

Gábor Tóth\* (a), Elemér Fogassy (b), Mária Ács (b),  
László Töke (b) und Tibor Láng (c)

(a) NMR Laboratorium, Lehrstuhl für Allgemeine und Analytische Chemie, Technische Universität,  
H-1521 Budapest, P.O.B. 91 Ungarn

(b) Lehrstuhl für Organisch-Chemische Technologie, Technische Universität,  
H-1521 Budapest, P.O.B. 91 Ungarn

(c) Institut für Arzneimittelforschung,  
H-1325 Budapest, P.O.B. 82 Ungarn

Eingegangen am 18. Februar 1982

Es wurde ein Verfahren für die Racematspaltung von **1** entwickelt. Das anomale Verhalten des spezifischen optischen Drehungsvermögens der Enantiomere wurde untersucht, und es wurde bewiesen, dass es nicht auf die Epimerisation des C-5 Atoms, sondern auf die Verschiebung des Konformationsgleichgewichtes **1a** – **1b** zurückzuführen ist.

*J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 709 (1983).

Das von Körösi und Láng hergestellte ( $\pm$ )-5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin **1** (**2**) wurde in jüngster Zeit unter dem Namen Grandaxin<sup>®</sup>, bzw. Tofizopam (WHO) als psychovegetativer Regulator (**3**) mit Erfolg in die Therapie eingeführt. Zwecks weiterer pharmakologischer Untersuchungen wurde die Racematspaltung der Verbindung **1** vorgenommen. Da unsere, mit den üblichen Spaltmitteln unter den beschriebenen Bedingungen (**4**) durchgeführten Vorversuche erfolglos verliefen, haben wir wie in (**5**) und (**6**) als Lösungsmittel gleichzeitig Wasser und ein mit Wasser unmischbares Lösungsmittel eingesetzt. Nach wiederholter Racematspaltung wurden die optisch aktiven Basen aus dem diastereomeren Salz mit Ammoniumhydroxid gewonnen und kristallisiert. Wir fanden, dass sich das spezifische Drehungsvermögen der Verbindung in Lösung verringerte, bis nach ungefähr einem Tag ein konstanter Wert erreicht wurde (siehe Abb. 1., Kurve 1). Nach erneutem Umkristallisieren wurde der ursprünglich beobachtete Wert für das Drehungsvermögen wieder gemessen.

Eine Ansäuerung verursachte die schnelle hochgradige Verringerung des spezifischen optischen Drehungsvermögens (in Abb. 1. nicht eingezeichnet). Das wesentlich niedrigere Anfangsdrehungsvermögen des aus dem Salz mit Ammoniumhydroxid ausgefallenen Enantiomers erhöhte sich kontinuierlich und erreichte nach ungefähr einem Tag einen mit dem obigen identischen, konstanten Wert (siehe Abb. 1., Kurve 2). Zur Klärung dieses anomalen der optischen Reinheit der gespaltenen Grandaxin-Enantiomere die eingehende Untersuchung der Konformation, der dynamischen Stereochemie- und der Tautomerieverhältnisse von **1** vorgenommen.

Untersuchung der Konformations- und Tautomerieverhältnisse von **1**.

