

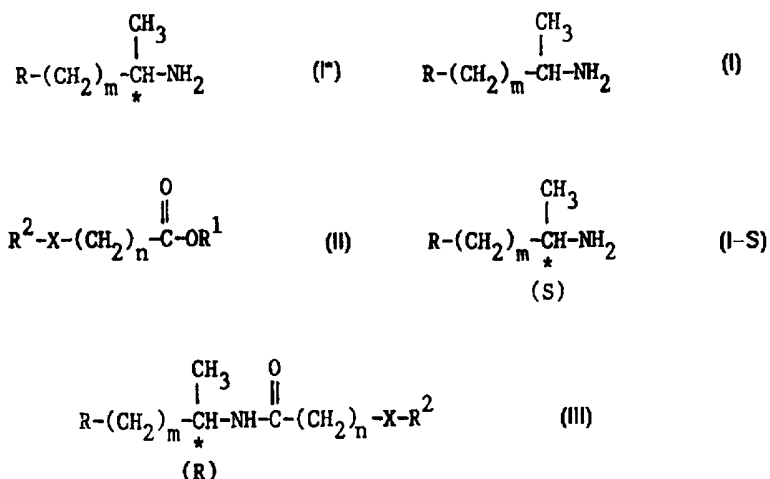


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12P 41/00, C07C 235/06</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/20946</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Juni 1997 (12.06.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05188</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 25. November 1996 (25.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 466.9 6. December 1995 (06.12.95) DE 196 37 336.0 13. September 1996 (13.09.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STELZER, Uwe [DE/DE]; Adolf-Kolping-Strasse 22A, D-51399 Burscheid (DE). DREISBACH, Claus [DE/DE]; Silesiusstrasse 74, D-51065 Köln (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE AMINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN AMINEN



(57) Abstract

The invention relates to a process for the preparation of optically active amines of the formula (I*), in which R and m have the meanings given in the description. In the present process the preparation of said amines is such that (a) in a first stage, racemic amines of the formula (I) are reacted, in the presence of lipases from *Candida antarctica* and optionally in the presence of a diluent, with esters of the formula (II), in which R¹, R², X and n have the meanings given in the description; (b) in a second stage the resulting mixture of (S)-amine of the formula (I-S) and acylated (R)-amine of the formula (III) is separated.

(57) Zusammenfassung

Nach dem vorliegenden Verfahren lassen sich optisch aktive Amine der Formel (I*), in welcher R und m die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, herstellen, indem man a) in einer ersten Stufe racemische Amine der Formel (I) mit Estern der Formel (II), in welcher R¹, R², X und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart von Lipase aus *Candida antarctica* sowie gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt, b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Gemisch aus (S)-Amin der Formel (I-S) und acyliertem (R)-Amin der Formel (III) trennt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminen

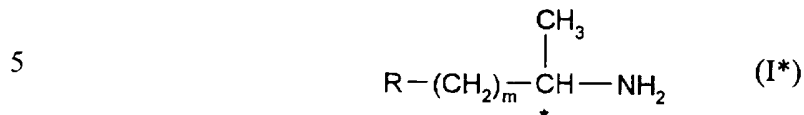
5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von bekannten, optisch aktiven Aminen, die als Zwischenprodukte zur Herstellung von Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln verwendet werden können. Die Erfindung betrifft außerdem neue optisch aktive acylierte Amine.

10 Aus der DE-A 4 332 738 ist bereits bekannt, daß sich optisch aktive, primäre und sekundäre Amine herstellen lassen, indem man zunächst racemisches Amin in Gegenwart einer Hydrolase mit einem Ester, der im Säureteil in Nachbarschaft des Carbonylkohlenstoffatoms ein elektronenreiches Heteroatom aufweist, enantio-
15 selektiv acyliert, dann das entstehende Gemisch aus optisch aktivem (S)-Amin und optisch aktivem acylierten (R)-Amin (= Amid) trennt, dadurch das (S)-Amin erhält und gegebenenfalls aus dem acylierten (R)-Amin durch Amid-Spaltung das andere Enantiomere gewinnt. Als Hydrolasen kommen dabei Lipasen aus *Pseudomonas*, z.B. Amano P, oder aus *Pseudomonas spec.* DSM 8246 in Frage. Der optische Reinheitsgrad der anfallenden Enantiomeren ist sehr hoch. Nachteilig an diesem
20 Verfahren ist aber, daß bei der enzymatischen Acylierung recht lange Reaktionszeiten erforderlich sind und in stark verdünnter Lösung gearbeitet wird. Das verbleibende (S)-Enantiomer wird erst nach relativ langen Reaktionszeiten in ausreichend hoher optischer Ausbeute erhalten. Die erzielbaren Raum-Zeit-Ausbeuten lassen daher für praktische Zwecke zu wünschen übrig. Ungünstig ist auch, daß in Bezug auf das Substrat verhältnismäßig hohe Mengen an Enzym
25 erforderlich sind. Im übrigen weist das Enzym eine sehr hohe Aktivität auf, so daß ein erheblicher Aufwand für die Reinigung, die Konzentrierung und die Aufarbeitung notwendig ist.

Weiterhin geht aus *Chimica* 48, 570 (1994) hervor, daß racemische Amine mit
30 Essigsäureethylester in Gegenwart von Lipase aus *Candida antarctica* enantio- selektiv zu Gemischen aus (S)-Amin und acetyliertem (R)-Amin (= Amid) reagieren, aus denen (S)-Amin und acetyliertes (R)-Amin isoliert werden können, wobei das acetylierte (R)-Amin durch anschließende Amid-Spaltung freigesetzt werden kann. Ungünstig an dieser Methode ist, daß wiederum recht lange Reaktionszeiten benötigt werden und außerdem die Ausbeuten nicht immer

befriedigend sind. Weiterhin ist auch hierbei das Verhältnis von Enzym zu Substrat so unvorteilhaft, daß eine wirtschaftliche Nutzung des Verfahrens kaum möglich ist.

Es wurde nun gefunden, daß man optisch aktive Amine der Formel



in welcher

R für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituiertes Aryl steht, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der Arylgruppe keine Substituenten tragen,

10

oder

für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituiertes, gegebenenfalls benzanelliertes Heteroaryl steht, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der Heteroarylgruppe keine Substituenten tragen,

15

oder

für Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen oder Alkoxyalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil steht,

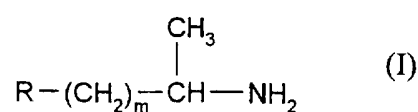
20

und

m für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

erhält, indem man

a) in einer ersten Stufe racemische Amine der Formel

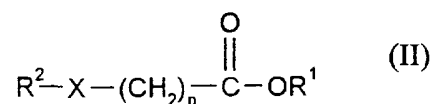


25

in welcher

R und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Estern der Formel



in welcher

5 R^1 für Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen steht,

10 R^2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Halogen, Amino, Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl und/oder Phenoxy substituiertes Phenyl steht,

X für Sauerstoff, Schwefel oder eine $-NR^3$ -Gruppe steht, worin

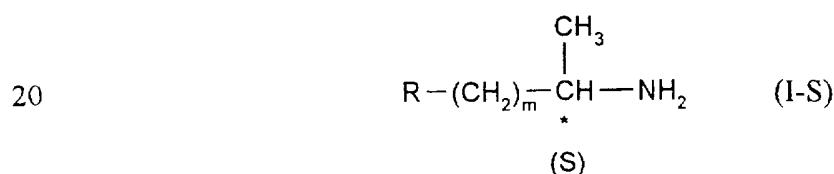
R^3 für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

