

Eine neue Synthese von 7,8,9,10-Tetrahydrocyclohept[b]indol-6(5H)-onen

Uwe Kuckländer* und Hildegard Töberich

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

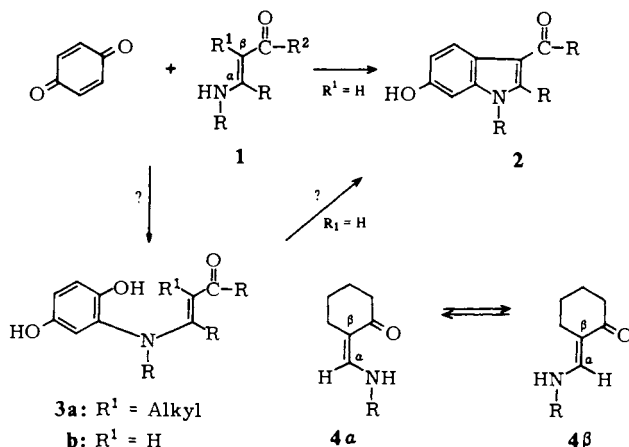
Eingegangen am 11. November 1980

p-Benzoquinon (5a) und Methyl-*p*-benzoquinon (5b) wurden mit *N*-Aryl- und *N*-Alkyl-monosubstituierten 2-(Aminomethylen)cyclohexanonem 4a–f umgesetzt. Die 2-Hydroxy-5-alkyl- bzw. -aryl-cyclohept-indol-6(5H)-on-Struktur 6a–j der Reaktionsprodukte wird spektroskopisch und chemisch bewiesen und ein Reaktionsverlauf angegeben. Durch Fischer-Cyclisierung eines Phenylhydrazons von 6h gelingt die Darstellung des Cyclohepta[2,1-*b*:3,4-*b'*]diindols 16.

A New Synthesis of 7,8,9,10-Tetrahydrocyclohept[b]indol-6(5H)-ones

p-Benzoquinone (5a) and methyl-*p*-benzoquinone (5b) reacts with *N*-aryl- and *N*-alkyl derivatives (4a–f) of 2-(aminomethylene)cyclohexanone to yield 2-hydroxy-5-alkyl- or -aryl-cyclohept-indol-6(5H)-ones 6a–j, the structure of which is proved by spectroscopic and chemical methods. A pathway for the reaction is given. By Fischer cyclisation of the phenylhydrazone cyclohepta[2,1-*b*:3,4-*b'*]diindole 16 is prepared from 6h.

Um Aufschluß über den Reaktionsverlauf bei der Bildung von 6-Hydroxyindol-Derivaten 2 bei der Nenitzescu-Reaktion¹⁾ zu erhalten, haben wir β -Alkyl-enaminone 1 mit Chinonen umgesetzt. Dabei könnten sich Reaktionsprodukte einer 1,4-Addition des Stickstoffs an *p*-Benzoquinon, nämlich die Aminohydrochinon-Derivate 3a, bilden. Die Weiterreaktion der potentiellen Zwischenstufe 3b zu 2 sollte durch die Alkyl-Substitution in β -Stellung bei 3a verhindert werden.



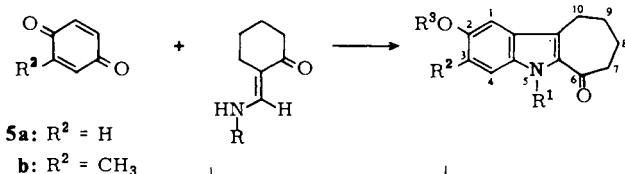
Chem. Ber. 114(1981)

Als Ausgangsstoffe boten sich die leicht zugänglichen²⁾ Enaminone **4** an.

Die Umsetzung mit Chinonen sollte ferner unter dem Gesichtspunkt einer möglichen regioselektiven Reaktion der generell trivalent nucleophilen Enaminone (N, C β , O) interessant sein. Aufgrund der sterischen Fixierung der Reste R¹ und R² der Enaminon-Struktur **1** in den (Aminomethylen)cyclohexanonene **4** können sich außer den beiden geometrischen Isomeren **4** α (*cis-s-cis*) und **4** β (*trans-s-cis*) keine weiteren Rotationsisomeren bilden.

