet werden.

Die durch Kondensation von Isatinen mit Anilinen gut zugänglichen β-Anile³⁴⁾ lassen sich ebenfalls für 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Benzonnitriloxid einsetzen.

²⁸⁾ Zur Problematik der Stereochemie bei der Bildung von Cyclopropanen aus Olefinen über Pyrazoline siehe *D. Wendisch* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. IV/3, S. 43, Thieme, Stuttgart 1971.

²⁹⁾ *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **75**, 604 (1963); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 565 (1963).

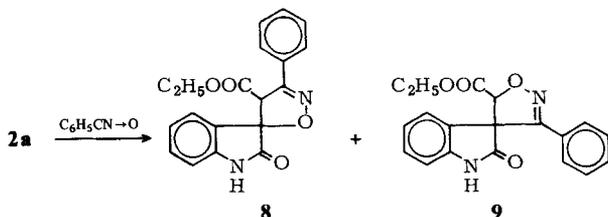
³⁰⁾ *A. Quilico*, *Experientia* **26**, 1169 (1970) und dort zitierte Literatur.

³¹⁾ *C. Grundmann*, *Synthesis* **1970**, 344 und dort zitierte Literatur.

³²⁾ *M. Christl* und *R. Huisgen*, *Tetrahedron Letters* **1968**, 5209.

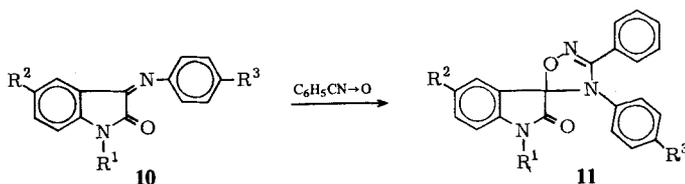
³³⁾ *M. Christl*, *R. Huisgen* und *R. Sustmann*, *Chem. Ber.* **106**, 3275 (1973).

³⁴⁾ *F. D. Popp*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **18**, 1 (1975) und dort zitierte Literatur.



Die Cycloaddition von Nitriloxiden an CN-Doppelbindungen ist in der Literatur beschrieben^{30, 31)}, so an Aldimine und Ketimine, Carbodiimide, cyclische Amidine, Iminoether und Oxime.

Die β -Anile **10** von Isatinen lassen sich in guten Ausbeuten zu den entsprechenden 3',4'-Diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-onen **11** umsetzen.



10,11	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	H	CH ₃	H
c	CH ₃	H	F
d	H	F	H
e	H	Br	H
f	H	NO ₂	H

Wenn sich auch die Cycloadditionsrichtung aus den Produkten **11** nicht auf spektroskopischem Weg festlegen läßt, so ist die Struktur der Reaktionsprodukte aus Analogiegründen wohl als sicher anzusehen, da bei allen bisher bekannten Beispielen die Addition von Nitriloxiden an CN-Doppelbindungen zu 1,2,4-Oxadiazolinen führt.

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Daten beziehen sich auf TMS als innerer Standard. Die IR-Spektren stehen in Einklang mit den angegebenen Strukturen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

(2-Oxo-3-indolinyliden)essigsäure-ethylester (**2a**): Zu einer Lösung von 70 g Isatin (0.48 mol) in 400 ml DMF wird innerhalb von 2 h unter Rühren eine Mischung aus 114.2 g Diethyl[(ethoxycarbonylmethyl)phosphonat] (0.51 mol) und einer Natriumethylat-Lösung (hergestellt aus 11.7 g Natrium und 250 ml absol. Ethanol) in 100 ml DMF getropft. Die Lösung färbt sich unter leichter Erwärmung dunkelbraun. Anschließend wird noch ca. 1 h bei 40°C gerührt, danach auf 2 l Eis/Wasser gegossen, mit Essigsäure neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gut gewaschen. Unter Zusatz von Tierkohle wird der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Es werden 67.9 g (65%) **2a** als orangefarbene Nadeln mit Schmp. 166–168°C (Lit.³⁾ 168–169°C) isoliert. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 60 MHz): δ = 10.9 (s, breit; NH), 8.4 [d, J = 8 Hz (jeweils

aufgespalten, $J = 1.5$ Hz); 4-H], 7.8–6.8 (m; 3 Aromaten-H), 6.6 (s; =CH–), 4.3 (q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 1.3 (t, $J = 7$ Hz; CH₃).