15 und

n für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

in Gegenwart von Lipase aus *Candida antarctica* sowie gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

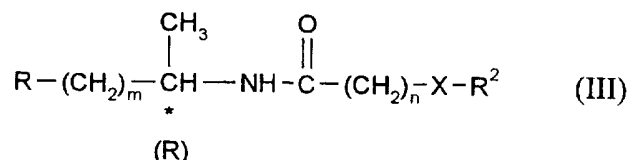
b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Gemisch aus (S)-Amin der Formel



in welcher

R und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und acyliertem (R)-Amin der Formel



5

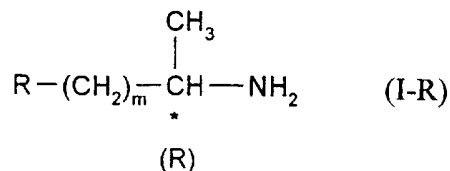
in welcher

R, R², X, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

trennt und

- c) gegebenenfalls in einer dritten Stufe aus acyliertem (R)-Amin der Formel (III) durch Behandlung mit Säure oder Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (R)-Amin der Formel

10



in welcher

R und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

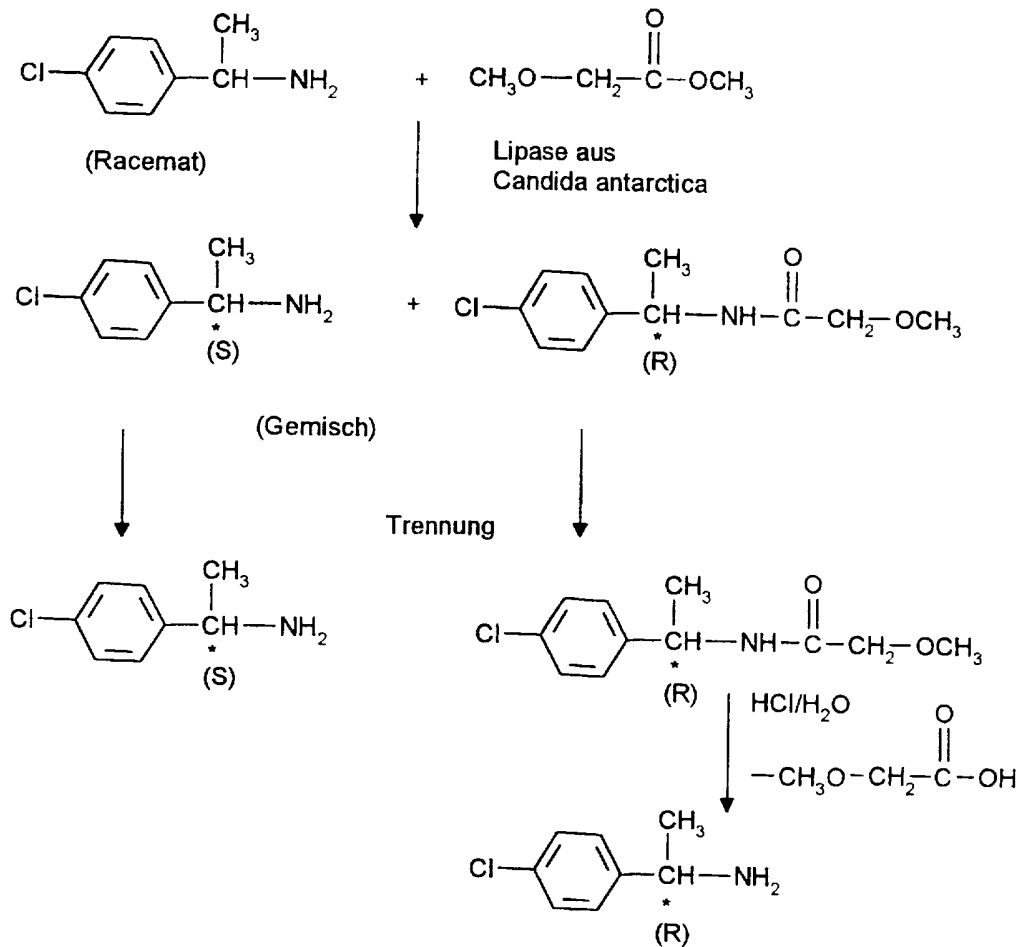
freisetzt.

- 15 Unter (R)-Aminen sind diejenigen optisch aktiven Verbindungen der Formel (I) zu verstehen, die am asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatom die (R)-Konfiguration aufweisen. Entsprechend sind unter (S)-Aminen diejenigen optisch aktiven Verbindungen der Formel (I) zu verstehen, die am Chiralitätszentrum die (S)-Konfiguration aufweisen. In den Formeln ist das asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatom jeweils durch (*) gekennzeichnet.
- 20

Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, daß sich optisch aktive Amine der Formel (I*) nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in hoher Ausbeute und sehr guter optischer Reinheit herstellen lassen. Aufgrund des bekannten Standes der Technik konnte nämlich nicht damit gerechnet werden, daß die spezielle
5 Verwendung von Lipase aus *Candida antarctica* eine höhere Enantioselektivität und eine schnellere Reaktion bei der Umsetzung zwischen Amin und Ester bewirkt als die in entsprechenden Verfahren bisher verwendeten Enzymsysteme.

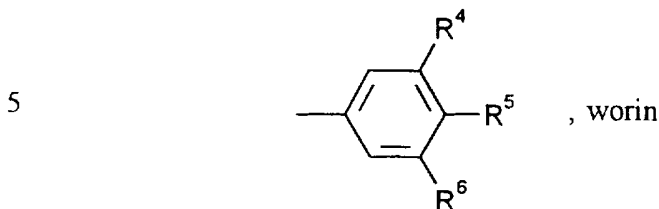
Das erfindungsgemäße Verfahren weist eine Reihe von Vorteilen auf. So ermöglicht es die Herstellung einer Vielzahl von optisch aktiven Aminen in hoher
10 Ausbeute und hervorragender optischer Reinheit. Günstig ist auch, daß bei relativ hoher Substrat-Konzentration gearbeitet werden kann und die Reaktionszeiten kurz sind. Dadurch lassen sich Raum-Zeit-Ausbeuten erzielen, die auch für praktische Zwecke befriedigend sind. Von Vorteil ist auch, daß der benötigte Biokatalysator
15 in größerer Menge zur Verfügung steht und auch bei erhöhter Temperatur stabil ist. Dabei wird der Biokatalysator bezüglich der Enzym-Menge im Verhältnis zum Substrat in relativ geringer Menge und niedriger Enzymaktivität eingesetzt. Schließlich bereitet auch die Durchführung der Umsetzung und die Isolierung der gewünschten Substanzen, und zwar sowohl der (S)- als auch der (R)-Amine, keinerlei Schwierigkeiten.

20 Setzt man racemisches 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin in Gegenwart von Lipase aus *Candida antarctica* mit Methoxyessigsäuremethylester um, trennt die entstehenden Komponenten und behandelt das (R)-Enantiomere des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-ethylamids mit Salzsäure, so kann der Verlauf des erfindungsgemäßen Verfahrens durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Ausgangsstoffe benötigten racemischen Amine sind durch die Formel (I) allgemein definiert.