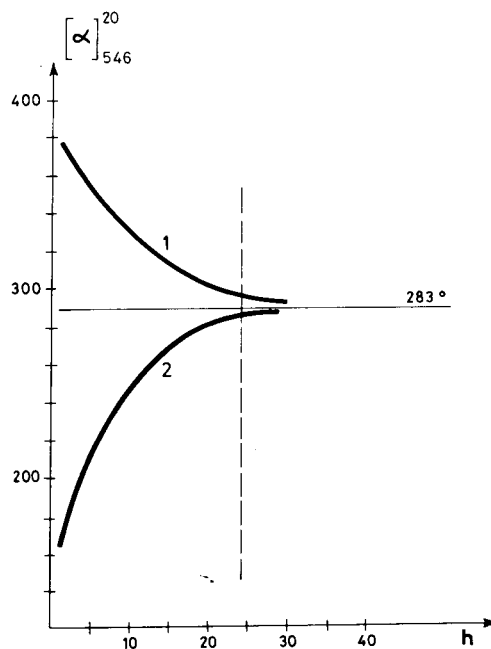


Abb. 1. Zeitabhängigkeit des spezifischen optischen Drehungsvermögens von **1** in Chloroform. Kurve 1: Aus der Lösung der optisch aktiven Base auskristallisierte Substanz. Kurve 2: Nach Ansäuerung der obigen Lösung mit Ammoniumhydroxid ausgefallene Substanz.

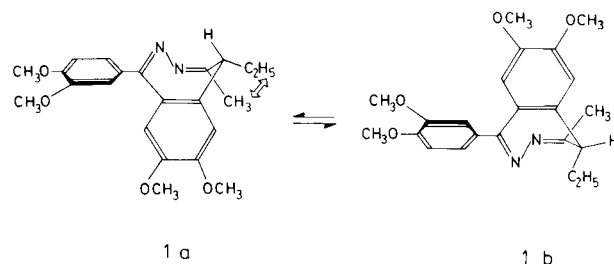
Der Diazepin-Ring der Verbindung **1** kann in zwei Wannenkongformationen vorkommen, in **1a** nimmt die Äthyl-C(5) Gruppe eine pseudo-äquatoriale, in **1b** dagegen eine pseudo-axiale Stellung ein. Aufgrund der Untersuchungen von Neszmélyi und Mitarbeiter (**7**) soll in festem Zustand ausschliesslich **1a** vorliegen. Nach dem Lösen von **1** bei Raumtemperatur stellt sich mit einer Halbwertszeit

von ungefähr 10 Stunden das Konformationsgleichgewicht **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b** ein, in welchem **1a** überwiegt (7). Man würde annehmen, dass **1b** wegen der pseudo-axialen Stellung der Äthyl-C(5) Gruppe wesentlich ungünstiger als **1a** wäre, doch tritt beim letzteren eine ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen den Methyl-C(4) und Äthyl-C(5) Gruppen auf, die auch zu der partiellen Destabilisierung von **1a** führt. Aufgrund der  $^1\text{H}$ -nmr Spektren, die unmittelbar nach dem Lösen, sowie in den nachfolgenden ein bis zwei Stunden aufgenommen wurden, fanden wir, dass bei Raumtemperatur in dem Konformationsgleichgewicht nur eine geringe Änderung eintritt, die 1% nicht überschreitet. So kann das Konformerenverhältnis **1a/1b** aus dem Wert, der unmittelbar nach dem Lösen gemessen wird, als für den festen Zustand charakteristisch betrachtet werden. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (7) fanden wir, dass bei Raumtemperatur, unmittelbar nach dem Lösen sowohl der racemen, als auch der optisch aktiven Proben von **1** im  $^1\text{H}$ -nmr Spektrum nicht nur Signale des Mehrheitskonformers, sondern auch die des Minderheitskonformers mit unterschiedlicher relativer Intensität (0-7%) auftreten. So kann **1** selbst in festem Zustand nicht als ein unbedingt reines Konformer betrachtet werden. Während einer drei Monate andauernden Lagerung in festem Zustand änderte sich das Konformerenverhältnis in geringem Masse, und zwar in Richtung des Mehrheitskonformers **1a**.

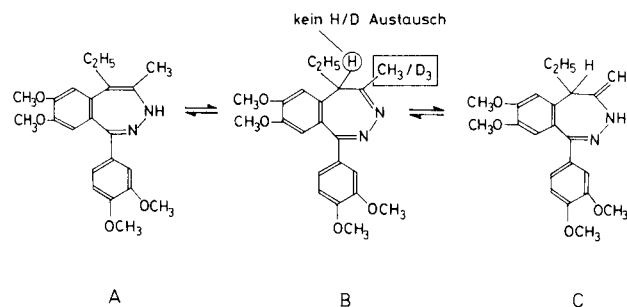
In Lösungen wie Chloroform- $d_4$  und Methanol- $d_4$  + Chloroform- $d_4$  (9:1) stabilisiert sich das Konformerengleichgewicht von **1** bei Raumtemperatur (23°) binnen 24 Stunden und **1a/1b** beträgt dann 85%/15%, bzw. 80%/20%.