C₁₂H₁₁NO₃ (217.23) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 O 22.09
Gef. C 66.5 H 5.0 N 6.5 O 22.5

(1-Methyl-2-oxo-3-indolinyliden)essigsäure-ethylester (**2b**): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.19 molaren Ansatz analog **2a**; Ausbeute 53%; Schmp. 77–79°C. – ¹H-NMR (CDCl₃, 220 MHz): $\delta = 8.5$ [d, $J = 0$ Hz (jeweils aufgespalten, $J = 1.5$ Hz); 4-H], 7.45–6.65 (m; 3 Aromaten-H), 6.9 (s; =CH–), 4.35 (q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 3.2 (s; NCH₃), 1.35 (t, $J = 7$ Hz; CH₃).

C₁₃H₁₃NO₃ (231.27) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 Gef. C 67.8 H 5.9 N 6.2

(5-Fluor-2-oxo-3-indolinyliden)essigsäure-ethylester (**2c**): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.29 molaren Ansatz analog **2a**; Ausbeute 25%; Schmp. 160–163°C (aus Ethanol). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): $\delta = 10.9$ (s; NH), 8.2 (d, $J = 7$ Hz; 4-H), 7.25 (m) und 6.9 (m) (3 Aromaten-H), 6.6 (s; =CH–), 4.3 (q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 1.35 (t, $J = 7$ Hz; CH₃).

C₁₂H₁₁FNO₃ (236.15) Ber. C 61.03 H 4.66 F 8.04 N 5.93
Gef. C 60.8 H 4.6 F 7.9 N 6.0

Aminomethylierung von **2a**. – Allgemeine Vorschrift für **2d–f**: 10 g (0.046 mol) **2a** werden mit 3 ml 40proz. Formaldehyd-Lösung und 0.05 mol des entsprechendenamins versetzt. Beim Verühren (evtl. Kühlung, exotherme Reaktion) erstarrt die Mischung. Der entstandene Kristallbrei wird scharf abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

1-Dimethylaminomethyl-2-oxo-3-indolinyliden)essigsäure-ethylester (**2d**): Ausbeute 7.25 g (60%); Schmp. 80–82°C. – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 8.6$ [d, $J = 7$ Hz (jeweils aufgespalten, $J = 1.5$ Hz); 4-H], 7.5–6.9 (m; 3 Aromaten-H), 6.9 (s; =CH–), 4.35 (s; NCH₂N), 4.3 (q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 2.35 [s; N(CH₃)₂], 1.35 (t, $J = 7$ Hz; CH₃).

C₁₅H₁₈N₂O₃ (274.32) Ber. C 65.58 H 6.61 N 10.21 Gef. C 65.6 H 6.8 N 10.0

(1-Piperidinomethyl-2-oxo-3-indolinyliden)essigsäure-ethylester (**2e**): Ausbeute 9.8 g (68%); Schmp. 90–92.5°C (Lit.⁴⁾ 91–92°C). – ¹H-NMR (CDCl₂, 60 MHz): $\delta = 8.6$ [d, $J = 7$ Hz (jeweils aufgespalten, $J = 15$ Hz), 4-H], 7.6–6.95 (m; 3 Aromaten-H), 6.9 (s; =CH–), 4.4 (s; NCH₂N), 4.3 (q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 2.6 (m, breit; CH₂NCH₂, 4 Methylenprotonen des Piperidins), 1.5 (m, breit; 6 Methylenprotonen des Piperidins), 1.3 (t, $J = 7$ Hz; CH₃).

C₁₈H₂₂N₂O₃ (314.39) Ber. C 68.77 H 7.05 N 8.91 Gef. C 68.5 H 7.0 N 8.8

(1-Morpholinomethyl-2-oxo-3-indolinyliden)essigsäure-ethylester (**2f**): Ausbeute 10.3 g (71%); Schmp. 134–137°C (Lit.⁴⁾ 134–135°C). – ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 8.7$ [d, $J = 8$ Hz (jeweils aufgespalten, $J = 1.5$ Hz); 4-H], 7.55–6.95 (m; 3 Aromaten-H), 6.8 (s; =CH–), 4.45 (s; NCH₂N), 4.3 (q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 3.75–3.6 (m; CH₂OCH₂, 4 Methylenprotonen des Morpholins), 2.7–2.5 (m; CH₂NCH₂, 4 Methylenprotonen des Morpholins), 1.35 (t, $J = 7$ Hz; CH₃).