R steht vorzugsweise für gegebenenfalls substituiertes Phenyl der Formel



R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Cyano, Dialkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, Nitro, Phenyl, Phenoxy oder Benzyl stehen,

oder

5 R für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Naphthyl, wobei aber die ortho-Positionen zu dem Kohlenstoffatom, über das der Naphthyl-Rest gebunden ist, unsubstituiert sind,

10

oder

15 R für gegebenenfalls benzanelliertes Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1 bis 3 Heteroatomen, wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, im Heterocyclus, wobei diese Reste einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituiert sein können durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der Heteroarylgruppe keine Substituenten tragen,

20

oder

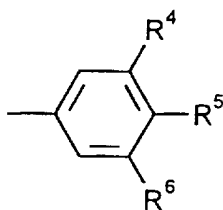
25 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratomen oder für Alkoxyalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil.

25

m steht auch vorzugsweise für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3.

Besonders bevorzugt sind Amine der Formel (I), in denen

R für gegebenenfalls substituiertes Phenyl der Formel



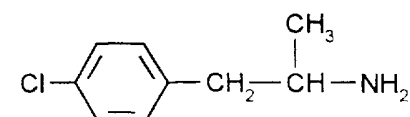
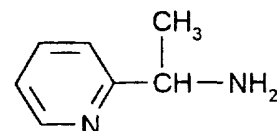
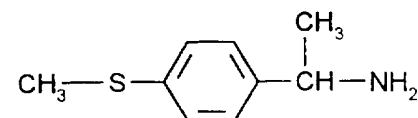
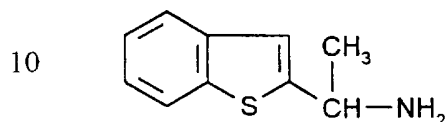
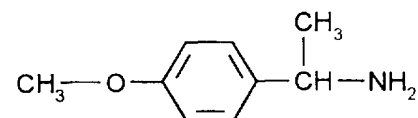
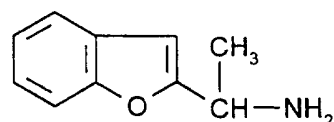
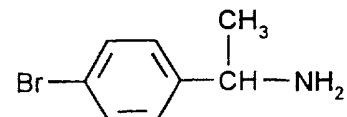
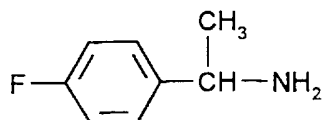
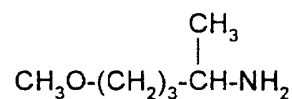
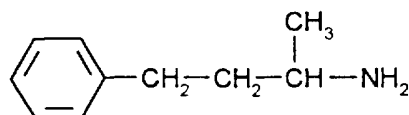
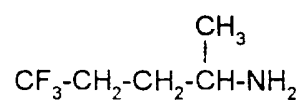
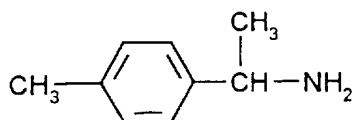
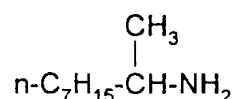
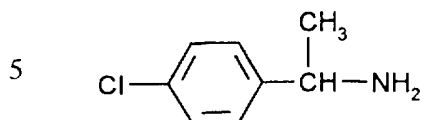
steht, worin

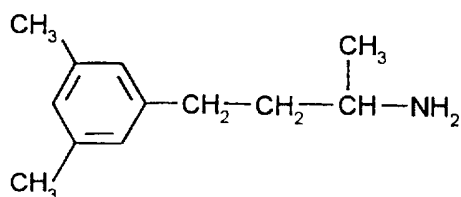
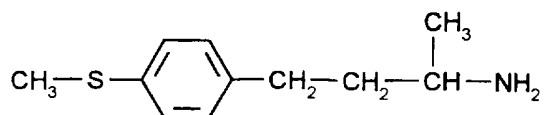
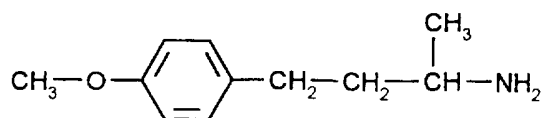
- 5 R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methylthio, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluorchlormethoxy, Difluormethoxy, Cyano, Dimethylamino, Diethylamino, Nitro, Phenyl, Phenoxy oder Benzyl stehen,
- oder
- 10 R für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethoxy, Difluorchlormethoxy und/oder Difluormethoxy substituiertes Naphthyl steht, wobei aber die ortho-Positionen zu dem Kohlenstoffatom, über das der Naphthyl-Rest gebunden ist, nicht
- 15 substituiert sind,
- oder
- 20 R für gegebenenfalls benzanelliertes Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrimidin steht, wobei diese Reste einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituiert sein können durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, Trifluormethyl und/oder Trifluorethyl, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der Heteroarylgruppe keine Substituenten tragen,
- oder
- 25 R für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Fluor- und/oder Chloratomen oder für Alkoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil steht

und

m für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht.

Als Beispiele für Amine der Formel (I) seien die Verbindungen der folgenden Formeln genannt:





Die racemischen Amine der Formel (I) sind bekannt oder lassen sich nach
5 bekannten Methoden herstellen.

Die bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens als
Reaktionskomponenten benötigten Ester sind durch die Formel (II) allgemein
definiert.

10 R^1 steht bevorzugt für geradkettiges Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
für geradkettiges Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3
Fluor- und/oder Chloratomen.

15 R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, geradkettiges Alkyl mit 1 bis 8 Kohlen-
stoffatomen, geradkettiges Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
1 bis 3 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, oder für gegebenenfalls ein-
fach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom,
Amino, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Phenyl und/oder
Phenoxy substituiertes Phenyl.

X steht bevorzugt für Sauerstoff oder Schwefel.

n steht bevorzugt für die Zahlen 0, 1 oder 2.

20 Besonders bevorzugt sind Ester der Formel (II) in denen

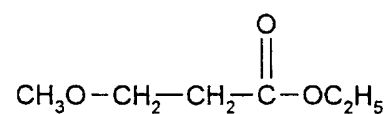
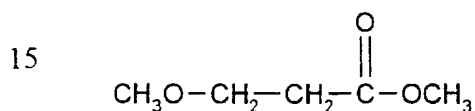
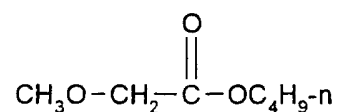
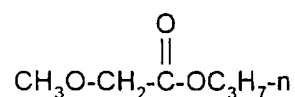
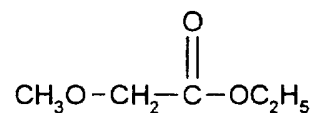
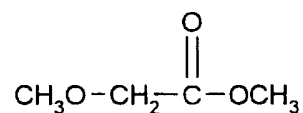
R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 2-Fluorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl steht,

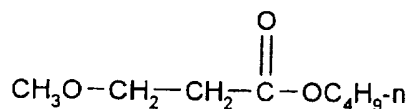
R² für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Chlormethyl, Trifluormethyl, 2-Chlorethyl oder für gegebenenfalls einfach oder zweifach durch
5 Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Phenyl und/oder Phenoxy substituiertes Phenyl steht,

X für Sauerstoff oder Schwefel steht und

n für die Zahlen 1 oder 2 steht.

10 Als Beispiele für Ester der Formel (II) seien die Verbindungen der folgenden Formeln genannt.





Die Ester der Formel (II) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen.