Während unserer Untersuchungen hat *Kozerski*^{3,4)} bei der entsprechenden Umsetzung mit einem „ringoffenen“ Enaminon als Folge der Reaktion am Enaminon-Sauerstoff ein 2H-1,5-Benzo-dioxepin-Derivat erhalten.

Unsere Umsetzungen der Enaminone **4****a** – **f** mit den Chinonen **5****a** bzw. **b** wurden in Eisessig, dem Reaktionsmedium der Bildung von **2**, durchgeführt. Als Reaktionsprodukte wurden wider Erwarten Verbindungen erhalten, die durch Addition und Wasserabspaltung entstanden sein mußten. Die spektroskopischen Daten wiesen auf Cyclohept[b]indol-6-one **6**.



	R		R ¹	R ²	R ³
4a	CH ₃	6a	CH ₃	CH ₃	H
b	CH ₂ C ₆ H ₅	b	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
c	C ₆ H ₅	c	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H
d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	d	C ₆ H ₅	CH ₃	H
e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	e	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H
f	4-FC ₆ H ₄	f	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H
		g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	H
		h	4-CH ₃ C ₅ H ₄	H	H
		i	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	H
		j	4-CH ₃ C ₅ H ₄	H	CH ₃ CO

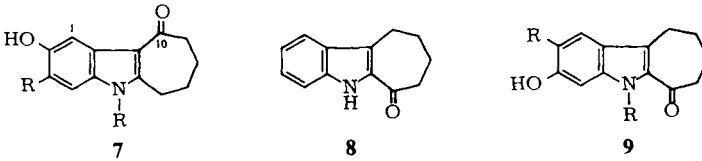
Spektroskopische Eigenschaften der Reaktionsprodukte

Das UV-Maximum (in CHCl₃) der Merocyanin-Struktur z. B. von **4e** bei 367 nm (lg ϵ = 4.12) ist bei den Reaktionsprodukten nicht wiederzufinden. Stattdessen wird ein neues Maximum, z. B. bei **6h** bei 314 nm (lg ϵ = 4.37) beobachtet. Das UV-Spektrum von **6h** steht in sehr guter Übereinstimmung mit dem unsubstituierten Tetrahydrocyclohept-indol-6(5H)-on **8**⁵⁾. Die IR-Spektren (in KBr) der erhaltenen Substanzen **6** zeigen eine OH-Absorption im Bereich von 3250 – 3150 cm⁻¹ und C=O-Schwingungen bei auffällig niedrigen Wellenzahlen, nämlich 1600 – 1620 cm⁻¹.

Die Massenspektren aller Cycloheptindolone **6** weisen auf einen einheitlichen Abbau: M⁺, M⁺ – 29 (CHO); M⁺ – 56 (4 × CH₂); (M⁺ – 56) – 13 (CH). Das Acetyl-Derivat **6j** von **6h** belegt mit einem um 42 Masseneinheiten höheren Molekülpeak die Monophenol-Struktur der Verbindungen **6**.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren findet man getrennte Signale für die CH_2 -Gruppen, z. B. bei **6d** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ $\delta = 3.0$ m (7-H_2); 2.7 m (10-H_2); 1.87 m (8-H_2 und 9-H_2). Die aromatischen Protonen der 3-Methyl-Derivate **6a**, **c**, **d**, **e**, **g**, **i** werden bei $7.0\text{--}7.2$ (4-H) und $6.7\text{--}7.0$ (1-H) ppm jeweils als Singulett beobachtet. Die entsprechenden Signale der in 3-Stellung unsubstituierten Verbindungen **6b**, **f**, **h**, **j** konnten wegen Überlagerungen nicht sicher zugeordnet werden.

Aufgrund der IR-Absorption der Carbonylbande bei derart niedrigen Wellenzahlen konnte die alternative Konstitution **7** zunächst nicht ausgeschlossen werden.



7 würde die IR-spektroskopischen Eigenschaften aufgrund der vinylogenen Amid-Struktur besser als **6** erklären. Bei Indol-3-on-Abkömmlingen ist eine Carbonylabsorption im Bereich von $1594\text{--}1608$ ^{6a)} bzw. $1600\text{--}1635$ cm^{-1} ^{6b)} bekannt. Gegen Formel **7** spricht aber die chemische Verschiebung von 1-H in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, die bei dieser Anordnung der Carbonyl-Gruppe im Bereich von $8.0\text{--}8.2$ ppm erwartet werden könnte⁷⁾. Zum Vergleich wurde daher die bekannte⁵⁾ Substanz **8** herangezogen. Ihre Carbonyl-Schwingung (in KBr 1620 cm^{-1}) bestätigte ebenso wie der massenspektroskopische Zerfall die Cycloheptindol-6-on-Struktur der Reaktionsprodukte, jedoch ohne daß die isomere Cycloheptindol-10-on-Struktur **7** ausgeschlossen werden kann.

Tab. 1. $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopische Daten (chemische Verschiebung δ , Multiplizität M)

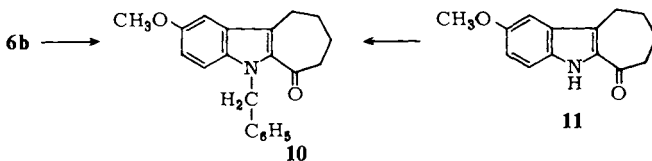
C-Atom ^{a)}	M	8 (CDCl_3)	11 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)	6h ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)	6j (CDCl_3)	6b (CDCl_3)	6a ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)
R^1		H	H	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3
R^2		H	H	H	H	H	CH_3
R^3O		H	CH_3O	OH	CH_3OCO	OH	OH
5a	s	136.5	133.4	136.6	137.8	138.8	134.0
6	s	194.8	193.6	193.5	194.2	196.4	194.6
7	t	42.9	42.0	42.2	42.6	42.5	41.9
8	t	26.6	25.9	25.2	25.4	25.2	24.9
9	t	22.8	22.1	21.6	21.9	21.7	21.3
10	t	25.7	24.4	22.6	23.3	23.1	22.5
10a	s	124.5	122.8	125.7	126.4	126.9	124.2
10b	s	127.9	127.1	127.0	126.7	126.9	124.8
1	d	121.2	100.8	103.5	112.4	104.3	102.5
2	d	120.0	153.5	152.0	144.7	150.1	150.2
3	d	126.6	117.3	117.4	120.5	117.4	s: 126.6
4	d	111.9	113.4	111.6	112.1	111.7	111.3
4a	s	132.6	132.3	134.6	135.4	133.8	132.7

a) Numerierung siehe Formel **6**.

Auch der ^{13}C -NMR-spektroskopische Vergleich von **8** mit **6h**, **j**, **b** und **a** (s. Tab. 1) ergab eine gute Übereinstimmung in der Signallage der Cycloheptenon-Gerüst-Atome, insbesondere der Carbonyl-C-Atome bei etwa 195 – 196 ppm.

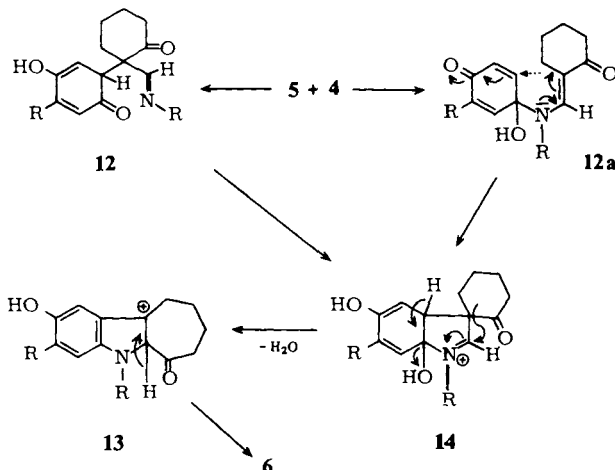
Ferner muß die Stellung der Hydroxyl-Gruppe diskutiert werden. Insbesondere unter dem Aspekt der Ausgangsfragestellung (Bildung von **2**) ist die Konstitution **9** in Betracht zu ziehen. Auch hier spricht der Vergleich der ^{13}C -NMR-Signale der aromatischen C-Atome bei **6** mit denen der Verbindung **11** für die 2-Hydroxy-cyclohept-indol-Struktur **6**.

Die Konstitution **6** konnte schließlich auch chemisch bewiesen werden: **6b** wurde in den Methylether **10** übergeführt, der auch aus der bekannten Verbindung **11**^{8,9)} durch Benzilylierung entstand. Damit ist die pharmazeutisch interessante⁸⁾ Struktur **6** zweifelsfrei belegt.



Diskussion der Reaktionsverlaufes

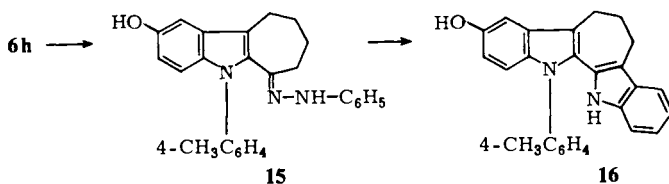
Die Bildung der Reaktionsprodukte läßt sich u. E. folgendermaßen interpretieren: Trotz Alkyl-Substitution der Enaminon-Struktur in β -Stellung ist ein elektrophiler Angriff des Chinons offenbar in der β -Position von **4** zu **12** möglich. Die durch die sterische Fixierung bedingte planare Anordnung der Enaminone **4** hat zur Folge, daß eine maximale Konjugation zwischen CO und N möglich ist. Das bedingt eine Erhöhung der Nucleophilie am β -C- und O-Atom. Unter den gewählten Bedingungen (Eisessig) wird die Nucleophilie des protonierten bzw. solvatisierten Sauerstoffs geschwächt. Als Folge verbleibt eine erhöhte Nucleophilie am β -C-Atom, so daß die Reaktion hier trotz der Alkyl-Substitution stattfindet.



Alternativ wäre primär die 1,2-Addition des Enaminon-Stickstoffs zu **12a** möglich, zumal in jüngster Zeit Reaktionsprodukte von Chinonen erhalten wurden, die sich nur durch eine entsprechende Reaktion erklären lassen¹⁰.

Die Cyclisierung des Adduktes **12** liefert die instabile Spiroverbindung **14**, die unter dehydratisierender Aromatisierung und möglicherweise anionotroper Wanderung des Acylrestes ein Carbenium-Ion (**13**) ergibt. Dieses aromatisiert sich unter Abstoßung eines Protons und führt zum Endprodukt **6**.

Die Cyclohept-indolone **6** sind nach Umsetzung zum Hydrazon **15** einer Fischerschen Indolsynthese zugänglich, wie wir am Beispiel von **6h** zeigen konnten. Es läßt sich das Cyclohepta-diindol-Derivat **16** darstellen.



Die Konstitution **16** kann im wesentlichen durch die als Folge erhöhter Anellierung und Konjugation bedingte bathochrome Verschiebung des UV-Maximums von **6h** (314 nm, $\lg \epsilon = 4.37$) auf 356 nm ($\lg \epsilon = 4.51$) und die massenspektroskopisch festgestellte Molmasse belegt werden. Ferner spricht für **16** im ¹H-NMR-Spektrum (s. Exp. Teil) das Auftreten von Signalen für sechs statt acht Methylen-Protonen bei veränderter chem. Verschiebung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Apparatur. – UV-Spektren: Beckman Acta M VI. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 237. – Massenspektren: Varian MAT CH 7 und Varian MAT 111. – ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL-100 A und Jeol FX 100 (Tetramethylsilan als Standard).

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 5-Alkyl- und 5-Aryl-7,8,9,10-tetrahydrocyclohept[b]indol-6(5H)-one 6a–i (vgl. Tab. 2):

40 mmol des entsprechenden Enaminons **4a**^{2a)}, **4b**^{2b)}, **4c**^{2b)}, **4d**^{2c)}, **4e**^{2c)}, **4f**¹¹⁾ und 60 mmol *p*-Benzoquinon bzw. Methyl-*p*-benzoquinon wurden in 100 ml Eisessig bei Raumtemp. gerührt.

Aufarbeitung a: Der Niederschlag (**6a**, **c**, **d**, **e**, **g**, **h**, **i**) wurde abgesaugt, mit Eisessig gewaschen und umkristallisiert. **6a**: MS (80°C): *m/e* (rel. I in %) = 243 (69), 214 (22), 187 (100), 174 (84), 158 (13), 144 (9), 131 (7), 115 (10), 103 (10), 91 (21), 77 (10). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 1.82$ m (8-H₂ und 9-H₂); 2.35 s (Aryl-CH₃); 2.9 mc (7-H₂); 3.86 s (NCH₃); 6.96 s (1-H); 7.22 s (4-H); 9.0 s (OH).

Aufarbeitung b: Die Lösung wurde in Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Umkristallisieren aus Benzin erhält man ein hellgelbes Pulver (**6b**). Ausb. 250 mg (2%), Schmp. 155°C. – MS (88°C): *m/e* = 305 (M⁺). – IR (KBr): 3180, 1600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.89$ mc (8-H₂ und 9-H₂); 2.76 mc (10-H₂); 3.00 mc (7-H₂); 5.34 s (OH); 5.74 s (Benzyl-CH₂); 6.90 dd (*J* = 2 und 9 Hz, 3-H); 7.1 mc (7 Aryl-H).

C₂₀H₁₉NO₂ (305.4) Ber. N 4.59 Gef. N 4.60

Aufarbeitung c: Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen und der dunkle ölige Rückstand mit Ether versetzt. Die gebildeten Kristalle (**6f**) wurden abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 500 mg (4%), Schmp. 205 °C. – MS (120 °C): $m/e = 321$ (M^+). – IR (KBr): 1615, 3170 cm^{-1} .

2-Acetoxy-7,8,9,10-tetrahydro-5-(4-methylphenyl)cyclohept[b]indol-6(5H)-on (**6j**): 1.0 g (3.0 mmol) **6h** wurden 3 h in Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Es wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert. Ausb. 0.80 g (70%), Schmp. 128 °C. – IR (KBr): 1755, 1655 cm^{-1} . – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 307 nm (4.33).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (347.4) Ber. C 76.06 H 6.09 N 4.03 Gef. C 75.76 H 6.19 N 4.02

Tab. 2. Analytische Daten der Cyclohept-indolone **6**

-cyclohept[b]indol-6(5H)-on	Bruttoformel (Molmasse)	MS (M^+)	Analysen			IR (KBr): cm^{-1}		Schmp. (°C) (Solvens)	Ausb. (%)
			C	H	N	CO	OH		
7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-3,5-dimethyl- (6a)	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243.3)	243	Ber. 74.05 Gef. 74.04	7.04 7.09	5.76 5.76	1600	3250	201 (Toluol)	5
7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-3-methyl-5-(phenylmethyl)- (6c)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (319.4)	319	Ber. 78.97 Gef. 78.75	6.63 6.65	4.39 4.42	1600	3230	235 (Toluol)	20
7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-3-methyl-5-phenyl- (6d)	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (305.4)	305	Ber. 78.66 Gef. 78.66	6.27 6.30	4.59 4.46	1615	3170	235 (Ethanol)	18
7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl- (6e)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (335.4)	335	Ber. 75.20 Gef. 75.10	6.31 6.50	4.18 4.05	1610	3180	230 (Toluol)	24
7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-3-methyl-5-(4-methylphenyl)- (6g)	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (319.4)	319	Ber. 78.97 Gef. 78.99	6.63 6.56	4.39 4.37	1610	3150	250 (Toluol)	21
7,8,9,10-Tetrahydro-2-hydroxy-5-(4-methylphenyl)- (6h)	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (305.4)	305	Ber. 78.66 Gef. 78.37	6.27 6.15	4.59 4.54	1620	3190	240 (Ethanol)	13
5-(4-Fluorphenyl)-7,8,9,10-tetrahydro-2-hydroxy-3-methyl- (6i)	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ (323.4)	323	Ber. 74.29 Gef. 74.07	5.61 5.57	4.33 4.31	1610	3190	235	17

2-Methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-5-(phenylmethyl)cyclohept[b]indol-6(5H)-on (**10**)

a) *Methylierung von 6*: Die Lösung von 0.60 g (2.0 mmol) **6b** in 5 ml Dioxan wurde mit 5 ml 3 N NaOH versetzt und 15 min zum Sieden erhitzt. Dann wurden 0.50 g Dimethylsulfat bei Raumtemp. hinzugegeben, und 1 h wurde gerührt. Nach 3 h Kochen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der unlösliche Anteil wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (39%), Schmp. 102 °C.

b) *Benzylisierung von 11*: Eine Mischung von 40 ml trockenem DMSO und 1.12 g gepulvertem KOH wurde gerührt und 4.6 g (10 mmol) **11**^{8,9)} wurden hinzugegeben. Nach 20 min Rühren wurde mit 3.4 g (10 mmol) Benzylbromid versetzt und weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt. Dann

wurde mit 40 ml Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die gewaschenen und getrockneten Etherphasen wurden zur Trockne eingeengt, und der kristallisierte Rückstand wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (6%), Schmp. 103 °C. – MS (72 °C): $m/e = 319$ (M^+). – IR (KBr): 1620 cm^{-1} . – IR (CHCl_3): 1635 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.92$ mc (8- H_2 und 9- H_2); 2.76 mc (10- H_2); 3.08 mc (7- H_2); 3.86 s (OCH_3); 5.75 s (Benzyl- CH_2); 7.0 mc und 7.2 mc (8 Aryl-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (319.4) Ber. C 78.97 H 6.63 N 4.39 Gef. C 78.67 H 6.70 N 4.36

5,7,12,13-Tetrahydro-13-(4-methylphenyl)-6H-cyclohepta[2,1-b:3,4-b']diindol-3-ol (16): 3.05 g (10 mmol) **6h** wurden mit 2.9 g (20 mmol) Phenylhydrazin-hydrochlorid in Eisessig 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt und mit heißem Wasser solange verdünnt, bis eine Trübung bestehen blieb. Das Rohprodukt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Benzin umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (32%), Schmp. 185 °C. – MS (172 °C): $m/e = 378$ (M^+). – IR (KBr): 3550 und 3440 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.2$ mc (CH_2); 2.4 s (CH_3); 3.0 mc ($2 \times \text{CH}_2$); 6.7 dd ($J = 2$ und 8 Hz, 2-H) 6.9–7.4 m (10 Aryl-H); 8.8 und 9.1 (OH/NH).

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (378.5) Ber. C 82.51 H 5.86 N 7.40 Gef. C 82.55 H 6.07 N 7.06

- 1) U. Kuckländer und W. Hühnermann, Arch. Pharm. (Weinheim), **312**, 515 (1979).
- 2) 2a) L. P. Vinogradova und S. J. Zav'yalov, Otd. Khim. Nauk **1963**, 866 [Chem. Abstr. **59**, 7366f (1963)]. – 2b) C. A. Grobs und H. J. Wilkens, Helv. Chim. Acta **50**, 725 (1967). – 2c) V. A. Petrow, J. Chem. Soc. **1942**, 693.
- 3) L. Kozerski, Tetrahedron **32**, 1299 (1976).
- 4) L. Kozerski, Pol. J. Chem. **53**, 2393 (1979).
- 5) M. Mühlstädt und W. Treibs, Liebigs Ann. Chem. **608**, 38 (1957).
- 6) 6a) A. N. Grinev, V. J. Shvedov und E. K. Panisheva, Zh. Org. Khim., **1**, 2051 (1965) [Chem. Abstr. **64**, 9669 (1966)]. – 6b) Y. Oikawa und O. Yonemitsu, J. Org. Chem. **42**, 1213 (1977).
- 7) Vgl. hierzu F. Eiden und U. Kuckländer, Arch. Pharm. **304**, 57 (1971).
- 8) American Cyanamid Co. (Erf. J. W. Epstein und L. Goldman), US.-Pat. 3824234 (16. Juli 1974) [Chem. Abstr. **81**, 105270p (1974)].
- 9) M. Mühlstädt und H. Wichtmann, J. Prakt. Chemie **312**, 466 (1976).
- 10) Vgl. die Bildung von 2-(N-Alkyl-4-hydroxyanilino)-1,4-benzochinon-Derivaten bei der Umsetzung von Chinon mit prim. Alkylaminen. R. Ott, E. Pinter und P. Kajtna, Monatsh. Chem. **111**, 813 (1980).
- 11) Nach bekannten Vorschriften²⁾ hergestellt: Schmp. 154 °C (Ethanol).

[370/80]