

Signale bei 0,80, 0,95, 1,00 (S/C—CH<sub>3</sub>/je 3H); 2,28 (S/N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/6H); 2,60, 4,20 (T/—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N=/  
je 2H); 2,9–3,5 (M/CHOH, C(12)—H/2H); 5,74 (bS/C=C—H/1H).

*Hydrochlorid von 24.* Aus Methanol-Aceton kristallisiert und bei 100° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 187–190°.

$C_{23}H_{40}ClNO_3$	Ber. C 66,7	H 9,7	Cl 8,6	N 3,4	O 11,6%
(414,0)	Gef. „ 66,3	„ 10,0	„ 8,6	„ 3,5	„ 11,7%

6. rac.-7-Desoxo-8-epi-14-demethyl-isocassain (**25**). Analog III/5 wurden 1,05 g (3,14 mMol) **23** umgesetzt, die nach Aufarbeitung 940 mg (79,4%) **25** als farbloses, nicht kristallisierbares Öl ergaben. — UV.-Spektrum: Maximum bei 223 nm (log ε = 4,10). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3610, 2780, 1710, 1642 cm<sup>-1</sup>. NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,83, 1,00, 1,04 (S/C—CH<sub>3</sub>/je 3H); 2,28 (S/N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/6H); 2,55, 4,20 (T/—OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N=/  
je 2H); 3,0–3,5 (M/CHOH, C(14)—H/2H); 5,73 (bS/C=C—H/1H).

*Hydrogenmaleinat von 25.* Aus Methanol-Aceton kristallisiert und bei 80° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 159–162°.

$C_{27}H_{43}NO_7$	Ber. C 65,7	H 8,8	N 2,8	O 22,7%
(493,6)	Gef. „ 65,4	„ 8,4	„ 3,1	„ 22,3%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Dalma, in *Manske & Holmes*, «The Alkaloids» IV, p. 265 (1954); R. B. Morin, in *Manske & Holmes*, «The Alkaloids» X, p. 287 (1968).
- [2] F. H. Howell & D. A. H. Taylor, *J. chem. Soc.* 1958, 1248.
- [3] G. Stork, A. Meisels & J. E. Davies, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3419 (1963); R. B. Turner, O. Buchardt, E. Herzog, R. B. Morin, A. Riebel & J. M. Sanders, *ibid.* 88, 1766 (1966).
- [4] G. Stork & S. D. Darling, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 1761 (1964).
- [5] W. Nagata, T. Teresawa & T. Aoki, *Tetrahedron Letters* 1963, 865; R. E. Ireland & L. N. Mander, *ibid.* 1964, 3453; *J. org. Chemistry* 32, 689 (1967).
- [6] R. L. Augustine, *J. org. Chemistry* 23, 1853 (1958); 28, 152 (1963).
- [7] J. I. Mushey, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1146 (1961).
- [8] R. F. Zürcher, *Helv.* 44, 1380 (1961); 46, 2054 (1963).
- [9] J. F. Arens, *Adv. org. Chemistry* 2, 117 (1960).
- [10] W. S. Wadsworth jr. & W. D. Emmons, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
- [11] R. S. Cahn, Sir C. Ingold & V. Prelog, *Angew. Chm.* 78, 413 (1966).
- [12] J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca & J. E. Rush, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 509 (1968).
- [13] L. Ruzicka & G. Dalma, *Helv.* 22, 1516 (1939).
- [14] H. Kaneko & M. Okazaki, *Tetrahedron Letters* 1966, 219.
- [15] B. J. Maegerlein & F. Kagan, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 593 (1960).

## 131. Zur Konfiguration racemischer 14-Demethyl-cassensäure- und -isocassensäure-Derivate

2. Mitteilung über Cassain-Analoga [1]

von H. Hauth, P. Niklaus und D. Stauffacher<sup>1)</sup>

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

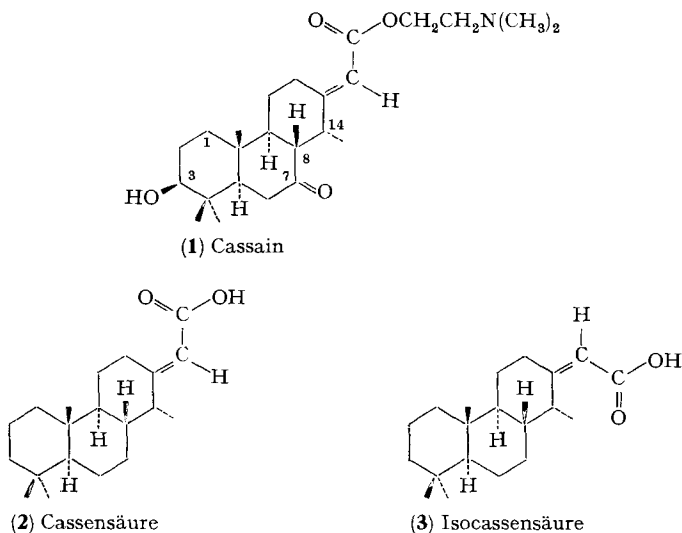
(26. IV. 71)

*Summary.* The structures of four synthetic isomeric analogues of cassaine were confirmed by detailed interpretation of their NMR. spectra.