5 Als Biokatalysator dient bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens Lipase aus *Candida antarctica*. Bevorzugt verwendbar ist das unter der Bezeichnung Novozym 435® kommerziell erhältliche Produkt.

10 Die Lipase kann entweder nativ oder in modifizierter Form, z.B. mikroverkapselt oder an anorganische oder organische Trägermaterialien gebunden, eingesetzt werden. Als Trägermaterialien kommen dabei z.B. Celite, Lewatit, Zeolithe, Polysaccharide, Polyamide und Polystyrolharze in Frage.

15 Als Verdünnungsmittel kommen bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens alle für derartige Umsetzungen üblichen organischen Solventien in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind Ether, wie Methyl-tert.-butyl-ether oder tert.-Amyl-methyl-ether, ferner aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Cyclohexan oder Toluol, außerdem Nitrile, wie Acetonitril oder Butyronitril, weiterhin Alkohole, wie tert.-Butanol oder 3-Methyl-3-pentanol, und schließlich auch die zur Acylierung eingesetzten Ester.

20 Die Temperaturen können bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens innerhalb eines bestimmten Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 60°C.

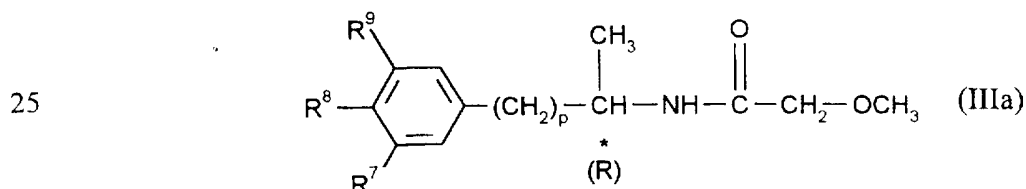
Bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens arbeitet man im allgemeinen unter Atmosphärendruck, gegebenenfalls unter Inertgas, wie Stickstoff oder Argon.

25 Bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol an racemischem Amin der Formel (I) im allgemeinen 0,6 bis 10 Mol, vorzugsweise 1 bis 3 Mol an Ester der Formel (II) ein. Die Menge an Lipase kann ebenfalls innerhalb eines bestimmten Bereiches variiert werden. Im

allgemeinen setzt man 1 bis 10 Gew.-% an immobilisierter Lipase, bezogen auf racemisches Amin ein, was einer Aktivität von 10 000 bis 112 000 Units Lipase pro Mol an racemischem Amin entspricht. Im einzelnen verfährt man bei der Durchführung der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens in der Weise, daß man die Komponenten in beliebiger Reihenfolge zusammengibt und das entstehende Gemisch bis zum Erreichen des gewünschten Umsatzes bei der jeweiligen Reaktionstemperatur rührt. Zur Beendigung der Reaktion geht man im allgemeinen so vor, daß man den Biokatalysator durch Filtration abtrennt.

Das in der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens erhaltene Gemisch wird in der zweiten Stufe nach üblichen Methoden aufgearbeitet. Im allgemeinen isoliert man die gewünschten Komponenten durch Destillation, fraktionierte Kristallisation, Säure-Base-Lösungsmittel-Extraktion oder auf anderem Wege. So kann man zum Beispiel in der Weise verfahren, daß man das Reaktionsgemisch einer fraktionierten Destillation unterwirft. Es ist auch möglich, so vorzugehen, daß man das Reaktionsgemisch einengt, den verbleibenden Rückstand in einem mit Wasser nur wenig mischbaren, organischen Solvens aufnimmt, die entstehende Lösung mit Wasser und Mineralsäure behandelt und die Phasen trennt. Durch Einengen der organischen Phase erhält man das acylierte (R)-Amin. Aus der wäßrigen Phase läßt sich das (S)-Amin isolieren, indem man zunächst mit Base behandelt, dann mit einem mit Wasser nur wenig mischbaren organischen Solvens extrahiert, die vereinigten organischen Phasen trocknet und einengt. - Gegebenenfalls kann eine weitere Reinigung der isolierten Produkte, z.B. durch Chromatographie oder Destillation, vorgenommen werden.

Die acylierten (R)-Amine der Formel



in welcher

R⁸ für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy oder Methylthio steht,

R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen und

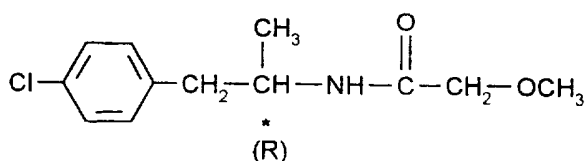
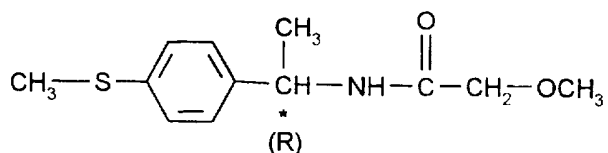
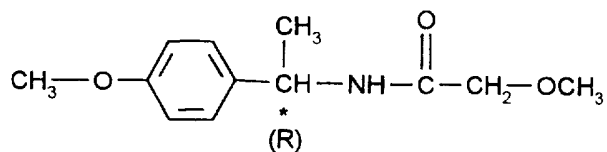
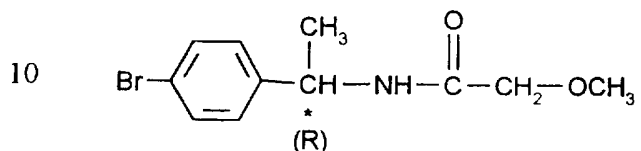
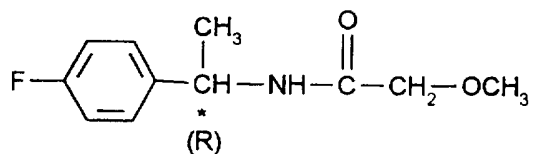
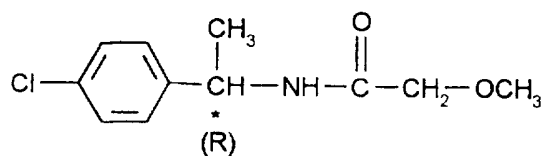
p für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht,

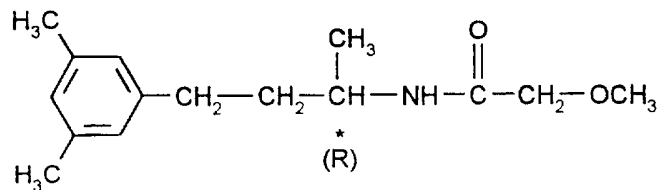
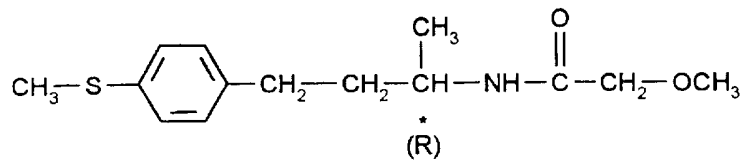
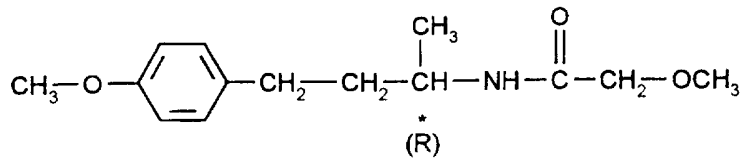
oder

R^8 für Wasserstoff steht,
 R^7 und R^9 für Methyl stehen und
 p für 2 steht,

5 sind neu.

