



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.08.1969 (P. 135408)

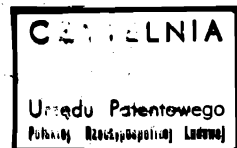
Pierwszeństwo: 19.08.1968 dla zastrz. 3
20.05.1969 dla zastrz. 2
09.06.1969 dla zastrz. 1 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.03.1976

MKP C07d 27/04

Int. Cl.² C07D 207/08



Twórcy wynalazku: Takashi Kamiya, Masashi Hashimoto

Uprawniony z patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, o 1–5 atomach węgla, na przykład metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy itd. Związki te są produktami pośrednimi do wytwarzania środków farmaceutycznych.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3031452 znany jest sposób wytwarzania 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, polegający na ogrzewaniu chlorowodoru 1-etylo-3-chloropiperidyny z amoniakiem. Jednakże w wyniku tej reakcji wytwarza się jako uboczny produkt trudna do oddzielenia 1-etylo-3-hydroksypiperidyna, toteż sposób ten nie nadaje się do wytwarzania związków o wzorze 1, które jako produkty pośrednie do wytwarzania środków farmaceutycznych, powinny mieć wysoki stopień czystości.

Celem wynalazku jest wytwarzanie czystych 1-alkilo-2-aminometylopirolidyn, nie zawierających ubocznych produktów. Stwierdzono, że cel ten można osiągnąć stosując łatwo dostępne 1-alkilo-pirolidyny-2. Na przykład 1-metylo-pirolidynon-2 wytwarza się łatwo metodą opisaną w Chemical Abstracts, tom 54, str. 650 b (1960), a 1-etylo-pirolidynon-2 można otrzymywać metodą opisaną w tej samej publikacji, tom 53, str. 5235 f, (1959). Inne produkty wyjściowe o wzorze 2 wytwarza się analogicznymi metodami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że

2

1-alkilo-pirolidynon-2 o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się kolejno reakcji z siarczanem dwualkilowym o wzorze $[R_2]_2SO_4$, w którym R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, na przykład metylowy, etylowy, propylowy itd., albo z fluoroboranem trójalkilooksoniowym o wzorze $BF_3O[R_3]_3$, w którym R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy o prostym łańcuchu, a następnie z alkanolanem o wzorze MOR_4 , w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, a R_4 oznacza rodnik alkilowy i wreszcie z nitrometanem. Otrzymaną w wyniku tych reakcji 1-alkilo-2-nitrometylopirolidynę o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą metalu i kwasu lub za pomocą wodoru w obecności metalicznego katalizatora uwodorniania, otrzymując 1-alkilo-2-aminometylopirolidynę o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Przebieg tych reakcji przedstawia schemat 1. W przypadku wytwarzania 1-alkilo-2-aminopirolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik etylowy, jako substancję wyjściową zastosować można prekursor związku o wzorze 2, a mianowicie związek, w którym R_1 oznacza rodnik winylowy. Należy wówczas 1-winylopirolidynon-2- poddać redukcji, a dopiero po tym wszystkim wyżej wymienionym reakcjom.

Stosowany jako związek wyjściowy 1-winylo-pirolidynon-2 wytwarza się na przykład sposobem opisanym w Chemical Abstracts, tom 56, str. 14304

3
b. (1962). Jako metaliczne katalizatory uwodorniania stosuje się czarne tlenki metali, metale koloidalne, metale na nośnikach i metaliczne katalizatory szkieletowe, przy czym przez metale katalityczne rozumie się metale szlachetne, metale przejściowe i tym podobne. Korzystnie stosuje się takie katalizatory jak czerń platynowa, rod na tlenku glinowym, pallad na węglu i nikiel Raneya. Katalityczne uwodornianie 1-winylo-pirolidynonu-2 prowadzi się zwykle w rozpuszczalniku, takim jak woda, metanol, etanol, izopropanol, butanol, czterowodorofuran, dioksan lub w innym rozpuszczalniku, obojętnym w warunkach reakcji, przy czym można również stosować mieszaniny tych rozpuszczalników. Jako wyjściowe ciśnienie wodoru stosuje się ciśnienie od atmosferycznego do wysokiego, przy czym na ogół wystarczające do celów redukcji jest ciśnienie od atmosferycznego do kilku atmosfer. Po wchłonięciu odpowiedniej ilości wodoru przez mieszaninę reakcyjną korzystnie jest przerwać reakcję przez regulowanie rodzaju i ilości katalizatora, ciśnienia wodoru, temperatury i czasu reakcji itd. Produkt reakcji 1-etylo-pirolidynonu-2 wyosabnia się przez odsączenie katalizatora, a następnie odparowanie rozpuszczalnika i ewentualnie oczyszczenie pozostałości.