Vor einiger Zeit gelang uns durch eingehende Untersuchung des NMR.-Spektrums und mit Hilfe von Vergleichssubstanzen, die noch unbekanntes sterisches Verhält-

<sup>1)</sup> Jetzige Adresse: *Alusuisse-Forschungsinstitut*, Neuhausen am Rheinfluss.

nisse der Seitenkette von Cassain (1) abzuklären und ihre *trans*-Konfiguration zu beweisen [2]. Daraus ergibt sich auch die absolute Konfiguration der Cassensäure (2) [3], des Grundkörpers der *Erythrophleum*-Alkaloide [4]. Das *cis*-Isomere, von uns als Isocassensäure (3) bezeichnet, ist bisher nicht bekannt geworden.



Im Rahmen unserer Versuche zur Synthese pharmakologisch aktiver Substanzen vom Typ der *Erythrophleum*-Alkaloide 1 [4] erhielten wir aus Perhydrophenanthronen Verbindungen, die infolge Fehlens einer dirigierenden Gruppe aus einem Isomerengemisch bestanden [1]. Es gelang uns, die Isomerengemische präparativ zu trennen und die einzelnen Isomeren der *trans-anti-trans*- (4, 5) und der *trans-anti-cis*-Reihe (6, 7) rein zu erhalten<sup>2)</sup> 3).

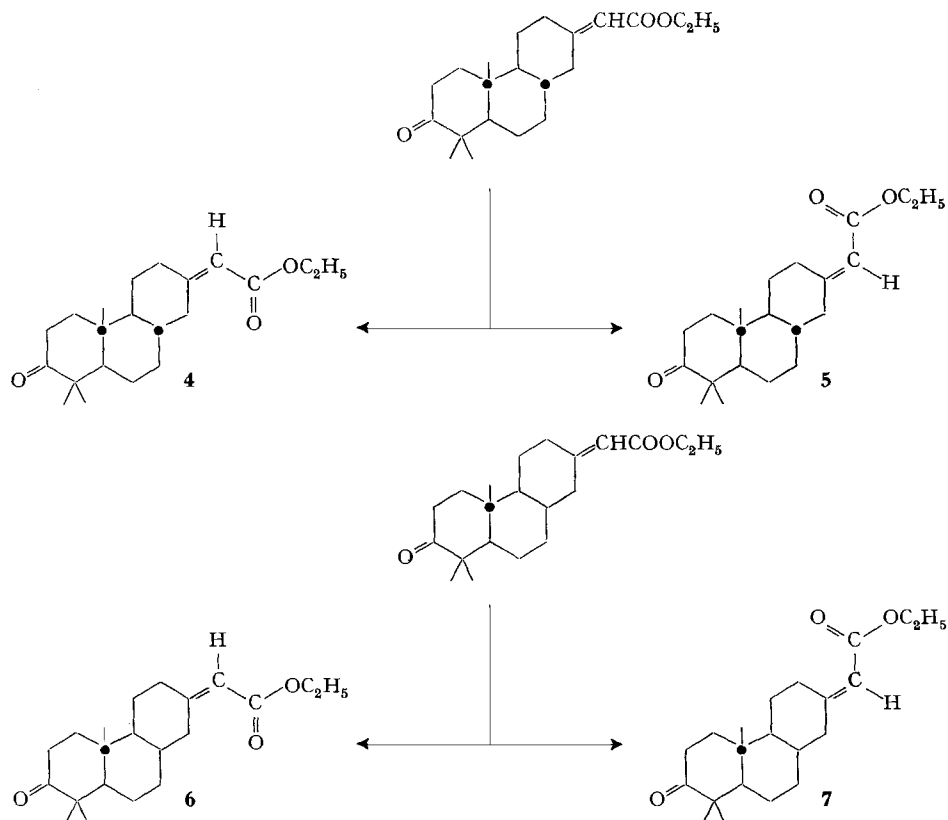
Isomere dieser Art werden als *seqcis* (4, 6) und *seqtrans* (5, 7) [5] bzw. als *Z* und *E* [6] bezeichnet. Wir bezeichnen diese Verbindungen als Derivate der Cassen- (5) und Isocassensäure (4) bzw. als deren 8-Epimere (7, 6).

Es stellte sich uns die Frage nach der Konfiguration der Seitenkette der isolierten Verbindungen. Verbindungen der Art 4–7, bei denen die Ringseite der semicyclischen Doppelbindung annähernd symmetrisch ist, sind wenig bekannt und direkte Vergleichsmöglichkeiten fehlen. *Kaneko & Okazaki* [7] erhielten bei entsprechenden Umsetzungen mit 3-Keto-Steroiden im Gegensatz zu *Bose & Dahill* [8] Isomere, deren Stereochemie sie auf chemischem Wege zu bestimmen versuchten. Doch ist ihre Beweisführung nicht stichhaltig und lässt sich kaum auf unsere Verbindungen übertragen.

