

19



Octrooiraad  
Nederland

11 Publikatienummer: 9201230

12 A TERINZAGELEGGING

21 Aanvraagnummer: 9201230

22 Indieningsdatum: 09.07.92

51 Int.Cl.<sup>5</sup>:  
C07C 323/58, C07C 319/28,  
C07C 231/20

43 Ter inzage gelegd:  
01.02.94 I.E. 94/03

71 Aanvrager(s):  
DSM N.V. te Heerlen

72 Uitvinder(s):  
Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten te Sittard.  
Quirinus Bernardus Broxterman te Sittard

74 Gemachtigde:  
Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s.  
Octroobureau DSM  
Postbus 9  
6160 MA Geleen

54 Werkwijze voor de bereiding van optisch actief methionineamide

57 De uitvinding betreft een werkwijze voor de bereiding van optisch actief methionineamide waarbij een mengsel van D- en L-methionineamide of de Schiffse base daarvan, eventueel in aanwezigheid van 0,5-4 equivalent van een aldehyde berekend ten opzichte van de hoeveelheid methionineamide, en water, in aanwezigheid van een organisch oplosmiddel met behulp van minder dan 1,2 equivalent L- respectievelijk D-amandelzuur ten opzichte van de hoeveelheid D- respectievelijk L-methionineamide of de Schiffse base daarvan, aanwezig in het mengsel van D- en L-methionineamide of de Schiffse base daarvan, althans gedeeltelijk wordt omgezet in een zout van methionineamide en amandelzuur, een gedeelte dat hoofdzakelijk bestaat uit één der diastereoisomeren van genoemd zout uit het verkregen reactiemengsel wordt afgescheiden en het zout op op zich bekende wijze wordt omgezet in het optisch actief methionineamide. Er wordt een hoge optische zuiverheid gehaald. Deze werkwijze kan met voordeel gecombineerd worden met een bereiding van D,L-methionineamide uit D,L-methioninenitri. Door namelijk het na afscheiding van het diastereomere zout en terugwinning van het amandelzuur verkregen resterende methionineamide terug te voeren naar D,L-methionineamidebereiding waar in situ racemisatie van het recycle-methionineamide plaatsvindt. Op deze wijze wordt ondanks een, ten opzichte van de hoeveelheid ingezet D- en L-methionineamide of Schiffse base daarvan, relatief laag omzettingsrendement tot het diastereoisomere zout, toch een hoog totaal rendement bereikt.

NL A 9201230

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN  
OPTISCH AKTIEF METHIONINEAMIDE

De uitvinding betreft een werkwijze voor de bereiding van optisch aktief methionineamide waarbij een  
5 mengsel van de Schiffse basen van D- en L-methionineamide in aanwezigheid van water en een organisch oplosmiddel met behulp van een optisch aktief carbonzuur althans gedeeltelijk wordt omgezet in een zout van het methionineamide en het carbonzuur, een gedeelte dat hoofdzakelijk  
10 bestaat uit één der diastereoisomeren van genoemd zout uit het verkregen reaktiemengsel wordt afgescheiden en het zout op op zich bekende wijze wordt omgezet in het optisch aktief methionineamide.

Een dergelijke werkwijze is bekend uit EP-A-442584  
15 waarin een asymmetrische transformatie van aminozuuramiden met behulp van optisch aktieve carbonzuren beschreven staat. Als voorbeeld wordt genoemd de asymmetrische transformatie van methionineamide met behulp van 2-pyrrolidon-5-carbonzuur.

20 Hoewel het optisch aktief methionineamide met hoge enantiomere overmaat (ee) wordt verkregen, kleven aan de beschreven resolutie van methionineamide een aantal praktische nadelen. Met name zijn de kristaleigenschappen van het intermediair gevormde zout van methionineamide en  
25 2-pyrrolidon-5-carbonzuur relatief slecht resulterend in een relatief slechte filtreerbaarheid en verwerkbaarheid in het algemeen. Bovendien is het 2-pyrrolidon-5-carbonzuur niet eenvoudig terugwinbaar.

