



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 36 758 T2 2008.07.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 074 539 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 36 758.4**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 116 789.9**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.07.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07C 51/02 (2006.01)**

**C07C 51/43 (2006.01)**

**C07C 51/41 (2006.01)**

**C07C 59/115 (2006.01)**

**C07C 251/24 (2006.01)**

**C07C 217/58 (2006.01)**

**C07C 211/27 (2006.01)**

**C07C 215/30 (2006.01)**

**C07C 211/29 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**22106599      04.08.1999      JP**

**33392499      25.11.1999      JP**

(73) Patentinhaber:

**Sumitomo Chemical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

**Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**CH, DE, FR, GB, LI**

(72) Erfinder:

**Oikawa, Miyuki, Niihama-shi, Ehime 792-8521, JP;**

**Ushio, Hideki, Takatsuki-shi, Osaka, JP; Kurimoto,**

**Isao, Suita-shi, Osaka, JP; Higashi, Takayuki,**

**Ibaraki-shi, Osaka, JP**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure und deren Salze**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

## 1. Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiver 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure durch Auftrennen von racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optisch aktiven Aminverbindung, eine neue optisch aktive Aminverbindung hierfür und deren Herstellungsverfahren.

## 2. Beschreibung verwandter Technik

**[0002]** Optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure ist eine günstige Zwischenverbindung für Pharmazeutika für Harninkontinenz gemäß der Beschreibung in WO 97/14672 und auch für Agrochemikalien.

**[0003]** Berichtet wurde ein Verfahren, wobei racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit optisch aktivem  $\alpha$ -Methylbenzylamin aufgetrennt wird (J. Med. Chem., 1996, 39, 4592–4601), und ein Verfahren, wobei racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit Brucin und anschließenden wiederholten Umkristallisationen optisch aufgetrennt wird (J. Chem. Soc., 1951, 2329–2332).

**[0004]** Die WO-A-99/44618 offenbart unter anderem ein Verfahren, das die Umsetzung von racemischer 2-Hydroxy-methyl-3,3,3-trifluorpropionsäure mit (1S,2R)-Norephedrin darstellt, dass das Diastereomersalz von (R)-(+)-2-Hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluorpropionsäure und (1S,2R)-Norephedrin gebildet wird, umfasst (Methode 9).

**[0005]** Die WO-A-97/38124 offenbart unter anderem in Schema 2 ein Diastereomersalz von (S)-(-)-2-Hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluorpropionsäure und (1R,2S)-Norephedrin.

**[0006]** P. Schnider et al., "Anantioselective Hydrogenation of Imines with Chiral (Phosphanodihydrooxazol)iridium catalysts", Chem. Eur. J. 1997, 3, Nr. 6, S. 887 bis 892, beschreiben, dass kationische Iridium(I)-Komplexe chiraler Phosphanodihydrooxazole als Katalysatoren zur enantioselektiven Hydrierung von prochiralen N-Alkyl- und N-Aryliminen verwendet wurden. Die Komplexe sind luftstabile kristalline Feststoffe, die ohne weiteres hergestellt werden können und leicht zu handhaben sind. Die Strukturen von zwei Komplexen wurden durch Röntgenanalyse bestimmt. Für N-Alkylimine von Acetophenon wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 79% erhalten. Dialkylketimine und cyclische Imine zeigten eine geringere Reaktivität und Selektivität. Ein deutlicher Verdünnungseffekt wurde für die Hydrierung des

N-Phenylimins von Acetophenon beobachtet: Eine Verringerung der Substrat- und Katalysatorkonzentration führte zu einer signifikanten Verbesserung der Enantioselektivität. Daher konnten bis zu 89% ee unter Verwendung von 0,1 Mol-% Katalysator erreicht werden. Die höchsten Enantioselektivitäten wurden in schwach koordinierenden Lösemitteln, wie  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , erhalten. Es wurde ermittelt, dass Additive, wie Halogenide, Imide oder Amine, den Katalysator vergiften. Wasserstoffdrücke von 100 bar wurden üblicherweise verwendet, doch wurden in einigen Fällen identische Ergebnisse mit nur 1 bar  $\text{H}_2$  erreicht.

**[0007]** V. M. Potapov et al., "Stereochemical studies. VI. Schiff bases from optically active  $\alpha$ -(p-xylyl)ethylamine", Zhurnal Obshchei Khimii (1959), 29, S. 3139 bis 3141, geben in einem Bericht an, dass das Rotationsvermögen von Schiff-Basen von  $\alpha$ -(p-Xylyl)ethylamin durch Substituenten an der Aldehydgruppe auf die gleiche generelle Weise wie in Schiff-Basen von  $\alpha$ -Phenylethylamin geändert wurde.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

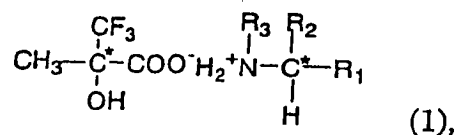
**[0008]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Diastereomersalzes, das ein spezielles optisch aktives Amin und optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure umfasst, das zur Herstellung von optisch aktiver 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit guter optischer Reinheit geeignet ist.

**[0009]** Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von optisch aktiver 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure in großtechnisch vorteilhafter Weise.

**[0010]** Weitere Aufgaben der Erfindung sind die Bereitstellung von neuen optisch aktiven Aminverbindungen, die zur optischen Auftrennung geeignet sind, von Zwischenverbindungen zur Herstellung der optisch aktiven Amine und von Verfahren zur Herstellung der Zwischenverbindungen.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung stellt bereit:

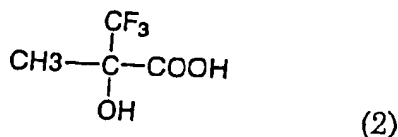
1. Ein Diastereomersalz der Formel (1):



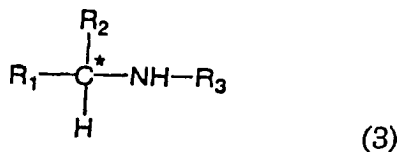
worin jedes durch das Symbol \* bezeichnete asymmetrische Kohlenstoffatom unabhängig voneinander in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,

$\text{R}_1$  für eine optional substituierte Arylgruppe steht,  $\text{R}_2$  für eine Niederalkylgruppe oder eine optional substituierte Alkylgruppe steht und

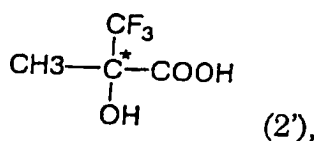
$R_3$  für eine Cyclohexylgruppe oder eine optional substituierte Aralkylgruppe steht;  
 2. ein Verfahren zur Herstellung eines Diastereomersalzes der Formel (1) gemäß der obigen Definition, wobei das Verfahren das In-Kontakt-Bringen von racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure der Formel (2):



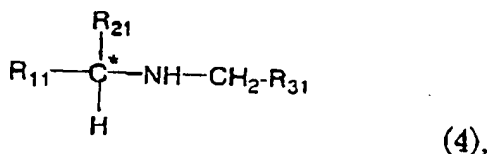
mit einem optisch aktiven Amin der Formel (3):



worin die Symbole \*,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  jeweils wie oben definiert sind,  
 unter Bildung eines Diastereomersalzes und das Abtrennen des Diastereomersalzes der Formel (1) umfasst;  
 3. ein Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure der Formel

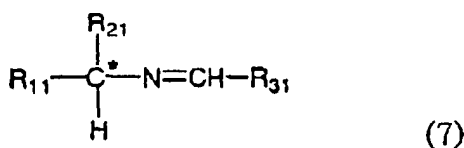


worin ein durch das Symbol \* bezeichnetes asymmetrisches Kohlenstoffatom in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,  
 wobei das Verfahren das Behandeln des Salzes der Formel (1) gemäß der obigen Definition mit einer Säure oder einer Base und einer Säure umfasst;  
 4. eine optisch aktive Aminverbindung der Formel (4):



worin ein durch das Symbol \* bezeichnetes asymmetrisches Kohlenstoffatom in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,  
 $R_{11}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist,  
 $R_{21}$  für eine C1-C4-Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, steht und  
 $R_{31}$  für eine 3-Benzyloxyphenylgruppe oder eine 4-Benzyloxyphenylgruppe steht, oder ein Salz derselben;

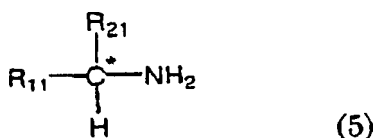
5. ein Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (4) nach der obigen Definition oder eines Salzes derselben, wobei das Verfahren das Durchführen einer Reduktionsreaktion an einer Iminverbindung der Formel (7):



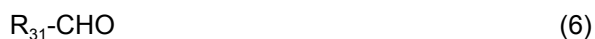
worin die Symbole \*,  $R_{11}$ ,  $R_{21}$  und  $R_{31}$  jeweils die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umfasst;

6. eine Iminverbindung der Formel (7) nach der obigen Definition;

7. ein Verfahren zur Herstellung einer Iminverbindung der Formel (7) nach der obigen Definition, wobei das Verfahren die Umsetzung eines optisch aktivenamins der Formel (5):

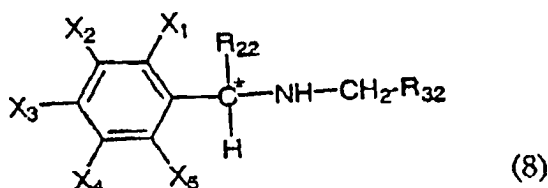


worin das Symbol \* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bezeichnet, und  
 $R_{11}$  und  $R_{21}$  jeweils die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Benzyloxybenzaldehyd der Formel (6):



worin  $R_{31}$  für eine 3-Benzyloxyphenylgruppe oder eine 4-Benzyloxyphenylgruppe steht, umfasst;

8. eine optisch aktive Aminverbindung der Formel (8):



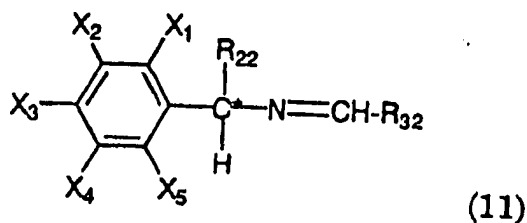
worin  $X_1$  für ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe steht,

$X_2$  bis  $X_5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Niederalkylgruppe stehen,

$R_{22}$  für eine Niederalkylgruppe steht und  
 $R_{32}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert ist, die aus einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, Arylgruppe und Aryloxygruppe ausgewählt ist;

9. ein Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (8) nach der obigen Definition, wobei das Verfahren das

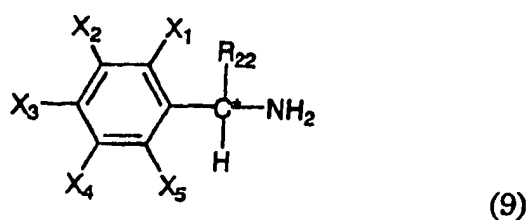
Durchführen einer Reduktionsreaktion an einer Iminverbindung der Formel (11):



worin  $X_1$  bis  $X_5$ ,  $R_{22}$  und  $R_{32}$  wie oben definiert sind, umfasst;

10. eine Iminverbindung der Formel (11) nach der obigen Definition, wobei  $X_1$  für ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe steht,  $X_2$  bis  $X_5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Niederalkylgruppe stehen,  $R_{22}$  für eine Niederalkylgruppe steht und  $R_{32}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert ist, die aus einer Arylgruppe und einer Aryloxygruppe ausgewählt ist; und

11. ein Verfahren zur Herstellung einer Iminverbindung der Formel (11) nach der obigen Definition, wobei das Verfahren die Umsetzung einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (9):



worin  $X_1$  bis  $X_5$  und  $R_{22}$  die in Zusammenhang mit der Iminverbindung der Formel (11) angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Aldehyd der Formel (10):



worin  $R_{32}$  die in Zusammenhang mit der Iminverbindung der Formel (11) angegebene Bedeutung aufweist, umfasst.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0012]** Zunächst erfolgt eine Beschreibung des Diastereomersalzes der Formel (I).

