

*Stjepan Mutak*

## OD VITAMINA DO ANTIBIOTIKA

Sjećanje jednog kemičara  
na razvojne radove na sintezi i optimiranju  
postupaka za pripremu djelatnih farmaceutskih tvari  
i njihovih intermedijara

*Prvi dio, od 1966. do 1985. godine*

## FROM VITAMINS TO ANTIBIOTICS

A chemist's memories of his work  
on the development of synthetic procedures  
for the production of pharmaceutical active compounds  
and their intermediates

*Part I, 1966 to 1985*

Zagreb 2016.

## SADRŽAJ

Prisjećanje na vlastiti doprinos u razvojnim sintetskim  
kemijskim aktivnostima 1966. – 2006. godine

### A) Prvi dio, od 1966. do 1985. godine

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| Uvod .....                           | 247 |
| Razdoblje 1966. – 1967. godine ..... | 248 |
| Razdoblje 1968. – 1976. godine ..... | 249 |
| Razdoblje 1977. – 1979. godine ..... | 252 |
| Razdoblje 1979. – 1982. godine ..... | 255 |
| Razdoblje 1982. – 1983. godine ..... | 257 |
| Razdoblje 1984. – 1985. godine ..... | 257 |
| Literatura .....                     | 257 |
| Summary .....                        | 258 |

# Od vitamina do antibiotika – sjećanja jednog kemičara I. dio

S. Mutak\*

Hercegovačka 99, 10 000 Zagreb

## || Sažetak

Opisan je radni vijek i usavršavanje jednog organsko-sintetskog kemičara s Tehnološkog fakulteta (sada Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije) u farmaceutsko-kemijskoj tvrtki. Pri tome je pokušao povezati rasonodu ili hobi s redovitim radom, što bi rezultiralo upornošću, zadovoljstvom i optimizmom. U prvom je dijelu povezan boravak u prirodi u uzgoju voćaka i vinove loze sa sintezom kemijskih spojeva. Nakon diplomiranja 1966. godine na području organske sintetske kemije došlo je zaposlenje i upoznavanje kemijske proizvodnje te istraživanja i razvoja. U organsko-sintetskom laboratoriju započeo je rad na sintezi novih spojeva potencijalno aktivnih na središnji živčani sustav, a zatim su došli zadaci na traženju i optimizaciji konkurentnog laboratorijskog postupka za pripremu poznatog i na tržištu traženog aktivnog spoja, tj. farmaceutske sirovine. U prvom je dijelu sudjelovao kod sinteze hidroksoiuree, piridoksin-hidroklorida, zatim kiralnih L- $\alpha$ -metildope i D-(–)-fenilglicina. Bilo je to doba kontinuiranog obrazovanja i učenja od laboratorija do proizvodnje u suradnji s ostalim povezanim strukama. Naglašena je važnost timskog rada za uspješno rješavanje i primjenu kvalitetnih razvojnih zadataka.

U okviru daljnjeg znanstvenog i stručnog usavršavanja završen je postdiplomski studij, te su izrađeni magistarski i doktorski rad iz sinteze novih spojeva. Prvi dio praktički završava povratkom s postdoktorske specijalizacije kod nobelovca profesora Vladimira Preloga u Švicarskoj te odlaskom u višenamjenski proizvodni pogon na mjesto voditelja unapređenja proizvodnje, gdje je dalje mogao primijeniti do tada skupljeno znanje i iskustvo.

## || Ključne riječi

Razvoj i uvećanje kemijskih sintetskih postupaka, Diels-Alderova reakcija, piridoksin-hidroklorid, sinteza kiralnih aminokiselina