Als Beispiele für acylierte (R)-Amine der Formel (IIIa) seien die Verbindungen der folgenden Formeln genannt:





- 5 Als Säuren kommen bei der Durchführung der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens alle üblichen starken Säuren in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Salzsäure.

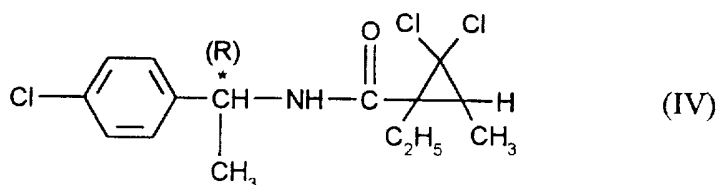
Als Basen kommen bei der Durchführung der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens alle üblichen starken Basen in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid.

- 10 Als Verdünnungsmittel kommen bei der Durchführung der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens alle für derartige Umsetzungen üblichen organischen Solventien sowie Wasser in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind Wasser oder Mischungen aus Wasser und organischen Solventien, wobei Gemische aus Wasser und Toluol beispielhaft genannt seien.
- 15 Die Temperaturen können bei der Durchführung der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise zwischen 30 und 150°C.

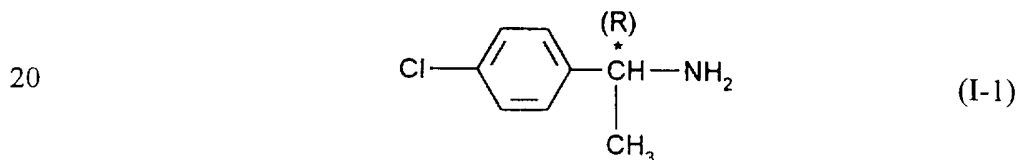
Bei der Durchführung der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens arbeitet man im allgemeinen unter Atmosphärendruck. Es ist aber auch möglich, unter erhöhtem oder vermindertem Druck zu arbeiten.

Bei der Durchführung der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol an acyliertem (R)-Amin der Formel (III) im allgemeinen 1 bis 5 Äquivalente oder auch einen größeren Überschuß an Säure oder Base ein. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im allgemeinen geht man so vor, daß man das Reaktionsgemisch nach beendeter Spaltung und Neutralisation mit einem mit Wasser nur wenig mischbaren, organischen Solvens extrahiert, die vereinigten organischen Phasen trocknet und einengt. Das dabei erhaltene Produkt kann gegebenenfalls nach üblichen Methoden von eventuell noch vorhandenen Verunreinigungen befreit werden.

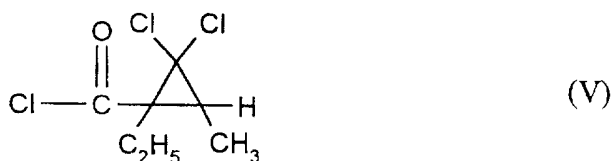
Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Amine der Formel (I*) sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Pharmazeutika oder von Wirkstoffen mit insektiziden, fungiziden oder herbiziden Eigenschaften (vgl. EP-A 0 519 211, EP-A 0 453 137, EP-A 0 283 879, EP-A 0 264 217 und EP-A 0 341 475). So erhält man z.B. die fungizid wirksame Verbindung der Formel



indem man das (R)-1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamin der Formel

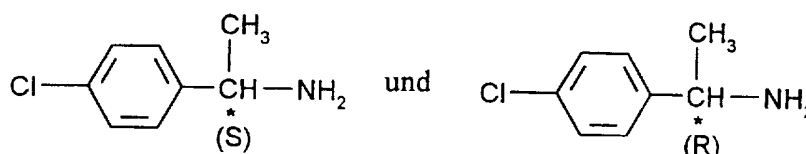


mit 2,2-Dichlor-1-ethyl-3-methyl-1-cyclopropanecarbonsäurechlorid der Formel



in Gegenwart eines Säurebindemittels und in Gegenwart eines inerten organischen Verdünnungsmittels umgesetzt.

Die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1****1. Stufe**

- 5 Eine Lösung von 77,75 g (0,5 Mol) racemischem 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin in 260 g Methoxyessigsäuremethylester wird bei Raumtemperatur unter Rühren mit 3,9 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g), versetzt. Man läßt noch weitere 2,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren, filtriert dann das Enzym ab und wäscht mit 20 g Methoxyessigsäuremethylester nach.

10 2. Stufe

Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt, und der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die entstehende Lösung wird mit 100 ml Eiswasser und 21 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 0,2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden die Phasen getrennt.

- 15 Die organische Phase wird nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält auf diese Weise 61,9 g eines Produktes, das gemäß gaschromatographischer Analyse zu 95 % aus dem (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-ethyl-amids besteht. Der ee-Wert beträgt 97,1 %.

- 20 Danach errechnet sich eine Ausbeute von 51,7 % der Theorie.

- Die nach der obigen Phasentrennung erhaltene wäßrige Phase wird unter Kühlung mit 35 ml konzentrierter wäßriger Natronlauge versetzt und dann dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat unter verminderten Druck eingeeengt. Man erhält
- 25 auf diese Weise 37 g einer farblosen Flüssigkeit, die gemäß gaschromato-

graphischer Analyse zu 98,2 % aus dem (S)-Enantiomeren des 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamins besteht. Der ee-Wert beträgt 91,8 %.

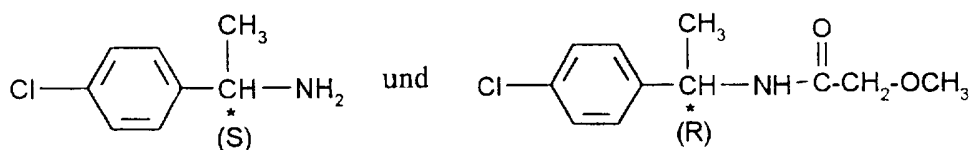
Danach errechnet sich eine Ausbeute von 46,6 % der Theorie.

3. Stufe

- 5 Ein Gemisch aus 52 g (0,224 Mol) des erhaltenen (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-1-(4-chlor-phenyl)-ethylamids, 180 ml Wasser und 67,7 g konzentrierter Salzsäure wird 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zunächst einmal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, dann mit konzentrierter wäßriger Natronlauge
- 10 alkalisch gestellt und anschließend dreimal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und danach unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält auf diese Weise 33,1 g eines Produktes, das gemäß gaschromatographischer Analyse zu
- 15 ee-Wert beträgt 95,1 %.

Es errechnet sich eine Gesamtausbeute von 95 % der Theorie.

Beispiel 2



1. Stufe

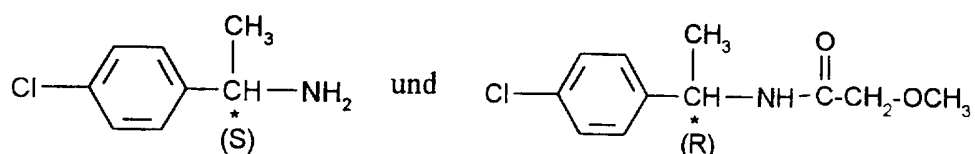
- 20 Eine Lösung von 3,1 g (0,02 Mol) racemischem 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin in 20 ml tert.-Amyl-methyl-ether wird bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander mit 10,4 g (0,1 Mol) Methoxyessigsäure-methylester und 0,6 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt. Man rührt weiter bei 40°C und kontrolliert dabei das Fortschreiten der Reaktion, indem
- 25 man Proben gaschromatographisch untersucht. Nach 1,5 Stunden ist ein Umsatz von 52 % erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird die Reaktion abgebrochen, indem man das Enzym abfiltriert.