**[0013]** Racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2) kann nach einem bekannten Verfahren gemäß der Offenbarung in J. Chem. Soc., 1951, 2329-2332, oder dergleichen hergestellt werden.

**[0014]** Die Substituentengruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  der optisch aktiven Aminverbindung der Formel (3) werden im folgenden erklärt.

**[0015]** Beispiele für die Niederalkylgruppe, die mit einer Hydroxygruppe substituiert sein kann, in  $R_2$  umfassen eine C1-C4-Alkylgruppe.

**[0016]** Spezielle Beispiele hierfür umfassen eine Methylgruppe, Ethylgruppe, n-Propylgruppe, Isopropylgruppe, tert.-Butylgruppe, sek.-Butylgruppe und Isobutylgruppe.

**[0017]** Beispiele für die optional substituierte Arylgruppe in  $R_1$  umfassen eine Phenylgruppe, Naphthylgruppe und dergleichen, die alle mit mindestens einer Gruppe, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist, substituiert sein kann.

**[0018]** Die C1-C4-Alkylgruppe an dem aromatischen Ring der Arylgruppen umfasst eine Methylgruppe, Ethylgruppe, n-Propylgruppe, Isopropylgruppe, tert.-Butylgruppe, sek.-Butylgruppe und Isobutylgruppe.

**[0019]** Die C1-C4-Alkoxygruppe an dem aromatischen Ring der Arylgruppen umfasst eine Methoxygruppe, Ethoxygruppe, n-Propoxygruppe, Isopropoxygruppe, tert.-Butoxygruppe und dergleichen.

**[0020]** Beispiele für das Halogenatom an dem aromatischen Ring umfassen ein Fluoratom, Chloratom, Bromatom und Iodatom.

**[0021]** Spezielle Beispiele für die optional substituierte Arylgruppe umfassen eine Phenylgruppe, Naphthylgruppe, 4-Methylphenylgruppe, 4-Ethylphenylgruppe, 4-Propylphenylgruppe, 4-Isopropylphenylgruppe, 4-tert.-Butylphenylgruppe, 2,5-Dimethylphenylgruppe, 2,4,6-Trimethylphenylgruppe, 2-Fluorphenylgruppe, 3-Fluorphenylgruppe, 4-Fluorphenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe, 3-Chlorphenylgruppe, 4-Chlorphenylgruppe, 2,4-Dichlorphenylgruppe, 2,3-Dichlorphenylgruppe, 4-Bromphenylgruppe, 2-Methoxyphenylgruppe, 4-Methoxyphenylgruppe, 2-Ethoxyphenylgruppe, 2-Propoxyphenylgruppe, 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, 2-Methoxy-5-fluorphenylgruppe und dergleichen.

**[0022]** Die optional substituierte Aralkylgruppe in  $R_2$  und  $R_3$  umfasst eine C7-C12-Aralkylgruppe, deren Arylgruppe mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe, einem Halogenatom, einer C6-C10-Arylgruppe, C6-C10-Aryloxygruppe, C7-C12-Aralkylgruppe und C7-C12-Aralkyloxygruppe ausgewählt ist, wobei die letzten vier derselben an jedem aromatischen Ring mit mindestens einer Gruppe, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist, substituiert sein können, und deren Alkylgruppe (beispielsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe) mit einer Hydroxygruppe substituiert

sein kann.

**[0023]** Die Arylgruppen in den oben beschriebenen Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl- und Aralkyloxygruppen umfassen eine C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylgruppe, wie eine Phenyl- oder Naphthylgruppe.

**[0024]** Die Alkyleinheit in der Aralkylgruppe, die mit einer Hydroxylgruppe substituiert sein kann, umfasst eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, eine Hydroxymethylgruppe oder Hydroxyethylgruppe.

**[0025]** Die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe und das Halogenatom, die alle an der Arylgruppe vorhanden sein können, umfassen die oben angegebenen Gruppen.

**[0026]** Spezielle Beispiele für die Aryloxygruppe umfassen eine Phenoxy-, 1-Naphthoxy- und 2-Naphthoxygruppe und dergleichen.

**[0027]** Spezielle Beispiele für die Aralkylgruppen umfassen eine Benzylgruppe, Phenylethylgruppe, 1-Naphthylmethylgruppe, 2-Naphthylmethylgruppe und dergleichen.

**[0028]** Spezielle Beispiele für die Aralkyloxygruppe umfassen eine Benzyloxygruppe, 1-Naphthylmethoxygruppe, 2-Naphthylmethoxygruppe und dergleichen.

**[0029]** Spezielle Beispiele für die optional substituierte Aralkylgruppe in R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> umfassen eine Benzylgruppe, Naphthylmethylgruppe, 3-Methylbenzylgruppe, 4-Methylbenzylgruppe, 4-Ethylbenzylgruppe, 4-Propylbenzylgruppe, 4-Isopropylbenzylgruppe, 4-tert.-Butylbenzylgruppe, 2,5-Dimethylbenzylgruppe, 2,4,6-Trimethylbenzylgruppe, 2-Fluorbenzylgruppe, 3-Fluorbenzylgruppe, 4-Fluorbenzylgruppe, 2-Chlorbenzylgruppe, 3-Chlorbenzylgruppe, 4-Chlorbenzylgruppe, 2,4-Dichlorbenzylgruppe, 2,3-Dichlorbenzylgruppe, 4-Brombenzylgruppe, 2-Methoxybenzylgruppe, 3-Methoxybenzylgruppe, 4-Methoxybenzylgruppe, 2-Ethoxybenzylgruppe, 2-Propoxybenzylgruppe, 3,4-Dimethoxybenzylgruppe, 2-Methoxy-5-fluorbenzylgruppe, 2-Phenylethylgruppe, α-Hydroxybenzylgruppe, α-Hydroxy-4-methylbenzylgruppe, α-Hydroxy-4-methoxybenzylgruppe, α-Hydroxy-4-nitrobenzylgruppe, α-Hydroxy-4-chlorbenzylgruppe, 3-Phenoxybenzylgruppe, 4-Phenoxybenzylgruppe, 3-Phenylbenzylgruppe, 4-Phenylbenzylgruppe, 3-Benzyloxybenzylgruppe, 4-Benzyloxybenzylgruppe und dergleichen.

**[0030]** Spezielle Beispiele für das optisch aktive Amin (3) umfassen optisch aktive Isomere von N-Benzyl-α-methylbenzylamin, N-(2-Naphthylmethyl)-α-methylbenzylamin, N-(3-Benzyloxybenzyl)-α-methylbenzylamin, N-(4-Phenylbenzyl)-α-methylbenzylamin,

N-(3-Benzyloxybenzyl)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin, N-(4-Phenylbenzyl)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin, N-Benzyl-2,4-dichlor-α-methylbenzylamin, N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor-α-methylbenzylamin, N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor-α-methylbenzylamin, N-(3-Chlorbenzyl)-α-methylbenzylamin, N-(4-Chlorbenzyl)-α-methylbenzylamin, N-(3-Nitrobenzyl)-α-methylbenzylamin, N-(4-Nitrobenzyl)-α-methylbenzylamin, N-Benzyl-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-Benzyl-2-amino-1-phenyl-1-butanol, N-Benzyl-2-amino-3-methyl-1-phenyl-1-butanol, N-Benzyl-2-amino-1-(4-methylphenyl)-1-propanol, N-Benzyl-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1-propanol, N-Benzyl-2-amino-1-(4-chlorphenyl)-1-propanol, N-Benzyl-2-amino-1,2-diphenylethanol, N-Benzyl-2-amino-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethanol, N-Benzyl-2-amino-1-phenyl-2-(4-chlorphenyl)ethanol, N-Benzyl-2-amino-1-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)ethanol, N-(3-Benzyloxybenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(4-Phenylbenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(2-Naphthylmethyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(4-Methylbenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(3-Chlorbenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(4-Nitrobenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(4-Methoxybenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(2,5-Dimethoxybenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol, N-(3-Methoxybenzyl)-2-amino-1-phenyl-1-propanol und dergleichen.

**[0031]** Von diesen optisch aktiven Aminen (3) sind optische Isomere von N-Benzyl-α-methylbenzylamin, N-(3-Benzyloxybenzyl)-α-methylbenzylamin, N-(4-Phenylbenzyl)-α-methylbenzylamin, N-(2-Naphthylmethyl)-α-methylbenzylamin, N-(3-Chlorbenzyl)-α-methylbenzylamin, N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin, N-Benzyl-2,4-dichlor-α-ethylbenzylamin, N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor-α-methylbenzylamin und N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor-α-methylbenzylamin bevorzugt.

**[0032]** Noch besser sind eine optisch aktive Aminverbindung der Formel (3), worin R<sub>1</sub> für eine Phenylgruppe, R<sub>2</sub> für eine 4-Methylbenzylgruppe und R<sub>3</sub> für eine Benzylgruppe steht, eine optisch aktive Aminverbindung der Formel (3), worin R<sub>1</sub> für eine 2,4-Dichlorphenylgruppe, R<sub>2</sub> für eine Methylgruppe und R<sub>3</sub> für eine 3-Benzyloxybenzylgruppe steht, eine optisch aktive Aminverbindung der Formel (3), worin R<sub>1</sub> für eine 2,4-Dichlorphenylgruppe, R<sub>2</sub> für eine

Methylgruppe und R<sub>3</sub> für eine 4-Benzylphenylgruppe steht, wobei diese Verbindungen N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin, N-(3-Benzoyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin und N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin sind.

**[0033]** Das Diastereomersalz der Formel (1) gemäß der obigen Definition kann durch ein Verfahren hergestellt werden, das das In-Kontakt-Bringen von racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure der Formel (2) mit einem optisch aktiven Amin der Formel (3), typischerweise in einem Lösemittel zur Gewinnung eines Diastereomersalzes bzw. von Diastereomersalzen und das Isolieren des gewünschten Diastereomersalzes der Formel (1) umfasst.

**[0034]** Die zu verwendende Menge des optisch aktiven Amins (3) beträgt üblicherweise etwa 0,2 bis 3 mol, vorzugsweise etwa 0,4 bis 1,5 mol pro mol racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2).