## Prisjećanje na vlastiti doprinos u razvojnim sintetskim kemijskim aktivnostima 1966. – 2006. godine

### A) Prvi dio, od 1966. do 1985. godine

#### Uvod

Umiroviti se ne znači isto što i umiriti se. Kao stručna osoba koja je uz redoviti posao imala i niz drugih aktivnosti, tj. "hobija", koji su mi kao i kemija pridonijele zadovoljstvo s nekima sam pokušao nastaviti. Nekada su to bili glazba i sport, ali pred mirovinom sve više vrtlarjenje, obrada vinograda i voćnjaka te proizvodnja vina. Odlaskom u mirovinu kemijske aktivnosti postupno su prešle u biokemijske. Tada sam se sjetio i kako sam se opredijelio i zavolio kemiju. Nakon prvih saznanja o kemiji, ubrzo sam kod kuće iz znatiželje provjerio kako dodatkom tekuće solne kiseline na čvrsti kalijev permanganat nastaje zelenkasti plin klor. Godine 1961. prvi se put polagala matura po novim pravilima, pa sam tada, s obzirom na to da sam se amaterski bavio fotografijom, odabrao naturalnu radnju iz kemije pod naslovom *Kemijske reakcije i spojevi u fotografiji*. Po završetku studija zaposlio sam se u tvornici Pliva, ali sam se nastavio baviti i drugim djelatnostima.

Pliva je bila velika i inovativna tvrtka, koja je puno ulagala u razvoj i istraživanje, a osobito u obrazovanje. Sve je to poticalo većinu zaposlenih da rade što bolje, pri čemu su prednjačili kemičari, zahvaljujući tradicionalnom sjećanju na suradnju s jednim od najvećih kemičara dvadesetog stoljeća Vladimirom Prelogom.

U želji za boljim rezultatima, čovjek se umara, bez obzira što voli taj posao. Za opuštanje najbolji je aktivni odmor. Zbog toga sam se godinama još od srednje škole bavio sportom, ali postupno sam sve češće odlazio u Zagorje. Kao što je u kemiji zadovoljstvo promatrati kako se supstancija, čiji si postupak za pripremu našao i optimirao u laboratorijskoj staklenoj tikvici od najviše 1 litre, sada proizvodi u čeličnim reaktorima od 1000 do 5000 litara, tako se i u uzgoju biljaka uživa kad nešto što si posadio izraste i daje plodove.

Bitna je razlika što u velikoj tvrtki o radu i rezultatima pojedince ovisi i rad drugih, što je velika odgovornost. Kod hobija imam vlastito zadovoljstvo i relaksaciju, bez obzira na urod. Veseli se i kad je manji, a još više ako je velik.

Bližio se kraj ljeta 2014. godine. Kiša i opet kiša. Sjedio sam pod strehom klijeti na brdu iznad Sutinskih Toplica u Hrvatskom zagorju, i tucao orahe da bih za berbu grožđa po običaju mogao ispeći kolač. Povremeno sam pogledavao prema zapadnoj strani, gdje se ispriječilo šumovito brdo Strugača, iza kojeg u jesen, kad su kraći dani, promatramo zalaz Sunca.

\* Dr. sc. Stjepan Mutak, Consultant for Medicinal Chemistry and Chemical Process Development, e-pošta: stjepan.mutak@zg.t-com.hr

Sunca nije bilo, samo niska naoblaka, da se drveće na drugoj strani jedva naziralo. Nažalost, na našoj su se strani dobro vidjeli "trseki" s napola otpalim lišćem i pljesnivim grozdovima. Loza je zbog čestih kiša oboljela, pa će i prinosi biti znatno manji. Svjestan sam da sam lozu zanemario zbog svog zdravlja. Trebao sam biti dosljedan i uporan u liječenju, da održim kakvu takvu formu, te u proljeće opet počnem obrađivati vinogradi voćnjak. Priroda će se na proljeće opet obnavljati. Isto tako i društvo treba, ako i nema berbe grožđa nego samo malo jabuka ili oraha, održavati veze i dobre odnose te se sastajati i zabaviti uz bilo kakav povod.

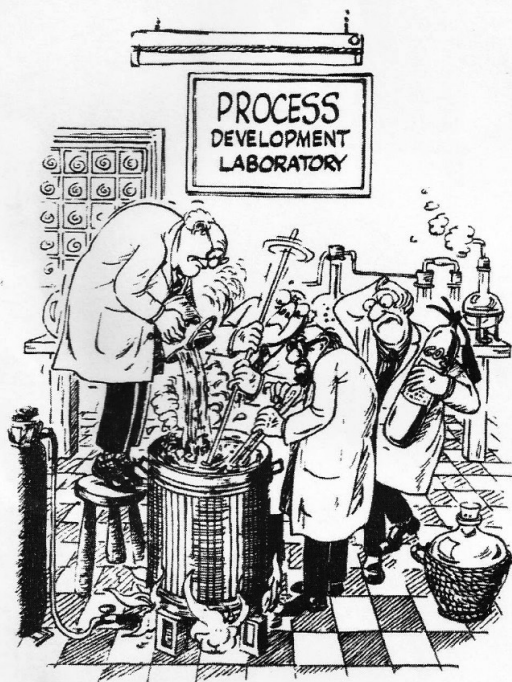
Bio sam kemičar i namjeravao postati biokemičar, ali zatajio sam u lancu kao vinogradar. Tu je, uz prskanje zaštitnim sredstvima, trebalo kositi naraslu travu i okopavati trsove, znači fiziku. I kao zaključak, prelazim na herbicide: "Vraćam se kemijo tebi."