2. Stufe

Das nach dem Abfiltrieren des Enzyms verbleibende Filtrat wird einer fraktionierten Destillation unterworfen.

5 Man erhält auf diese Weise 1,3 g einer farblosen Flüssigkeit, die gemäß gaschromatographischer Analyse zu 94 % aus dem (S)-Enantiomeren des 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamins besteht. Der ee-Wert beträgt >98 %. Danach errechnet sich eine Ausbeute von 43 % der Theorie.

10 Außerdem erhält man 2,1 g eines Produktes, das gemäß gaschromatographischer Analyse zu 99 % aus dem (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-ethyl-amids besteht. Der ee-Wert beträgt >98 %. Danach errechnet sich eine Ausbeute von 46,8 % der Theorie.

Beispiel 31. Stufe

15 Eine Lösung von 7,93 g (0,051 Mol) an racemischem 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamin in 40 ml Methyl-tert.-butylether wird bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander mit 13,2 g (0,1 Mol) Methoxyessigsäure-n-propylester und 0,45 g
 20 Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt. Man rührt weiter bei 40°C und kontrolliert das Fortschreiten der Reaktion, indem man Proben gaschromatographisch untersucht. Nach 1,5 Stunden ist ein Umsatz von 52 % erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird die Reaktion abgebrochen, indem man das Enzym abfiltriert.

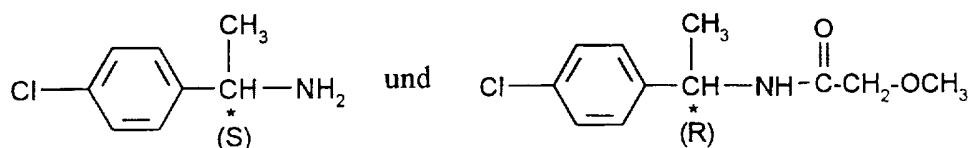
2. Stufe

25 Das nach dem Abfiltrieren des Enzyms verbleibende Filtrat wird einer fraktionierten Destillation unterworfen.

Man erhält auf diese Weise 3,5 g (44,3 % der Theorie an dem (S)-Enantiomeren des 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamins. Der ee-Wert beträgt 96,4 %.

Außerdem erhält man 5,2 g (45,1 % der Theorie) an dem (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-1-(4-chlor-phenyl)-ethylamids. Der ee-Wert beträgt 99 %.

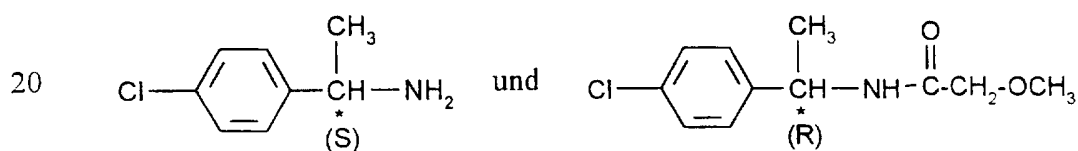
5 Beispiel 4



1. Stufe

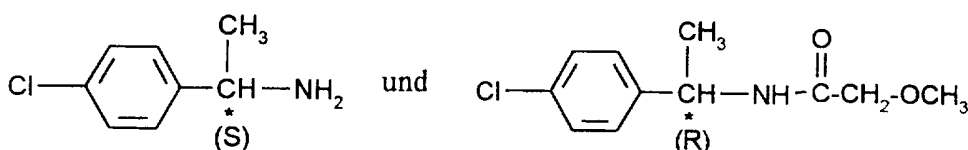
Eine Lösung von 7,8 g (0,05 Mol) an racemischem 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamin in 35 ml Methyl-tert.-butyl-ether wird bei Raumtemperatur unter Rühren
 10 nacheinander mit 8,32 g (0,08 Mol) Methoxyessigsäure-methylester und 0,39 g
 Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g)
 versetzt. Man rührt weiter bei Raumtemperatur und kontrolliert das Fortschreiten
 der Reaktion, indem man Proben gaschromatographisch untersucht. Nach 4,5
 15 Stunden ist ein Umsatz von 55 % erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird die Reaktion
 abgebrochen, indem man das Enzym abfiltriert. In dem verbleibenden Filtrat weist
 das (S)-Enantiomere des 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamins einen ee-Wert von 98,1 %
 auf, während das (R)-Enantiomere des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-
 ethylamids mit einem ee-Wert von 96 % anfällt.

Beispiel 5

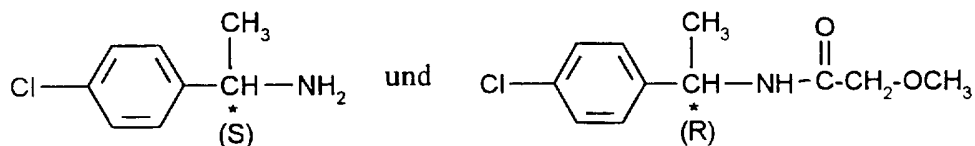


1. Stufe

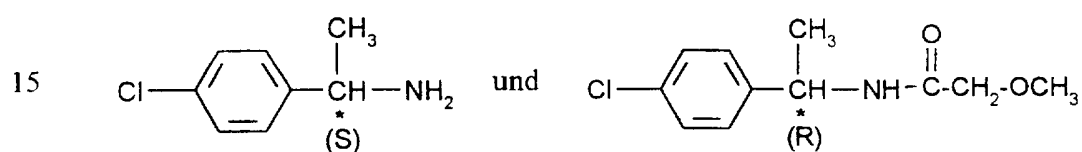
Eine Lösung von 7,8 g (0,05 Mol) an racemischem 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamin in 40 ml Methyl-tert.-butyl-ether wird bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander mit 13,2 g (0,13 Mol) Methoxyessigsäure-methylester und 80 mg
 5 Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt. Man rührt weiter bei 40°C und kontrolliert das Fortschreiten der Reaktion, indem man Proben gaschromatographisch untersucht. Nach 3 Stunden ist ein Umsatz von 43,8 % erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird die Reaktion
 10 abgebrochen, indem man das Enzym abfiltriert. In dem verbleibenden Filtrat weist das (R)-Enantiomere des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-ethylamids einen ee-Wert von 97,7 % auf.

Beispiel 61. Stufe

15 Eine Lösung von 7,8 g (0,05 Mol) an racemischem 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamin in 40 ml Methyl-tert.-butyl-ether wird bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander mit 10,4 g (0,1 Mol) Methoxyessigsäure-methylester und 0,45 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt. Man rührt weiter bei 60°C und kontrolliert das Fortschreiten der
 20 Reaktion, indem man Proben gaschromatographisch untersucht. Nach 3 Stunden ist ein Umsatz von 54 % erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird die Reaktion abgebrochen, indem man das Enzym abfiltriert. In dem verbleibenden Filtrat weist das (S)-Enantiomere des 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamins einen ee-Wert von 98,8 % auf, während das (R)-Enantiomere des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-
 25 ethylamids mit einem ee-Wert von 94,4 % anfällt.