**[0035]** Das Diastereomersalz der Formel (1), das in dem erhaltenen Reaktionsgemisch gebildet ist, wird üblicherweise ausgefällt, wobei das Reaktionsgemisch üblicherweise in Lösungsform vorliegt und optional ein Lösemittel zum Lösen des Reaktionsgemischs verwendet werden kann.

**[0036]** Die Ausfällung des gewünschten Salzes kann unter Stehenlassen, Rühren, Beimpfen mit Keimkristallen, Kühlen und/oder Konzentrieren der Lösung erreicht werden und ausgefallene Salze werden üblicherweise isoliert, beispielsweise durch Filtration oder dergleichen, und optional anschließend gewaschen und/oder getrocknet.

**[0037]** Das In-Kontakt-Bringen der 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2) mit dem optisch aktiven Amin (3), das Stehenlassen, Rühren, Kühlen und/oder Konzentrieren der Lösung der Diastereomersalze werden üblicherweise in einem Temperaturbereich vom Schmelzpunkt der Lösung bis zum Siedepunkt des Lösemittels, wenn es verwendet wird, oder typischerweise zwischen -20 und 60°C durchgeführt.

**[0038]** Beispiele für das zu verwendende Lösemittel umfassen Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol oder dergleichen, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon oder dergleichen, Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, n-Butylether, Tetrahydrofuran oder dergleichen, Ester, wie Ethylacetat, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan, n-Heptan, Cyclohexan oder dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol,

Xylol oder dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Chlorbenzol oder dergleichen, aprotische polare Lösemittel, wie Dimethylformamid, Acetonitril oder dergleichen, und Wasser und dergleichen. Das Lösemittel kann allein oder als Gemisch derselben verwendet werden.

**[0039]** Die zu verwendende Menge des Lösemittels kann in Abhängigkeit von der Art des optisch aktiven Amins (3), der Art des Lösemittels und dergleichen optional festgelegt werden, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von 1 bis 50 Gew.-Teile pro 1 Gew.-Teil 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2).

**[0040]** Beispiele für das Diastereomersalz der Formel (1) umfassen Salze, die optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2'), die entweder S- oder R-Konfiguration in Bezug auf das durch \* bezeichnete asymmetrische Kohlenstoffatom aufweist, und ein optisch aktives Amin der oben angegebenen Formel (3), das entweder S- oder R-Konfiguration in Bezug auf das durch \* bezeichnete asymmetrische Kohlenstoffatom aufweist, umfassen.

**[0041]** Die optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2') kann durch ein Verfahren erhalten werden, das das Behandeln des Salzes der Formel (1) gemäß der obigen Definition mit einer Säure oder einer Base und einer Säure umfasst.

**[0042]** Optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2') kann beispielsweise durch In-Kontakt-Bringen des Diastereomersalzes (1) mit einer wässrigen Säurelösung oder einer Säure und Wasser, Extrahieren der erhaltenen wässrigen Säureschicht mit einem hydrophoben Lösemittel und dann Konzentrieren des Extrakts erhalten werden.

**[0043]** Alternativ kann das Diastereomersalz (1) mit einer wässrigen Basenlösung in Kontakt gebracht werden. Nach Extraktion der erhaltenen wässrigen Basenschicht mit einem hydrophoben Lösemittel wird die abgetrennte wässrige Schicht mit einer Säure angesäuert, die wässrige Säureschicht mit einem hydrophoben Lösemittel extrahiert und dann der Extrakt konzentriert, wobei die optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure (2') erhalten wird.

**[0044]** Spezielle Beispiele für die zu verwendende Säure umfassen eine anorganische Säure, wie Flusssäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder dergleichen. Von diesen Säuren ist die Salzsäure und Schwefelsäure besonders bevorzugt.

**[0045]** Die zu verwendende Menge der Säure be-

trägt üblicherweise etwa 1 bis 200 mol, vorzugsweise etwa 2 bis 20 mol pro mol des Diastereomersalzes (1).

**[0046]** Spezielle Beispiele für die zu verwendende Base umfassen Alkalimetallhydroxide, wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen, Erdalkalimetallhydroxide, wie Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid oder dergleichen, Alkalicarbonat, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder dergleichen, Alkalihydrogencarbonate, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder dergleichen, und dergleichen.

**[0047]** Die zu verwendende Menge der Base beträgt üblicherweise etwa 1 bis 200 mol, vorzugsweise etwa 2 bis 20 mol pro mol des Diastereomersalzes (1).

**[0048]** Spezielle Beispiele für das zur Extraktion in der vorliegenden Erfindung zu verwendende hydrophobe Lösemittel umfassen Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, n-Butylether, Tetrahydrofuran oder dergleichen, Ester, wie Ethylacetat oder dergleichen, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan, n-Heptan, Cyclohexan oder dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol oder dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Chlorbenzol oder dergleichen. Das hydrophobe Lösemittel kann allein oder als ein Gemisch derselben verwendet werden.

**[0049]** Die Menge des zur Extraktion zu verwendenden hydrophoben Lösemittels variiert in Abhängigkeit von der Art des optisch aktiven Amins (3) des Diastereomersalzes, der Art des Lösemittels und dergleichen, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von 1 bis 200 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des Diastereomersalzes (1).

**[0050]** Die zur Auflösung des Diastereomersalzes (1) zu verwendende Menge an Wasser oder einer wässrigen sauren Lösung variiert in Abhängigkeit von der Art des optisch aktiven Amins (3) des Diastereomersalzes und dergleichen, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von 1 bis 200 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des Diastereomersalzes (1).

**[0051]** Die Extraktion wird üblicherweise in einem Temperaturbereich von Schmelzpunkt bis zum Siedepunkt von Wasser und dem zu verwendenden Lösemittel, vorzugsweise etwa von 0 bis 60°C durchgeführt.

**[0052]** Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die optisch aktive 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die als Zwischenprodukt zur Herstellung von Pharmazeutika oder Agrochemikalien verwendbar ist, in guter optischer Reinheit in einem großtech-

nischen Maßstab erhalten werden.

**[0053]** Die optisch aktive Aminverbindung der Formel (3) umfasst neue optisch aktive Aminverbindungen der Formeln (4) und (8).

**[0054]** Bei den neuen optisch aktiven Verbindungen der Formel (4) umfasst die Arylgruppe in  $R_{11}$ , die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist, die Gruppen gemäß der Definition für obiges  $R_1$ .

**[0055]** Die optional substituierte Aralkylgruppe bzw. die C1-C4-Alkylgruppe in  $R_{21}$  stehen für die Gruppen gemäß der Definition für obiges  $R_2$ .

**[0056]**  $R_{31}$  steht für eine 3-Benzyloxyphenylgruppe oder 4-Benzyloxyphenylgruppe.

**[0057]** Spezielle Beispiele für die optisch aktive Aminverbindung (4) oder ein Salz derselben umfassen optisch aktive Isomere von  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -ethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -propylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -isopropylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ ,4-dimethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ ,2,5-trimethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ ,2,4,6-tetramethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methyl-4-isopropylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-2-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-3-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-4-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-4-brom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-3-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-4-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-4-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-2-ethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-5-fluor-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ , $\beta$ -diphenylethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(3-methoxyphenyl)ethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(4-chlorphe-

nyl)ethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha,\gamma$ -diphenylpropylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methyl-1-naphthylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methyl-2-naphthylmethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -ethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -propylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -isopropylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha,4$ -dimethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha,2,5$ -trimethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha,2,4,6$ -tetramethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methyl-4-isopropylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-2-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-3-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-4-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-4-brom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-3-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-4-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-4-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-2-ethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-5-fluor-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha,\beta$ -diphenylethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(3-methoxyphenyl)ethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(4-chlorphenyl)ethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha,\gamma$ -diphenylpropylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methyl-1-naphthylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methyl-2-naphthylmethylamin  
 und Salze derselben mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder dergleichen.

**[0058]** Bevorzugt sind optisch aktive Aminverbindungen der Formel (4), worin  $R_{11}$  für eine Phenylgruppe und  $R_{21}$  für eine Methylgruppe steht, und optisch aktive Aminverbindungen der Formel (4), worin  $R_{11}$  für eine 2,4-Dichlorphenylgruppe und  $R_{21}$  für eine Methylgruppe steht.

**[0059]** Die optisch aktive Aminverbindung (4) kann beispielsweise durch ein Verfahren erhalten werden,

das das Durchführen einer Reduktionsreaktion an der Iminverbindung der Formel (7) umfasst.

**[0060]** In der Iminverbindung der Formel (7) sind  $R_{11}$ ,  $R_{21}$  und  $R_{31}$  wie oben für die optisch aktive Aminverbindung der Formel (4) definiert.

**[0061]** Spezielle Beispiele für die Iminverbindung (7) umfassen:

N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -ethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -propylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -isopropylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha,4$ -dimethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha,2,5$ -trimethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha-2,4,6$ -tetramethylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methyl-4-isopropylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-3-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-4-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-4-brom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-3-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-4-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-4-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2-ethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-5-fluor-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha,\beta$ -diphenylethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(3-methoxyphenyl)ethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(4-chlorphenyl)ethylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha,\gamma$ -diphenylpropylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methyl-1-naphthylamin,  
 N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methyl-2-naphthylmethylamin,



N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -ethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -propylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -isopropylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ ,4-dimethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ ,2,5-trimethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ ,2,4,6-tetramethylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methyl-4-isopropylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-3-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-4-fluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-4-brom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-3-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-4-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-4-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2-ethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-3,4-dimethoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-5-fluor-2-methoxy- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ , $\beta$ -diphenylethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(3-methoxyphenyl)ethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -phenyl- $\beta$ -(4-chlorophenyl)ethylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ , $\gamma$ -diphenylpropylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methyl-1-naphthylamin,  
 N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methyl-2-naphthylmethylamin  
 und dergleichen.

**[0062]** Die Reduktionsreaktion wird üblicherweise beispielsweise durch ein Verfahren durchgeführt, das die Umsetzung der Iminverbindung der Formel (7) mit einem Reduktionsmittel, wie einem Metallhydrid oder dergleichen, alternativ mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, umfasst.

**[0063]** Beispiele für das Metallhydrid umfassen Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid und Boran und dergleichen. Boran umfasst Diboran, Boran-THF, einen Boran-Sulfid-Komplex, einen Boran-Amin-Komplex und dergleichen.

**[0064]** Die zu verwendende Menge des Reduktionsmittels liegt üblicherweise im Bereich von etwa 0,25 bis 5 mol, vorzugsweise etwa 0,25 bis 2 mol pro mol der Iminverbindung (7) für den Fall, dass Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid verwendet wird.

**[0065]** Wenn Boran verwendet wird, liegt die zu verwendende Boranmenge auf Borbasis üblicherweise im Bereich von etwa 0,3 bis 5 mol, vorzugsweise etwa 0,3 bis 3 mol pro mol der Iminverbindung (7).