C₁₇H₂₀N₂O₄ (316.36) Ber. C 64.54 H 6.37 N 8.85 O 20.23
Gef. C 64.7 H 6.4 N 8.9

2-Oxospiro[indolin-3,3'-[1]pyrazolin]-4'-carbonsäure-ethylester (**3a**): 7 g (0.032 mol) **2a** werden in ca. 100 ml Ether suspendiert und mit 250 ml einer 2proz. etherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Der Ansatz wird unter gelegentlichem Schütteln und leichtem Erwärmen bis zur bleibenden Gelbfärbung und vollständigen Lösung (ca. 2 h) stehengelassen. Die Lösung wird eingedampft (Rotationsverdampfer) und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 5.1 g (62%) **3a** als gelbliche Kristalle mit Schmp. 120–121°C (Zers.) isoliert. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): $\delta = 10.85$ (s; NH), 7.2–6.6 (m; 4 Aromaten-H), 5.1–4.85 (m, symmetrisch, zentriert bei $\delta = 4.95$; AB-Teil eines ABX-Systems, =NCH₂–), 3.8–3.55 (m; OCH₂, nicht äquivalent),

3.35 (t, $J = 10$ Hz; X-Teil des ABX-Systems, CHCOOR), 0.65 (t, $J = 7$ Hz; CH₃; Hochfeldverschiebung gegenüber **2a**, wahrscheinlich durch Abschirmung durch den Aromaten).

C₁₃H₁₃N₃O₃ (259.27) Ber. C 60.22 H 5.05 N 16.21 Gef. C 60.3 H 5.1 N 16.1

1-Dimethylaminomethyl-2-oxospiro[indolin-3,3'-[1]pyrazolin]-4'-carbonsäure-ethylester (3b): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.03 molaren Ansatz analog **3a**; Ausbeute 52%; Schmp. 98–100°C (Zers.). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 7.55–6.9 (m; 4 Aromaten-H), 5.4–5.2 (m; AB-Teil eines ABX-Systems =NCH₂-), 4.6 (s, breit; NCH₂N), 3.95–3.7 (m; OCH₂, nicht äquivalent), 3.55 (t, $J = 9$ Hz; X-Teil des ABX-Systems, CHCOOR), 2.35 [s; N(CH₃)₂], 0.65 (t, $J = 9$ Hz; CH₃).

C₁₆H₂₀N₄O₃ (316.36) Ber. C 60.75 H 6.37 N 17.71 Gef. C 60.7 H 6.3 N 18.1

2-Oxo-1-piperidinomethylspiro[indolin-3,3'-[1]pyrazolin]-4'-carbonsäure-ethylester (3c): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.025 molaren Ansatz analog **3a**; Ausbeute 71%; Schmp. 81–82°C (Zers.). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 7.6–7.0 (m; 4 Aromaten-H), 5.4–5.1 (m; AB-Teil eines ABX-Systems, =NCH₂-), 4.75–4.55 (m; AB-System, NCH₂N), 4.0–3.6 (m; OCH₂, nicht äquivalent), 3.55 (t, $J = 9$ Hz; X-Teil des ABX-Systems, CHCOOR), 2.6 (m; CH₂NCH₂, 4 Methylenprotonen des Piperidins), 1.45 (m, breit; 6 Methylenprotonen), 0.65 (t, $J = 9$ Hz; CH₃).

C₁₉H₂₄N₄O₃ (356.43) Ber. C 64.03 H 6.79 N 15.72 Gef. C 64.2 H 6.5 N 15.5

1-Morpholinomethyl-2-oxospiro[indolin-3,3'-[1]pyrazolin]-4'-carbonsäure-ethylester (3d): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.03 molaren Ansatz analog **3a**; Ausbeute 74%; Schmp. 110–113°C (Zers.). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 7.6–6.85 (m; 4 Aromaten-H), 5.4–5.2 (m; AB-Teil eines ABX-Systems, =NCH₂-), 4.75–4.45 (m; AB-System, NCH₂N), 4.05–3.6 (m; OCH₂, 2 Methylenprotonen des Morpholins und CH₂OCH₂, 4 Methylenprotonen des Morpholins), 3.55 (t; X-Teil des ABX-Systems, CHCOOR), 2.7 (m, breit; CH₂NCH₂, 4 Methylenprotonen des Morpholins), 0.7 (t; CH₃).