Het doel van de uitvinding is genoemde praktische  
30 nadelen op te heffen zonder dat de enantiomere overmaat van het verkregen methionineamide vermindert.

Dit wordt volgens de uitvinding bereikt door als optisch aktief carbonzuur L- respektievelijk D-amandelzuur toe te passen in een hoeveelheid kleiner dan 1,2 equivalent

9201230

ten opzichte van de hoeveelheid Schiffse base van D-  
respektievelijk L-methionineamide aanwezig in het mengsel  
5 van Schiffse basen van D- en L-methionineamide, waarbij  
tevens een ten opzichte van de hoeveelheid amandelzuur ten  
minste equimolaire hoeveelheid water wordt toegepast.

Gebleken is dat de kristaleigenschappen van het  
verkregen diastereoisomere methionineamide-amandelzure zout  
10 beter zijn dan die van het overeenkomstige methionineamide-  
2-pyrrolidon-5-carbonzure zout met als gevolg een betere  
filtreerbaarheid en verwerkbaarheid in het algemeen van het  
methionineamide-amandelzure zout. Daarnaast is echter  
gebleken dat wanneer de werkwijze als beschreven in  
15 EP-A-442584 werd gevolgd, met als optisch actief carbonzuur  
L- of D-amandelzuur en als aminozuuramide een racemisch  
mengsel van L- en D-methionineamide, waarbij volgens  
EP-A-442584 het optisch actieve carbonzuur en het aminozuur-  
amide in nagenoeg equimolaire hoeveelheden werden toegepast,  
20 geen splitsing van L- en D-methionineamide kon worden  
gerealiseerd. Aanvraagster heeft echter gevonden dat wanneer  
minder dan een equimolaire hoeveelheid L- of D-amandelzuur,  
berekend ten opzichte van de totale hoeveelheid Schiffse  
base van zowel D- als L-methionineamide, werd toegepast  
25 namelijk minder dan 1,2 equivalenten L- of D-amandelzuur  
berekend ten opzichte van de hoeveelheid Schiffse base van  
D- respektievelijk L-methionineamide aanwezig in het mengsel  
van Schiffse basen van D- en L-methionineamide, wel een  
scheiding van L- en D-methionineamide mogelijk was.

30 Bij voorkeur wordt 0,8-1,1 equivalent L-  
respektievelijk D-amandelzuur toegepast ten opzichte van de  
hoeveelheid Schiffse base van D- respektievelijk  
L-methionineamide aanwezig in het mengsel van Schiffse basen  
van D- en L-methionineamide. Een lagere verhouding  
35 amandelzuur tot methionineamide heeft als nadeel een lagere  
conversie terwijl een hogere verhouding ten koste gaat van  
de bereikte ee in het produkt. Met de werkwijze volgens de  
uitvinding kan een enantiomere overmaat van meer dan 95%, in  
het bijzonder meer dan 98%, meer in het bijzonder van meer

9201230

dan 99% worden gehaald.

In plaats van een mengsel van de Schiffse basen van  
5 L- en D-methionineamide, kan uiteraard ook worden uitgegaan  
van een mengsel van L- en D-methionineamide en een aldehyde,  
waarbij naar wordt aangenomen, de Schiffse base van  
methionineamide in een evenwichtsreactie in situ wordt  
gevormd. Aangezien bij de vorming van de Schiffse base 1  
10 equivalent water ten opzichte van de hoeveelheid gevormde  
Schiffse base vrijkomt, hoeft in dat geval geen extra water  
aan het reaktiemengsel te worden toegevoegd.

Het mengsel van L- en D-methionineamide of de  
Schiffse basen daarvan, kan een racemisch mengsel van beide  
15 enantiomeren zijn of elke willekeurige andere verhouding van  
beide enantiomeren betreffen.

In de praktijk zal meestal worden uitgegaan van een  
racemisch of nagenoeg racemisch mengsel van L- en  
D-methionineamide, bijvoorbeeld een mengsel van D- en  
20 L-methionineamide met een ee-waarde lager dan 20%.