**[0066]** Die Reduktionsreaktion wird üblicherweise in einem inerten Lösemittel durchgeführt. Beispiele für das inerte Lösemittel umfassen Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, n-Butylether, Tetrahydrofuran oder dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol oder dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Chlorbenzol oder dergleichen.

**[0067]** Wenn Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet wird, können ein niedriger Alkohol, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder dergleichen, sowie die im Vorhergehenden genannten Lösemittel verwendet werden. Das Lösemittel kann allein oder als Gemisch derselben verwendet werden. Die zu verwendende Menge des Lösemittels ist nicht speziell beschränkt.

**[0068]** Die Umsetzung wird üblicherweise in einem Temperaturbereich von etwa  $-50^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

**[0069]** Nach der Beendigung der Reaktion wird die optisch aktive Aminverbindung (4) üblicherweise beispielsweise durch Behandeln des erhaltenen Reaktionsgemischs mit Wasser, Essigsäure oder einer anorganischen Säure erhalten und dann mit einem hydrophoben organischen Lösemittel unter alkalischen Bedingungen extrahiert, was durch Zugabe einer passenden Menge einer Base, Phasenabtrennung der organischen Phase und Konzentration derselben unter neutralen oder schwach basischen Bedingungen erfolgte. Das Produkt kann des Weiteren durch Umkristallisation und/oder Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel und dergleichen, falls nötig, gereinigt werden.

**[0070]** Beispiele für den zur Hydrierung zu verwendenden Katalysator umfassen Raney-Nickel, Palladium-Kohle, Platindioxid, Platinschwarz und dergleichen.

**[0071]** Die Menge eines derartigen zu verwenden Katalysators beträgt üblicherweise 0,1 bis 100 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 50 Gew.-% pro 1 Gew.-Teil der Iminverbindung (7).

**[0072]** Ein inertes Lösemittel kann in der Hydrierungsreaktion verwendet werden. Beispiele für das Lösemittel umfassen Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol oder dergleichen, Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, n-Butylether, Tetrahydrofuran oder dergleichen, Ester, wie Ethylacetat, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzyl, Toluol, Xylol oder dergleichen, Wasser und dergleichen. Diese Lösemittel können allein oder als Gemisch derselben verwendet werden. Die zu verwendende Menge des Lösemittels ist nicht speziell beschränkt.

**[0073]** Die Hydrierung wird üblicherweise in einem Bereich von etwa  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

**[0074]** Die Hydrierung wird üblicherweise mit einem Druck von etwa 0 bis 10 MPa (0 bis 100 kg/cm<sup>2</sup>), vorzugsweise etwa 0 bis 5 MPa (0 bis 50 kg/cm<sup>2</sup>) durchgeführt.

**[0075]** Nach Beendigung der Reaktion kann die optisch aktive Aminverbindung (4) beispielsweise durch Entfernen des Katalysators durch Filtration und anschließendes Konzentrieren des Filtrats erhalten werden. Das gewünschte Produkt kann ferner durch Umkristallisation und/oder Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel, falls nötig, gereinigt werden.

**[0076]** Die Iminverbindung (7) wird üblicherweise durch ein Verfahren erhalten, das die Umsetzung des optisch aktivenamins (5) mit dem Benzyloxybenzaldehyd (6) umfasst.

**[0077]** In dem optisch aktiven Amin (5) sind  $R_{11}$  und  $R_{21}$  wie oben für die optisch aktive Verbindung der Formel (4) definiert.

**[0078]** Beispiele für das optisch aktive Amin (5) umfassen optische Isomere von  $\alpha$ -Methylbenzylamin, 1-(1-Naphthyl)ethylamin,  $\alpha$ ,4-Dimethylbenzylamin, 4-Isopropyl- $\alpha$ -methylbenzylamin, 4-Nitro- $\alpha$ -methylbenzylamin, 4-Brom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  $\alpha$ -Ethylbenzylamin,  $\alpha$ -Isopropylbenzylamin, 1-Phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin und dergleichen. Diese Amine sind im Handel erhältlich oder können durch ein bekanntes Verfahren ohne weiteres erhalten werden. Alternativ kann das optisch aktive Amin (5) durch ein ähnliches Verfahren gemäß der Offenbarung in einer Literaturstelle, wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, und dergleichen erhalten werden.

**[0079]** Beispiele für den Benzyloxybenzaldehyd der

Formel (6):  $R_{31}$ -CHO umfassen 3-Benzyloxybenzaldehyd und 4-Benzyloxybenzaldehyd. Diese Aldehyde sind im Handel erhältlich.

**[0080]** Das optisch aktive Amin (5) wird üblicherweise mit dem Benzyloxybenzaldehyd der Formel (6) in einem Lösemittel umgesetzt. Beispiele für das Lösemittel umfassen Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol oder dergleichen, Ether, wie Diethylether, tert.-Butylmethylether, n-Butylether, Tetrahydrofuran oder dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol oder dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Chlorbenzol oder dergleichen.

**[0081]** Das Lösemittel kann allein oder als Gemisch derselben verwendet werden.

**[0082]** Die Menge des Benzyloxybenzaldehyds (6) beträgt üblicherweise 1 bis 1,2 mol pro mol des optisch aktivenamins (5).

**[0083]** Die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise im Bereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ .

**[0084]** Obwohl die erhaltene Iminverbindung (7) durch Eindampfen und dergleichen isoliert werden kann, kann sie in der anschließenden Reaktion so wie sie ist ohne Isolieren verwendet werden.

**[0085]** Als nächstes erfolgen Beschreibungen für die optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) nach der obigen Definition, ein Verfahren zur Herstellung derselben, die Iminverbindung (11) und Verfahren zur Verwendung und Herstellung derselben.

**[0086]** In der neuen optisch aktiven Verbindung der Formel (8) haben die durch  $X_1$  bis  $X_5$  dargestellten Halogenatome die oben angegebenen Bedeutungen.

**[0087]** Die durch  $R_{22}$  oder  $X_2$  bis  $X_5$  dargestellte Niederalkylgruppe umfasst eine C1-C4-Alkylgruppe gemäß den Angaben für obiges  $R_2$ .

**[0088]** Vorzugsweise stehen  $X_1$  und  $X_3$  für Halogenatome, wie Chlor, und  $X_2$ ,  $X_4$  und  $X_5$  für Wasserstoffatome.

**[0089]** Die Niederalkylgruppe und die Niederalkoxygruppe an der Arylgruppe in  $R_{32}$  umfassen eine C1-C4-Alkylgruppe bzw. C1-C4-Alkoxygruppe.

**[0090]** Beispiele für die Arylgruppe umfassen eine C6-C10-Arylgruppe, wie eine Phenyl- oder Naphthylgruppe.

**[0091]** Beispiele für die C6-C10-Arylgruppe, die mit mindestens einer Gruppe substituiert ist, die aus ei-

ner C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Arylgruppe (beispielsweise Phenyl- oder Naphthylgruppe) und Aryloxygruppe (beispielsweise Phenoxy- oder Naphthoxygruppe) ausgewählt ist, in R<sub>32</sub> umfassen eine 1-Naphthylgruppe, 2-Naphthylgruppe, 4-Methylphenylgruppe, 4-Ethylphenylgruppe, 4-Propylphenylgruppe, 4-Isopropylphenylgruppe, 4-tert.-Butylphenylgruppe, 2,5-Dimethylphenylgruppe, 2,4,6-Trimethylphenylgruppe, 2-Methoxyphenylgruppe, 4-Methoxyphenylgruppe, 2-Ethoxyphenylgruppe, 2-Propoxyphenylgruppe, 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, 3-Phenoxyphenylgruppe und 4-Phenylphenylgruppe. Von diesen Gruppen sind eine 3-Phenoxyphenylgruppe und eine 4-Phenylphenylgruppe bevorzugt.

**[0092]** Spezielle Beispiele für die optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) oder Salze derselben umfassen optisch aktive Isomere von

N-(4-Methylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylben-

zylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,

N-(3-Phenylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,

amin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,5-Dimethylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Isopropylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Methoxybenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Methoxybenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Ethoxybenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 und Salze derselben mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder dergleichen.

**[0093]** Die optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) kann beispielsweise durch ein Verfahren erhalten werden, das das Durchführen einer Reduktionsreaktion an der Iminverbindung der Formel (11) umfasst.

**[0094]** In der Iminverbindung der Formel (11) haben  $X_1$  bis  $X_5$ ,  $R_{22}$  und  $R_{32}$  jeweils die für die optisch aktive Aminverbindung der obigen Formel (8) angegebene Bedeutung.

**[0095]** Spezielle Beispiele für die Iminverbindung (11) umfassen:

N-(3-Phenoxybenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzyl-

min,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2-chlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,3-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,5-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,6-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4,6-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methyl-

benzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,3,4-trichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-difluor- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-dibrom- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-diiod- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-dimethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(4-Phenoxybenzyliden)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(2-Phenylbenzyliden)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin,  
 N-(3-Phenylbenzyliden)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin und  
 N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-diethyl- $\alpha$ -methylbenzylamin.

**[0096]** Die Reduktionsreaktion der Iminverbindung (11) wird üblicherweise durch ein Verfahren durchge-

führt, das die Umsetzung der Iminverbindung (11) mit einem Reduktionsmittel, wie ein Metallhydrid oder dergleichen, alternativ mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, umfasst.

**[0097]** Beispiele für das Metallhydrid umfassen Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid und Boran und dergleichen. Boran umfasst Diboran, Boran-THF, einen Boran-Sulfid-Komplex, Boran-Amin-Komplex und dergleichen.

**[0098]** Die zu verwendende Menge des Reduktionsmittels liegt üblicherweise im Bereich von etwa 0,25 bis 5 mol, vorzugsweise etwa 0,25 bis 2 mol pro mol der Iminverbindung (11) für den Fall, dass Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid verwendet wird.

**[0099]** Wenn Boran verwendet wird, liegt die zu verwendende Boranmenge auf der Basis von Bor üblicherweise im Bereich von 0,3 bis 5 mol, vorzugsweise etwa 0,3 bis 3 mol pro mol der Iminverbindung (11).

**[0100]** Die Reduktionsreaktion wird üblicherweise in einem inerten Lösemittel durchgeführt. Beispiele für die inerten Lösemittel umfassen die für die Reduktionsreaktion der Iminverbindung der obigen Formel (7) angegebenen.

**[0101]** Wenn Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet wird, können als Reduktionsmittel ein niedriger Alkohol, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol oder dergleichen, sowie die im Vorhergehenden genannten Lösemittel verwendet werden. Das Lösemittel kann allein oder als Gemisch derselben verwendet werden. Die zu verwendende Menge des Lösemittels ist nicht speziell beschränkt.

**[0102]** Die Reaktion wird üblicherweise in einem Temperaturbereich von etwa  $-50^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

**[0103]** Nach Beendigung der Reaktion wird die optisch aktive Aminverbindung (8) üblicherweise beispielsweise durch Behandeln des erhaltenen Reaktionsgemischs mit Wasser, Essigsäure oder einer Mineralsäure und dann nach Alkalischemachen anschließende Extraktion mit einem hydrophoben organischen Lösemittel, Phasenabtrennung der organischen Phase und Konzentration derselben unter neutralen oder schwach basischen Bedingungen erhalten. Das Produkt kann ferner durch Umkristallisation und/oder Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel oder dergleichen, falls nötig, gereinigt werden.