C₁₈H₂₂N₄O₄ (358.40) Ber. C 60.32 H 6.19 N 15.63 Gef. C 60.6 H 6.4 N 15.6

2-Oxospiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-ethylester (6a): 8.5 g **3a** werden in einem Rundkolben bis zum Schmelzpunkt erhitzt und bei dieser Temp. belassen, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist; anschließend wird die Schmelze noch 5 min bei 150°C gehalten, abgekühlt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 5.2 g (69%) mit Schmp. 159–161°C isoliert. — ¹H-NMR (CDCl₃, 220 MHz): δ = 10.05 (s; NH), 7.5–7.0 (m; 4 Aromaten-H), 4.2 (q, $J = 9$ Hz; OCH₂), 2.75 (t; Cyclopropan-2-H), 2.05 (m; Cyclopropan-3-H₂), 1.25 (t, $J = 9$ Hz; CH₃).

C₁₃H₁₃N₃O₃ (259.27) Ber. C 60.22 H 5.05 N 16.21 Gef. C 60.3 H 5.1 N 16.1

1-Morpholinomethyl-2-oxospiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-ethylester (6b): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.015 molaren Ansatz analog **6a**; Ausbeute 79%. — ¹H-NMR (CDCl₃, 220 MHz): δ = 7.55–7.1 (m; 4 Aromaten-H), 4.55 (s; NCH₂N), 4.2 (q, $J = 9$ Hz; OCH₂), 3.75 (s, breit; CH₂OCH₂, 4 Methylenprotonen des Morpholins), 2.8 (t; Cyclopropan-2-H), 2.7 (m; CH₂NCH₂, 4 Methylenprotonen des Morpholins), 2.15 (m; Cyclopropan-3-H₂), 1.2 (t, $J = 9$ Hz; CH₃).

C₁₈H₂₂N₂O₄ (330.39) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.5 H 6.8 N 8.6

2-Oxospiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure (6c): 8.5 g (0.037 mol) **6a** werden in 150 ml Ethanol/Wasser (1 : 1) suspendiert, mit 100 ml 0.5 N NaOH versetzt und 12 h bei Raumtemp. belassen. Anschließend wird auf 250 ml Wasser gegossen, angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Es werden 6.05 (81%) **6c** mit Schmp. 247–249°C er-

halten. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 220 MHz): $\delta = 11.05$ (s; NH), 7.4–7.0 (m; 4 Aromaten-H), 2.5 (t; Cyclopropan-2-H), 1.95 (m; Cyclopropan-3-H₂).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ (203.20) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89 O 23.62
Gef. C 64.9 H 4.4 N 6.8 O 23.7

2-Oxo-3',3'-diphenylspiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-ethylester (7a): 5.0 g (0.023 mol) und 5.4 g (0.03 mol) Diphenyldiazomethan werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird noch 3 Tage bei Raumtemp. stehengelassen (die Reaktionslösung ist dann nahezu entfärbt), auf 500 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 4.66 g (53%) **7a** mit Schmp. 237–238°C erhalten. — $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + [\text{D}_6]\text{DMSO}$, 100 MHz): $\delta = 9.75$ (s, breit; NH), 7.55–6.55 (m; 14 Aromaten-H), 4.25 (q, $J = 8$ Hz; OCH_2), 3.55 (s; CHCOOR), 1.3 (t, $J = 8$ Hz; CH_3).

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (383.45) Ber. C 78.31 H 5.52 N 3.65 O 12.49
Gef. C 78.1 H 5.5 N 3.8 O 12.6

1-Morpholinomethyl-2-oxo-3',3'-diphenylspiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-ethylester (7b): Die Herstellung erfolgt mit einem 0.03 molaren Ansatz analog **7a**; Ausbeute 76%; Schmp. 167–170°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 220 MHz): $\delta = 7.45$ –6.56 (m; 14 Aromaten-H), 4.45 (q, $J = 9$ Hz; OCH_2), 4.2 (m; NCH_2N), 3.7 (m; CHCOOR und CH_2OCH_2 , 4 Methylenprotonen des Morpholins), 2.6 (m; CH_2NCH_2 , 4 Methylenprotonen des Morpholins), 1.3 (t, $J = 9$ Hz; CH_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (482.38) Ber. C 74.70 H 6.27 N 5.81 O 13.27
Gef. C 74.8 H 6.3 N 5.9 O 13.5