Tada sam se počeo prisjećati i prošlih kemijskih aktivnosti te o tome pisati. Nakon prvih inicijalnih tekstova, dobio sam daljnji poticaj za nastavak uz uzrečicu "Što nije zapisano, kao da se nije dogodilo."

Kako sam pred kraj radne aktivnosti sakupio opise svih u Plivi do proizvodnje razvijenih kemijskih proizvoda, kao urednik sam ih, uz podršku direktora kemijske proizvodnje Zorana Bunčića i njegove tadašnje suradnice Dunje Jelačić-Bužimski, izdao kao internu knjigu. Tome sam dodao i

## PROCESS R&R COME INTO VOGUE

Process research is one of the most innovative areas of organic chemistry.



Double, double toil and trouble: fire burn, and cauldron bubble.

Chemistry in Britain December 1993.

Slika 1 – Prikaz kompleksnosti razvoja kemijskog procesa

Fig. 1 – Presentation of the complexity of chemical process development

vlastiti članak u broju 2. (1992) Glasnika AMACIZ-a (Društva svršenih studenata i prijatelja kemijsko-tehnološkog studija) o članovima koji su radili u Istraživačkom institutu Plive. Na popisu kemijskih postupaka vidio sam i moj ukupni doprinos, koji se ne može skupiti i popisati kao popis publiciranih znanstvenih radova, pokušao sam se sjetiti većine razvojnih kemijsko-sintetskih aktivnosti. Sinteze novih biološki aktivnih spojeva samo su djelomično spomenute prikazom općih strukturnih formula, a bolje su opisane u znanstvenim radovima iz priloženog popisa.

Razvitak optimalnog postupka za kemijsku sintezu ljekovitih aktivnih tvari spada među najzahtjevnije istraživačko-razvojne aktivnosti, odnosno primijenjena istraživanja. Uz poznavanje *dobre laboratorijske prakse* (GLP) i *dobre proizvođačke prakse* (GMP) takav razvitak zahtijeva kolektivni rad iskusnih kemijskih sintetičara, analitičara, ekologa, tehnologa i ekonomista. Uz sintetski postupak treba naći pogodni analitički postupak za praćenje reakcije te kvalitetu pojedinih intermedijara, koji u konačnici daju konačni proizvod zadane i dogovorene kvalitete.

Postupak ulazi u proizvodnju kad se postignu zadovoljavajuća kvaliteta i cijena proizvoda, sigurnost procesa, uz regeneraciju i ponovnu upotrebu otapala i ostalih intermedijara te predobradu otpadnih tvari i vode. Pri tome je za ekonomičnost proizvoda značajno i istraživanje nabavnih cijena polaznih materijala i opreme.

Međutim, i kod svih postupaka uvedenih u proizvodnju postoji mogućnost daljnjeg poboljšanja, pri čemu se malim promjenama mogu postići velike uštede.

Već su od 1936. godine prilikom početka organiziranih istraživanja u Plivi u suradnji s profesorom Vladimirom Prelogom, zacrtani osnovni pravci i ciljevi istraživanja:

- razvoj optimalnog puta za poznate aktivne spojeve
- istraživanje originalnih sintetskih puteva za pripremu poznatih spojeva uz mogućnost njihova patentiranja
- sinteze novih potencijalno aktivnih spojeva.