Następny etap procesu prowadzonego sposobem według wynalazku polega na tym, że 1-alkilo-pirolidynonu-2 poddaje się reakcji z niższym siarczanem dwualkilowym lub fluoroboranem trójalkilooksoniowym, a następnie z alkanolanem metalu alkalicznego i nitrometanem, otrzymując związek o wzorze 3. Reakcja 1-alkilo-pirolidynonu-2 z siarczanem niższego alkilu nie wymaga stosowania rozpuszczalnika; można jednak zastosować rozpuszczalnik, taki jak eter, metanol, etanol, benzen itp. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze pokojowej lub wyższej, otrzymując produkt o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję 1-alkilo-pirolidynonu-2 z fluoroboranem trójalkilooksoniowym prowadzi się ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak eter, benzen itp. Temperatura reakcji może się wahać w szerokim zakresie, przy czym zwykle stosuje się temperaturę pokojową lub nieco wyższą. W wyniku tej reakcji otrzymuje się produkt o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Stosowany fluoroboran trójalkilooksoniowy o wzorze $BF_3O[R_3]_3$, w którym R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy o prostym łańcuchu, na przykład rodnik metylowy lub etylowy, wytwarza się zwykle podczas reakcji, na przykład przez wkraplanie 1,2-epoksy-3-chloropropanu do eterowego roztworu kompleksu fluorku borowego o wzorze $BF_3O[R_3]_2$, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie i równoczesne mieszanie roztworu w temperaturze pokojowej, a następnie łagodne ogrzewanie mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, usunięcie eteru przez dekantację po rozpoczęciu zestalania się i wytrącania fluoroboranu i przemycie tego związku bezwodnym eterem. Reakcja ta przebiega według schematu 2. Prowadzi się ją zwykle w rozpuszczalniku, takim jak bezwodny eter, ewentualnie

4
w mieszaninie z innymi rozpuszczalnikami, takimi jak bezwodny benzen, bezwodny dioksan lub bezwodny dwuchloroetylen.

Otrzymany związek o wzorze 4 lub związek o wzorze 5 poddaje się reakcji z alkanolanem o wzorze MOR_4 , w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, takiego jak sód lub potas, a R_4 oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy lub butylowy. Reakcję prowadzi się zwykle w rozpuszczalniku, korzystnie w alkoholu, ale można stosować i inne rozpuszczalniki, obojętne w warunkach reakcji. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, niższej od pokojowej, bądź wyższej od niej, przy czym otrzymuje się produkt o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenia. Produkt ten wyosabnia się i oczyszcza lub stosuje do dalszej fazy procesu bez oczyszczania.

Reakcję związku o wzorze 6 z nitrometanem prowadzi się ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika, korzystnie takiego, jaki był stosowany w poprzednim etapie, w temperaturze pokojowej, z zastosowaniem chłodzenia lub ogrzewania. Otrzymaną 1-alkilo-2-nitrometylenopirolidynę o wzorze 3 wyosabnia się i oczyszcza lub poddaje redukcji bezpośrednio, bez tych zabiegów.

Redukcję 1-alkilo-2-nitrometylenopirolidyny prowadzi się przez działanie metalem i kwasem lub wodorem w obecności metalicznego katalizatora uwodorniania. Przykładami metali, stosowanych przy redukcji metalowo-kwasowej są żelazo i cynk, a przykładami odpowiednich kwasów — kwas solny i kwas octowy. Jako rozpuszczalnik stosuje się zwykle kwas stosowany do redukcji, przy czym mieszaninę reakcyjną przeważnie ogrzewa się. Jako metaliczne katalizatory uwodorniania stosuje się czarne tlenki metali, metale koloidalne, metale na nośnikach i metale szkieletowe, przy czym przez metale rozumie się tu metale szlachetne, metale przejściowe i tym podobne. Jako katalizatory stosuje się korzystnie czerń platynową, rod na tlenku glinowym, pallad na węglu i nikiel Raneya.