Beispiel 7**1. Stufe**

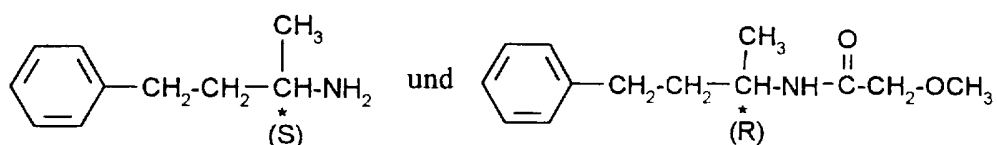
Eine Lösung von 16,6 g (0,107 Mol) an racemischem 1-(4-Chlor-phenyl)-ethyl-amin in 41 g Methoxyessigsäure-methylester wird unter Rühren bei
 5 Raumtemperatur mit 1,2 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt. Man rührt weiter bei 40°C und kontrolliert das Fortschreiten der Reaktion, indem man Proben gaschromatographisch untersucht. Nach 2,5 Stunden ist ein Umsatz von 54 % erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wird die
 10 Reaktion abgebrochen, indem man das Enzym abfiltriert. In dem verbleibenden Filtrat weist das (S)-Enantiomere des 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamins einen ee-Wert von 95,6 % auf, während das (R)-Enantiomere des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-ethylamids mit einem ee-Wert von 95,3 % anfällt.

Beispiel 8**1. Stufe**

Eine Lösung von 20,06 g (0,129 Mol) an racemischem 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamin in 20 g (0,19 Mol) Methoxyessigsäuremethylester wird unter Rühren bei
 20 Raumtemperatur mit 1 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur weiter und bricht dann die Reaktion ab, indem man das Enzym abfiltriert. Der Umsatz beträgt 43,9 %. In dem verbleibenden Filtrat weist das (S)-Enantiomere des 1-(4-Chlor-phenyl)-ethylamins einen ee-Wert von 61 % auf, während das (R)-

Enantiomere des Methoxyessigsäure-1-(4-chlorphenyl)-ethylamids mit einem ee-Wert von 98,4 % anfällt.

Beispiel 9



5 1. Stufe

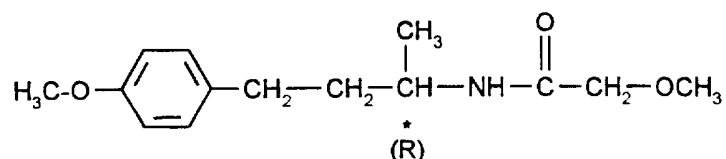
Eine Lösung von 11,92 g (0,08 Mol) an racemischem 3-Phenyl-1-methylpropylamin in 34 ml Methyl-tert.-butylether wird bei Raumtemperatur mit 8,32 g (0,08 Mol) Methoxyessigsäure-methylester sowie mit 0,47 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*; 7300 U/g) versetzt und dann bei 10 35 bis 40°C gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion wird bestimmt, indem man Proben entnimmt und gaschromatographisch untersucht. Bereits nach 0,5 Stunden beträgt der Umsatz 41 %. Nach insgesamt 3 Stunden bricht man die Reaktion ab, indem man das Enzym abfiltriert. Der Umsatz beträgt 53,8 %.

2. Stufe

15 Das nach dem Abfiltrieren des Enzyms verbleibende Filtrat wird einer fraktionierten Destillation unterworfen.

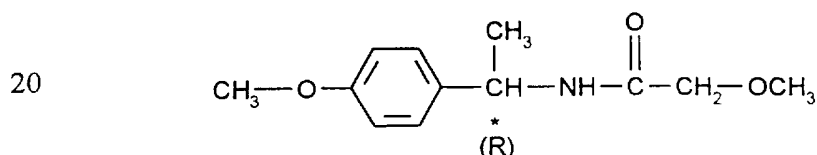
Man erhält auf diese Weise 5,15 g des (S)-Enantiomeren des 3-Phenyl-1-methylpropylamins mit einem ee-Wert von 89,7 %. Die Ausbeute errechnet sich danach zu 43,2 % der Theorie.

20 Außerdem erhält man 7,88 g des (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-amids mit einem ee-Wert von 94 %. Die Ausbeute errechnet sich danach zu 46,7 % der Theorie.

Beispiel 10

- Ein Gemisch aus 17,9 g (0,1 mol) an racemischem 1-Methyl-3-(4-methoxy-phenyl)-propylamin, 10,4 g (0,1 mol) Methoxyessigsäure-methylester, 0,75 g
- 5 Novozym 435[®] (immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) und 80 ml Methyl-tert.-butylether wird 3 Stunden bei 40°C gerührt. Danach wird das Enzym abfiltriert. Die verbleibende Lösung wird mit 100 ml 10 %iger wäßriger Salzsäure versetzt und dann unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird auf
- 10 0°C abgekühlt, und der dabei anfallende Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält auf diese Weise 9,95 g eines Produktes, das gemäß Gaschromatogramm zu 99,2 % aus dem (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl]-propylamids besteht. Die Ausbeute errechnet sich danach zu 39,6 % der Theorie.
- Der ee-Wert beträgt 99 %.

- 15 ¹H-NMR-Spektrum / CDCl₃ / TMS):
- δ = 1,1 (d, 3H, CH₃); 1,63-1,71 (m, 2H, CH₂); 2,48-2,58 (m, 2H, CH₂); 3,32 (s, 3H, CH₃); 3,69 (s, 3H, CH₃); 3,78 (d, 2H, CH₂); 4,0 (m, H, CH); 6,3 (d, 1H, NH); 6,7-7,03 (m, 4H, arom. H) ppm

Beispiel 11

Ein Gemisch aus 51,3 g (0,34 mol) an racemischem 1-(4-Methoxy-phenyl)-ethylamin, 35,3 g (0,34 mol) Methoxyessigsäure-methylester, 2,5 g Novozym 435[®] (= immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) und 80 ml Methyl-tert.-butylether wird 5 Stunden bei 40°C gerührt. Danach wird das Enzym abfiltriert. Die

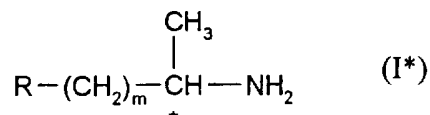
verbleibende Lösung wird mit 100 ml 10 %iger wäßriger Salzsäure versetzt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird auf 0°C abgekühlt, und der dabei anfallende Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält auf diese Weise 38,5 g eines Produktes, das gemäß Gaschromatogramm zu 96 % aus dem (R)-Enantiomeren des Methoxyessigsäure-1-(4-methoxy-phenyl)-ethylamids besteht. Die Ausbeute errechnet sich danach zu 40,2 % der Theorie.
Der ee-Wert beträgt 98,3 %.