Tako sam i ja, došavši u Plivu kao sintetski kemičar, trebao raditi na oba područja. Pojednostavljeno, mogao bih za laike reći da je u sintetskoj kemiji bazično istraživanje (*discovery*) primjer ako supstancije A i B u nekom mediju (otapalu) daju supstancije C, D i E u raznim omjerima, njima se odredi struktura, objasni mehanizam reakcije i odredi neka biološka aktivnost. Ako je npr. supstancija E po aktivnosti najdjelotvornija, može se eventualno daljnjom derivatizacijom poboljšati, te se prelazi na razvojni dio istraživanja. Treba naći uvjete ili čak drugi kemizam kako da se supstancija E dobije u što većem ili kvantitativnom udjelu u prihvatljive kvalitete.

## Razdoblje 1966. – 1967. godine

Kao stipendist Plive bio sam usmjeren diplomski rad izraditi na području organske sintetske kemije. Tako sam kod profesora Viktora Hahna sintetizirao neke nove *N*-supstituirane benzamide te ih s fosforovim pentasulfidom prevodio u tioamide.<sup>1</sup> Prilikom dolaska u Plivu započeo sam raditi u sintetskom pogonu gdje se proizvodio **piridoksin-hidroklorid** (*vitamin B<sub>6</sub>*), koji je tada vodio iskusni tehnolog

Vilim Slukan. Upoznavši proizvodnju, dobio sam zadatak da optimiram jednu fazu iz proizvodnog procesa. Isti dan započeo je tamo raditi i Kruno Kovačević, s kojim sam u isto vrijeme radio diplomski rad. U suradnji s nešto starijim kolegama Zvonkom Hranilovićem i Franjom Zorkom, započeli smo pokuse da pronađemo novi postupak, za koji smo iz patentne i periodične literature te procjenom cijena sirovina naslućivali da ide tzv. oksazolskom sintezom, tj. Diels-Alderovom reakcijom. U jesen 1966. otišao sam na odsluženje vojnog roka u Rijeku.

## Razdoblje 1968. – 1976. godine

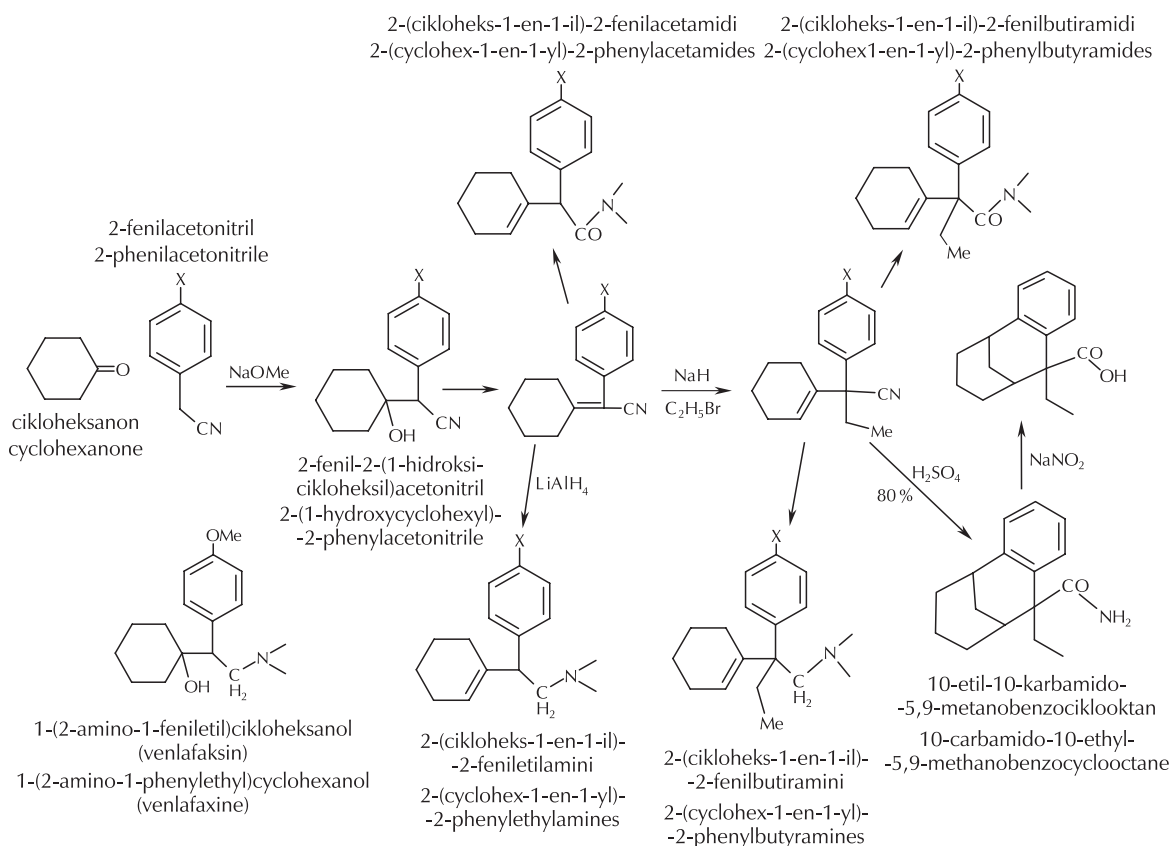
Po dolasku iz vojske prebačen sam zajedno s Krunom Kovačevićem u Istraživački institut, gdje nas je primio tadašnji direktor Eugen Guštak. U Odjelu za organsku sintezu, koji je tada vodila Adela Holjevac, smješten sam u laboratorij, gdje sam uz voditeljicu Ljerku Polak započeo rad na novim spojevima potencijalno aktivnim na središnji živčani sustav (CNS), kao nastavak njezina doktorata.<sup>2,3,4</sup> To su bili spojevi slični barbituratima, ali amidi s otvorenim lancem. Pripravljen je niz di- i trisupstituiranih nitrila kondenzacijom benzilcijanida s cikloheksanonom te alkiliranjem s natrijevim amidom ili hidridom.<sup>5</sup> Nitrile je trebalo hidrolizirati u amide i kiseline.<sup>6</sup> Tamo sam stekao dosta laboratorijskih vještina uz starog iskusnog laboranta Mladena Čopa te doktora kemije i diplomiranog farmaceuta Dimitrija Korunčeva, punog ideja i inicijativa.