Uwodornianie katalityczne prowadzi się zwykle w rozpuszczalniku, takim jak woda, metanol, etanol, izopropanol, butanol, czterowodorofuran, dioksan lub w innym rozpuszczalniku, obojętnym w warunkach reakcji, przy czym można stosować mieszaniny tych rozpuszczalników. Wyjściowe ciśnienie wodoru może się wahać od atmosferycznego do wysokiego, na ogół do kilku atmosfer. Kiedy odpowiednia ilość wodoru zostanie zaabsorbowana, korzystnie jest przerwać reakcję przez odpowiednie dobranie rodzaju i ilości katalizatora, ciśnienia wodoru, czasu i temperatury reakcji itd. Produkt reakcji wyosabnia się przez odsączenie katalizatora, a następnie odparowanie rozpuszczalnika. Otrzymaną 1-alkilo-2-aminometylopirolidynę o wzorze 1 przekształca się w sole kwasów nieorganicznych, takich jak kwas solny, kwas bromowodorowy czy kwas siarkowy lub kwasów organicznych, takich jak kwas szczawiowy, winowy, maleinowy i pikrynowy.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I.

a) Wytworzenie 1-etylo-pirolidynonu-2. Do roztworu 13,4 g 1-winylo-pirolidynonu-2 w 70 ml metanolu dodano 3 g niklu Raneya i uwodorniano otrzymaną mieszaninę w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej, aż do zaabsorbowania 1 równoważnika molarowego wodoru. W cel usunięcia niklu Raneya mieszaninę przesączono, po czym odparowano metanol pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Po przedestyłowaniu pozostałej substancji otrzymano 12,6 g 1-etylo-2-pirolidynonu w postaci oleju o temperaturze wrzenia 84—88°C pod ciśnieniem 15 mm Hg.

b) Wytworzenie 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny. Roztwór 11,3 g 1-etylo-pirolidynonu-2 w 12,6 g siarczaniu metylu ogrzewano, mieszając, w temperaturze 60—63°C w ciągu 1,5 godziny. Do otrzymanej mieszaniny wkroplono, mieszając i ochładzając, roztwór 2,3 g sodu w 70 ml bezwodnego metanolu, po czym mieszano całość w ciągu 30 minut, a następnie dodano 9,2 g nitrometanu i po 1-godzinnym mieszanym w temperaturze pokojowej pozostawiono mieszaninę reakcyjną na noc. Następnie odparowano metanol pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a pozostałą substancję zmieszano z 150 ml wody i ekstrahowano trzykrotnie po 50 ml chloroformu. Po wysuszeniu i odparowaniu fazy chloroformowej i wypłukaniu pozostałej substancji eterem, otrzymano 11,3 g krystalicznej 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny o temperaturze topnienia 126—128°C.

c) Wytworzenie 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Do roztworu 23,4 g 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny w 500 ml metanolu wprowadzono około 5 g niklu Raneya, po czym uwodorniano otrzymaną mieszaninę w ciągu około 5 godzin pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej, aż do zaabsorbowania 4 molarowych równoważników wodoru. W celu usunięcia niklu Raneya mieszaninę przesączono, a rozpuszczalnik odparowano pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Po przedestyłowaniu pozostałej substancji otrzymano 15,7 g 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w postaci oleju o temperaturze wrzenia 58—60°C pod ciśnieniem 16 mm Hg.

Chromatografia gaz-ciecz produktu wykazała pojedynczy pik, a widmo w podczerwieni było identyczne z widmem próbki wytworzonej sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3031452.

Przykład II.

a) Wytworzenie 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny. Do roztworu 45,5 g eterowego kompleksu fluororku borowego w 150 ml bezwodnego eteru wkroplono powoli 22,2 g 1,2-epoksy-3-chloropropanu, mieszając całość w temperaturze pokojowej, po czym otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Po usunięciu eteru przez dekantację, pozostałą substancję przemyto kilkakrotnie bezwodnym eterem. Do otrzymanego fluoroboranu trójetylooksoniowego wkroplono 22,6 g 1-etylo-pirolidynonu-2, stosując chłodzenie lodem. Otrzymaną mieszaninę mieszano

w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym odstawiono ją na 2 godziny. Eter usunięto przez dekantację, a pozostałą substancję wkroplono do roztworu 5,0 g sodu w 100 ml bezwodnego etanolu, stosując chłodzenie. Całość mieszano w ciągu 30 minut w tej samej temperaturze, a następnie zmieszano z 18,0 g nitrometanu, chłodząc lodem. Otrzymaną mieszaninę mieszano w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odstawiono ją na noc. Etanol usunięto przez odparowanie pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a pozostałą substancję zmieszano z wodą i wyekstrahowano chloroformem. Po wysuszeniu fazy chloroformowej i odparowaniu jej pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a następnie przemyciu pozostałej substancji eterem, otrzymano 27,2 g krystalicznej 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny o temperaturze topnienia 125—127°C. E_{LOHmax} : 349 milimikronów (28300).