**[0104]** Beispiele für den zur Reduktion mit Wasserstoff zu verwendenden Katalysator umfassen Raney-Nickel, Palladium-Kohle, Platindioxid, Platin-

schwarz und dergleichen.

**[0105]** Die zu verwendende Menge eines derartigen Katalysators beträgt üblicherweise 0,1 bis 100 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 50 Gew.-% pro 1 Gew.-Teil der Iminverbindung (11).

**[0106]** Die Hydrierungsreaktion in Gegenwart eines Katalysators wird üblicherweise in einem inerten Lösemittel durchgeführt. Beispiele für das Lösemittel umfassen die für die Reduktionsreaktion der Iminverbindung der obigen Formel (7) angegebenen. Die zu verwendende Menge des Lösemittels ist nicht speziell beschränkt.

**[0107]** Die Hydrierung wird üblicherweise in einem Bereich von etwa  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

**[0108]** Die Hydrierung wird üblicherweise mit einem Druck von etwa 0 bis 10 MPa (0 bis  $100\text{ kg/cm}^2$ ), vorzugsweise etwa 0 bis 5 MPa (0 bis  $50\text{ kg/cm}^2$ ) durchgeführt.

**[0109]** Nach Beendigung der Reaktion kann die optisch aktive Aminverbindung (8) beispielsweise durch Entfernen des Katalysators durch Filtration und anschließendes Konzentrieren des Filtrats erhalten werden. Das gewünschte Produkt kann ferner durch Umkristallisation und/oder Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel, falls nötig, gereinigt werden.

**[0110]** Dann kann die Iminverbindung der Formel (11) beispielsweise durch ein Verfahren, das die Umsetzung der Aldehydverbindung der Formel (10) mit einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (9) umfasst, erhalten werden.

**[0111]** Beispiele für die Aldehydverbindung der Formel (10) umfassen 4-Methylbenzaldehyd, 2,5-Dimethylbenzaldehyd, 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd, 4-Iso-propylbenzaldehyd, 2-Methoxybenzaldehyd, 4-Methoxybenzaldehyd, 2-Ethoxybenzaldehyd, 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd, 3-Phenoxybenzaldehyd, 4-Phenoxybenzaldehyd, 2-Phenylbenzaldehyd, 3-Phenylbenzaldehyd, 4-Phenylbenzaldehyd und dergleichen. Diese Aldehyde sind im Handel erhältlich oder können ähnlich der Offenbarung in Literaturstellen wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, und dergleichen erhalten werden.

**[0112]** Beispiele für die optisch aktive Aminverbindung der Formel (9) umfassen 2,4-Dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin und dergleichen.

**[0113]** Das optisch aktive Amin (9) wird üblicherweise mit dem Benzaldehyd der Formel (10) in einem

Lösemittel umgesetzt. Beispiele für das Lösemittel umfassen die oben für die Reaktion der optisch aktiven Aminverbindung der Formel (5) mit dem Benzyl-oxylbenzaldehyd (6) angegebenen.

**[0114]** Das optisch aktive Amin (9) ist im Handel erhältlich oder kann durch ein Verfahren ähnlich der Offenbarung in Literaturstellen wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, und dergleichen erhalten werden.

**[0115]** Die Menge des Benzaldehyds (10) beträgt üblicherweise 1 bis 1,2 mol pro mol des optisch aktivenamins (9).

**[0116]** Die Reaktion wird üblicherweise im Bereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

**[0117]** Obwohl die erhaltene Iminverbindung (11) beispielsweise durch Eindampfen und dergleichen isoliert werden kann, kann sie so wie sie ist in der anschließenden Reaktion ohne isoliert zu werden verwendet werden.

## BEISPIELE

**[0118]** Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erklärt, die vorliegende Erfindung soll jedoch nicht auf diese beschränkt sein.

**[0119]** In den im folgenden angegebenen Beispielen wurden optische Reinheiten durch Hochleistungsflüssigchromatographie bestimmt.

### Beispiel 1

**[0120]** In 2,96 g tert.-Butylmethylether wurden 148 mg (0,94 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei  $55^{\circ}\text{C}$  gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 136 mg (0,45 mmol) (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin in 2,96 g tert.-Butylmethylether hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0121]** Nach Feststellen der Ausfällung von Kristallen wurde das Gemisch unter Rühren über 3 h schrittweise auf  $20^{\circ}\text{C}$  gekühlt.

**[0122]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 2,96 g tert.-Butylmethylether gewaschen und dann getrocknet, wobei 87 mg des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 95% ee erhalten wurden. Schmelzpunkt:  $163\text{--}164^{\circ}\text{C}$ ; spezifische Drehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +62^{\circ}$  (c = 0,55, Methanol).

## Beispiel 2

**[0123]** In 0,79 g Aceton wurden 148 mg (0,93 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei 20°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 135 mg (0,45 mmol) (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin in 0,79 g Aceton hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0124]** Die Lösung wurde nach dem Mischen 18 h bei 20°C stehengelassen, um Kristalle auszufällen.

**[0125]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 0,79 g Aceton gewaschen und dann getrocknet, wobei 17 mg des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 99% ee erhalten wurden.

## Beispiel 3

**[0126]** In 0,78 g Acetonitril wurden 147 mg (0,93 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei 20°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 135 mg (0,45 mmol) (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin in 0,78 g Acetonitril hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0127]** Die Lösung wurde nach dem Mischen 18 h bei 20°C stehengelassen, um Kristalle auszufällen.

**[0128]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 1,56 g Acetonitril gewaschen und dann getrocknet, wobei 50 mg des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 96% ee erhalten wurden.

Beispiel 4 (fällt nicht in den Umfang der vorliegenden Erfindung)

**[0129]** In 2,96 g tert.-Butylmethylether wurden 157 mg (1,00 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei 55°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 152 mg (1,00 mmol) (1R,2S)-(-)-Norephedrin in 2,96 g tert.-Butylmethylether hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0130]** Nach Feststellen der Ausfällung von Kristallen wurde das Gemisch unter Rühren über 3 h schrittweise auf 20°C gekühlt.

**[0131]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 1,48 g tert.-Butylmethylether gewaschen und dann getrocknet, wobei 77 mg des (1R,2S)-(-)-Norephedrinsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 78% ee erhalten wurden. Schmelzpunkt: 149–150°C; spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$  (c = 0,37, Methanol).

Beispiel 5 (fällt nicht in den Umfang der vorliegenden Erfindung)

**[0132]** In einem Lösemittelgemisch von 0,17 g n-Butanol und 0,87 g Toluol wurden 149 mg (0,94 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei 50°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 148 mg (0,98 mmol) (1R,2S)-(-)-Norephedrin in einem Lösemittelgemisch von 0,17 g n-Butanol und 0,87 g Toluol hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0133]** Nach Feststellen der Ausfällung von Kristallen wurde das Gemisch unter Rühren über 3 h schrittweise auf 20°C gekühlt.

**[0134]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit einem Lösemittelgemisch von 0,35 g n-Butanol und 1,73 g Toluol gewaschen und dann getrocknet, wobei 78 mg des (1R,2S)-(-)-Norephedrinsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 84% ee erhalten wurden.

## Beispiel 6

**[0135]** In 1,48 g tert.-Butylmethylether wurden 159 mg (1,01 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei 45°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 172 mg (0,54 mmol) (S)-N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methylbenzylamin in 1,48 g tert.-Butylmethylether hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt. Nach Feststellen der Ausfällung von Kristallen wurde das Gemisch unter Rühren über 0,5 h schrittweise auf 35°C gekühlt.

**[0136]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 2,96 g tert.-Butylmethylether gewaschen und dann getrocknet, wobei 61 mg des (S)-N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 95% ee erhalten wurden. Schmelzpunkt: 131–132°C; spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{25} = -5,8^\circ$  (c = 0,59, Methanol).

## Beispiel 7

**[0137]** In 4,77 g 2-Propanol wurden 4,77 g (15,8



mmol) (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin bei 50°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 5,04 g (31,9 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure in 10,1 g tert.-Butylmethylether hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0138]** Nach Feststellen der Ausfällung von Kristallen wurde das Gemisch unter Rühren über 3 h schrittweise auf 0°C gekühlt und danach 2 h bei dieser Temperatur gehalten.

**[0139]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 35 g tert.-Butylmethylether von 0°C gewaschen und dann getrocknet, wobei 5,57 g des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 91% ee erhalten wurden.

#### Beispiel 8

**[0140]** In 29,1 g Toluol wurden 4,77 g (15,8 mmol) (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylamin bei 60°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 5,04 g (31,9 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure in 10,1 g tert.-Butylmethylether hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0141]** Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde ein Impfkristall inokuliert. Nach Feststellen der Ausfällung von Kristallen wurde das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Rühren über 2 h schrittweise auf 0°C gekühlt.

**[0142]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 13 g Toluol von 0°C gewaschen und dann getrocknet, wobei 4,12 g des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 94% ee erhalten wurden.

#### Beispiel 9

**[0143]** In 5,0 g Toluol wurden 0,48 g (1,04 mmol) des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 91% ee, das in Beispiel 7 erhalten wurde, bei 60°C gelöst und dann unter Rühren schrittweise auf 20°C gekühlt.

**[0144]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 2,0 g Toluol gewaschen und dann getrocknet, wobei 0,42 g des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer opti-

schen Reinheit von 99% ee erhalten wurden.

#### Beispiel 10

**[0145]** In Ethanol wurden 4,90 g (10,7 mmol) des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 91% ee, das in Beispiel 7 erhalten wurde, bei 60°C gelöst und dann unter Rühren schrittweise auf 0°C gekühlt.

**[0146]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit Ethanol gewaschen und dann getrocknet, wobei 3,80 g des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 98% ee erhalten wurden.

#### Beispiel 11

**[0147]** In 10,3 g Methanol wurden 3,50 g (7,62 mmol) des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 94% ee, das in Beispiel 8 erhalten wurde, bei 60°C gelöst, bei 5°C inokuliert und dann unter Rühren über 5 h schrittweise auf 0°C gekühlt.

**[0148]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 7,4 g Methanol von 0°C gewaschen und dann getrocknet, wobei 2,81 g des (S)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von > 99% ee erhalten wurden.

#### Beispiel 12

**[0149]** Zu 22 mg (0,05 mmol) des in Beispiel 1 erhaltenen Salzes wurden 1,2 ml einer 2 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und 5 ml tert.-Butylmethylether gegeben und das Salz wurde vollständig gelöst. Die wässrige Schicht wurde dann isoliert.

**[0150]** Anschließend wurden zu der isolierten wässrigen Schicht 5 ml einer 2 N Salzsäurelösung und 5 ml tert.-Butylmethylether gegeben und gerührt und anschließend wurde die tert.-Butylmethyletherschicht isoliert. Die isolierte tert.-Butylmethyletherlösung wurde unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösemittels derart eingeengt, dass ein Feststoff ausfiel. Der ausgefallene Feststoff wurde mit 0,5 ml n-Hexan gewaschen, durch Filtration isoliert und dann getrocknet, wobei 7 mg (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 95% ee erhalten wurden.