*Clarke et al.* [9] erhielten bei ihren Arbeiten zur Synthese von Cassain-Analogen ebenfalls Isomerengemische, die sie teilweise auftrennen konnten. Bei der Konfigurationszuordnung [9] [10] stützten sie sich darauf, dass die *seqtrans*-Verbindungen so-

<sup>2)</sup> Es wurde jeweils nur 1 Antipode gezeichnet.

<sup>3)</sup> Die Kennzeichnung der relativen Lage des Protons an C(8) zur angulären (axialen) Methylgruppe (Ringverknüpfung) erfolgt durch den Punkt.



wohl die höheren Rf-Werte (Dünnschichtchromatogramm) als auch die höheren Extinktionskoeffizienten im UV. besitzen. Die teilweise geringen Unterschiede bei den Extinktionskoeffizienten und das uneinheitliche Verhalten der Isomerenpaare im Gas-Chromatogramm machten die getroffenen Zuordnungen unsicher [10].

Die Daten unserer Isomerenpaare entsprechen den Befunden von *Clarke et al.* [10] bei ähnlichen Verbindungen. Sie erlauben jedoch, besonders im Hinblick auf die umgekehrten Verhältnisse bei den Extinktionskoeffizienten der *trans-anti-cis*-Reihe, ebensowenig eine zuverlässige Konfigurationsbestimmung wie die geringen Unterschiede in den IR.-Spektren.

Die NMR.-Spektren<sup>4a)</sup> der beiden Isomerenpaare **4, 5** bzw. **6, 7** (vgl. Fig. 1–4) unterscheiden sich wohl im Bereich von 1–3 ppm, eine hinreichend genaue Interpretation ist aber kaum möglich. Aussichtsreicher erscheint eine Interpretation der geringen, aber signifikanten Unterschiede in Lage und Form des Signals eines Protons bei ca. 3,9 ppm (B/C-*trans*, Fig. 1, 2) bzw. ca. 3,2 ppm (B/C-*cis*, Fig. 3, 4). Diese Signale sind einem äquatorialen Ringproton in  $\alpha$ -Stellung zur semicyclischen Doppelbindung zuzuordnen; wegen der unmittelbaren Nachbarschaft der magnetisch an-

<sup>4)</sup> Chem. Verschiebungen relativ zu internem Standard (Tetramethylsilan = 0). Aufnahmen: a) bei 60 MHz, b) bei 100 MHz.

Tabelle 1<sup>2)</sup>. Gas-Chromatogramme<sup>5)</sup>  
(C-Zahl)

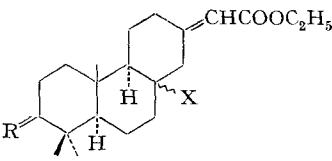
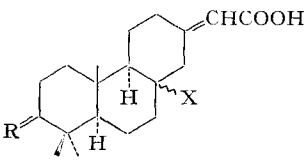
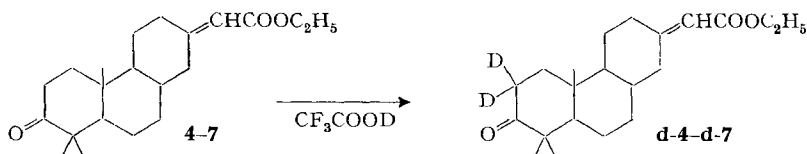
		<i>trans-anti-trans</i> (X = -H) C-Zahl	<i>trans-anti-cis</i> (X = ... H) C-Zahl
R = O	<i>seqcis</i> ( <b>4</b> resp. <b>6</b> )	26,8	26,8
	<i>seqtrans</i> ( <b>5</b> resp. <b>7</b> )	27,1	27,2
R = H, OH	<i>seqcis</i>	26,9	27,4
	<i>seqtrans</i>	28,4	28,8
R = H, OAc	<i>seqcis</i>	28,0	28,4
	<i>seqtrans</i>	28,4	28,8

Tabelle 2<sup>2)</sup>. pK\*-Werte<sup>6)</sup>

		<i>trans-anti-trans</i> (X = -H)	<i>trans-anti-cis</i> (X = ... H)
R = O	<i>seqcis</i> ( <b>4</b> resp. <b>6</b> )	7,50	7,58
	<i>seqtrans</i> ( <b>5</b> resp. <b>7</b> )	7,52	7,52
R = H, OH	<i>seqcis</i>	7,60	
	<i>seqtrans</i>	7,62	

sotropen Carbonylgruppe absorbieren diese Protonen bei bedeutend grösseren  $\delta$ -Werten als das entsprechende  $\alpha$ -Proton auf der anderen Seite der Doppelbindung [2].

