



S.E.-

NOVA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

156944

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invención por veinte años, por: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS DE DESINTEGRACION DE LA ESTERINA ", a favor de la r.s. Chincin Gyógyszer és vegyészeti termékek gyára r.t. Dr. Kereszty & Dr. Wolf, residente en Ujpest (HUNGRIA) Tó utca.-

o.o.o.o.o.o.o.o.o.o.o.o.o

5 Para obtener productos de desintegración de la esterina se han dado a conocer varios procedimientos. Si se trata de esterinas no saturadas en el núcleo, se procede generalmente adicionando pasajeramente átomos de halógeno en el enlace doble y sometiendo estos productos a una desintegración oxidativa.

10 Según el procedimiento del presente invento como materiales excelentes de partida para la destrucción de la cadena lateral esterínica han dado excelentes resultados los productos hasta ahora desconocidos que se originan por acción del calor de los ésteres de las 5,6-dihalógeno-esterinas formados con ácidos alifáticos. Estos productos de transformación poseen de modo sorprendente propiedades muy excelentes. Así en los disolventes empleados universalmente en la desintegración o destrucción oxidativa, por ejemplo en el ácido acético cristalizante, son mucho más solubles que las mismas 5,6-dihalógeno-esterinas aciladas. Además en la destrucción oxidativa de la cadena lateral dan rendimientos mucho mejores que los métodos hasta ahora
15 conocidos. Su poder de rotación óptica se desplaza fuertemente en di-

156944 - 2. -



rección dextrogira comparada con el de los ésteres alifáticos de las 5,6-dihalógeno-esterinas. Así los productos de transformación de los esteres dibromoestérinicos son dextrogiros. Son muy buenos productos de partida los productos de transformación originados por acción del calor de los esteres de la 5,6-dihalógeno-colestebina formados con ácidos alifáticos. Pueden emplearse muy bien por ejemplo los productos de transformación obtenibles por acción del calor y que contienen halógeno, del acetato de 5,6-dibromo-colesterilo, eventualmente del propionato, o del n-butarato. Estos productos de transformación no son en general individualizados. El producto directo de la actuación del calor puede todavía contener pequeñas cantidades de esteres inalterados de 5,6-dihalógeno-esterina, las cuales se pueden eliminar preferentemente mediante cristalización. La eliminación del éster inalterado de la 5,6-dihalógeno-esterina no es sin embargo imprescindiblemente necesaria. La constitución química de los nuevos materiales de partida del presente procedimiento no está todavía puesta en claro.

La obtención de los materiales de partida según el procedimiento mediante acción del calor puede verificarse en condiciones muy diversas. Así por ejemplo puede procederse de modo que dicha actuación del calor se realice mediante cocción por ejemplo en benzol, tetracloruro de carbono, toluol o en otro disolvente durante un tiempo algo largo, por ejemplo durante varias horas. Pero también puede procederse fundiendo el éster de la 5,6-dihalógeno-esterina y manteniendo la masa fundida durante algún tiempo por caldeo a una temperatura alrededor del punto de fusión o superior. A continuación se dan más detalles respecto a la preparación de los materiales de partida.

a). 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina, -que funde a 113-115° y cuyo poder específico de rotación a la temperatura del local y en benzol es de $[\alpha]_D = -42^\circ$, -se hierven durante 6 a 9 horas en 100 cm³ de tetracloruro de carbono. Luego se separa por destilación este tetracloruro, con lo que queda una masa amorfa, pálida, a modo de resina, que con la luz de sodio tiene rotación a la derecha.