#### Beispiel 13

**[0151]** Eine Lösung von 151 mg (0,96 mmol) race-

mischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure in 0,74 g tert.-Butylmethylether wurde bei 25°C zu einer Lösung von 189 mg (0,53 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlorbenzylamin in 0,74 g tert.-Butylmethylether gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Trockenes Stickstoffgas wurde auf die Oberfläche der Lösung zur Konzentration der Lösung derart geblasen, dass Kristalle ausfielen. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und die Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet, wobei 166 mg des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 86% ee erhalten wurden.

## Beispiel 14

**[0152]** Eine Lösung von 166 mg (1,05 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure in 0,74 g tert.-Butylmethylether wurde bei 25°C zu einer Lösung von 205 mg (0,54 mmol) (S)-N-(4-Phenylbenzyl)-1-phenyl-2-(p-tolyl)ethyl in 0,74 g tert.-Butylmethylether gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei der gleichen Temperatur 1 Tag zur Ausfällung von Kristallen stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und die Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet, wobei 203 mg des (S)-N-(4-Phenylbenzyl)-2-(p-tolyl)ethylaminsalzes von (R)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 72% ee erhalten wurden. Schmelzpunkt: 168–170°C; spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ$  (c = 0,80, Methanol).

## Beispiel 15

**[0153]** Eine Lösung von 154 mg (1,97 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure in 0,74 g tert.-Butylmethylether wurde bei 25°C zu einer Lösung von 195 mg (0,50 mmol) (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 0,74 g tert.-Butylmethylether gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 5°C 1 Tag zur Ausfällung von Kristallen stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet, wobei 216 mg des (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 61% ee erhalten wurden.

## Beispiel 16

**[0154]** Eine Lösung von 164 mg (1,04 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,78 g Acetonitril bei 55°C gelöst war, wurde mit der gleichen Temperatur zu einer Lösung von 157 mg (0,56 mmol) (R)-N-Benzyl-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin, das in 0,78 g Acetonitril bei 55°C gelöst wurde, gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 40°C inokuliert und über 3 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden mit 0,78 g Acetonitril gewaschen und getrocknet, wobei 65 mg des (R)-N-Benzyl-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 98% ee erhalten wurden.

## Beispiel 17

**[0155]** Eine Lösung von 163 mg (1,03 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,89 g Ethylacetat bei 55°C gelöst war, wurde bei der gleichen Temperatur zu einer Lösung von 160 mg (0,57 mmol) (R)-N-Benzyl-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin, das in 0,89 g Ethylacetat bei 55°C gelöst wurde, gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 10°C inokuliert. Nach Feststellen einer Ausfällung wurde das Rühren 16 h bei 10°C fortgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und mit 0,89 g Ethylacetat gewaschen, wobei 42 mg des (R)-N-Benzyl-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von > 99% ee erhalten wurden.

## Beispiel 18

**[0156]** Eine Lösung von 159 mg (1,00 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in einem Lösemittelgemisch von 0,50 g Wasser und 0,40 g 2-Propanol bei 55°C gelöst wurde, wurde bei der gleichen Temperatur zu einer Lösung von 159 mg (0,57 mmol) (R)-N-Benzyl-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin, das in einem Lösemittelgemisch von 0,50 g Wasser und 0,40 g 2-Propanol bei 55°C gelöst wurde, gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 40°C inokuliert und über 3 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und mit einem Lösemittelgemisch von 0,5 g Wasser und 0,40 g 2-Propanol gewaschen und getrocknet, wobei 109 mg des (R)-N-Benzyl-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 97% ee erhalten wurden. Schmelzpunkt: 152–154°C; spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$  (c = 0,62, Methanol).

## Beispiel 19

**[0157]** Eine Lösung von 164 mg (1,04 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 2,22 g tert.-Butylmethylether bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 180 mg (0,51 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 2,22 g tert.-Butylmethylether gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 55°C inokuliert und dann über 1 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet, wobei 144 mg des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 97% ee erhalten wurden.

## Beispiel 20

**[0158]** Eine Lösung von 163 mg (1,03 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,78 g Acetonitril bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 184 mg (0,52 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 0,78 g Acetonitril gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 55°C inokuliert und dann über 1 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,78 g Acetonitril gewaschen und getrocknet, wobei 149 mg des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 97% ee erhalten wurden.

## Beispiel 21

**[0159]** Eine Lösung von 161 mg (1,02 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,86 g Toluol bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 189 mg (0,53 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 0,86 g Toluol gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 40°C inokuliert und dann über 0,5 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,86 g Toluol gewaschen und getrocknet, wobei 59 mg des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 99% ee erhalten wurden.

## Beispiel 22

**[0160]** Eine Lösung von 165 mg (1,04 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,78 g Aceton bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 177 mg (0,49 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 0,78 g Aceton gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 40°C inokuliert und dann unter Rühren über 0,5 h auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,78 g Aceton gewaschen und getrocknet, wobei 88 mg des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 99% ee oder höher erhalten wurden.

## Beispiel 23

**[0161]** Eine Lösung von 166 mg (1,05 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,89 g Ethylacetat bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 190 mg (0,53 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 0,89 g Ethylacetat gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 55°C inokuliert und dann über 1 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,89 g Ethylacetat gewaschen und getrocknet, wobei 116 mg des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 99% ee erhalten wurden.

## Beispiel 24

**[0162]** Eine Lösung von 172 mg (1,09 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 2,22 g tert.-Butylmethylether bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 192 mg (0,50 mmol) (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 2,22 g tert.-Butylmethylether gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 55°C inokuliert und dann über 1 h unter Rühren auf 25°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,74 g tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet, wobei 201 mg des (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 97% ee erhalten wurden.

## Beispiel 25

**[0163]** Eine Lösung von 165 mg (1,05 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in 0,78 g Acetonitril bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 194 mg (0,50 mmol) (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in 0,78 g Acetonitril gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 25°C zur Ausfällung inokuliert. Dann wurden die ausgefallenen Kristalle durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit 0,78 g Acetonitril gewaschen und getrocknet, wobei 77 mg des (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 99% ee erhalten wurden.

## Beispiel 26

**[0164]** Eine Lösung von 2,46 mg (15,56 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in einem Lösemittelgemisch von 20,82 g Wasser und 16,65 g 2-Propanol bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 2,80 g (7,85 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in einem Lösemittelgemisch von 20,78 g Wasser und 16,62 g 2-Propanol gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 55°C inokuliert und dann unter Rühren über 1,5 h auf 25°C gekühlt und 2 h bei der Temperatur gehalten. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit einem Lösemittelgemisch von 2,50 g Wasser und 2,00 g 2-Propanol gewaschen und getrocknet, wobei 2,75 g des (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 97% ee erhalten wurden.  
Schmelzpunkt: 168–170°C; spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$  (c = 0,88, Methanol).

## Beispiel 27

**[0165]** Eine Lösung von 2,50 mg (15,79 mmol) racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure, die in einem Lösemittelgemisch von 9,63 g Wasser und 7,72 g 2-Propanol bei 55°C gelöst wurde, wurde bei 55°C zu einer Lösung von 2,12 g (5,48 mmol) (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin in einem Lösemittelgemisch von 9,74 g Wasser und 7,78 g 2-Propanol gegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren gemischt. Die Lösung wurde bei 55°C inokuliert und dann unter Rühren über 1,5 h auf 25°C gekühlt und 1 Tag bei der Temperatur gehalten. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und die gewonnenen Kristalle wurden mit einem Lösemittelgemisch

von 2,50 g Wasser und 2,00 g 2-Propanol gewaschen und getrocknet, wobei 2,38 g des (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 98% ee erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 142 – 144°C; spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (c = 0,80, Methanol).

## Beispiel 28

**[0166]** In 600 ml Ethanol wurden 27,19 g (0,224 mol) (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin und 50,00 g (0,236 mol) 3-Benzyloxybenzaldehyd 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Feststellen des Verschwindens des Amins wurden 8,15 g (0,215 mol) Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde bei 30°C bis 35°C 8 h lang gerührt.

**[0167]** Nach der Reaktion wurden 185,00 g 10%ige Salzsäure bei Raumtemperatur zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 700 ml Wasser gelöst und mit 500 ml Diethylether gewaschen.

**[0168]** Die erhaltene wässrige Schicht wurde mit einer 20%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung auf pH > 10 eingestellt und mit 500 ml Toluol extrahiert, das dann mit 250 ml Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt wurde, wobei 54,71 g (0,172 mol) (S)-N-(3-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden.

(Ausbeute: 77,4%; Reinheit: 99,5%)

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>)

1,34 (d) 2H; 1,54 (s) 1H; 3,61 (q) 2H; 3,79 (q) 1H; 5,06 (s) 2H; 6,83–7,46 (m) 14H.

## Beispiel 29

**[0169]** Nach dem Verfahren von Beispiel 28, wobei jedoch 4-Benzyloxybenzaldehyd anstelle von 3-Benzyloxybenzaldehyd verwendet wurde, wurden die Operationen durchgeführt.

**[0170]** (S)-N-(4-Benzyloxybenzyl)- $\alpha$ -methylbenzylamin wurde in einer Menge von 57,3 g (0,181 mol) erhalten.

(Ausbeute: 80,4%; Reinheit: 99,3%)

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>)

1,34 (d) 2H; 1,48 (s) 1H; 3,55 (q) 2H; 3,78 (q) 1H; 5,05 (s) 2H; 6,90–7,45 (m) 14H.

## Beispiel 30

**[0171]** 7,48 g (0,0394 mol) (R)-2,4-Dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin und 10,03 g (0,0473 mol) 3-Benzyloxybenzaldehyd wurden in einem Lösemittelgemisch von 50 ml tert.-Butylmethylether und 10 ml Methanol unter Rühren bei Raumtemperatur 8 h gemischt.

Nach Feststellen des Verschwindens des Amins wurden 20 ml Methanol zugegeben und 2,63 g (0,0695 mol) Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde bei dieser Temperatur 13 h lang gerührt.

**[0172]** Nach der Reaktion wurden 13 ml 36%ige Salzsäure und 10 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der flüssige Rückstand wurde in 25 ml tert.-Butylmethylether unter Rühren gelöst und dann zur Ausfällung stehengelassen, wobei der Niederschlag durch Filtration entfernt wurde. Das erhaltene Filtrat wurde durch Zugabe einer Lösung von 21,35 g Natriumhydroxid, das in 200 ml Wasser gelöst wurde, alkalisch gemacht und die erhaltene Lösung wurde einer Extraktion mit 500 ml tert.-Butylmethylether unterzogen. Der Extrakt wurde eingedampft, wobei 14,51 g (0,0376 mol) rohes (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhaltene wurden. (Ausbeute: 95,5 Reinheit 80,8%).