Zwecks Bestimmung der freien Enthalpie der Aktivierung der Konformereninterkonversion wurde in Dimethylsulfoxid- $d_6$  bzw. Nitrobenzol- $d_5$  temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -nmr Untersuchungen durchgeführt. Bei  $T_c = 160$ , bzw. 162° konnte in Dimethylsulfoxid- $d_6$  die Koaleszenz der Methoxy-Signale bei 3.73, bzw. 3.71 ppm ( $\Delta\nu = 2.2$  Hz), sowie 4.07, bzw. 4.05 ppm ( $\Delta\nu = 2.5$  Hz) beobachtet werden. Bei den entsprechenden Signalen, die sich in Nitrobenzol- $d_5$  bei 3.89, bzw. 3.87 ppm ( $\Delta\nu = 2.2$  Hz), sowie bei 4.17, bzw. 4.15 ppm ( $\Delta\nu = 2.5$  Hz) auftreten, tritt die Koaleszenz bei  $T_c = 160^\circ$  auf. Da unter 200° nur die Koaleszenz von dicht benachbarten Signalen beobachtet werden konnte, wurde nur eine annähernde Berechnung für die Bestimmung der Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  durchgeführt (8). Demnach beträgt die durchschnittliche freie Aktivierungsenthalpie in beiden Lösungsmitteln  $101.3 \pm 2.1$  kJ/mol.

Für die Konformereninterkonversion **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b** können mehrere Mechanismen in Betracht gezogen werden (9), so zum Beispiel Umwandlung durch Valenztautomerisation, die zu der Bildung eines dreigliedrigen Ringes führt. So



spielt sich in 3,4-Diazacycloheptatrien-Derivaten die Umwandlung bei einem freien aktivierungsenthalpiewert, der dem unseren sehr nahe steht, ab (10). diese Variante kann aber in unserem Fall mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, da dies ja auch zu der gleichzeitigen zeitweiligen Aufhebung des aromatischen Charakters im kondensierten Benzol-Ring führen müsste. Eine weitere Möglichkeit der **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b** Interkonversion würde eine sich an den N(3)=C(4)—CH<sub>3</sub> Atomen abspielende Ketimin  $\rightleftharpoons$  Enamin Tautomerie **A**  $\rightleftharpoons$  **B** bedeuten. Der Auftritt dieser Tautomerisation wurde aber von einigen Autoren deshalb ausgeschlossen, weil sie im  $^1\text{H}$ -nmr Spektrum auf Einwirkung von schwerem Wasser keine Veränderung registrieren konnten (7). Zwecks Klärung der Tautomerieverhältnisse hatten auch wir Untersuchungen vorgenommen, die darauf hinwiesen, dass die Methyl-C(4) Gruppe in einer Lösung von Methanol- $d_4$  + Chloroform- $d_4$  (9:1) bei 23° innerhalb einer Woche teilweise deuteriert wurde, das Deuterium aber nicht an Stelle von H-5 eingebaut wurde. Der Austausch der Methyl-C(4) Protonen gegen Deuterium ging in Trifluoressigsäure- $d$  etwas schneller vor sich, binnen einer Woche wurde die Methyl-C(4) Gruppe beinahe vollständig deuteriert, gleichzeitig blieb der Deuterierungsgrad von H-5 unter 1%. Die Deuterierung von Methyl-C(4) wurde auch durch das Massenspektrum nachgewiesen, das zusätzlich noch den Einbau von weiteren 3-4% Deuterium registrierte, dessen Position aber nicht auffindig gemacht werden konnte. Auch dies ist kein Beweis einer H-5 Austauschreaktion, da der Ursprung des obigen Deuteriumgehaltes auch auf den bekannten, säurekatalysierten H-D Austausch aromatischer Protonen zurückgeführt werden kann (11). Aufgrund unserer Untersuchungen geht die Ketimin  $\rightleftharpoons$  Enamin Tautomerisation **B**  $\rightleftharpoons$  **C** am Strukturelement N(3)=C(4)-CH<sub>3</sub> langsam vor sich, was