Für die weitere Untersuchung wurden zur Vereinfachung der Spektren und ihrer Interpretation die Ketoester **4–7** in 2-Stellung dideutert (Verbindungen **d-4–d-7**).



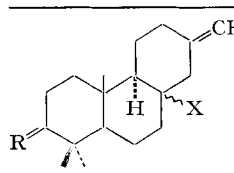
*Isomerenpaar 4/5 mit Ringverknüpfung B/C-trans.*

Das bei der Verbindung **d-5** (Fig. 5) durch die magnetische Anisotropie der Carbonylgruppe beeinflusste, in  $\alpha$ -Stellung zur semicyclischen Doppelbindung befindliche, äquatoriale Ringproton bei 3,9 ppm (Fig. 5a) weist eine Dublettstruktur mit  $J \approx 13$  Hz auf. Jede Dubletthälfte ist durch weitere Kopplungen zusätzlich aufgespalten. Das Signal des anderen, durch die Carbonylgruppe nicht beeinflussten,

<sup>5)</sup> An 3% SE, Länge 4 m, Temp. 260–300°.

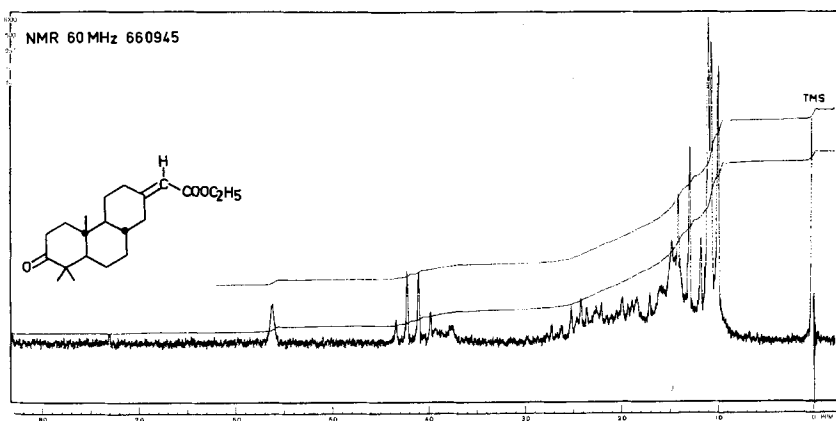
<sup>6)</sup> 80-proz. Methylcellosolve.