Als optisch actief amandelzuur wordt meestal  
optisch actief amandelzuur met een ee hoger dan 95%, bij  
voorkeur hoger dan 98% in het bijzonder hoger dan 99%  
toegepast.

25 De uitvinding betreft tevens de nieuwe,  
intermediair verkregen, diastereoisomere, LD en DL zouten  
van amandelzuur en methionineamide.

Aldehyden die bij de werkwijze volgens de  
uitvinding kunnen worden toegepast zijn bijvoorbeeld  
30 aromatische aldehyden zoals benzaldehyde, anijsaldehyde, o-,  
p- of m-nitrobenzaldehyde, o-, p- of m-chloorbenzaldehyde of  
alifatische aldehyden zoals isobutyraldehyde of  
isovaleraldehyde. Bij voorkeur wordt benzaldehyde toegepast.  
De hoeveelheid toe te voegen aldehyde bedraagt 0,5-4,0  
35 equivalenten ten opzichte van de hoeveelheid methionine-  
amide, bij voorkeur 1-2 equivalenten.

Geschikte voorbeelden van organische oplosmiddelen  
voor de werkwijze volgens de uitvinding zijn gechlloreerde  
koolwaterstoffen, zoals bijvoorbeeld dichloormethaan,

9201230

dichloorethaan en chloroform, aromatische koolwaterstoffen  
zoals bijvoorbeeld toluen, xyleen en benzeen, ethers zoals  
5 bijvoorbeeld methyltertiairebutylether, dioxaan, tetra-  
hydrofuraan en anisool, esters zoals bijvoorbeeld butyl-  
acetaat en ethylacetaat, ketonen zoals bijvoorbeeld aceton,  
butanon, methylisobutylketon, carbonzuren, aldehyden of  
mengsels van deze stoffen. Het zal duidelijk zijn dat het  
10 oplosmiddel zo gekozen dient te worden dat het geen  
irreversibele chemische reacties aangaat met het  
methionineamide, het optisch actieve amandelzuur of het  
aldehyde. Bij voorkeur wordt als oplosmiddel een mengsel van  
een apolair oplosmiddel dat niet met water mengbaar is en  
15 een geringe hoeveelheid van een polair oplosmiddel  
bijvoorbeeld een lagere alcohol zoals methanol of ethanol  
toegepast. Geschikte voorbeelden van dergelijke mengsels  
zijn methyltertiairbutylether (MTBE) en methanol, toluen en  
methanol, en methylisobutylketon (MIBK) en methanol.

20 De druk waarbij de werkwijze volgens de uitvinding  
wordt uitgevoerd is niet kritisch en bedraagt bijvoorbeeld  
0,01-1 MPa. Bij voorkeur wordt de werkwijze bij  
atmosferische druk uitgevoerd. De temperatuur kan binnen  
wijde grenzen variëren en ligt meestal tussen 20°C en 90°C.  
25 De keuze van de optimale temperatuur waarbij de werkwijze  
volgens de uitvinding kan worden uitgevoerd, wordt mede  
bepaald door een afweging van aan de ene kant het voordeel  
van een hogere reactiesnelheid bij hogere temperaturen en  
aan de andere kant het voordeel van een lagere oplosbaarheid  
30 van het diastereoisomere zout bij lagere temperatuur. De  
reaktietijd is meestal 0,1-8 uur, bij voorkeur 0,1-2 uur.

De slurryconcentratie van de diastereoisomere  
zouten aan het einde van de reactie is meestal ongeveer 5-30  
gew.%, bij voorkeur 10-20 gew.%.