20 Dla $C_7H_{12}N_2O_2$

wyliczono: C — 53,83%; H — 7,74%; N — 17,91%; stwierdzono: C — 54,12%; H — 7,85%; N — 17,98%.

b) Wytworzenie 1-etylo-2-aminometylopirolidyny.

Do roztworu 23,4 g 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny w 500 ml metanolu wprowadzono około 5 g niklu Raneya i otrzymaną mieszaninę uwodorniano w ciągu około 5 godzin pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej, aż do zaabsorbowania 4 równoważników molarowych wodoru. Następnie mieszaninę reakcyjną odsączono w celu usunięcia niklu Raneya, po czym odparowano rozpuszczalnik pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Po przedestyłowaniu pozostałej substancji otrzymano 15,7 g 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w postaci oleju o temperaturze wrzenia 58—60°C pod ciśnieniem 16 mm Hg.

Chromatografia gazowo-cieczowa wykazała pojedynczy pik, a widmo otrzymanego produktu w podczerwieni było identyczne z widmem próbki, wytworzonej sposobem według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3031452.

Przykład III.

a) Wytworzenie 1-metylo-2-nitrometylenopirolidyny.

Do roztworu 91 g eterowego kompleksu fluororku borowego w 300 ml bezwodnego eteru wkroplono 44,5 g 1,2-epoksy-3-chloropropanu, mieszając roztwór w temperaturze pokojowej, po czym mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Eter usunięto przez dekantację, a pozostałą substancję przemyto kilkakrotnie bezwodnym eterem. Do otrzymanego fluoroboranu trójetylooksoniowego wkraplano 39,6 g 1-metylo-pirolidynonu-2, stosując chłodzenie lodem. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym odstawiono ją na 2 godziny. Wytworzony podczas reakcji eter usunięto przez dekantację, a pozostałą substancję wkroplono do roztworu 10 g sodu w 200 ml bezwodnego etanolu, stosując chłodzenie.

Otrzymany roztwór mieszano w ciągu 30 minut w tej samej temperaturze, po czym zmieszano go z 36,0 g nitrometanu, chłodząc lodem. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, a następnie pozostawiono ją na

noc, po czym odparowano etanol pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a pozostałą substancję zmieszano z wodą i wyekstrahowano chloroformem. Po wysuszeniu fazy chloroformowej i odparowaniu jej pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego oraz przemyciu pozostałej substancji eterem, otrzymano 44 g krystalicznej 1-metylo-2-nitrometylenopirolidyny o temperaturze topnienia 154°C.

b) Wytworzenie 1-metylo-2-aminometylopirolidyny. Postępując z roztworem 1-metylo-2-nitrometylenopirolidyny w metanolu jak w przykładzie II b, otrzymano 1-metylo-2-aminometylopirolidynę w postaci oleju o temperaturze wrzenia 56°C pod ciśnieniem 18 mm Hg.

Przykład IV. Wytworzenie 1-propylo-2-aminometylopirolidyny. W kolbie litrowej zaopatrzonej w uszczelnione mieszadło mechaniczne, pionową chłodnicę i termometr grzano mieszaninę 63 g siarczanu dwumetylowego i 63,5 g N-propylopirolidynonu-2 do temperatury 60°C, w czasie 30 minut. Następnie mieszaninę oziębiono do 15°C i wprowadzono 350 ml metanolu sodu, przygotowanego z 11,5 g sodu i 350 ml metanolu. Następnie mieszanie kontynuowano jeszcze 30 minut, po czym wkróplono powoli 46 g nitrometanu, chłodząc tak, aby utrzymać temperaturę na poziomie 20°C. Mieszaninę odstawiono na kilka godzin, po czym odpędzono rozpuszczalnik, a pozostałość przeniesiono do mieszaniny woda+chloroform. Tak wyekstrahowana N-propylo-2-nitrometylopirolidyna topniała w temperaturze 91°C.