Tabelle 3<sup>2)</sup>. Extinktionskoeffizienten der UV.-Maxima<sup>7)</sup>

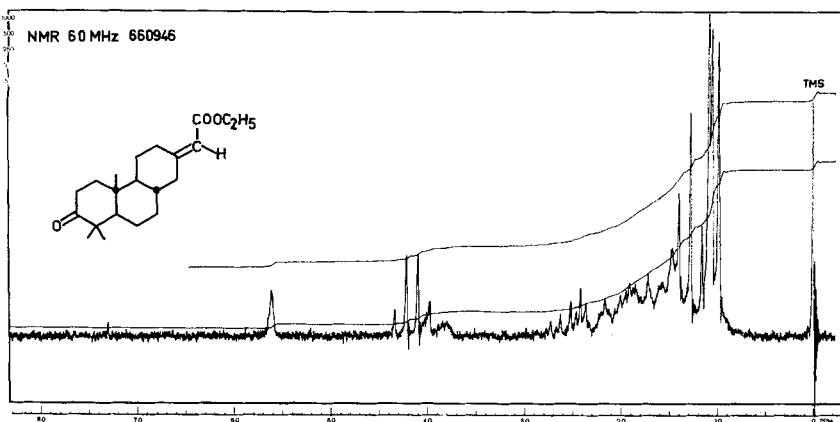
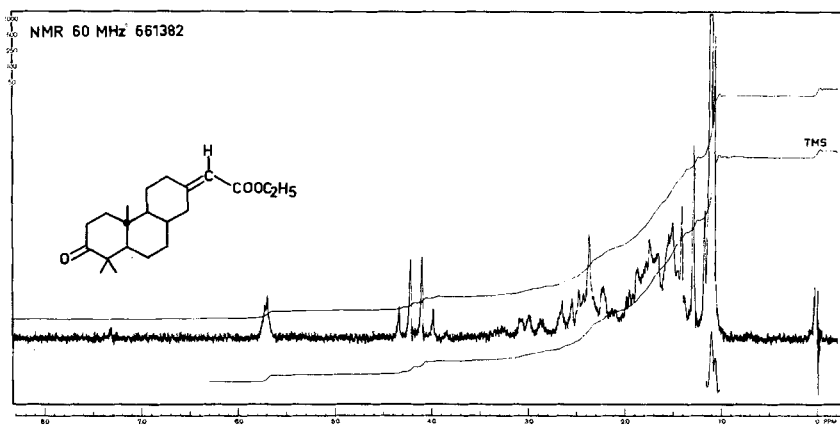
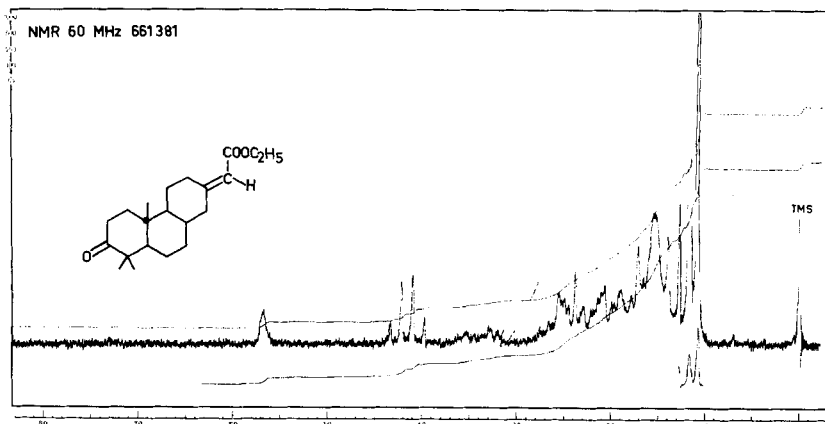
			<i>trans-anti-trans</i> (X = -H)		<i>trans-anti-cis</i> (X = ... H)	
			Smp.	$\epsilon$ -Wert	Smp.	$\epsilon$ -Wert
R = O	R' = H	<i>seqcis</i>	227–230°	16 300	223–225°	13 800
		<i>seqtrans</i>	219–220°	16 700	189–192°	15 500
	R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>seqcis</i>	96–98°	16 400	128–130°	16 400
		<i>seqtrans</i>	81–82°	17 000	82–83°	15 300
	R' = C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<i>seqcis</i>	104–106°	18 000		
		<i>seqtrans</i>	128–130°	18 900		
R = H, OH	R' = H	<i>seqcis</i>	210–212°	16 100		
		<i>seqtrans</i>	216–218°	16 500		
	R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>seqcis</i>	102–103°	17 500	92–93°	16 400
		<i>seqtrans</i>	117–118°	18 100	89–91°	16 100
	R' = C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<i>seqcis</i>	137–139°	17 600		
		<i>seqtrans</i>	141–143°	18 200		
R = H, OAc	R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>seqcis</i>	144–145°	17 600	111–114°	17 800
		<i>seqtrans</i>	138–141°	18 300	104–106°	16 400

äquatorialen Ringprotonen in  $\alpha$ -Stellung zur Doppelbindung ist bei 2,2 ppm zu erwarten [2].

Während nun beim Doppelresonanzversuch die Entkopplung des Protons der Doppelbindung bei 5,62 ppm keine deutliche Veränderung bei 2,2 ppm hervorruft (Fig. 5b), wird bei der Einstrahlung auf das Ringproton bei 3,9 ppm bei 2,2 ppm eine Kopplung von 1–2 Hz aufgehoben. Die Spinaufspaltung vereinfacht sich in diesem Bereich zu einem Quadruplett mit den Kopplungskonstanten 12 und 3 Hz (Fig. 5c).


 Fig. 1. rac.-3-Oxo-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (4<sup>2)</sup> 3) 4a)

7)  $\epsilon = 1 \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Gemessen wurde in Methanol bei 223 nm mit  $c = 0,1 \text{ g/l}$  und der Schichtdicke von 1 cm.

Fig. 2. rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure-äthylester (5) <sup>2)3)4a)</sup>Fig. 3. rac.-3-Oxo-8-epi-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (6) <sup>2)3)4a)</sup>Fig. 4. rac.-3-Oxo-8-epi-14-demethyl-cassensäure-äthylester (7) <sup>2)3)4a)</sup>