2-Oxo-3',3'-diphenylspiro[indolin-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure (7c): Sie wird mit einem 0.015 molaren Ansatz analog **6a** durch Verseifung von **7a** erhalten; Ausbeute 86%; Schmp. 259 bis 260°C. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 220 MHz): $\delta = 10.95$ (s, breit; NH), 7.6–6.4 (m; 14 Aromaten-H), 3.35 (s; CHCOOH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (355.40) Ber. C 77.73 H 4.82 N 3.94 O 13.51
Gef. C 77.4 H 5.0 N 4.2 O 13.7

2-Oxo-3'-phenylspiro[indolin-3,5'-[2]isoxazolin]-4'-carbonsäure-ethylester (8) und 2-Oxo-3'-phenylspiro[indolin-3,4'-[2]isoxazolin]-5'-carbonsäure-ethylester (9) als Gemisch: 10 g (0.046 mol) **2a** und 15 g (ca. 0.1 mol) Benzhydroxamsäurechlorid werden in 150 ml wasserfreiem Ether/THF (1 : 1) gelöst und anschließend unter Kühlung 12 g Triethylamin innerhalb 2 h zugetropft. Es wird dann bei Raumtemp. noch ca. 1 h gerührt, danach vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 9.7 g (63%) **8** + **9** mit Schmp. 204 bis 205°C isoliert. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 220 MHz): $\delta = 11.15$ (s; NH von **8**), 11.05 (s; NH von **9**), 7.95–7.0 (m; 9 Aromaten-H von **8** und **9**), 5.7 (s; $\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ von **9**), 5.35 (s; $\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ von **8**), 3.95 (m; OCH_2 von **8** und **9**), 1.05 (t; CH_3 von **9**), 0.75 (t; CH_3 von **8**).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (336.35) Ber. C 67.85 H 4.79 N 8.33 O 19.03
Gef. C 67.9 H 4.9 N 8.3 O 19.2

3',4'-Diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-one (11a–f): Sie werden mit 0.02 molaren Ansätzen aus den 3-Phenylimino-2-indolinonen **10a–f** analog **8** und **9** hergestellt.

3',4'-Diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-on (11a): Ausbeute 62%; Schmp. 218 bis 219°C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (341.37) Ber. C 73.89 H 4.43 N 12.31 O 9.37
Gef. C 73.6 H 4.7 N 12.1 O 9.8

1-Methyl-3',4'-diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-on (**11b**): Ausbeute 67%; Schmp. 181–182°C.

$C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355.40) Ber. C 74.35 H 4.82 N 11.82 Gef. C 74.7 H 5.1 N 12.1

4'-(4-Fluorphenyl)-1-methyl-3'-phenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-on (**11c**): Ausbeute 62%; Schmp. 198–201°C.

$C_{22}H_{16}FN_3O$ (373.39) Ber. C 70.77 H 4.32 F 5.09 N 11.25
Gef. C 71.1 H 4.5 F 5.0 N 11.3

5-Fluor-3',4'-diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-on (**11d**): Ausbeute 72%; Schmp. 230–232°C.

$C_{21}H_{14}FN_3O_2$ (359.36) Ber. C 70.19 H 3.93 F 5.29 N 11.69
Gef. C 70.1 H 4.0 F 5. N 11.8

5-Brom-3',4'-diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-on (**11e**): Ausbeute 93%; Schmp. 227–230°C.

$C_{21}H_{14}BrN_3O_2$ (420.27) Ber. C 60.01 H 3.36 Br 19.01 N 10.00
Gef. C 60.4 H 3.6 Br 18.9 N 10.1

5-Nitro-3',4'-diphenylspiro[indolin-3,5'-[Δ^2 -1,2,4]oxadiazolin]-2-on (**11f**): Ausbeute 77%; Schmp. 230–232°C.

$C_{21}H_{14}N_4O_4$ (386.37) Ber. C 65.28 H 3.65 N 14.50 Gef. C 65.2 H 3.8 N 14.5

[130/77]