35 Het optisch actieve methionineamide kan uit het  
afgescheiden diastereoisomere zout worden verkregen door het  
zout op te lossen in een mengsel van water en een nagenoeg  
equimolaire hoeveelheid mineraal zuur zoals zoutzuur,  
zwavelzuur, salpeterzuur of fosforzuur, en extractie van het

9201230

optisch aktieve amandelzuur met behulp van een extractie-  
middel. Geschikte extractiemiddelen zijn bijvoorbeeld  
5 ethers, alcoholen, ketonen of esters zoals methyltertiaire-  
butylether, methylisobutylketon, ethylacetaat, butylacetaat  
of amylalcohol.

Het verkregen optisch aktieve methionineamide kan  
op bekende wijze, bijvoorbeeld via hydrolyse met behulp van  
10 een overmaat verdunde minerale zuren zoals zoutzuur,  
zwavelzuur, salpeterzuur of fosforzuur worden omgezet in het  
overeenkomstige aminozuur. De hydrolyse wordt bij voorkeur  
uitgevoerd bij 60-100°C, in het bijzonder bij 85-95°C.  
Optisch aktief methionine wordt bijvoorbeeld toegepast in  
15 infuusvloeistoffen.

Het is gebruikelijk dat het diastereoisomere zout  
van het reactiemengsel wordt afgescheiden voordat de  
hydrolyse en verdere opwerking plaatsvindt.

Mengsels van D- en L-methionineamide kunnen op op  
20 zichzelf bekende wijze worden verkregen. Bij voorkeur wordt  
de werkwijze volgens de uitvinding toegepast in combinatie  
met een bereiding van de Schiffse basen van D,L-methionine-  
amide door reactie van D,L-methioninenitril met ten minste 1  
equivalent van een aldehyde of keton, bijvoorbeeld  
25 benzaldehyde, en een, bij voorkeur sterke, base in een  
organisch oplosmiddel, zoals beschreven in GB-A-1548032.  
Onder deze condities bleek namelijk tevens racemisatie van  
de Schiffse base van methionineamide op te treden. Een bij  
uitstek geschikte uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens  
30 de uitvinding wordt dan ook verkregen door terugvoeren van  
het filtraat dat de resterende Schiffse base van methionine-  
amide bevat, verkregen na kristallisatie en filtratie van  
het diastereoisomere methionineamide-amandelzure zout en  
verwijdering van het resterende optisch aktieve amandelzuur  
35 door middel van bijvoorbeeld basische waterextractie, naar  
de D,L-methionineamide bereiding. Bovendien kan het  
vrijkomende optisch aktieve amandelzuur weer worden  
hergebruikt. Een bijkomend voordeel daarbij is dat de  
optische zuiverheid van het amandelzuur in de opeenvolgende

9 2 0 1 2 3 0

cycli steeds hoger wordt. Het relatief lage omzettings-  
 rendement ten opzichte van de hoeveelheid methionineamide of  
 5 Schiffse base daarvan naar het methionineamide-amandelzure  
 zout in de reactie volgens de uitvinding, als gevolg van het  
 inzetten van een minder dan equimolaire hoeveelheid L- of  
 D-amandelzuur, wordt op deze wijze volledig gecompenseerd.

De uitvinding wordt nu nader toegelicht aan de hand  
 10 van de volgende voorbeelden, zonder daartoe te worden  
 beperkt.

Elk experiment wordt uitgevoerd in een atmosfeer  
 van stikstof.

Als analysemethode voor de verkregen produkten wordt  
 15 dunne-laag chromatografie toegepast waarbij geldt:  
 Als drager bij dunne-laag chromatografie (dlc.) wordt  
 silicagel Merck 60 F 254 gebruikt.

De dlc-detectiemethoden zijn: U.V. (korte golf) en  
 ninhydrine.

20 De drie dlc-eluenten en de volumeverhouding waarin ze worden  
 toegepast zijn:

A  $\text{CHCl}_3$  -  $\text{CH}_3\text{OH}$  -  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 gew.%)  
           60          45          20

B sec. butanol - mierzuur - water  
 25          75          15          10

C n-butanol - azijnzuur - ethylacetaat - water  
           1          1          1          1

De selectiviteit (enantiomere zuiverheid) is als  
 volgt gedefinieerd:

30 selectiviteit = 50 % +  $\frac{50 \times [\alpha]^{20}_D}{\text{max. } [\alpha]^{20}_D}$  % enantiomeer

De maximale specifieke rotatie van D-methionineamide.HCl is  
 35 beschreven in US-A-4 847 412:  $[\alpha]^{20}_D = -18,2^\circ$  (c = 1,0;  
 water).