## 5H-2,3-benzodiazepin und anamoles

keine **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b** Interkonversion ergeben kann. In Lösung ist das **A**  $\rightleftharpoons$  **B**  $\rightleftharpoons$  **C** Gleichgewicht stark in die Richtung des Ketimin Tautomers **B** verschoben. Die für Enamintautomere charakteristischen Signale können im  $^1\text{H}$ -nmr Spektrum nicht identifiziert werden, die Intensität der Methyl-C(4) und H-C(6) Signale entspricht 3H, bzw. 1H. Auch als Produkt der Acetylierung wurde ein der Struktur **C** entsprechendes *N*-Acyl-Derivat gebildet (12). Unmittelbar nach dem Lösen in Trifluoressigsäure betrug das Konformerenverhältnis **1a/1b** 63%/37% und änderte sich auch später nicht. Nach dem Lösen von **1**-Hydrochlorid in Dimethylsulfoxid- $d_6$  kann das Gleichgewichtskonformerenverhältnis 68%/32% gemessen werden, also wird das Gleichgewicht durch Salzbildung beträchtlich verschoben. Gleichzeitig kam es zu einer Verminderung der freien Aktivierungsenthalpie der Konformereninterkonversion, da bei einer Temperaturerhöhung mehrere Koaleszenzen nacheinander zu beobachten waren, und zwar an Methoxy Signalen ( $T_c = 76^\circ$ ) bei 4.09 bzw. 4.07 ppm ( $\Delta\nu = 2.2$  Hz), an den Methyl-C(4) Signalen ( $T_c = 127^\circ$ ) bei 2.33, bzw. 2.57 ppm ( $\Delta\nu = 23.5$  Hz) und schliesslich an dem Methyl Signal der Äthyl-C(5), aufgrund derer die durchschnittliche freie Aktivierungsenthalpie der Interkonversion nur 61.6 kJ/mol betrug. Da im Fall von **1** die freie Aktivierungsenthalpie sowohl im polaren, aprotischen Nitrobenzol, als auch in die Tautomerisation besser fördernden Dimethylsulfoxid praktisch identisch ist, kann der durch eine Tautomerisation verlaufende Mechanismus verworfen werden, umso mehr, da die Umwandlung **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b** im Fall von optisch aktiven **1** keine gleichzeitige Racemisierung verursachte. Aufgrund der obigen Erörterung ist der wahrscheinlichste Weg der Interkonversion das Umklappen des siebengliedrigen Ringes. Der von uns gefundene Wert von 101.3 kJ/mol ist aber erheblich höher als diejenigen, die bei ähnlichen Derivaten gemessen wurden (9, 13-18). Aus Untersuchungen von Linscheid und Lehn (13) ist bekannt, dass im Fall von Dihydrobenzodiazepinen im Vergleich zu dem erwarteten  $\Delta G^\ddagger$  Wert des Grundskeletts (37.7-41.9 kJ/mol) (14) die Einführung von  $\alpha$ -Substituenten eine erhebliche Steigerung im  $\Delta G^\ddagger$  Wert verursacht. Der aufgrund dieser Befund erwartete Werte von ungefähr 75.4-83.7 kJ/mol war aber in unserem Fall noch höher, was darauf zurückzuführen ist, dass in dem quasiplanaren Übergangszustand des Ringumklappens die ungünstige sterische Wechselwirkung zwischen Methyl-C(4) und Äthyl-C(5) Gruppen noch ausgeprägter wurde.