**[0173]** Zu 14,51 g (0,0376 mol) des erhaltenen rohen (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamins wurden 4 ml 36%ige Salzsäure und 30 ml tert.-Butylmethylether gegeben, und die erhaltene Lösung wurde 2 Tage zur Ausfällung bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit 25 ml tert.-Butylmethylether gewaschen. Dann wurden die Kristalle mit einer alkalischen Lösung von 1,84 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser in Kontakt gebracht und mit 300 ml tert.-Butylmethylether unter alkalischen Bedingungen extrahiert. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 5,62 g (0,0145 mol) gereinigtes (R)-N-(3-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden.

(Ausbeute: 37,0 Reinheit: 99,8%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )

1,30 (d) 3H; 1,57 (s) 1H; 3,57 (d) 2H; 4,27 (q) 1H; 5,05 (s) 2H; 7,20–7,58 (m) 12H.

#### Beispiel 31

**[0174]** 7,34 g (0,0386 mol) (R)-2,4-Dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin und 9,73 g (0,0458 mol) 4-Benzyloxybenzaldehyd wurden in einem Lösemittelgemisch von 50 ml tert.-Butylmethylether und 20 ml Methanol gemischt und bei Raumtemperatur 9 h lang gerührt. Nach Feststellen des Verschwindens des Amins wurden 1,75 g (0,0463 mol) Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde 5 h lang bei dieser Temperatur gerührt.

**[0175]** Nach der Reaktion wurden 13 ml 36%ige Salzsäure und 30 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben. Ausgefallene Kristalle wurden durch Filtration gewonnen und mit 25 ml tert.-Butylmethyle-

ther gewaschen. Dann wurden die Kristalle mit einer alkalischen Lösung, die 2,93 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser enthielt, gemischt und mit 900 ml tert.-Butylmethylether unter alkalischen Bedingungen extrahiert. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 12,53 g (0,0324 mol) gereinigtes (R)-N-(4-Benzyloxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden.

(Ausbeute: 84,0%; Reinheit: 99,4%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )

1,30 (d) 3H; 1,63 (s) 1H; 3,52 (s) 2H; 4,27 (q) 1H; 5,04 (s) 2H; 6,88–7,58 (m) 12H.

#### Beispiel 32

**[0176]** 7,24 g (0,0381 mol) (R)-2,4-Dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin und 9,06 g (0,0457 mol) 3-Phenoxybenzaldehyd wurden in 100 ml Ethanol gemischt und bei Raumtemperatur 6 h lang gerührt. Nach Feststellen des Verschwindens des Amins wurden 1,75 g (0,0463 mol) Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde 3 h lang bei dieser Temperatur gerührt.

**[0177]** Nach der Reaktion wurden 10 ml 36%ige Salzsäure und 10 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden 100 ml tert.-Butylmethylether und 100 ml Wasser gegeben und gerührt. Die Lösung wurde zur Ausfällung stehengelassen. Ausgefallene Kristalle wurden mit 100 ml tert.-Butylmethylether gewaschen und dann mit einer alkalischen Lösung, die 6,98 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser enthielt, gemischt und alkalisch gemacht und mit 150 ml Chloroform unter alkalischen Bedingungen extrahiert. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 13,5 g (0,0361 mol) gereinigtes (R)-N-(3-Phenoxybenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden. (Ausbeute: 94,8 Reinheit: 94,1%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )

1,29 (d) 3H; 1,58 (s) 1H; 3,57 (d) 2H; 4,25 (q) 1H; 6,95–7,56 (m) 12H.

#### Beispiel 33

**[0178]** 7,06 g (37,1 mol) (R)-2,4-Dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin und 8,13 g (44,6 mmol) 4-Phenylbenzaldehyd wurden in 50 ml tert.-Butylmethylether gemischt und bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Nach Feststellen des Verschwindens des Amins wurden 30 ml Methanol zugegeben und 2,06 g (68,7 mmol) Natriumborhydrid schrittweise bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt.

**[0179]** Nach der Reaktion wurden 13 ml 36%ige Salzsäure und 10 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben und es wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei Kristalle erhalten wurden. Zu den

erhaltenen Kristallen wurden 25 ml tert.-Butylmethylether gegeben, es wurde gerührt und die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Die Kristalle wurden mit 50 ml tert.-Butylmethylether gewaschen und dann mit einer alkalischen Lösung, die 2,87 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser enthielt, gemischt und mit 800 ml tert.-Butylmethylether unter alkalischen Bedingungen extrahiert. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 9,65 g (27,1 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyl)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden. (Ausbeute: 72,9%, Reinheit: 99,1%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,34 (d) 3H; 1,60 (s) 1H; 3,64 (s) 2H; 4,32 (q) 1H; 7,25–7,62 (m) 12H.

#### Beispiel 34

**[0180]** 0,12 g (0,97 mmol) (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin und 0,24 g (1,19 mmol) 3-Benzyloxybenzaldehyd werden in 4 ml tert.-Butylmethylether gemischt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 0,35 g (1,12 mmol) (S)-N-(3-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten werden. (Ausbeute: 115%, Reinheit: 85%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,58 (d) 3H; 4,54 (q) 1H; 5,10 (s) 2H; 7,04–7,50 (m) 14H; 8,33 (s) 1H.

#### Beispiel 35

**[0181]** 0,11 g (0,93 mmol) (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin und 0,26 g (1,23 mmol) 4-Benzyloxybenzaldehyd werden in 4 ml tert.-Butylmethylether gemischt und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft, wobei ein Rückstand erhalten wird, der dann mit 5 ml n-Hexan gewaschen, filtriert und getrocknet wird, wobei 0,24 g (0,77 mmol) (S)-N-(4-Benzyloxybenzyliden)- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten werden. (Ausbeute: 83%, Reinheit: 90%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,57 (d) 3H; 4,50 (q) 1H; 5,08 (s) 2H; 6,97–7,84 (m) 14H; 8,29 (s) 1H.

#### Beispiel 36

**[0182]** (R)-2,4-Dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin wurde anstelle von (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin in Beispiel 34 verwendet und es wurden ähnliche Operationen durchgeführt, wobei 0,43 g (1,11 mmol) (R)-N-(3-Benzyloxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden. (Ausbeute: 109%, Reinheit: 90%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,51 (d) 3H; 4,92 (q) 1H; 5,10 (s) 2H; 7,02–7,74 (m) 12H; 8,35 (s) 1H.

#### Beispiel 37

**[0183]** 4-Benzyloxybenzaldehyd wurde anstelle von 3-Benzyloxybenzaldehyd in Beispiel 36 verwendet und es wurden ähnliche Operationen durchgeführt, wobei 0,47 g (1,23 mmol) (R)-N-(4-Benzyloxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden. (Ausbeute: 100%, Reinheit: 98%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,49 (d) 3H; 4,88 (q) 1H; 5,09 (s) 2H; 6,98–7,74 (m) 12H; 8,31 (s) 1H.

#### Beispiel 38

**[0184]** 4-Phenylbenzaldehyd wurde anstelle von 3-Benzyloxybenzaldehyd in Beispiel 36 verwendet und es wurden ähnliche Operationen durchgeführt, wobei 0,391 g (1,10 mmol) (R)-N-(4-Phenylbenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden. (Ausbeute: 113%, Reinheit: 89%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,53 (d) 3H; 4,95 (q) 1H; 7,23–7,86 (m) 12H; 8,42 (s) 1H.

#### Beispiel 39

**[0185]** 3-Phenoxybenzaldehyd wurde anstelle von 3-Benzyloxybenzaldehyd in Beispiel 36 verwendet und es wurden ähnliche Operationen durchgeführt, wobei 0,420 g (1,13 mmol) (R)-N-(3-Phenoxybenzyliden)-2,4-dichlor- $\alpha$ -methylbenzylamin erhalten wurden. (Ausbeute: 116%, Reinheit: 86%).

NMR-Spektrumdaten ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ )  
1,50 (d) 3H; 4,92 (q) 1H; 7,00–7,71 (m) 12H; 8,34 (s) 1H.

#### Vergleichsbeispiel 1

**[0186]** In 2,37 g Methanol wurden 153 mg (0,96 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei 45°C gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 200 mg (0,51 mmol) (–)-Brucinin in 2,37 g Methanol hergestellt wurde und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0187]** Die Lösung wurde nach dem Mischen 2 Tage lang bei Raumtemperatur zur Ausfällung von Kristallen stehengelassen.

**[0188]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 3,17 g Methanol gewaschen und dann getrocknet, wobei 115 mg des (–)-Brucinsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 42% ee erhalten wurden.

#### Vergleichsbeispiel 2

**[0189]** In 1,48 g tert.-Butylmethylether wurden 310

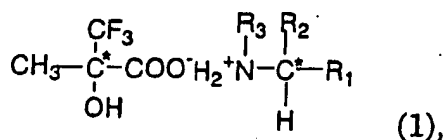
mg (1,96 mmol) racemische 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei dieser Temperatur eine Lösung gegeben, die zuvor durch Lösen von 235 mg (1,94 mmol) (S)- $\alpha$ -Methylbenzylamin in 1,48 g tert.-Butylmethylether hergestellt wurde, und dann wurde zum Vermischen gerührt.

**[0190]** Die Lösung wurde danach 3 Tage bei 5°C stehengelassen und sie ergab keine Ausfällung von Kristallen. Das Lösemittel wurde durch Blasen von Stickstoff auf die Oberfläche der Lösung bei Raumtemperatur zur Konzentration der Lösung derart entfernt, dass Kristalle ausfielen.

**[0191]** Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration gewonnen, mit 1,48 g tert.-Butylmethylether gewaschen und dann getrocknet, wobei 253 mg des (S)- $\alpha$ -Methylbenzylaminsalzes von (S)-3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure mit einer optischen Reinheit von 5% ee erhalten wurden.

### Patentansprüche

1. Diastereomersalz der Formel (1):



worin jedes durch das Symbol \* bezeichnete asymmetrische Kohlenstoffatom unabhängig voneinander in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,  $\text{R}_1$  für eine optional substituierte Arylgruppe steht,  $\text{R}_2$  für eine Niederalkylgruppe oder eine optional substituierte Aralkylgruppe steht und  $\text{R}_3$  für eine Cyclohexylgruppe oder eine optional substituierte Aralkylgruppe steht.

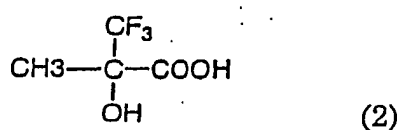
2. Diastereomersalz der Formel (1) nach Anspruch 1, worin

$\text{R}_1$  für eine Phenyl- oder Naphthylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist,

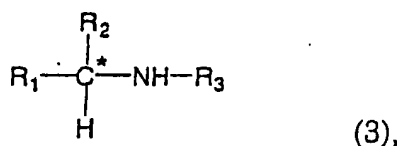
$\text{R}_2$  für eine C1-C4-Alkylgruppe oder eine C7-C12-Aralkylgruppe, deren Arylgruppe mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe, einem Halogenatom, einer C6-C10-Arylgruppe, C6-C10-Aryloxygruppe, C7-C12-Aralkylgruppe und C7-C12-Aralkyloxygruppe ausgewählt ist, wobei die letzten vier von diesen an jedem aromatischen Ring mit mindestens einer Gruppe substituiert sein können, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, einer C1-C4-Alkoxygruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist, und wobei die Alkylgruppe mit einer Hydroxylgruppe substituiert sein kann, steht und  $\text{R}_3$  für eine Cyclohexylgruppe oder eine C7-C12-Aral-

kylgruppe, wobei die Arylgruppe mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe, einem Halogenatom, einer C6-C10-Arylgruppe, C6-C10-Aryloxygruppe, C7-C12-Aralkylgruppe und C7-C12-Aralkyloxygruppe ausgewählt ist, wobei die letzten vier von diesen an jedem aromatischen Ring mit mindestens einer Gruppe substituiert sein können, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, einer C1-C4-Alkoxygruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist, und wobei die Alkylgruppe mit einer Hydroxylgruppe substituiert sein kann, steht.