De maximale specifieke rotatie van L-methionine is  
 gegeven in W.J. Pope and J. Ree, J. Chem. Soc. 97 blz. 2199  
 (1910):  $[\alpha]^{20}_D = +23,4^\circ$  (c = 3,0; 1,0 N zoutzuur).

9201230

Vergelijkend ExperimentEquimolaire resolutie

5 In een reactiekolf voorzien van een roerder, thermometer en terugvloeikoeler werd 0,1 mol (23,6 gram) D,L-N-benzylideen-methionineamide (Schiffse base van benzaldehyde en D,L-methionineamide), 0,1 mol (15,2 gram) D-amandelzuur, 250 ml n-di-butylether, 10 ml methanol en 2  
10 ml water (0,11 mol) gedurende 3 uur geroerd bij een temperatuur van 71°C.

Na afkoelen tot 20°C werd het gevormde zout gefiltreerd en op glasfilter gewassen met 3 x 30 ml n-di-butylether. De opbrengst aan zout bedroeg 26,9 gram.

15 Van het verkregen zout werd 3,0 gram (0,01 mol) opgelost in een mengsel van 2 ml water, 3 ml 36 gew.% zoutzuur en 5 ml aceton bij een temperatuur van 50°C. Aan deze heldere oplossing werd onder roeren vervolgens 100 ml aceton toegevoegd. Na filtratie en wassen op glasfilter (3 x  
20 10 ml aceton) bedroeg de specifieke rotatie van het gedroogde methionineamide.HCl (opbrengst = 1,5 gram; dlc-zuiver):  
 $[\alpha]^{20}_D = + 1,0^\circ$  (c = 1,0; water); selectiviteit = 52,7% L-enantiomeer.

25

Voorbeeld IResolutie m.b.v.  $\frac{1}{2}$  equivalent D-amandelzuur

In een reactiekolf voorzien van een roerder, thermometer en terugvloeikoeler werd 0,1 mol (23,6 gram)  
30 D,L-N-benzylideen-methionineamide, 0,05 mol (7,5 gram) D-amandelzuur, 90 ml methylisobutylketon, 10 ml methanol en 0,9 ml water (0,05 mol) gedurende een tijd (t) van 15 minuten geroerd bij een temperatuur van 50°C.  
Na afkoelen tot 30°C werd het gevormde diastereoisomere zout  
35 gefiltreerd en op glasfilter gewassen met 3 x 20 ml methylisobutylketon. De opbrengst na drogen aan zout bedroeg 8,2 gram hetgeen overeenkomt met een rendement (R) van 54,7% berekend ten opzichte van de hoeveelheid ingezet L-methionineamide.

9201230



De specifieke rotatie van het dlc-zuivere methionine-  
amide.HCl bereid uit dit diastereoisomere zout was:

5  $[\alpha]^{20}_D = + 17,9^\circ$  (c = 1,0; water); selectiviteit = 99,2%  
L-enantiomeer (L).

Voorbeeld II t/m V

Voorbeeld I werd herhaald. De gegevens zijn  
10 weergegeven in de tabel.