In Nitrobenzol- $d_5$  haben wir für die analoge Verbindung zu **1**, aber ohne Äthyl Gruppe eine Koaleszenz der  $\text{H}_2$ -5 Methylene protonen bei  $T_c = 133^\circ$  ( $\Delta\nu = 36.3$  Hz) gemessen, was  $\Delta G^\ddagger = 84.6$  kJ/mol entspricht. So ist der Beitrag der sterischen Wechselwirkung zwischen Äthyl-C(5) und Methyl-C(4) Gruppen zur Aktivierungsenthalpie ungefähr 17 kJ/mol.

Aufgrund der  $\Delta G^\ddagger$  verringernden Wirkung der Salzbildung von **1** vermuten wir, dass in dem Salz durch Delokalisation der positiven Ladung der siebengliedrige Ring flacher wurde und somit das Ringumklappen gleichzeitig weniger Energie benötigte.

Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses in **1**.

Zwecks Untersuchung des Enantiomerenverhältnisses in den gespalteten **1** Proben wurde das chirale Verschiebungsreagenz Tris-[(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-D-Campher auto-; europium] ( $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ) in Chloroform-d Lösung angewandt. Da sich in **1** sechs Atome befinden, zu denen sich das Shiftreagenz binden kann, hatten wir von  $(\pm)$ -**1** ausgehend Versuche durchgeführt, um festzulegen, welches der Signale sich dazu eignet, die Enantiomere nebeneinander zu bestimmen. Der grösste und unterschiedlichste Effekt wurde bei den Methoxy Signalen registriert, doch war ihre Trennung nicht ausreichend, deshalb wurde das Methyl Signal der Äthyl-C(5) Gruppe für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses angewandt. Wurde das Verschiebungsreagenz/Substrat Verhältnis bis 0.186 erhöht, so kam es zu einer vollständigen Trennung der (+)-**1** und (-)-**1** Signale ( $\Delta\nu = 24$  Hz). Die induzierte chemische Verschiebung war bei der rechtsdrehenden Probe höher. Wie erwähnt, betrug die relative Menge des Minderheitskonformers **1b** in den einzelnen Proben 0-7%, die entsprechenden Signale konnten aber selbst nach Zugabe des Verschiebungsreagenzes nicht eindeutig zugeordnet werden. Proben unterschiedlichen optischen Drehungsvermögens und Konformationsverhältnisses berechnend betrug das absolute optische Drehungsvermögen des Mehrheitskonformers **1a**  $[\alpha]_{546}^{20} = +$  bzw.  $-585^\circ \pm 18^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 3\%$ ) und des Minderheitskonformers **1b**  $[\alpha]_{546}^{20} = +$  bzw.  $-618^\circ \pm 82^\circ$  (Standardabweichung  $\pm 13\%$ ). Dieser Befund gibt uns eine Methode in die Hand, um auf Grund des optischen Drehungsvermögens das Enantiomerenverhältnis bestimmen zu können. Lässt man die Substanz in Chloroform einen Tag lang stehen, so dass sich das schon bekannte Konformerengleichgewicht 85%/15% stabilisiert und dann das optische Drehungsvermögen gemessen, so kann gemäss der obigen Versuchsergebnisse das Enantiomerenverhältnis bestimmen zu können. Lässt man die Substanz in Chloroform einen Tag lang stehen, so dass sich das schon bekannte Konformerengleichgewicht 85%/15% stabilisiert und dann das optische Drehungsvermögen gemessen, so kann gemäss der obigen Versuchsergebnisse das Enantiomerenverhältnis angegeben werden.

Diskussion des anomalen Verhaltens des Drehungsvermögens.