¹H-NMR-Spektrum / CDCl₃ / TMS):

10 δ = 1,49 (d, 3H, CH₃); 3,38 (s, 3H, CH₃); 3,79 (s, 3H, CH₃); 3,87 (d, 2H, CH₂); 5,13 (m, 1H, CH); 6,86 (d, 1H, NH); 6,9-7,28 (m, 4H, aromat. H) ppm.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminen der Formel

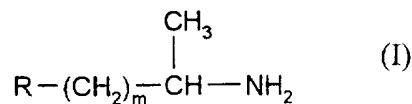


in welcher

- 5 R für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituier-
 tes Aryl steht, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der Arylgruppe keine Substituenten tragen,
 oder
 10 für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituier-
 tes, gegebenenfalls benzanelliertes Heteroaryl steht, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der
 Heteroarylgruppe keine Substituenten tragen,
 oder
 15 für Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen oder Alkoxyalkyl
 mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil steht,
 und
 m für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

20 dadurch gekennzeichnet, daß man

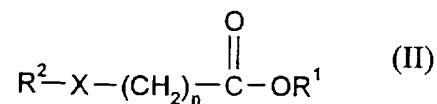
- a) in einer ersten Stufe racemische Amine der Formel



in welcher

R und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Estern der Formel



in welcher

5 R^1 für Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen steht,

10 R^2 für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Halogen, Amino, Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl und/oder Phenoxy substituiertes Phenyl steht,

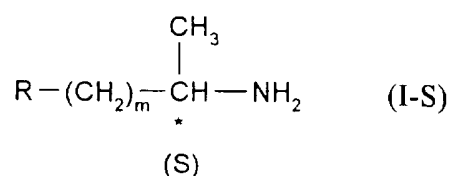
15 X für Sauerstoff, Schwefel oder eine $-NR^3$ -Gruppe steht, worin R^3 für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

und

n für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

in Gegenwart von Lipase aus *Candida antarctica* sowie gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

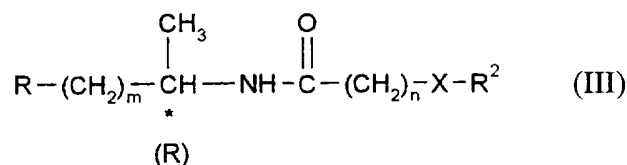
20 b) in einer zweiten Stufe das erhaltene Gemisch aus (S)-Amin der Formel



in welcher

R und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

und acyliertem (R)-Amin der Formel

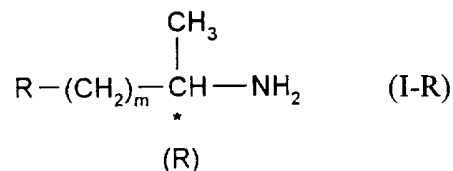


5 in welcher

R, R², X, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

trennt und

10 c) gegebenenfalls in einer dritten Stufe aus acyliertem (R)-Amin der Formel (III) durch Behandlung mit Säure oder Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (R)-Amin der Formel



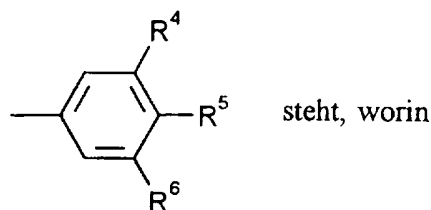
in welcher

R und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

freisetzt.

15 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man racemische Amine der Formel (I) einsetzt, in denen

R für gegebenenfalls substituiertes Phenyl der Formel



5 R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Cyano, Dialkylamino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, Nitro, Phenyl, Phenoxy oder Benzyl stehen,

10

oder,

15 R für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen substituiertes Naphthyl steht, wobei aber die ortho-Positionen zu dem Kohlenstoffatom, über das der Naphthyl-Rest gebunden ist, unsubstituiert sind,

20

oder

25 R für gegebenenfalls benzanelliertes Heteroaryl mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1 bis 3 Heteroatomen im Heterocyclus steht, wobei diese Reste einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden substituiert sein können durch Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei aber die zur Verknüpfungsstelle benachbarten Positionen der Heteroarylgruppe keine Substituenten tragen,

25

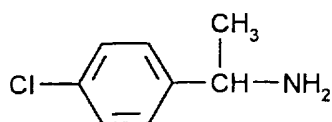
oder

5 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratomen oder für Alkoxyalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil steht

und

m für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht.

10 3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als racemisches Amin der Formel (I) das 1-(4-Chlorphenyl)-ethylamin der Formel



einsetzt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Ester der Formel (II) einsetzt, in denen

15 R^1 für geradkettiges Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Fluor- und/oder Chloratomen steht,

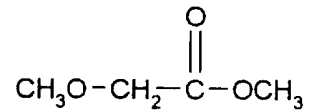
20 R^2 für Wasserstoff, geradkettiges Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, oder für gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleichartig oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Phenyl und/oder Phenoxy substituiertes Phenyl steht,

X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

25 und

n für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht.

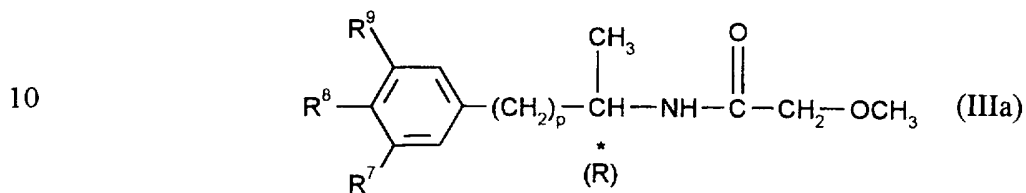
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ester der Formel (II) den Methoxyessigsäuremethylester der Formel



5 einsetzt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Durchführung der ersten Stufe bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C arbeitet.

7. Acylierte (R)-Amine der Formel



in welcher

R⁸ für Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy oder Methylthio steht,

R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen und

p für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht,

15 oder

R⁸ für Wasserstoff steht,

R⁷ und R⁹ für Methyl stehen und

p für 2 steht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/05188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C12P41/00 C07C235/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C12P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 32 738 A (BASF AG) 30 March 1995 cited in the application	7
Y	see page 2, line 36 - page 3, line 32 see page 3, line 42 - page 4, line 39; examples ---	1-6
Y	CHIMIA, vol. 48, no. 12, December 1994, page 570 XP000645837 MANFRED T. REETZ ET AL.: "Highly efficient lipase-catalyzed kinetic resolution of chiral amines" cited in the application see the whole document --- -/--	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

3

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">13 March 1997</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25. 03. 97</p>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">MONTERO LOPEZ, B</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No PCT/EP 96/05188
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 195 23 151 A (BASF AG) 14 August 1996 see page 2, line 10 - page 3, line 7 see page 3, line 17 - line 22 see page 3, line 32 - line 40 see page 4, line 16 - line 26; example 5 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/05188

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4332738 A	30-03-95	CA 2170059 A	30-03-95
		WO 9508636 A	30-03-95
		EP 0720655 A	10-07-96

DE 19523151 A	14-08-96	WO 9623894 A	08-08-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 96/05188

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C12P41/00 C07C235/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C12P C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 32 738 A (BASF AG) 30.März 1995 in der Anmeldung erwähnt	7
Y	siehe Seite 2, Zeile 36 - Seite 3, Zeile 32 siehe Seite 3, Zeile 42 - Seite 4, Zeile 39; Beispiele	1-6
Y	--- CHIMIA, Bd. 48, Nr. 12, Dezember 1994, Seite 570 XP000645837 MANFRED T. REETZ ET AL.: "Highly efficient lipase-catalyzed kinetic resolution of chiral amines" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. 03. 97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

MONTERO LOPEZ, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05188

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 195 23 151 A (BASF AG) 14.August 1996 siehe Seite 2, Zeile 10 - Seite 3, Zeile 7 siehe Seite 3, Zeile 17 - Zeile 22 siehe Seite 3, Zeile 32 - Zeile 40 siehe Seite 4, Zeile 16 - Zeile 26; Beispiel 5 -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05188

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4332738 A	30-03-95	CA 2170059 A WO 9508636 A EP 0720655 A	30-03-95 30-03-95 10-07-96
DE 19523151 A	14-08-96	WO 9623894 A	08-08-96