156944

- 3. -



- b). 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina se elaboran como se ha indicado en a). El producto remanente de color pálido se disuelve en caliente en 188 cm³ de ácido acético cristalizante. Al enfriar se separan unos 5-6 g de dibromuro de acetilcolesterina, que se eliminan por filtración. La disolución de ácido acético cristalizante puede ya utilizarse para la oxidación.
- 5
- c). 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina se hierven durante 9 horas en 100 cm³ de tetracloruro de carbono y luego se elimina por destilación el disolvente. El residuo se disuelve en caliente en 180 cm³ de ácido acético cristalizante, luego se enfría y se deja reposar hasta el próximo día. Se separan 6 g de dibromuro de acetilcolesterina, que se filtran. El filtrado de ácido acético cristalizante se vierte en abundante agua y después el producto de la transformación se separa en forma de un precipitado incoloro voluminoso. Este se separa por aspiración, se lava con agua y luego se disuelve en benzol. Después de destilar el benzol se obtienen 12 g de un producto amorfo de transformación que funde en su mayor parte ya entre 40 y 60° y en benzol presenta un poder específico de rotación de $[\alpha]_D = + 42^\circ$.
- 10
- d). 1 g de dibromuro de acetilcolesterina se funde en baño de glicerina y se mantiene durante unos 5 minutos a 150°. Se observa un débil desprendimiento de ácido bromhídrico, aunque éste no produce ningún descenso de peso prácticamente measurable. Al enfriar se obtiene una masa amorfa, que en benzol presenta un poder específico de rotación de $[\alpha]_D^{25} = + 19^\circ$.
- 15
- e). 2 g de dibromuro de acetilcolesterina se mantienen durante unos 20 minutos a una temperatura entre 120 y 130°. Después de enfriar, se disuelve la masa amorfa en 20 cm³ de ácido acético cristalizante tibio, se enfría y se filtra del dibromuro inalterado de acetilcolesterina que se separa (0,2 g). El filtrado puede emplearse inmediatamente para la oxidación.
- 20
- f). 1,18 g de dibromuro de acetilcolesterina se hierven durante 3 horas en 10 cm³ de toluol. Después de enfriar se puede por el poder de
- 25
- 30

156944

-4.-



rotación de la disolución, calcular un poder específico de rotación de $[\alpha]_D = + 6,5^\circ$. Después de separar el toluol por destilación, queda una masa amorfa.

5 g). 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina se hierven durante 6 horas en 100 cm³ de benzol. En el siguiente día se clarifica con carbón animal la disolución de benzol y se filtra. Del poder de rotación de la disolución benzólica puede calcularse un poder específico de rotación de $[\alpha]_D = + 10,4^\circ$. Después de separar el benzol por destilación queda el producto de transformación en forma de una resina pálida, que puede emplearse directamente para la oxidación.

10 h). 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina se funden en baño de glicerina y durante unos 20 minutos se mantiene a unos 120° de temperatura interior. A la masa fundida todavía caliente se agregan 20 cm³ de ácido acético cristalizante caliente. Dicha masa fundida se disuelve, luego al enfriar se presenta una separación a modo de emulsión, que con ulterior reposo se solidifica en una papilla cristalina. Los cristales se separan por aspiración. En el filtrado se observa el producto de transformación en forma de un aceite de color pálido. Se lavan los cristales con 25-40 cm³ de ácido acético cristalizante para eliminar el producto oleaginoso de la transformación, hasta que ya no se enturbie el ácido acético sino que gotee claro. El ácido acético cristalizante empleado para el lavado disuelve parcialmente el producto oleaginoso de la transformación. Agregando más cantidades de dicho ácido se obtiene una disolución clara, que puede ya emplearse para la destrucción oxidante.

25 i). Se funde un g de dicloruro de acetilcolesterina, que funde a 95-97° y presenta en benzol un poder específico de rotación de $[\alpha]_D = - 38^\circ$, y luego se eleva la temperatura próximamente en 10 minutos desde 160° a 200-205°. Entre tanto se observa un débil desprendimiento de clorhídrico, que prácticamente no produce ninguna disminución mensurable de peso. Al enfriar se obtiene un producto pálido a modo de resina, que en disolución benzólica presenta un poder específico de rotación de

30



156944

100 / D^a - 119.

De forma análoga se separan los productos de partida del procedimiento con el propionato o butirato o valerianato del dibromuro o el dicloruro de colestestina.

5 La destrucción oxidativa puede realizarse con oxidantes ya empleados para este objeto. Con preferencia se emplean las combinaciones del cromo hexavalente, por ejemplo el ácido crómico, anhídrido de este ácido, cromatos. Con preferencia la oxidación se realiza en presencia de ácido sulfúrico. Ofrece ventajas emplear tanto ácido sulfúrico que por cada átomo de cromo hexavalente se tengan por lo menos tres equivalentes de ácidos sulfúrico. También puede efectuarse ventajosamente la oxidación en presencia de catalizadores, por ejemplo en presencia de combinaciones triopolivalentes de los metales del grupo del hierro. Tales son por ejemplo el sulfato crómico, el sulfato mangánico, el peróxido de manganeso, el dióxido de titanio etc. La oxidación puede realizarse de modo que la disolución del oxidante se incorpore gota a gota a la disolución del producto que se ha de oxidar. Pero también puede procederse vertiendo juntas las dos disoluciones. Como disolvente se emplea preferentemente ácido acético cristalizabile.

10

15

20

El producto de la oxidación puede separarse del modo general ordinario. También puede procederse siempre que oxide en ácido acético cristalizabile como medio de reacción en presencia de ácido sulfúrico con ácido crómico, separando por filtración, después de la oxidación, el sulfato crómico separado de la mezcla de oxidación, concentrando al vacío la disolución de ácido acético cristalizabile y disolviendo el producto bromado de la oxidación en tetracloruro de carbono o en cloroformo o en bencol y concentrando al vacío hasta sequedad la disolución privada del ácido acético cristalizabile por lavado con agua. El producto así obtenido se desbroma por los métodos conocidos. Pero también puede realizarse la desbromación en la disolución de ácido acético cristalizabile obtenida en la oxidación. El oxidante eventualmente

25

30



inalterado, por ejemplo el ácido crómico, puede eliminarse agregando metanol.

5 Del producto deshalogenado pueden separarse los diversos productos desprendidos de la cadena lateral, por los métodos de separación, por ejemplo mediante cromatografía. Pero también se puede proceder sometiéndolo al producto bruto de la oxidación (deshalogenado) a la reducción, por ejemplo a la actuación de hidrosulfito sódico y la porción neutra del producto así obtenido se separa luego por métodos adecuados, por ejemplo mediante cromatografía. Puede también procederse
10 sometiéndolo al producto bruto de la reacción (deshalogenado) a una actuación oxidante posterior, por ejemplo a la actuación común de cetonas alifáticas y alcoholatos de aluminio. Para este objeto se emplea preferentemente por ejemplo acetona y butilato terciario de aluminio o isopropilato de aluminio. Los productos neutros separados del producto de reacción así obtenido se someten luego a métodos separadores,
15 por ejemplo al cromatografiado.

Como productos adecuados para este procedimiento pueden obtenerse de este modo dehidroandrosterona o sus esteres o pregnenolona o sus esteres o androstenodiol, pregenodiol, androstenodiona, pregnenodiona. Los productos desprendidos de la cadena lateral pero no separables en individuos químicos puros, pueden emplearse nuevamente para una ulterior oxidación.

Otros pormenores del procedimiento se encontrarán en los siguientes ejemplos:

25 1). El producto de transformación obtenido de 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina según los párrafos a) ó b), se disuelven en 500-600 cm³ de ácido acético cristalizante y luego se trata con una disolución (I) preparada con 25-28 g de anhídrido del ácido crómico, 30 cm³ de agua, 120-130 cm³ de ácido acético cristalizante y 23-25 g de ácido sulfúrico. Al agitar se calienta la mezcla de reacción aproximadamente a 40-45°. El calor de reacción se evacua por enfriamiento. Se
30 deja reposar aproximadamente 24 horas a la temperatura del local. A

156944 - 7. -



5 continuación se agregan 50 cm³ de metanol y durante 1-2 horas se mantiene la mezcla de reacción a 40°, luego se agregan 25 g de polvos de cinc a 45° y en porciones y a esta temperatura se sigue agitando aproximadamente durante 4 horas. Se separa el precipitado por filtración, el residuo se lava con tetracloruro de carbono y se secan los filtrados reunidos concentrándolos al vacío por evaporación. Se recoge el residuo en éter y agua, se separa la disolución etérea, se la lava primero con ácido sulfúrico y luego con disolución de carbonato sódico. El residuo amorfo obtenido por evaporación de la disolución etérea, se disuelve en 10 cm³ de metanol absoluto y durante algunas horas se hierve con una disolución metanólica de acetato de semicarbazida. Después de enfriar se separa por aspiración la abundante cantidad de cristales, se lava primero con metanol, y luego con bencol. Se obtiene 0,6-0,7 g. de semicarbazona de acetato de dehidroandrosterona. Las aguas madres concentradas proporcionan 0,2-0,3 g de semicarbazona fundente a 230°, de la que puede obtenerse pregnenolona.

10 2). El producto de transformación se prepara con 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina según los párrafos a) ó b), éste se disuelve en caliente en 400 cm³ de ácido acético cristalizabile y luego se enfria a 40°. Esta disolución se trata luego en porciones y en el espacio de 10 minutos con la disolución (I) descrita más detenidamente en el anterior ejemplo. Se presenta un aumento de temperatura que se modera por enfriamiento hasta que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca entre 35 y 40°. A continuación se deja reposar dicha mezcla durante 48 horas. La preparación de la mezcla de reacción se ejecuta del modo descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 0,7-0,8 g de semicarbazona de acetato de dehidroandrosterona. De las aguas madres pueden obtenerse otras cantidades de semicarbazona con p. de f. más bajo.

25 3). Se completa la disolución de ácido acético cristalizabile (conteniendo 13,2 g de producto de transformación del producto preparado según b) con 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina) con ácido acético cristalizabile hasta unos 350 cm³ y se la trata con la disolución

156944

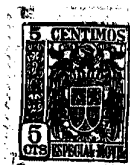
- 8. -



(I) indicada en el ejemplo 1. Poco después sube la temperatura de la mezcla de reacción espontáneamente hasta 46° y entre tanto comienza a separarse un precipitado. Se agita la mezcla. Se observa todavía un desprendimiento de calor que dura varias horas, aunque la temperatura decae constantemente, después de una y media horas próximamente es todavía de 37°. Se deja reposar 24 horas, se agregan luego 30 cm³ de metanol y se desbroma en el siguiente día con 25 g de polvo de cinc a 45°. El filtrado de ácido acético cristalizabile se sigue trabajando como en los ejemplos precedentes. Se obtienen 3,9 g de residuos neutro, que en medio metanólico se hierven con acetato de semicarbazida. Se obtienen 0,5-0,6 g de semicarbazona de acetato de dehidroandrosterona el cual funde a 270°. Después de concentrar las aguas madres se obtienen 0,25-0,35 g de semicarbazona fundente a 230-240° y que contiene productos de desintegración menos destruidos en la cadena lateral, por ejemplo pregnanolona.

4). El producto de transformación preparado con 1 g de dibromuro de acetilcolesterina según d), se disuelve en 20 cm³ de ácido acético cristalizabile y se trata con 9 cm³ de la disolución oxidante (I) descrita en el ejemplo 1. Al siguiente día se decanta la disolución acética del sulfato crómico separado, se lava nuevamente con ácido acético cristalizabile, se agregan luego 2-3 cm³ de metanol y se desbroma después de desaparecer el ácido crómico en exceso, con 1,5 g de polvos de cinc. La ulterior elaboración se realiza del modo indicado en los ejemplos precedentes.

5). El producto de transformación preparado con 2 g de dibromuro de acetilcolesterina según e), que se ha disuelto en ácido acético cristalizabile, se trata con una disolución constituida por 2,7 g de anhídrido del ácido crómico, 3 cm³ de agua y 12,5 cm³ de ácido acético cristalizabile. Se observa un aumento de calor. La mezcla de reacción se deja reposar durante 6 días a la temperatura del local. Ahora se agrega metanol y se sigue trabajando como se ha descrito en los ejemplos precedentes.



6). El producto de transformación preparado con 1,18 g de dibromuro de acetilcolesterina según f), se disuelve en 20 cm³ de ácido acético cristalizante y se trata con 11, cm³ de una disolución oxidante constituida por 2,7 g de anhídrido del ácido crómico, 3 cm³ de agua, 12,5 cm³ de ácido acético cristalizante y 2,2 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. Después de reunidos se calienta la mezcla de reacción en unos pocos minutos a 68° y luego se enfría constantemente. Se deja reposar durante la noche. Luego se agregan 3 cm³ de metanol. La ulterior elaboración se realiza como se ha indicado en los ejemplos precedentes. Se obtienen aproximadamente 0,02-0,03 g de semicarbazona de acetato de pregnenolona.

7). El producto de transformación obtenido con 18,8 g de dibromuro de acetil-colesterina según g) se disuelve en 650 cm³ de ácido acético cristalizante y la disolución oxidante (I) descrita en el ejemplo 1 se deja llegar a gotas en el espacio de 5 horas y media a una temperatura de 25-30°. La mezcla de reacción se sigue agitando todavía durante otras 3 y 1/2 a 4 horas y luego se trata con 30 cm³ de metanol y al día siguiente con 25 g de polvo de cinc echado en porciones y a 40-45°. La ulterior elaboración se realiza del modo señalado en los ejemplos precedentes. Se obtienen 0,75-0,9 g de semicarbazona de acetato de dehidroandrosterona al cual funde a 265-270°. Inmediatamente por concentración de las aguas madres puede separarse mayor cantidad de semicarbazona que funde a más bajo punto.

8). El producto de transformación preparado con 15 g de dicloruro de acetilcolesterina según i), se oxida en disolución de ácido acético cristalizante con la disolución oxidante (I) como se ha descrito más detenidamente en el ejemplo precedente. La elaboración de la mezcla de reacción se realiza también de igual modo. Se obtienen con excelente rendimiento las semicarbazonas del acetato de dehidroandrosterona y del acetato de pregnenolona.

9). El producto de transformación preparado según el ejemplo 7 con 18,8 g de dibromuro de acetilcolesterina, se oxida del modo allí des-

156944

- 10. -



crito. La porción neutra del producto de la oxidación obtenido después de desbromar, se disuelve en benzol y se cromatografía con una columna constituida por 14 g de óxido aluminico Brockmann. La disolución que atraviesa por la columna se recoge en porciones. Las primeras 5 porciones contienen principalmente acetato de colesteroína, mientras que las subsiguientes son más ricas en fracciones cetónicas. Estas porciones se disuelven en una mezcla al 1 : 1 de éter de petróleo y benzol y luego se cromatografía con óxido aluminico. La disolución que atraviesa se recoge también en porciones. Las primeras son todavía 10 pobres en cetonas, mientras que del residuo de secar las subsiguientes porciones se obtiene por cristalización, por ejemplo por cristalización en éter de petróleo, acetato de dehidroandrosterona. El rendimiento es excelente.

10). El producto de transformación de 18,8 g de dibromuro de acetil-colesteroína se oxida como se ha indicado en el ejemplo 7. La porción 15 neutra del producto de oxidación obtenida después de desbromar, se mantiene durante 7 horas en baño maria a ebullición y en un tubo de presión con una mezcla constituida de 7 g de hidrosulfito sódico, 9 g de lejía de sosa caústica al 47 %, 40 cm³ de agua y 45 cm³ de alcohol.

20 Luego se elimina el alcohol al vacío y con éter se extrae cuidadosamente el residuo acuoso. Este se ajusta después con ácido sulfúrico a una reacción casi neutra, éste es débilmente alcalina y se extrae nuevamente con éter. De la disolución metanólica de los residuos secos de los extractos estéreos se obtiene colesteroína por cristalización.

25 Las aguas madres metanólicas se evaporan a sequedad, los residuos se disuelven en benzol y se cromatografían con óxido aluminico Brockmann. La columna cromatográfica se desarrolla después de lavar con benzol. La disolución que pasa se recoge en porciones. El residuo de las primeras porciones no cristaliza en éster de ácido acético. El residuo 30 de las siguientes porciones puede cristalizarse en éster del ácido acético y suministra en abundante cantidad androstenodiol. De las aguas madres puede separarse pregnenodiol. Los rendimientos son exce-



156944

lentes.

En el anterior ensayo puede también efectuarse el desarrollo del cromatograma lavando nuevamente con éter de petróleo o éter o con mezclas de éstos.

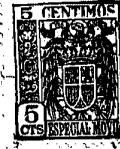
5 11). El producto de transformación de 18,8 g de dibromuro de acetil-colesterina, se oxida del modo indicado en el ejemplo 7. La porción neu-
tra obtenida después del desbromado del producto de oxidación (dado el
caso después de saponificar y separar por cristalización la colesteri-
na) se disuelve en 29 cm³ de acetona seca y se agregan 3,5-5 g de bu-
10 tilato de aluminio terciario disuelto en 80-90 cm³ de benzol absoluto.
Se hierve durante 14-20 horas, luego se separa por destilación la mayor
parte del disolvente, se recoge el residuo con benzol y lejía diluida,
se lava la disolución benzólica con agua, se la seca con sulfato sódico
y se cromatografía con óxido aluminico Brockmann. El cromatografía-
15 do puede también ejecutarse por los métodos indicados en la patente
húngara número 126.942 y en la inglesa 513.525. Se obtiene con exce-
lente rendimiento androstenodiona, mientras que de las aguas madres se
obtiene progesterona.

En el ejemplo 7, lo mismo que también en los otros ejemplos,
20 se puede también proceder incorporando a la mezcla, antes de hacer
llegar a gotas la disolución oxidante, sulfato crómico o peróxido de
manganeso en cantidad abundante. El efecto de estos catalizadores se
manifiesta en el hecho de que al agregar la disolución de ácido crómi-
co comienza más rápidamente la oxidación y se continua espontáneamente.
25 Así se tiene la posibilidad de reducir fuertemente la acumulación del
ácido crómico en la mezcla de reacción. La actuación del ácido crómi-
co puede también efectuarse a temperatura más alta empleando cataliza-
dores.

En los ejemplos precedentes, en lugar de derivados de la coles-
30 terina, pueden también emplearse derivados de la estigmasterina o es-
terinas de estructura análoga. En la descripción y en las notas se en-
tiende por ácidos alifáticos aquellos en que el grupo carboxilo está

156944

- 12. -



unido a un átomo de carbono alifático.

N O T A

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de productos de desintegración de la esterina, caracterizado porque productos de transformación de esteres de las 5,6-dihalógeno-esterinas, originados por actuación del calor y que contienen halógeno y formados con ácidos alifáticos, se someten a la actuación de oxidantes y el producto de la oxidación (después de deshalogenado) se somete dado el caso a la actuación de hidrosulfito sódico o a la actuación de cetonas alifáticas, por ejemplo acetona y alcoholatos de aluminio, por ejemplo butilato terciario de aluminio isopropilato de aluminio.

15 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se emplean los productos de transformación que contienen halógeno y se originan de los esteres de las 5,6-dibromoesterinas por acción del calor.

20 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque se emplean los productos de transformación que contienen halógeno y se originan por actuación del calor, de los esteres de la 5,6-dihalógeno-colesterina formados con ácidos alifáticos.

25 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque como oxidante se emplean combinaciones del cromo hexavalente, por ejemplo el ácido crómico, el anhídrido de este ácido, cromatos, preferentemente en presencia de ácido sulfúrico libre.

5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 4, caracterizado porque se emplea por lo menos tanto ácido sulfúrico que por cada átomo de cromo hexavalente correspondan tres equivalentes de ácido sulfúrico.

30 6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 5,

15 694 4

- 13. -



caracterizado porque la oxidación se realiza en presencia de catalizadores, los cuales son preferentemente combinaciones tri o polivalentes de los metales del grupo del hierro.

5 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 6, caracterizado porque los productos deshalogenados, con preferencia los productos neutros separados se someten a métodos de separación, preferentemente cromatografiado.

10 8.- * PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS DE DESINTEGRACION DE LA ESTERINA*.- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 29 de Abril de 1942.