In den frisch bereiteten Lösung von optisch aktivem **1** in Chloroform war die Rate der Verringerung des optischen Drehungsvermögens mit der Veränderung des Kon-

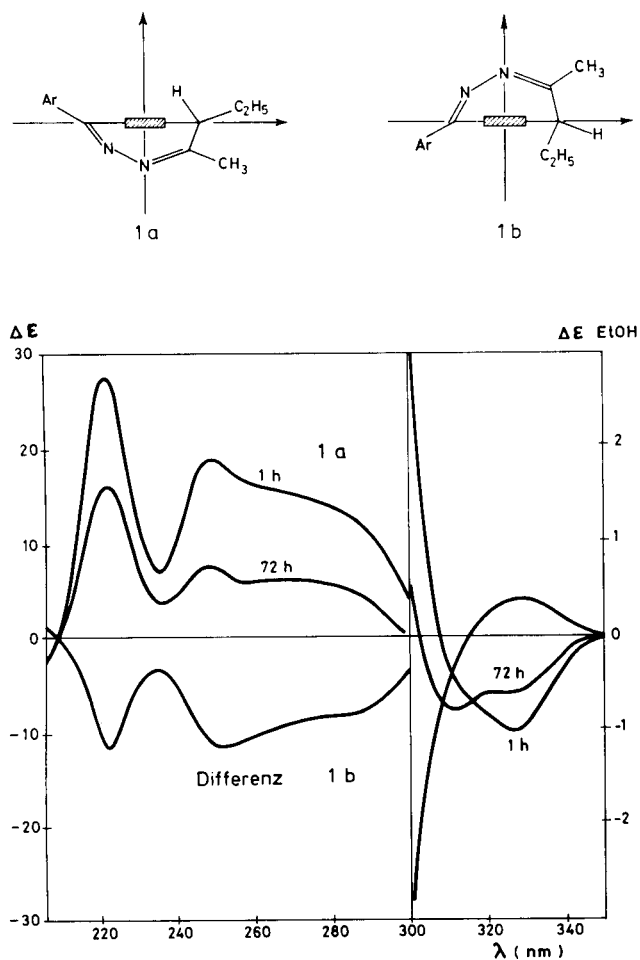


Abb. 2. Projektion der Konformeren **1a** und **1b** aus der Richtung des ankondensierten aromatischen Ringes, sowie die Zeitabhängigkeit des CD-Spektrums beim (+)-**1** Enantiomeren.

formerengleichgewichtes identisch, und nach dem Umkristallisieren der eingedampften Probe stellte sich der ursprüngliche Wert des optischen Drehungsvermögens ein. Diese Befunde lassen uns darauf schließen, dass die anomale Veränderung des optischen Drehungsvermögens mit der Zeit nicht das Ergebnis einer Epimerisation, sondern auf die Verschiebung des Konformerenverhältnisses zurückzuführen ist. Man muss erkennen, dass in **1a** und **1b** selbst bei gleicher Konfiguration von C(5), der sieben-gliedrige Ring selbst chiral ist, und zwar von entgegengesetzter Rotation (siehe Abb. 2). Im Falle von **1a** und **1b** sind die erste chirale Sphäre repräsentierenden Benzodiazepin-Skelette in einem enantiomeren Verhältnis. Demzufolge muss man trotz gleicher C(5) Konfiguration mit beinahe gleichem Drehungsvermögen und gleichem CD-Spektrum, aber unterschiedlichen Vorzeichens rechnen. Die Differenz zwischen den absoluten Werten ist darauf

zurückzuführen, dass die Äthyl-Gruppe von C(5) in pseudo-äquatorialer und in pseudo-axialer Stellung unterschiedlichen Einfluss auf die obigen Parameter ausübt, was auch mit dem in Äthanol aufgenommenen CD-Spektrum bewiesen wurde. Das Spektrum, das eine Stunde nach dem Lösen aufgenommen wurde, ist für das linksdrehende Konformer charakteristisch, das nach 72 Stunden aufgenommene Spektrum dagegen für das **1a** = **1b** Konformerengleichgewicht. Die Differenz zwischen den beiden Spektren ist für das **1b** Konformer charakteristisch. Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass die CD-Spektren von **1a** und **1b** beinahe Spiegelbilder sind. Die eingehende Analyse der CD-Spektren wurde in einer weiteren Mitteilung publiziert (19).

Pharmakologische Untersuchungen wiesen darauf hin, dass sich nicht nur in der Höhe der Wirksamkeit der Enantiomeren und des Racemats in den verschiedenen Testen Unterschiede ergaben, sondern selbst das Wirkungsspektrum der einzelnen Enantiomeren sich von des Racemates unterschied (20).

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die <sup>1</sup>H-nmr Spektren wurden mit einem JEOL PS-100 bzw. F-100 Gerät bei 100 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden auf TMS als inneren Standard bezogen, und in  $\delta$  Skale angegeben. Die Temperatur wurde aufgrund der chemischen Verschiebung einer 1,3-Propandiol-Probe mit einer Genauigkeit von  $\pm 0.5^\circ$  bestimmt. Die CD Spektren wurden mit einem Roussel-Jouan Dichrographie Modell 185 Gerät, in abs. Äthanol aufgenommen.

1. (+)-5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin-dibenzoyl-d-tartarat-Trihydrat.

Verbindung ( $\pm$ )-**1** (76.5 g, 0.2 mole) wird in 200 ml Chloroform (50°) gelöst, der Lösung 200 ml Wasser zugesetzt, und mit einer warmen Lösung (50°) von 47.0 g (0.125 mol) Dibenzoyl-d-Weinsäure-monohydrat in 100 ml Chloroform versetzt. Unter Rühren (30 Minute, 25°) scheidet sich aus der zweiphasigen gelben Lösung Kristalle ab. Die erhaltene Mischung wird für Minuten bei 5° aufbewahrt, dann abgesaugt. Das Material wird in 3  $\times$  60 ml Chloroform suspendiert, abgesaugt, und unter Infrarotlicht getrocknet, Ausbeute 71.0 g (89.4%, bezogen auf die Hälfte des Racemates), Schmp 130° zers,  $[\alpha]_{D}^{20} = +65.0^\circ$  (c = 2, Chloroform).

Anal. Ber. für C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>·3H<sub>2</sub>O: C, 60.40; H, 5.79; N, 3.53. Gef.: C, 60.36; H, 5.74; N, 3.58.

2. (+)-5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-benzodiazepin ((+)-**1**).

Die obige rohe Verbindung [(+)-**1**-Dibenzoyl-d-tartarates (39.72 g, 0.050 mol)] werden in 60 ml Wasser suspendiert und unter Rühren mit 40 ml cc. Ammoniumhydroxid versetzt. Das rohe (+)-**1** scheidet sich in der Form eines Öles ab, das dann später in feste Form übergeht. Das Material wird abgesaugt, 3  $\times$  10 ml Wasser gewaschen und unter Infrarotlicht getrocknet, Ausbeute, 18.6 g, (97.5%), Schmp 145°,  $[\alpha]_{D}^{20} = +250^\circ$  (c = 3, Chloroform). Enantiomerenverhältnis 73%/27%, Konformerenverhältnis 98%/2%.

3. (-)-5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-benzodiazepin ((-)-**1**).

Die chloroform-wässrige Mutterlauge vom Absatz 1. wird mit 40 ml cc. Ammoniumhydroxid versetzt, die Chloroform extrahiert, die vereinigten

Chloroformlösungen mit Natriumsulfat getrocknet, dann zur Trockene eingedampft. Auf das zurückbleibende Öl wird 100 ml Wasser gegeben, worauf es sich nach Stehen festigte. Das rohe (-)-**1** wird abgesaugt, mit 3 × 20 ml Wasser gewaschen und unter Infrarotlicht getrocknet, Ausbeute 36.3 g (95.0%), Schmp 142°,  $[\alpha]_{D}^{20} = -265^{\circ}$  (c = 3, Chloroform), nach 24 stündigem Stehen (20°) -192°. Konformerungsverhältnis 98%/2%.