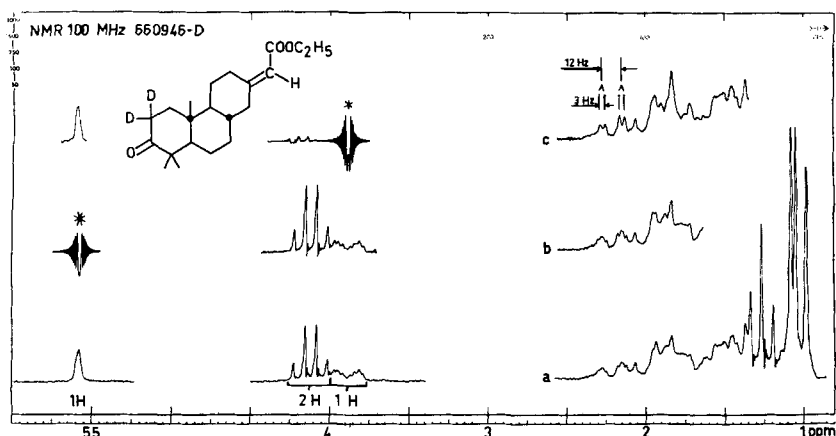
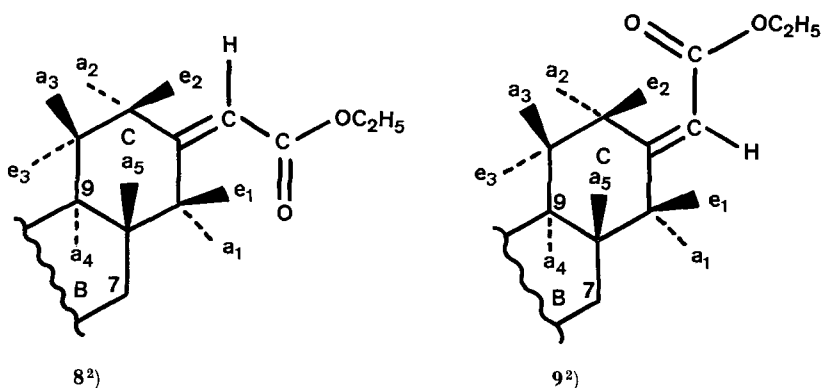


Fig. 5. rac-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure-äthylester-[2-<sup>2</sup>H] (d-5)  
 (\* Doppelresonanz-Einstrahlungsstelle) <sup>1</sup>) <sup>4</sup>) <sup>b</sup>)



Auf Grund der bekannten Abhängigkeit der Kopplungskonstanten vom Diederwinkel der koppelnden Protonen [11] kommt für  $J = 12$  Hz nur eine Kopplung zwischen 2 axialen oder 2 geminalen Protonen, für  $J = 3$  Hz nur eine Kopplung zwischen axialen und äquatorialen oder 2 äquatorialen Protonen in Frage. Eine solche Kombination von Kopplungen, wie bei 2,2 ppm festgestellt, tritt jedoch einzig beim H-Atom  $e_1$  in **9** auf, für welches demnach beim Doppelresonanzexperiment (Fig. 5c) nur die Weitbereichskopplung mit  $e_2$  ( $\delta \approx 3,9$  ppm) aufgehoben worden ist. Somit muss dieser Verbindung die *seqtrans*-Konfiguration **5** (= **9**) zugeordnet werden. Analoge NMR.-Untersuchungen mit der isomeren Verbindung **4** (= **8**) ergaben, dass bei der Einstrahlung auf  $e_1$  ( $\delta \approx 3,9$  ppm) für  $e_2$  im Bereich von 2,25 ppm nur eine kleine Kopplung eliminiert wird, das verbleibende Spinsystem jedoch durch Kopplungen mit weiteren Nachbarprotonen verhältnismässig kompliziert bleibt. Dieses Ergebnis steht mit der *seqcis*-Konfiguration von **4** in Übereinstimmung und stützt somit auch indirekt die für **5** ermittelte *seqtrans*-Konfiguration.

## Isomerenpaar 6/7 mit Ringverknüpfung B|C-cis

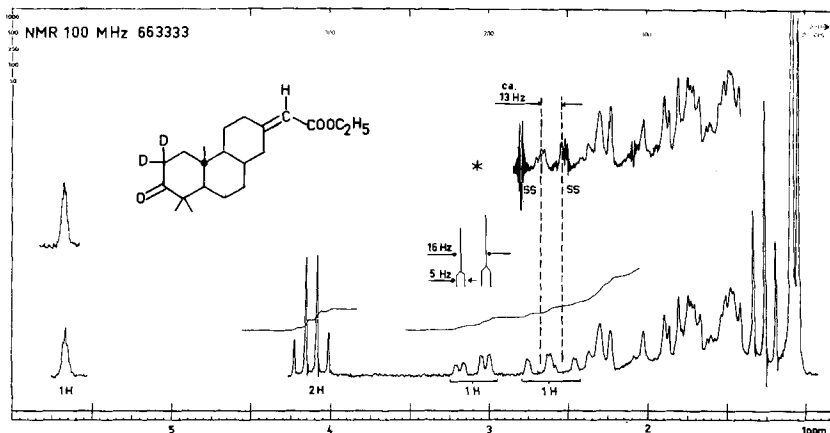
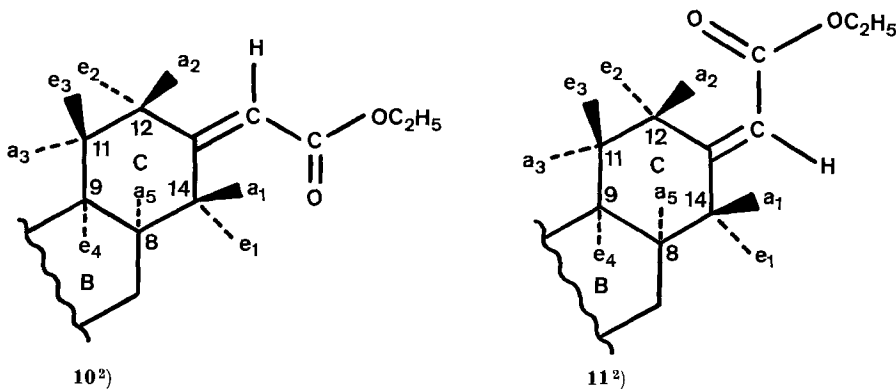