3. Verfahren zur Herstellung eines Diastereomersalzes der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1, wobei das Verfahren das In-Kontakt-Bringen von racemischer 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure der Formel (2):

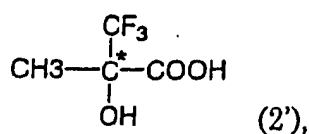


mit einem optisch aktiven Amin der Formel (3):



worin das Symbol \*,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  jeweils wie oben definiert sind, unter Bildung eines Diastereomersalzes und das Abtrennen des Diastereomersalzes der Formel (1) umfasst.

4. Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven 3,3,3-Trifluor-2-hydroxy-2-methylpropionsäure der Formel (2'):



worin ein durch das Symbol \* bezeichnetes asymmetrisches Kohlenstoffatom in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt, wobei das Verfahren das Behandeln des Salzes der Formel (1) gemäß der Definition in Anspruch 1 mit einer Säure oder einer Base und einer Säure umfasst.

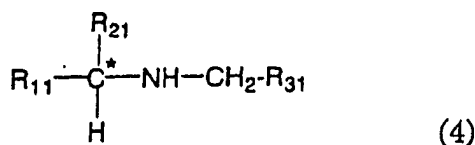
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, wobei  $\text{R}_1$  eine Phenylgruppe ist,  $\text{R}_2$  eine 4-Methylbenzylgruppe ist und  $\text{R}_3$  eine Benzylgruppe ist.

6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, wobei  $\text{R}_1$  eine 2,4-Dichlorphenylgruppe ist,  $\text{R}_2$  eine Methylgruppe ist und  $\text{R}_3$  eine 3-Benzoyloxybenzylgruppe ist.

7. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, wobei  $\text{R}_1$

eine 2,4-Dichlorphenylgruppe ist,  $R_2$  eine Methylgruppe ist und  $R_3$  eine 4-Phenylbenzylgruppe ist.

8. Optische aktive Aminverbindung der Formel (4):



worin ein durch das Symbol \* bezeichnetes asymmetrisches Kohlenstoffatom in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,

$R_{11}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist,

$R_{21}$  für eine C1-C4-Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, steht und

$R_{31}$  für eine 3-Benzyloxyphenylgruppe oder eine 4-Benzyloxyphenylgruppe steht, oder ein Salz derselben.

9. Optisch aktive Aminverbindung der Formel (4) nach Anspruch 8, worin

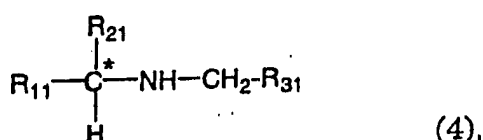
$R_{11}$  für eine Phenyl- oder Naphthylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist,

$R_{21}$  für eine C1-C4-Alkylgruppe oder eine C7-C12-Aralkylgruppe, deren Arylgruppe mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe, einem Halogenatom, einer C6-C10-Arylgruppe, C6-C10-Aryloxygruppe, C7-C12-Aralkylgruppe und C7-C12-Aralkyloxygruppe ausgewählt ist, wobei die letzten vier von diesen an jedem aromatischen Ring mit mindestens einer Gruppe substituiert sein können, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, einer C1-C4-Alkoxygruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist, und wobei die Alkylgruppe mit einer Hydroxylgruppe substituiert sein kann, steht.

10. Optisch aktive Aminverbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 9, worin  $R_{11}$  eine Phenylgruppe ist und  $R_{21}$  eine Methylgruppe ist.

11. Optisch aktive Aminverbindung oder ein Salz derselben nach Anspruch 9, worin  $R_{11}$  eine 2,4-Dichlorphenylgruppe ist und  $R_{21}$  eine Methylgruppe ist.

12. Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (4):



worin ein durch das Symbol \* bezeichnetes asymmetrisches Kohlenstoffatom in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,

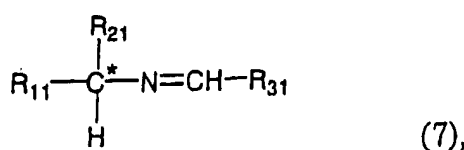
$R_{11}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist,

$R_{21}$  für eine C1-C4-Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, steht und

$R_{31}$  für eine 3-Benzyloxyphenylgruppe oder 4-Benzyloxyphenylgruppe steht,

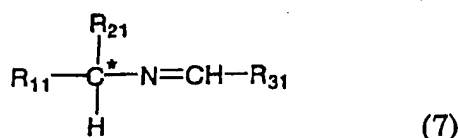
oder eines Salzes derselben,

wobei das Verfahren das Durchführen einer Reduktionsreaktion an einer Iminverbindung der Formel (7):



worin das Symbol \*,  $R_{11}$ ,  $R_{21}$  und  $R_{31}$  jeweils die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umfasst.

13. Iminverbindung der Formel (7):



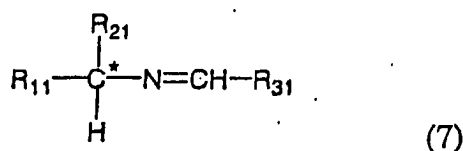
worin ein durch das Symbol \* bezeichnetes asymmetrisches Kohlenstoffatom in S-Konfiguration oder R-Konfiguration vorliegt,

$R_{11}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Nitrogruppe und einem Halogenatom ausgewählt ist,

$R_{21}$  für eine C1-C4-Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, steht und

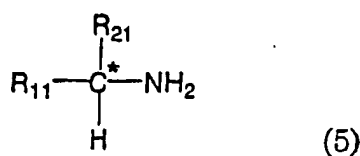
$R_{31}$  für eine 3-Benzyloxyphenylgruppe oder 4-Benzyloxyphenylgruppe steht.

14. Verfahren zur Herstellung einer Iminverbindung der Formel (7):



worin das Symbol \*,  $R_{11}$ ,  $R_{21}$  und  $R_{31}$  jeweils die in Anspruch 13 angegebene Bedeutung aufweisen,

wobei das Verfahren die Umsetzung eines optisch aktivenamins der Formel (5):



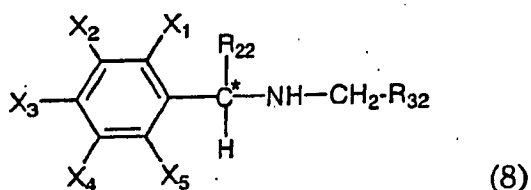


worin das Symbol \* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bezeichnet, und  $R_{11}$  und  $R_{21}$  jeweils die in Zusammenhang mit der Iminverbindung der Formel (7) angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Benzyloxybenzaldehyd der Formel (6):



worin  $R_{31}$  die in Zusammenhang mit der Iminverbindung der Formel (7) angegebene Bedeutung aufweist, umfasst.

15. Optisch aktive Aminverbindung der Formel (8):



worin  $X_1$  für ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe steht,  $X_2$  bis  $X_5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Niederalkylgruppe stehen,  $R_{22}$  für eine Niederalkylgruppe steht und  $R_{32}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert ist, die aus einer Niederalkylgruppe, Niederalkoxygruppe, Arylgruppe und Aryloxygruppe ausgewählt ist, oder ein Salz derselben.

16. Optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) nach Anspruch 15, wobei die Niederalkylgruppe in  $X_1$  bis  $X_5$  und  $R_{22}$  eine C1-C4-Alkylgruppe bedeutet, und  $R_{32}$  für eine Phenyl- oder Naphthylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert ist, die aus einer C1-C4-Alkylgruppe, C1-C4-Alkoxygruppe, Phenylgruppe, Naphthylgruppe, Phenoxygruppe und Naphthoxygruppe ausgewählt ist.

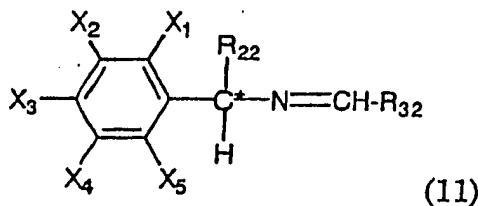
17. Optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) nach Anspruch 15, worin  $X_1$  und  $X_3$  jeweils für ein Halogenatom stehen und  $X_2$ ,  $X_4$  und  $X_5$  Wasserstoffatome sind.

18. Optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) nach Anspruch 17, wobei das Halogenatom ein Chloratom ist.

19. Optisch aktive Aminverbindung der Formel (8) nach Anspruch 16, 17 oder 18, worin  $R_{32}$  eine 3-Phenoxyphenylgruppe oder eine 4-Phenylphenylgruppe ist.

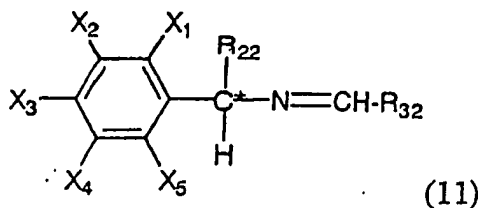
20. Verfahren zur Herstellung einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (8) gemäß der Definition in Anspruch 15, wobei das Verfahren das

Durchführen einer Reduktionsreaktion an einer Iminverbindung der Formel (11):



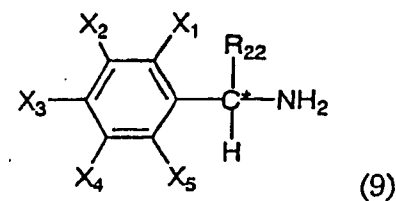
worin  $X_1$  bis  $X_5$ ,  $R_{22}$  und  $R_{32}$  wie oben definiert sind, umfasst.

21. Iminverbindung der Formel (11):



worin  $X_1$  für ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe steht,  $X_2$  bis  $X_5$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Niederalkylgruppe stehen,  $R_{22}$  für eine Niederalkylgruppe steht und  $R_{32}$  für eine Arylgruppe steht, die mit mindestens einer Gruppe substituiert ist, die aus einer Arylgruppe und einer Aryloxygruppe ausgewählt ist.

22. Verfahren zur Herstellung einer Iminverbindung der Formel (11) gemäß der Definition in Anspruch 21, wobei das Verfahren die Umsetzung einer optisch aktiven Aminverbindung der Formel (9):



worin  $X_1$  bis  $X_5$  und  $R_{22}$  die in Zusammenhang mit der Iminverbindung der Formel (11) angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Aldehyd der Formel (10):



worin  $R_{32}$  die in Zusammenhang mit der Iminverbindung der Formel (11) angegebene Bedeutung aufweist, umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen