

Über 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-hexandiole-(2,5) und ihre 2,5-Dimethylhomologen

(Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Oestrogene, 7. Mitt.¹)

Von

H. Bretschneider und R. Lutz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 22. September 1964)

Von den in der vorigen Mitteilung beschriebenen 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)hexandionen-(2,5) [*meso* und *racem.*] wurde die *meso*-Verbindung durch Reduktion in zwei (der drei möglichen) entsprechende sekundäre Diöle übergeführt und das höher-schmelzende Diol durch Entmethylierung in ein 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-hexandiol-(2,5) („Dihydroxyhexoestrol“) umgewandelt. Versuche, durch Reduktion eine Überführung in ein Hexoestrol zu erreichen und die sterische Anordnung festzulegen, schlugen sämtlich fehl.

Eingehender wurde die Gewinnung homologer tertiärer Diöle durch Umsetzung der beiden Hexandionderivate (*meso* und *racem.*) mit CH_3MgX bearbeitet, wobei unter Ätherspaltung die beiden Bis-homologen-dihydroxy-hexoestrole resultierten. Am *meso*-iden Hexandionderivat wurde auch die Grignardreaktion allein (ohne Entmethylierung) durchgeführt.

Of the two (*meso* and *racemic*) 3,4-di(p-methoxyphenyl)-hexanediones-(2,5) described in the previous communication, the *meso* compound has been converted by reduction into two (of the three possible) corresponding secondary diols. Demethylation of the higher melting isomer yielded 3,4-di(p-hydroxyphenyl)-hexanediol-(2,5) (“dihydroxyhexestrol”). Attempts to obtain the corresponding hexestrol by reduction and hence to determine its configuration remained unsuccessful.

¹ 6. Mitt.: H. Bretschneider und R. Lutz, Mh. Chem. **95**, 1702 (1964).

The preparation of homologous tertiary diols by reaction of the two hexanedione derivatives (*meso* and *racemic*) with CH_3MgX has been investigated more closely; on ether cleavage the two di-homologous dihydroxyhexestrols were formed. The Grignard reaction was also carried out on the *meso* hexanedione without subsequent demethylation.

In der vorigen Mitteilung¹ wurde die Gewinnung von 2 Formen (*meso*- und *racem.*) eines „Bis-ketohexoestrols“ in Form der Methyläther — 3,4-Bis-(*p*-methoxyphenyl)-hexandion-(2,5) (I) bzw. (II) — beschrieben, deren Umformung in sekundäre bzw. tertiäre Diole Gegenstand dieser Arbeit ist. Die Diole selbst waren nicht als Endprodukte angestrebt, sondern sollten nach doppelter Wasserabspaltung bzw. nach anschließender Hydrierung einen evt. Übergang in die Dienoestrol- bzw. Hexoestrolreihe vermitteln. Damit erschien auch evt. eine exakte Zuteilung der *meso*- bzw. *racem.*-Formel möglich, die bisher nur auf Grund der erfahrungsgemäß höher liegenden Schmelzpunkte der Mesoverbindungen erfolgt war².

Bis-sekundäre Diole 3,4-Bis-(*p*-methoxyphenyl)-hexandiol (III) bzw. (IV) und 3,4-Bis-(*p*-hydroxyphenyl)-hexandiol (V).

Von der *meso*-Verbindung eines 3,4-Bis-(*p*-methoxyphenyl)-hexandions-(2,5) lassen sich theoretisch 2 *meso*- und 1 *racem.* Diol-Formen ableiten; tatsächlich konnten bei der nicht katalytisch (mit LiAlH_4) (Vers. 1) und katalytisch (mit *Raney*-Ni) durchgeführten Reduktion (Vers. 2) nur zwei kristalline Diole, die sich in Schmp. und Löslichkeit stark unterscheiden, gefaßt werden. Sie wurden durch Diacetylderivate näher charakterisiert. Vom Diol III wurde auch ein Dibenzoat sowie ein Dimesylat dargestellt.

Leider schlugen sämtliche Versuche, von den Diolen durch Wasserabspaltung mit den verschiedensten Mitteln zu kristallinen, bekannten Verbindungen vorzustoßen, fehl, auch nach anschließender Hydrierung von gelegentlich erhaltenen, ungesättigten Ölen.

Der hochschmelzende Dimethyläther (III) wurde nach *E. Späth*³ entmethyliert zu einem 3,4-Bis-(*p*-hydroxyphenyl)-hexandiol-(2,5) (V) (Vers. 3), einem Dihydroxyhexoestrol also. Die Verbindung ist mit 100 γ im Oestrontest unwirksam, eine Beobachtung, die mit der Inaktivität eines von *Dodds*⁴ hergestellten Isomeren, 3,4-Bis-(*p*-hydroxyphenyl)-hexandiol-(1,6), parallel geht.

V wurde durch ein Tetraacetat charakterisiert.

² Vgl. Tabelle bei *J. Grundy*, Chem. Rev. **57**, 320 (1957).

³ *E. Späth*, Mh. Chem. **35**, 319 (1914).

⁴ *E. C. Dodds*, Proceed. Roy. Soc. [London] **B 140**, 470 (1952/53).

Bis-tertiäre Diole: 3,4-Bis-(p-methoxy-phenyl)- bzw. -(p-hydroxy-phenyl)-2,5-dimethyl-diole-(2,5) (VI, VII, VIII).

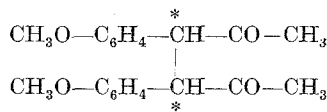
Aus dem *meso*-Hexandiondimethyläther (I) wurde durch zweifache Grignardreaktion das 3,4-Bis-(methoxyphenyl)-2,5-dimethylhexandiol-(2,5) (VI) gewonnen (Vers. 4).

Die verschärfte Reaktion mit CH_3MgJ unter Entmethylierungsbedingungen nach *E. Späth* wurde sowohl am *meso*-Hexandiondimethyläther (I) (Vers. 5) als auch am *racem.* Isomeren (II) (Vers. 6) durchgeführt und lieferte in glatter Weise — ohne Wasserabspaltung trotz der derben Reaktionsbedingungen — die beiden 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-2,5-dimethylhexandiole-(2,5) (VII bzw. VIII).

VII wurde durch ein Diacetylderivat (an den phenolischen Gruppen) und ein Tetraacetylderivat (Peracetylderivat) näher charakterisiert. (Vers. 5 a). VIII wurde in das Diacetat übergeführt (Vers. 6 a).

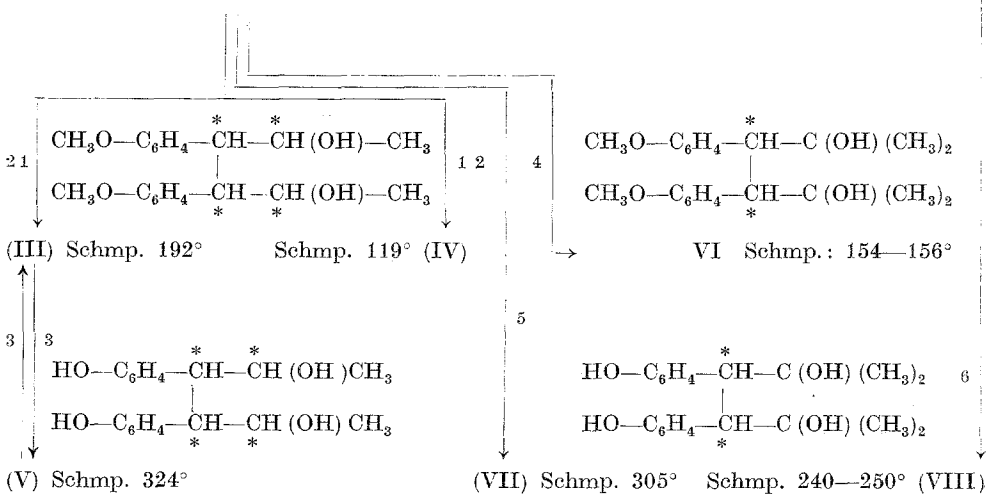
Die Untersuchung der oestrogenen Wirksamkeit der Verbindungen V und VII wurde von Herrn Dr. *E. Kerschbaum* (Sanabo, Wien) durchgeführt, wofür wir ihm auch an dieser Stelle herzlichst danken möchten. Nach diesen Untersuchungen sind das *sec.* Biscarbinol (V) sowie das *tertiäre* Biscarbinol (VII) im Oestrogentest an der Ratte mit 500 γ zu