Do reaktora uwodornienia wprowadzono 47 g N-propylo-2-nitrometylenopirolidyny rozpuszczonej w 600 ml metanolu i 10 g niklu Raneya. W ciągu 12 godzin związano 24 litry wodoru. Odsączono nikiel Raneya i oddestylowano metanol. Otrzymano 33 g 1-propylo-2-aminometylopirolidyny w postaci żółto-czerwonego oleju o wskaźniku refrakcji mierzonym w temperaturze 20°C równym 1,4650.

Przykład V. Wytworzenie 1-butylo-2-aminometylopirolidyny. W kolbie jednolitrowej zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, pionową chłodnicę i mieszadło grzano w ciągu 30 minut do temperatury 60°C 70,5 g (0,5 mola) N-butylopirolidynonu-2 i 63 g (0,5 mola) siarczanu dwumetylowego. Mieszaninę poreakcyjną oziębiono do 15°C i wprowadzono doń roztwór 350 ml metanolu sodu, przygotowanego z 11,5 g sodu i 350 ml metanolu. Mieszanie kontynuowano jeszcze 30 minut, po czym powoli wkróplono 46 g nitrometanu, utrzymując mieszanie około 2 godzin, po zakończeniu wkrapiania. Mieszaninę poreakcyjną odstawiono na kilka godzin, po czym odpędzono rozpuszczalnik, a pozostałość przeniesiono do mieszaniny wody+chloroform w stosunku 50+50, za pomocą której wyekstrahowano N-butylo-2-nitrometylenopirolidynę. Fazę chloroformową wysuszono nad siarczanem magnezu i odpędzono rozpuszczalnik. Otrzymany produkt miał temperaturę topnienia 67°C.

Do reaktora reakcji uwodornienia wprowadzono

roztwór 35 g N-butylo-2-nitrometylenopirolidyny w 250 ml metanolu i 6 g niklu Raneya. W ciągu 7 godzin związano 17 litrów azotu. Odsączono katalizator i odpędzono metanol. Otrzymano 20 g żółto-czerwonego oleju, co stanowiło 67% wydajności. Współczynnik refrakcji mierzony w temperaturze 20°C wynosił 1,4633, a temperatura wrzenia przy ciśnieniu 22 mm Hg 104°C.

Przykład VI. Wytworzenie N-izobutylo-2-aminometylopirolidyny. W jednolitrowej kolbie zaopatrzonej w szczelne mechaniczne mieszadło, pionową chłodnicę i termometr ogrzewano w temperaturze 60°C 70,5 g N-izobutylopirolidynonu-2 i 63 g siarczanu dwumetylu. Postępując dalej jak w przykładzie IV otrzymano 38 g N-izobutylo-2-nitrometylenopirolidyny o temperaturze topnienia 59°C.

Proces uwodornienia prowadzono jak w przykładzie IV. Otrzymano 26 g N-izobutylo-2-aminometylopirolidyny, co stanowi 80% wydajności oleju o temperaturze wrzenia pod ciśnieniem 7 mm Hg — 109°C i o współczynniku refrakcji w 20°C wynoszącym 1,4612.

Przykład VII. Wytworzenie 1-izoamyl-2-aminometylopirolidyny. W dwulitrowej kolbie, używając do reakcji 155 g N-izoamylpirolidynonu-2 i 126 g siarczanu dwumetylu wytworzono sposobem opisanym w przykładzie IV 118 g N-izoamyl-2-nitrometylenopirolidyny o temperaturze topnienia 76°C.

Uwodorniając 66 g wyżej otrzymanego związku w 800 ml metanolu w sposób opisany w przykładzie IV otrzymano 47 g, co stanowi 84% wydajności 1-izoamyl-2-aminometylopirolidyny, w postaci oleju o współczynniku refrakcji w 20°C wynoszącym 1,4630 i temperaturze wrzenia, pod ciśnieniem 14 mm Hg — 104°C.

Zastrzeżenia patentowe

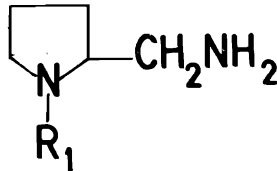
1. Sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, **znamienny tym**, że 1-alkilopirolidynon-2 o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z siarczanem dwualkilowym o wzorze $(R_2)_2SO_4$, w którym R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub z fluoroboranem trójalkilooksoniowym o wzorze $BF_3O(R_3)_3$, w którym R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy o prostym łańcuchu, a następnie z alkanolanem metalu alkalicznego i nitrometanem, po czym redukuje się otrzymaną 1-alkilo-2-nitrometylenopirolidynę o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, za pomocą metalu i kwasu lub za pomocą wodoru w obecności metalicznego katalizatora uwodornienia.

2. Sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik etylowy, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-winylopirolidynon-2, który po zredukowaniu do 1-etylopirolidynonu-2, poddaje się reakcji z siarczanem dwualkilowym o wzorze $(R_2)_2SO_4$, w którym R_2 ma znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, a następnie z alkanolanem

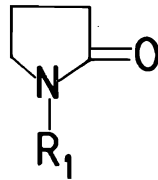
metalu alkalicznego i nitrometanem, po czym otrzymaną 1-etylo-2-nitrometylenopirolidynę redukuje się według zastrz. 1.

3. Sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik etylowy, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-winylopirolidynon-2,

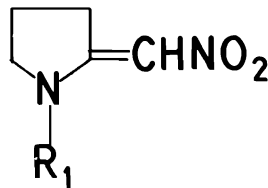
który po zredukowaniu do 1-etylo-pirolidynonu-2, poddaje się reakcji z fluoroboranem trójalkilooksoniowym o wzorze $BF_4O(R_2)_3$, w którym R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a następnie z alkoholem metalu alkalicznego i nitrometanem, po czym otrzymaną 1-etylo-2-nitrometylenopirolidynę redukuje się jak w zastrz. 1.



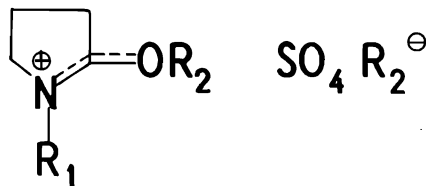
Wzór 1



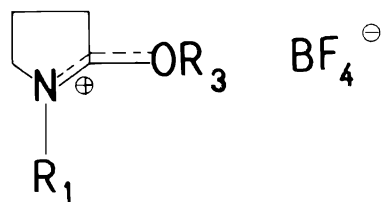
Wzór 2



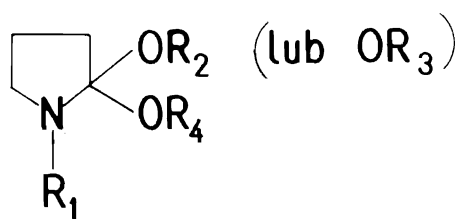
Wzór 3



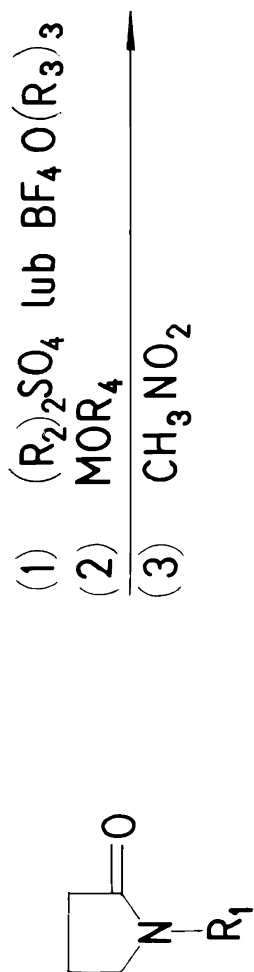
Wzór 4



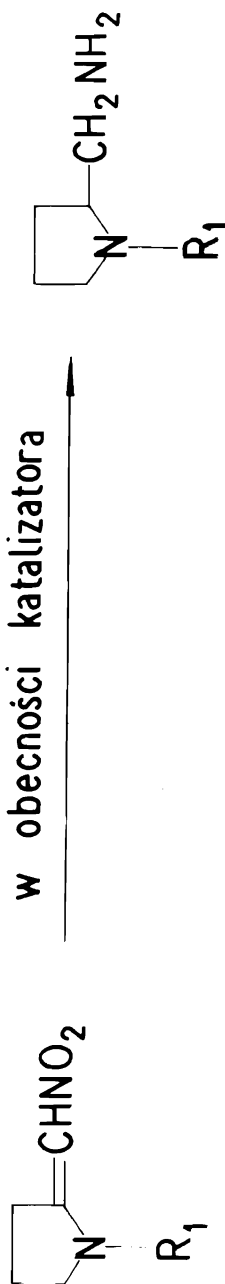
Wzór 5



Wzór 6



metal i kwas lub wodór
 w obecności katalizatora



Schemat 1