Fig. 6. rac.-3-Oxo-8-epi-14-demethyl-isocassensäure-äthylester-[2-<sup>2</sup>H] (**d-6**)  
 (\* Doppelresonanz-Einstrahlungsstelle)<sup>2) 4 b)</sup>

Im NMR.-Spektrum von **d-6** (Fig. 6) erscheint bei 3,1 ppm das Signal des von der Carbonylgruppe beeinflussten äquatorialen Ringprotons ( $e_1$  oder  $e_2$ ) als Multipllett mit den Kopplungskonstanten 16 Hz, 5 Hz und ca. 1 Hz. 16 Hz entspricht einer geminalen Kopplung ( $J_{e_1/a_1}$  oder  $J_{e_2/a_2}$ ) das Partner-Proton  $a_1$  oder  $a_2$  absorbiert bei



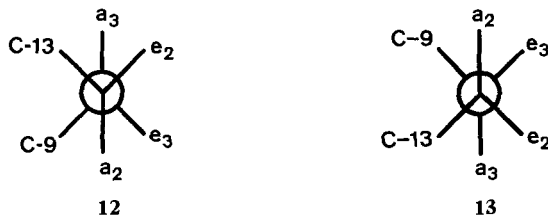
2,6 ppm. Durch Doppelresonanz-Einstrahlung bei 3,1 ppm wird das Triplet bei 2,6 ppm zu einem Dublett mit  $J = \text{ca. } 13 \text{ Hz}$  (Fig. 6)<sup>8)</sup>. Diese Kopplung entspricht der vicinalen Kopplungskonstante zweier zueinander antiperiplanar stehender Protonen.

Der Übersichtlichkeit halber beschränken wir uns im folgenden auf die Konformationen im Bereich der C-Atome 11 und 12 bzw. 8 und 14.

Unter Berücksichtigung der antiperiplanaren Stellung der erwähnten Protonen sind für die *seqtrans*-Verbindung **11** nur 2 Konformationen möglich: **12** mit Ring C als Wanne, **13** mit Ring C als Sessel. (Achse der Newman-Projektion C-12  $\rightarrow$  C-11).

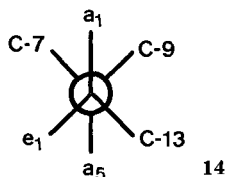


Diese beiden Konformationen unterscheiden sich aber bezüglich der Kopplungen nicht. Der Diederwinkel zwischen  $a_2$  und  $e_3$  beträgt in jedem Fall ca.  $60^\circ$ . Das Spin-Aufspaltungsbild von  $a_2$  sollte daher ausserdem eine Kopplung von 3-5 Hz enthalten.



Im Signal bei 2,6 ppm tritt aber diese Kopplung nicht auf. Bei  $e_2$  müssten ausser  $J_{gem}$  zwei weitere Kopplungen von 3–5 Hz vorhanden sein, von denen im Linienbild des Protons bei 3,1 ppm (Fig. 6) jedoch nur eine zu finden ist. Die *seqtrans*-Konfiguration **11** (= **7**) stimmt also *nicht* mit dem NMR.-Spektrum von Fig. 6 überein.

Bei der *seqcis*-Verbindung **10** (= **6**) stehen die vicinalen Protonen  $a_1$  und  $a_5$ , unabhängig ob Ring C als Sessel oder Wanne vorliegt, antiperiplanar (**14**; Achse C-14  $\rightarrow$  C-8).  $e_1$  und  $a_5$  bilden einen Diederwinkel von  $60^\circ$ , was mit der im Spektrum für das Ringproton bei 3,1 ppm gefundenen Kopplung von 5 Hz zu vereinbaren ist.



Das NMR.-Spektrum (Fig. 6) steht also in Übereinstimmung mit der *seqcis*-Konfiguration **6** (= **10**)<sup>9)</sup> und die ermittelten Kopplungskonstanten sind:  $J_{e_1/a_1} = 16$  Hz;  $J_{a_1/a_5} = 13$  Hz;  $J_{e_1/a_5} = 5$  Hz.

Versuche, die Konfiguration von **7** durch Interpretation des entsprechenden 100-MHz-Spektrums abzuleiten, scheiterten an den wesentlich zahlreicheren Linien als Folge vermehrter Kopplungen!