#### 4. Herstellung von optisch reinem **1**.

Die optisch reinen Basen **1** wurden aus den rohen **1** Enantiomeren durch wiederholte Resolvierung und durch Umkristallisieren der erhaltenen Base aus Methanol hergestellt. Enantiomerenverhältnis 100%/0%, Konformerungsverhältnis 93%/7%,  $[\alpha]_{D}^{20} = +$  bzw.  $-481^{\circ}$  (c = 3, Chloroform), Schmp 141°.

#### Danksagungen.

Die Autoren danken Herrn Prof. G. Snatzke für wertvolle Diskussionen und M. Kajtár für die CD Spektren. G. T. dankt der A. v. Humboldt-Stiftung für ein Stipendium Bochum, Ruhr-Universität.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- (1) G. Tóth, E. Fogassy, M. Ács, L. Töke und T. Láng, 1st European Symposium on Organic Chemistry, Köln, 1979, S. 484.
- (2) J. Körösi und T. Láng, *Chem. Ber.*, **107**, 3883 (1974).
- (3) J. Körösi, E. Komlós und L. Erdélyi-Petöcz, Ungarisches patent 155,572 1966; *Chem. Abstr.*, **70**, 115025a (1969).
- (4) S. H. Wilen, "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, eds, N. L. Allinger und E. L. Eliel, Wiley Interscience, New York, 1971. S. H. Wilen, "Tables of Resolving Agents and Optical Resolution", University of Notre Dame Press, Notre Dame, Indiana, 1972.
- (5) E. Fogassy, M. Ács, J. Felméri und Zs. Aracs, *Period., Polytech., Budapest*, **20**, 247 (1976).
- (6) E. Fogassy, M. Ács, J. Felméri und Zs. Aracs, Offenlegungsschrift 121,324 (1974) DDR.
- (7) A. Neszmélyi, E. Gács-Baitz, Gy. Horváth, T. Láng und J. Körösi, *Chem. Ber.*, **107**, 3894 (1974).
- (8) H. S. Gutowsky und C. H. Holm, *J. Chem. Phys.*, **25**, 1229 (1956).
- (9) W. Tochtermann, "Topics in Current Chemistry", Vol 45, Springer Verlag, Berlin, 1974, S. 420.
- (10) G. Maier und U. Heep, *Chem. Ber.*, **101**, 1371 (1968).
- (11) P. Sykes, "A Guidebook to Mechanisms in Organic Chemistry", ed, Longman, Group Limited London, 1975, S. 157.
- (12) M. Lempert-Stréter, *Acta Chim. Hung. Acad. Sci.*, **83**, 115 (1974).
- (13) P. Linscheid und J.-M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. France*, 992 (1967).
- (14) A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle und D. Wild, *Chem. Ber.*, **100**, 335 (1967).
- (15) M. Sarrazin, M. Bourdeaux-Pontier, C. Briand und E.-J. Vincent, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 89 (1975).
- (16) O. Burchardt, C. L. Pedersen, U. Svanholm, A. M. Duffield und A. T. Balaban, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 3123 (1969).
- (17) M. Enkaku, J. Kurita und T. Tsuchiya, *Heterocycles*, **16**, 1923 (1981).
- (18) A. A. Reid, J. T. Sharp, H. R. Sood und P. B. Thorogood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2542 (1973).
- (19) G. Tóth, G. Snatzke und Mitarbeiter, Mitteilung in Vorbereitung.
- (20) G. Tóth, E. Fogassy, M. Ács, L. Töke, T. Láng, L. Petöcz, I. Kosotzky und K. Grasser, 7th International Symposium on Medicinal Chemistry, Malaga, 1980, S. 147.

#### English Summary.

A process has been developed for resolving **1**, and the anomalous behaviour of the specific rotation of the enantiomers has been studied. It was shown that this is due to the shift in the conformational equilibrium **1a** = **1b**, and not to an epimerization at C-5.