Iz te je problematike kasnije izrađen i magistarski rad. Postdiplomski sam studij pod nazivom *Fizikalne metode u kemiji* upisao na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, zajedno s još dvojicom kolega iz odjela Krunom Kovačevićem te Nedjeljkom Kujundžićem, koji je bio jednu generaciju ispred nas, a poznao sam ga iz zajedničke košarkaške te rukometne ekipe na fakultetu. Kako smo radili od 8 do 16 sati, a predavanja su bila tri puta tjedno od 17 do 20 sati, bilo je naporno, pa smo ispite praktički počeli polagati tek nakon dvije godine, tj. nakon završenog ciklusa predavanja.

Iz problematike di- i trisupstituiranih acetamida magistrirao sam 1977. godine kod profesora organske kemije Stanka Borčića, koji nam je na postdiplomskom studiju predavao nuklearnu magnetsku rezonanciju, instrumentnu tehniku koja se tada naglo razvijala u ključnu metodu za određivanje kemijske strukture.

Doktorirao sam 1979. godine u nastavku teme za magistarski pri čemu su nastali novi benzobiklononenski sustavi, slični benzomorfanskim prstenima.

U komisiji za doktorat su mi osim Ljerkke Polak bili postdoktorandi profesora Vladimira Preloga: Stanko Borčić, Dragutin Kolbah i Branimir Gašpert. Iako to nije tema ovog pregleda, treba spomenuti da je na osnovi nekih mojih amina,<sup>7,8,9</sup> potencijalnih analgetika, jedna američka tvrtka razvila venlafaksin,<sup>10</sup> drugi po vrijednosti antidepresiv (iza



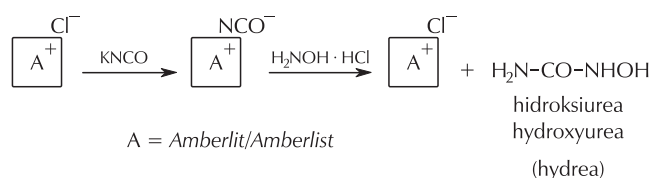
Slika 2 – Prikaz sinteze nekih 2-cikloalkil-2-fenilacetamida i odgovarajućih amina

Fig. 2 – Synthesis of some 2-cycloalkyl-2-phenylacetamides and corresponding amines

Prozaca). Svi rezultati nisu ni publicirani jer je to u jednom razdoblju bilo nepopularno, što su nametnuli neki koji su imali manje mogućnosti za publiciranje te su smatrali da su publikacije samo za vlastitu promociju.