Bei den B/C-*trans*-Verbindungen **4** und **5** darf angenommen werden, dass alle drei Ringe als Sessel vorliegen. Die B/C-*cis*-Struktur **6** mit den antiperiplanaren Protonen  $a_1$  und  $a_5$  ergibt dagegen mit dem C-Ring als Sessel eine sterisch sehr ungünstige Konformation. Besser ist die Wannenform des C-Rings. Dabei kann Ring B Sessel- oder Wannenform oder Übergangszustände annehmen (Fig. 7).

In diesem Zusammenhang muss noch einmal der auffällige Unterschied in der chemischen Verschiebung des durch die magnetische Anisotropie der Carbonylgruppe beeinflussten Ringprotons bei den beiden Isomerenpaaren erwähnt werden (B/C-*trans*:  $\delta \simeq 3,9$  ppm; B/C-*cis*:  $\delta \simeq 3,2$  ppm). Dieser Unterschied lässt sich dadurch

<sup>8)</sup> Das Aufspaltungsbild wird durch Rotationsseitenbänder (ss) der Entkopplungsfrequenz und durch kleine Weitbereichskopplungen etwas beeinträchtigt.

<sup>9)</sup> Die verbreiterten Linien sind durch Weitbereichskopplungen und eventuell durch eine gewisse Beweglichkeit der Ringe B und C (Wannen) zu erklären.

erklären, dass bei den B/C-*cis*-Verbindungen mit Wannenform des Ringes C (vgl. Fig. 7) die durch C(13)=C–C=O und C(13)–C(14)–H<sub>e1</sub> gebildeten Ebenen einen von 0° wesentlich verschiedenen Winkel einschliessen können. Das Signal des axialen

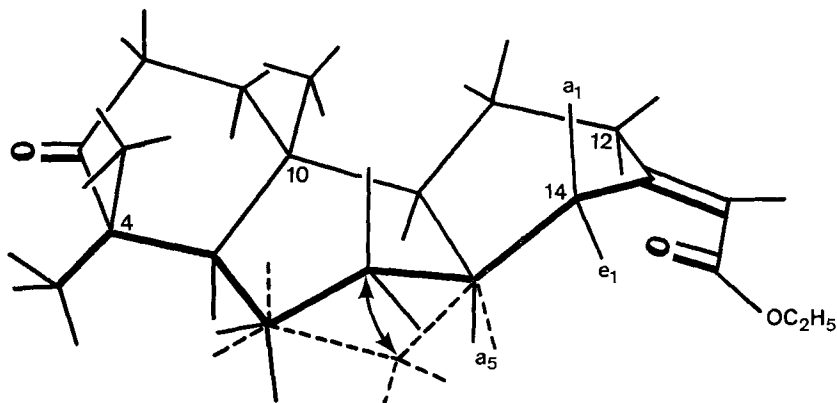


Fig. 7. 3-Oxo-8-epi-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (6)<sup>2)</sup>

Protons a<sub>1</sub> in **6** erfährt offensichtlich eine deutliche paramagnetische Verschiebung – es wird am linken Rand der Absorptionen der übrigen Ringprotonen sichtbar (Fig. 6) – vermutlich weil die Ebene der Carbonylgruppe etwas näher beim axialen Proton liegt als bei der entsprechenden B/C-*trans*-Verbindung. Diese chemische Verschiebung der Ringprotonen in  $\alpha$ -Stellung zur Doppelbindung ist daher ebenfalls ein Indiz für die angenommene Konformation (Fig. 7) der B/C-*cis*-Verbindung **6**.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitt.: H. Hauth & D. Stauffacher, *Helv.* 54, 1278 (1971).
- [2] H. Hauth, D. Stauffacher, P. Niklaus & A. Melera, *Helv.* 48, 1087 (1965); vgl. R. L. Clarke, S. J. Daum, P. E. Shaw & R. K. Kullmig, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 5865 (1966).
- [3] L. Ruzicka & G. Dalma, *Helv.* 22, 1516 (1939).
- [4] G. Dalma, in *Manske & Holmes* «The Alkaloids» IV, p. 265 (1954); R. B. Morin, in *Manske* «The Alkaloids» X, p. 287 (1968).
- [5] R. S. Cahn, Sir C. Ingold & V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413 (1966).
- [6] J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca & J. E. Rush, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 509 (1968); vgl. auch *J. org. Chemistry* 35, 2849 (1970).
- [7] H. Kanako & M. Okazaki, *Tetrahedron Letters* 1966, 219.
- [8] A. K. Bose & R. T. Dahill jr., *J. org. Chemistry* 30, 505 (1965).
- [9] R. L. Clarke, S. J. Daum, P. E. Shaw, T. G. Brown jr., G. E. Groblewski & W. V. O'Connor, *J. med. Chemistry* 10, 582 (1967).
- [10] S. J. Daum, M. M. Riano, P. E. Shaw & R. L. Clarke, *J. org. Chemistry* 32, 1435 (1967).
- [11] H. Conroy, *Adv. org. Chemistry* 2, 311 (1960); N. S. Bhacca & D. H. Williams, *Applications of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden Day Inc. 1965, p. 49 ff.