MA = D,L-N-benzylideenmethionineamide  
AZ = amandelzuur  
BA = benzaldehyde  
15 MTBE = methyltertiairbutylether

9201230

TABEL

5	Vb.	MA	AZ	oplos- middel comb.	t min	T °C	$[\alpha]^{20}_D$	sel. %	R %
10	II	0,2	0,1 (L)	210 ml MTBE 40 ml CH <sub>3</sub> OH 2 ml H <sub>2</sub> O	45	50	-17,8°	99,2 (D)	45,7
15	III	0,1	0,05 (D)	90 ml MTBE 9 ml CH <sub>3</sub> OH 1 ml H <sub>2</sub> O	20	45	+ 16,7°	95,9 (L)	64,0
20	IV	0,2	0,1 (D)	90 ml MTBE 10 ml CH <sub>3</sub> OH 2 ml H <sub>2</sub> O	10	45	+ 17,8°	99,2 (L)	68,7
25	V	0,1	0,05 (L)	45 ml MTBE 5 ml BA 1 ml H <sub>2</sub> O	10	50	-11,7°	82,1 (D)	72,0

30

Voorbeeld VI

Resolutie m.b.v. minder dan ½ equivalent D-amandelzuur  
gevolgd door zure hydrolyse van L-methioneamide tot  
L-methionine

35

In een reactiekolf voorzien van roerder,  
thermometer en terugvloeikoeler werd 2,7 mol (637 gram)  
D,L-N-benzylideen-methionineamide, 1,25 mol (190 gram)  
D-amandelzuur, 1150 ml methyltertiairbutylether, 200 ml  
methanol, 23 ml water (1,25 mol) gedurende 1 u geroerd bij

9201230

50°C.

Na afkoelen tot 30°C werd het gevormde diastereoisomere zout  
5 gefiltreerd en op het glasfilter gewassen met 5 x 200 ml 85  
vol% methyltertiairbutylether-methanol.

De opbrengst na drogen bedroeg 212 gram hetgeen overeenkomt  
met een rendement van 52,4% berekend ten opzichte van de  
hoeveelheid ingezet L-methionineamide.

10 Van dit diastereoisomere zout werd 208 gram (0,69 mol)  
opgelost in een mengsel van 210 ml water en 25 ml 96 gew.%  
zwavelzuur (0,45 mol) en vervolgens werd het D-amandelzuur  
door middel van extractie met behulp van 4 x 300 ml  
methyltertiairbutylether bij een temperatuur van 30°C  
15 verwijderd.

Aan de waterige L-methionineamide.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oplossing werd 90 ml  
96 gew.% zwavelzuur toegevoegd en vervolgens gedurende 3 uur  
onder roeren bij 90°C gehydrolyseerd tot L-methionine.

Het zure hydrolysaat werd geneutraliseerd met behulp van 250  
20 ml 25 gew.% ammonia tot pH = 6 onder roeren bij een  
temperatuur van 60°-80°C.

Na afkoelen tot 25°C werd de gevormde L-methionine  
gefiltreerd en op glasfilter achtereenvolgens gewassen met 2  
x 100 ml water (verzadigd met L-methionine) en 4 x 75 ml 70  
25 vol% methanol-water.

De opbrengst aan dlc-zuivere L-methionine na drogen bedroeg  
90,3 gram hetgeen overeenkomt met een rendement van 88,2%.

De specifieke rotatie van de L-methionine is:

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 22,9° (c = 3,0; 1,0 N zoutzuur), selectiviteit =  
30 99,0%.

literatuur: J. Chem. Soc. 97 blz. 2199 (1910); W.J. Pope, J.  
Reed

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> = + 23,4° (c = 3,0; 1,0 N zoutzuur).