Sinteze novih spojeva je prethodno bilo obavezno zaštititi patentnom prijavom, što su tada proglasili teorijskim patentom.

Prvi razvojni zadatak bila je sinteza **hidroksiuree**, sredstva protiv leukemije. Nakon pregleda literature opisani postupci za pripremu prodiskutirani su na neformalnom stručnom sastanku u jednom većem laboratoriju. Sintaza je naoko jednostavna reakcijom kalijeva izocijanata i hidrosilaminijeva hidroklorida. Pri tom nastaju ekvivalentne količine anorganskih soli koje se teško odvajaju. Pokazalo se da se reakcija najjednoznačnije izvodi na ionskom izmjenjivaču.



Slika 3 – Prikaz sinteze hidroksiuree

Fig. 3 – Synthesis of hydroxyurea

Prigodom izvedbe postupka imao sam velike koristi i dobio mnogo savjeta od kolega iz proizvodnje vitamina C, Svetislava Andrića i Mihe Radovanija, koji su ionske izmjenjivače upotrebljavali u proizvodnji. Proizvod je dobiven u vodenoj otopini, koju je trebalo upariti. Rađeno je na velikoj koloni promjera 100 mm, a složena je i baterija od četiri kolone, kako bi se iskoristio puni kapacitet "smole" (ionskog izmjenjivača). To je zbog osjetljivosti produkta provođeno u tankoslojnom (Luwa) uparivaču. Uparavanje sam provodio u Kemijsko-tehnološkom odjelu, uz pomoć tadašnjeg rukovodioca Ljubomira Mirića. Nakon uparavanja kristalna hidroksiurea je prekrystalizirana iz etanola. Postupak je uspješno provjeren i u povećanom mjerilu, ali zbog malih potreba nije dalje razvijan.

U to je vrijeme (1972. godine) za rukovodioca našeg odjela za organsku sintezu došao je iz IRB-a Branimir Gašpert, jedan od bivših postdoktoranata kod profesora Vladimira Preloga na ETH-u. O Prelogovim radovima (koji je 1975. dobio i Nobelovu nagradu) već sam dosta znao, jer smo na postdiplomskom studiju kod Dragutina Fleša od izbornih predmeta imali *Stereokemiju*.

Drugi, mnogo značajniji i opsežniji zadatak bio je pronalazanje novog i ekonomičnijeg postupka za proizvodnju **piridoksin-hidroklorida (vitamin B<sub>6</sub>)**. To je najznačajniji vitamin iz grupe B, dobiven i sintetski,<sup>11</sup> a u svijetu i Plivi se godinama proizvodio u sedam kemijskih faza po metodi Harris-Folkersa polazeći iz kloroctene kiseline. Taj je postupak postao sve nerentabilniji, a značajnom izvoznom produktu cijena je padala. U literaturi, osobito patentnoj sve se više citirao tzv. oksazolski postupak po metodi Kimmel-Leimgruber. Pri tom je Diels-Alderovom reakcijom oksazolskog derivata (diena) s 1,4-disupstituiranim but-2-enom

(dienofil) dobiven piridinski intermedijar. Opisan je i patentiran veliki broj kombinacija dien-dienofil, pa je trebalo dobro proučiti literaturne podatke prije nego se krenulo u sintezu.

U Plivi se izvjesno vrijeme novi postupak tražio u nekoliko laboratorija. Naša je grupa nastala pod vodstvom Berislava Glunčića, koji je bio imenovan kao pomoćnik direktora Istraživačkog instituta. Tadašnji direktor Eugen Guštak je zbog toga podnio ostavku. Glunčić je po dolasku iz Švicarske (ETH) imao neke naznake o grupi potencijalnih međuprodukata. Kao jezgru sintetskog tima odabrao je Nedjeljka Kujundžića, Krunoslava Kovačevića i mene, jer smo kao grupa bili vršnjaci i zajednički polazili postdiplomski studij.