Formelübersicht



Schmp. 205°; Vermutl. *meso*
I

Schmp. 162°; Vermutl. *racem.*
II



75% aktiv, inaktiv jedoch mit 100 γ . Daß durch doppelte Dehydratation des tert. Biscarbinols VII ein höchst wirksames Oestrogen entsteht, soll in einer folgenden Arbeit mitgeteilt werden.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)-hexandiol-(2,5) (III bzw. IV); Reduktion des Diketons I mit LiAlH_4

3,28 g I wurden in kleinen Portionen in eine Lösung von 0,6 g LiAlH_4 in 70 ml frisch über Na destilliertem Tetrahydrofuran (THF) eingetragen und 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde vorsichtig auf Eis gegossen und nach Ansäuern (HCl, kongosauer) mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, zuletzt im Vak., wurden 3,22 g farbloser Kristalle erhalten, die nach ihrem Schmp. (100—180°) offenbar ein Gemisch Isomerer darstellten.

a) *Isomeres Schmp. 192° (III)*. Durch Umlösen aus 50 ml Benzol wurden 1,39 g (45% d. Th.) einer ziemlich einheitlichen Substanz vom Schmp. 185 bis 189° abgetrennt. Zur Analyse wurde das Kristallisat bei 0,5 Torr und 200—205° Luftbadtemp. im Kugelrohr destilliert und anschließend 4mal aus Benzol umgelöst. Die so gereinigte Substanz zeigt folgende Eigenschaften beim Schmelzen: bei raschem Erhitzen tritt bei 160—170° Schmelzen, darauf Wiedererstarren ein. Der endgültige Schmp. liegt bei 192—193°. Bei langsamen Erhitzen wandelt sich die Verbindung unter teilweiser Sublimation, ohne vorher zu schmelzen, in die hochschmelzende Modifikation um. Die Substanz ist gut löslich in CHCl_3 und in heißem Eisessig, in allen übrigen Lösungsmitteln sehr schwer.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (330,20). Ber. C 72,68, H 7,93. Gef. C 72,57, H 7,93.

Diacetat von III. 100 mg III wurden in ein Gemisch von 1 ml Eisessig und 2 ml Acetylchlorid eingetragen und nach 5stdg. Stehen bei Zimmertemp. 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Der kristalline farblose Abdampfrückstand (127 mg) wurde zur Analyse 2mal aus Benzol/Petroläther umgelöst. Schmp. 197—200°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (414,20). Ber. C 69,52, H 7,30. Gef. C 69,29, H 7,17.

Dibenzoat von III; Versuche zur Benzoessäureabspaltung. 100 mg III wurden in 5 ml Benzoylchlorid unter Rückfluß erwärmt, wobei die Substanz klar in Lösung ging. Nach 3stdg. Kochen wurde das Benzoylchlorid in Vak. abgezogen, der kristalline Trockenrückstand (Schmp. 220—225°) in CHCl_3 aufgenommen und mit Bicarbonatlösung gewaschen. Der Rückstand wurde nach Umlösen aus Benzol zur Analyse gebracht. Farblose Kristalle, schwer löslich in Benzol und in Äther, Schmp. 222—225°.

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (538,27). Ber. C 75,80, H 6,36. Gef. C 75,58, H 6,47.

Die zwecks Benzoessäureabspaltung vorgenommene Destillation ergab das bei 260—280° Luftbadtemp. und 1 Torr unzersetzt übergehende Ausgangsmaterial als kristallin erstarrendes Öl. Schmp. 225°, keine Tetranitromethanreaktion. Das Destillat wurde nun in 10 ml frisch destill. Dimethylanilin 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach Aufnehmen in Äther und Waschen, zuerst mit HCl, dann mit NaHCO_3 -Lösung, einer neuerlichen Destillation

unterworfen. Die bei 260—280° Luftbadtemp. und 1 Torr als kristallisierendes Öl übergehende Hauptmenge (112 mg) zeigte den unveränderten Schmp. des Ausgangsmaterials.

Dimesylat von III. 5,87 g III wurden in 50 ml absol. Pyridin gelöst und bei 0° 18 g Mesylchlorid (12,2 ml, 4,4 Äquiv.) innerhalb von 30 Min. zuge- tropft. Nach 30 Stdn. Stehen bei 0° wurde überschüssiges Mesylchlorid vor- sichtig mit Eis zersetzt und anschließend mit insgesamt 400 ml CHCl_3 extra- hirt. Die Chloroformlösung wurde 3mal mit 0,2*n*- H_2SO_4 gewaschen, 3mal mit Wasser und nach dem Trocknen und Filtrieren im Vak. bei ca. 50° bis auf 30 ml eingedampft. Auf Zusatz von 200 ml Petroläther schieden sich 4,15 g Rohprodukt ab, Schmp. 134° (Zers.). Aus 120 ml CHCl_3 und 250 ml Petroläther umgelöst, wurden 2,36 g Substanz erhalten, Zersp. 137—138°. Nach nochmaligem Umlösen aus 120 ml CHCl_3 , 50 ml Äther und 150 ml Petroläther wurden 1,92 g kristallines Produkt erhalten, Zersp. 137°, Ausb. 22% d. Th.

Zur Analyse wurde noch 2mal aus Chloroform/Äther/Petroläther umge- löst.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{S}_2$ (486,61). Ber. C 54,30, H 6,21, S 13,18.
Gef. C 53,44, H 6,32, S 13,11.

Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich. In heißem Chloroform lösen sich 2 g in 150 ml. Die Tetranitromethan-Reaktion der Verbindung ist negativ.

b) *Isomeres Schmp. 119° (IV).* Der aus der benzol. Mutterlauge erhaltene kristalline Trockenrückstand ergab nach Umlösen (5 ml Benzol) (12stdg. Kristallisation) ein Kristallgemisch (0,530 g = 16% d. Th.), das bei 140 bis 181° schmolz, neben einer tiefer schmelzenden Substanz noch geringe Mengen des hochschmelzenden Isomeren enthielt und nicht weiter getrennt wurde. Aus der Mutterlauge des obigen Kristallisates konnten durch Zusatz von Petroläther 0,589 g (18% d. Th.) einer bei 113—119° schmelzenden Substanz erhalten werden.

Zur Analyse wurde 2mal aus Benzol/Petroläther umgelöst. Schmp. 116 bis 118°. IV ist in allen Lösungsmitteln bedeutend leichter löslich als das hochschmelzende Isomere.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (330,20). Ber. C 72,68, H 7,93. Gef. C 72,53, H 7,79.

Die Substanzen III, Schmp. 192° und IV, Schmp. 116° geben mit konz. H_2SO_4 , besonders beim Erwärmen, eine rote, in violett übergehende Farb- reaktion.

Diacetat von IV. 200 mg IV wurden in 10 ml Acetylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Der durch Abdampfen bei 12 Torr hergestellte kristalline Trockenrückstand (260 mg) wurde zur Analyse aus wenig Benzol umgelöst. Die farblosen, stark sublimierenden Kristalle schmolzen bei 178—179°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (414,20). Ber. C 69,52, H 7,30. Gef. C 69,06, H 6,95.

Versuch 2: 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)-hexandiol-(2,5) (III bzw. IV) durch Hochdruckhydrierung von I

0,5 g I wurden mit 1 g Raney-Ni in 100 ml Äthanol bei 120 atü und 100—120° 7 Stdn. geschüttelt. Die auf 60° abgekühlte Lösung wurde vom

Katalysator abgesaugt und, nach nochmaliger Filtration, im Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene farblose Rückstand (0,520 g) kristallisierte nach Anreiben mit Benzol. Nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol wurde III, Schmp. 188—190°, rein erhalten (0,170 g = 33% d. Th.). Die Mutterlaugen enthielten das tiefschmelzende Isomere wie bei Vers. 1.

Versuch 3: 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-hexandiol-(2,5) (V) durch Entmethylierung von III

0,330 g III (1 mMol) wurden in die vom ungelösten Magnesium dekantierete Grignard-Lösung, aus 1,41 g Methyljodid, 0,24 g Magnesium (0,01 g Atom) und 20 ml Äther teilweise eingetragen und unter Rückfluß erwärmt. Nach 15 Min. wurde der Kühler entfernt und das Reaktionsgemisch am Ölbad bei ca. 100° zur Trockene gebracht. Nun wurde die Temp. langsam gesteigert und bis zur aufgehörenden Gasentwicklung auf 180° gehalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Eis zersetzt und nach Ansäuern mit HCl mit heißem Essigester ausgeschüttelt. Ohne Rücksicht auf den sich an der Grenzfläche abscheidenden kristallinen Niederschlag wurden die phenol. Anteile nach 2maligem Waschen mit Wasser rasch in KOH aufgenommen. Die alkal. Lösung scheidet beim Ansäuern (HCl) das in Wasser äußerst schwer lösliche V in farblosen Kristallen ab (0,237 g = 78% d. Th.), Schmp. 313—320°. Zur Analyse wurde die Substanz aus KOH durch Einleiten von CO₂ in der Wärme umgefällt und im Vak. bei 1 Torr und 300° sublimiert. Die so gereinigte Verbindung V schmolz bei 321—324°.

C₁₈H₂₂O₄ (302,17). Ber. C 71,48, H 7,33. Gef. C 71,62, H 7,14.

V ist in allen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich (am leichtesten in den niedrigen Alkoholen), leicht löslich in Alkalien. Eine FeCl₃-Reaktion wird weder in Wasser noch in Methanol gegeben.

Tetraacetat von V. 100 mg V wurden in 8 ml Acetylchlorid bis zur völligen Lösung, 8 Stdn., unter Rückfluß erwärmt. Der nach Abdampfen der flüchtigen Anteile erhaltene kristalline Rückstand (162 mg, berechnet 155 mg), Schmp. 240—248°, wurde bei 0,5 Torr und 235—240° Luftbadtemp. sublimiert. Farblose Kristalle, Schmp. 250—251°.

C₂₆H₃₀O₈ (470,24). Ber. C 66,35, H 6,43. Gef. C 66,10, H 6,59.

Rückmethylierung von V zum Diol III. 50 mg V wurden mit 20 ml Methanol bei Siedehitze teilweise in Lösung gebracht und nach Abkühlen mit äther. Diazomethanolösung versetzt. In Abständen von je 6 Stdn. wurde 3mal ein Überschuß an CH₂N₂ zugesetzt. Nach 24stdg. Stehen auf Eis wurde die farblose Lösung mit Wasser verdünnt und mit Essigester ausgeschüttelt. Der erhaltene Trockenrückstand kristallisierte nach Anreiben mit Benzol. Nach Umlösen aus demselben Lösungsmittel lag der Schmp. bei 186—189°. Die Mischprobe mit III zeigte keine Depression (186—191°).

Versuch 4: Darstellung des 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)-2,5-dimethylhexandiols-(2,5) (VI) aus dem meso-Hexandiondimethyläther (I)

2 g Dimethoxy-diketohexoestrol (I) wurden in die aus 0,82 g Mg, 5,6 g CH₃J und 25 ml Äther bereitete Grignard-Lösung eingetragen und 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Der auf übliche Art aufgearbeitete Ansatz ergab

(Substanz in Äther schwer löslich) ein farbloses Kristallinat. Nach Umlösen aus Benzol Schmp. 154—156°, 1,3 g = 59% d. Th.

$C_{22}H_{30}O_4$ (358,46). Ber. C 73,71, H 8,43, CH_3O 17,30.
Gef. C 73,81, H 8,39, CH_3O 17,32.

Versuch 5: 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-2,5-dimethylhexandiol-(2,5) (VII)

2,60 g I (0,08 Mol) wurden spatelweise in die vom ungelösten Mg dekantierete Grignardlösung aus 2,4 g Mg (0,1 gAtom), 14,19 Methyljodid und 50 ml Äther eingetragen und 20 Min. unter Rückfluß erwärmt. Nun wurde die Temp. allmählich bis auf 180° gesteigert, wobei nach Abdestillieren des Äthers starke Gasentwicklung eintrat. Nach beendeter Reaktion wurde bei dauernder Kühlung von außen vorsichtig mit Eis zersetzt. Der nach Ansäuern mit HCl ungelöste farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen. Nach Umfällen aus KOH (Kohle) mit CO_2 schmolz der feinkristalline Niederschlag (1,536 g = 57% d. Th.) bei 300°.

Zur Analyse wurde VII nochmals aus KOH mit CO_2 in der Wärme umgefällt und anschließend bei 0,5 Torr und 280° sublimiert. Der Schmp. des so gereinigten Produktes lag bei 300—305°.

$C_{20}H_{26}O_4$ (330,2). Ber. C 72,73, H 7,94. Gef. C 72,44, H 7,98.

Versuch 5a: Diacetat von VII

1,5 g 2,5-Dihydroxy-2,5-dimethylhexoestrol (VII) wurden nach 36stdg. Stehen (Raumtemp.) in 20 ml Pyridin und 5 ml Essigäthydrat 30 Min. am Wasserbad erwärmt. Der im Vak. erhaltene kristalline Trockenrest wurde aus Äthanol kristallisiert; Ausb. 0,92 g (40% d. Th.), Schmp. 163—169°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Äthanol umgelöst: Schmp. 170—171°.

$C_{24}H_{30}O_6$ (414,48). Ber. C 69,53, H 7,29, CH_3CO 20,77.
Gef. C 69,53, H 7,20, CH_3CO 20,88.

Versuch 5b: Tetraacetat von VII

0,5 g 2,5-Dihydroxy-2,5-dimethylhexoestrol (VII) wurden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 2,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12stdg. Stehen wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der kristalline Vakuum-trockenrest wurde mit 15 ml Acetylchlorid versetzt und 30 Min. rückflußerhitzt. Das nach neuerlichem Eindampfen im Vak. erhaltene Kristallinat wurde aus Äthanol kristallisiert; 0,42 g (73% d. Th.) vom Schmp. 175—177°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei 178—179°. Zur Analyse wurde 6 Stdn. im Hochvak. getrocknet.

$C_{28}H_{34}O_8$ (498,55). Ber. C 67,40, H 6,86, CH_3CO 34,53.
Gef. C 67,37, H 6,86, CH_3CO 34,58.

Die Mischprobe des Tetraacetates mit dem in Vers. 3 beschriebenen Diacetat ergab eine deutliche Depression (auf 153—170°).

Versuch 6: Grignardreaktion an racem. Hexandiondimethyläther (II) mit gleichzeitiger Entmethylierung zu VIII

6,5 g II wurde mit einer Grignardlösung aus 3,8 g Mg, 22,6 g CH_3J und 100 ml Äther zur Reaktion gebracht und bis zur vollkommenen Lösung am

Wasserbad ca. 30 Min. erwärmt. Nach Zusatz von 10 ml absol. Xylol wurde die Temp. am absteigenden Kühler langsam auf 200° gesteigert. Der erhaltene Trockenrest wurde mehrmals mit einem Metallspatel vorsichtig verrührt, wobei jedesmal weitere 2 ml Xylol zugesetzt wurden und insgesamt ca. 2 Stdn. auf 180—200° gehalten; der erkaltete Ansatz wurde nach Zugabe von 50 ml Xylol vorsichtig mit Wasser zersetzt, angesäuert und nach Zugabe von 50 ml Äther zur Kristallisation gestellt. Der nach 12 Stdn. abgeschiedene kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus NaOH/HCl umgefällt (1,90 g). Zur Analyse wurde 3mal aus Aceton umkristallisiert, Schmp. ca. 240—250°.

$C_{20}H_{26}O_4$ (330,20). Ber. C 72,73, H 7,94. Gef. C 72,78, H 7,89.

Versuch 6a: Diacetat von VIII

1,2 g VIII wurden in 5 ml Pyridin gelöst und mit 1,5 ml Acetanhydrid versetzt. Der nach 48stdg. Stehen hergestellte Vakuum-trockenrest wurde aus 50proz. Äthanol kristallisiert (Kohle). Ausb. 1,2 g. Zur Analyse wurde 2mal aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 157—159°.

$C_{24}H_{30}O_6$ (414,48). Ber. C 69,53, H 7,29, CH_3CO 20,77.
Gef. C 69,74, H 7,32, CH_3CO 20,50.