9201230

C O N C L U S I E S

5

1. Werkwijze voor de bereiding van optisch actief methionineamide waarbij een mengsel van Schiffse basen van D- en L-methionineamide in aanwezigheid van water en een organisch oplosmiddel met behulp van een optisch  
10 actief carbonzuur althans gedeeltelijk wordt omgezet in een zout van het methionineamide en het carbonzuur, een gedeelte dat hoofdzakelijk bestaat uit één der diastereoisomeren van genoemd zout uit het verkregen reaktiemengsel wordt afgescheiden en het zout op op zich  
15 bekende wijze wordt omgezet in het optisch actief methionineamide, met het kenmerk, dat als optisch actief carbonzuur L- respektievelijk D-amandelzuur wordt toegepast, dat de hoeveelheid L- respektievelijk D-amandelzuur kleiner is dan 1,2 equivalent ten opzichte  
20 van de hoeveelheid Schiffse base van D- respektievelijk L-methionineamide aanwezig in het mengsel van Schiffse basen van D- en L-methionineamide en dat er ten minste een ten opzichte van de hoeveelheid amandelzuur, equimolaire hoeveelheid water wordt toegepast.
- 25 2. Werkwijze voor de bereiding van optisch actief methionineamide waarbij een mengsel van L- en D-methionineamide in aanwezigheid van 0,5-4 equivalent van een aldehyde berekend ten opzichte van de hoeveelheid methionineamide, en een organisch oplos-  
30 middel met behulp van een optisch actief carbonzuur althans gedeeltelijk wordt omgezet in een zout van het methionineamide en het carbonzuur, een gedeelte dat hoofdzakelijk bestaat uit één der diastereoisomeren van genoemd zout uit het verkregen reaktiemengsel wordt  
35 afgescheiden en het zout op op zich bekende wijze wordt omgezet in het optisch actief methionineamide, met het kenmerk, dat als optisch actief carbonzuur L- respektievelijk D-amandelzuur wordt toegepast en dat de hoeveelheid L- respektievelijk D-amandelzuur kleiner is

9201230

- dan 1,2 equivalent ten opzichte van de hoeveelheid D-  
respektievelijk L-methionineamide aanwezig in het  
5 mengsel van D- en L-methionineamide.
3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat 1-2  
equivalent van een aldehyde berekend ten opzichte van de  
hoeveelheid methionineamide wordt toegepast.
  4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, met het  
10 kenmerk, dat een racemisch of nagenoeg racemisch mengsel  
van L- en D-methionineamide of de Schiffse base daarvan  
wordt toegepast.
  5. Werkwijze volgens een der conclusies 1-4, met het  
kenmerk, dat 0,8-1,1 equivalent L- respektievelijk  
15 D-amandelzuur wordt toegepast berekend ten opzichte van  
de hoeveelheid D- respektievelijk L-methionineamide, of  
de Schiffse base daarvan, aanwezig in het mengsel van D-  
en L-methionineamide of de Schiffse base daarvan.
  6. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, met het  
20 kenmerk, dat als optisch actief amandelzuur, amandelzuur  
met een ee hoger dan 98% wordt toegepast.
  7. Werkwijze volgens een der conclusies 1-6, met het  
kenmerk, dat als organisch oplosmiddel een mengsel van  
een apolair oplosmiddel dat niet met water mengbaar is  
25 en een polair oplosmiddel wordt toegepast.
  8. Werkwijze volgens een der conclusies 1-7, met het  
kenmerk, dat het mengsel van de Schiffse basen van L- en  
D-methionineamide althans gedeeltelijk wordt bereid door  
reactie van een mengsel van L- en D-methioninenitril in  
30 aanwezigheid van ten minste 1 equivalent van een  
aldehyde of keton berekend ten opzichte van de  
hoeveelheid methioninenitril, in aanwezigheid van een  
base in een organisch oplosmiddel waarin het na  
afscheiden van het diastereoisomere zout en verwijdering  
35 van het optisch aktieve amandelzuur verkregen  
reaktiemengsel wordt teruggevoerd naar de Schiffse base  
van D,L-methionineamide bereiding.
  9. DL-zout van D-methionineamide en L-amandelzuur.
  10. LD-zout van L-methionineamide en D-amandelzuur.

9201230

11. Werkwijze voor de bereiding van optisch actief methionine waarbij het optisch actief methionineamide  
5 verkregen volgens een der conclusies 1-8 wordt gehydrolyseerd tot het overeenkomstige methionine.
12. Werkwijze voor de bereiding van optisch actief methionineamide of optisch actief methionine zoals beschreven en toegelicht aan de hand van de voorbeelden.
- 10 13. Optisch actief methionineamide of methionine verkregen volgens een der conclusies 1-8 en 11-12.

9201230