Ovime je započeo dobar primjer timskog rada. Podijelili smo posao prema potencijalnim kemijskim fazama, ali smo zajednički otvoreno analizirali rezultate i po potrebi pomagali. Pregledom i analizom literature zaključili smo da bi dienofilski reaktant trebao biti ciklički acetal 1,4-dihidroksi-but-2-ena, jer se najlakše iz piridinskog intermedijara dolazi do hidroksimetilnih grupa. Jedini ciklički acetal piridoksina, koji je znatno ranije opisan, sintetiziran je iz piridoksina i acetona. Kasnije nam se u sintezi pridružio i Radoslav Marušić, koji je došao iz Pogona vitamina B<sub>6</sub>. Nakon isprobavanja Diels-Alderove reakcije s raznim acetalima, 2-izopropil-4,7-dihidro-1,3-diokepin je odabran zbog najjednostavnije pripreme te najblažih uvjeta prilikom hidrolize intermedijara u piridoksin. Drugi i konkurentni dienofil bio je tzv. *H,H*-1,3-diokepin dobiven reakcijom formaldehida ili paraformaldehida s but-2-en-1,4,-diolom, dok je 2-fenil-4,7-dihidro-1,3-diokepin pripremljen u reakciji s benzaldehidom uz azeotropno uklanjanje vode. 2,2-Dimetil-4,7-dihidro-1,3-diokepin pripremljen je iz acetona i but-2-en-1,4,-diola uz bezvodni žareni bakrov sulfat, ali je kvantitativno iskorištenje dobiveno iz but-2-en-1,4,-diola i 2,2-dimetoksiopropana.

Uz ispitivanje raznih sintetskih mogućnosti, praćenjem reakcija i kvalitete intermedijara, usko smo surađivali s kolegama analitičarima (Nada Bošnjak, Zlatko Weitner i Ljerka Koprivc). Započeli smo uvoditi i neke matematičke metode vezane uz elektronsku gustoću na molekulama radi procjene izbora po reaktivnosti najpovoljnijeg oksazolskog derivata. Takve proračune radio je nešto mlađi kolega Milorad Milun. Zaključio je da bi najreaktivniji dien bio 5-amino-4-metiloksazol, a kako je on nestabilan, pripremljeni su novi neopisani 4-metil-5-ureidooksazoli. Od potencijalnih diena sintetizirani su 5-cijano-4-metiloksazol, 5-etoksioksazol i razni karbamoi-5-aminooksazoli.

Radi optimiranja Diels-Alderove reakcije 5-cijano-4-metiloksazola i 2-izopropil-4,7-dihidro-1,3-diokepina započeta je suradnja s Eugenijem Pollom. On se bavio kemijskom kinetikom, a bio je i vrsni matematičar. Bila je potreba za racionalnim dizajnanjem većeg broja pokusa mijenjanjem više varijabli, pa je predložio faktorijalni eksperiment. Reakcija se provodila u zataljenoj cijevi, a kasnije i u autoklavu kod povišene temperature (170 °C), uz razne množinske omjere, temperature i konverziju. Diokepin je kao otapalo bio u velikom suvišku a destilacijom se nakon reakcije te analize plinskom kromatografijom opet vraćao s tragovima neizregiranog cijanooksazola. Ustanovljeno je da je najveće iskorištenje reakcije ako se vodi do konverzije od 40 %,



ra Karla Heimana, pokazivao još neke rezerve, ali smo kasnije optimiranjem i kalkulacijama dokazali da je postupak bolji i primjenjiv u našim proizvodnim uvjetima. Tijekom optimiranja postupka uvodili smo regeneracije otapala i nekih intermedijara kao i osnovne postupke za uklanjanje otpadnih tvari. Postupno su se uključivali i kolege iz Kemijsko-tehnološkog odjela, osobito Marijan Đurinski. Iako su radili i na drugim varijantama Diels-Alderove reakcije, nakon obećavajućih rezultata naše grupe uključili su se i kolege iz proizvodnje Nafis Defterdarović, Mladen Proštenik i Miljenko Dumić. Pred kraj tehnoloških provjera, proizvodnjom je rukovodio Franjo Zorko, koji je također jedno vrijeme radio na traženju nove sintetske metode, pa je pružio manji otpor uvođenju novog sintetskog postupka. I na čelu Istraživačkog instituta je već ranije došlo do promjene. Iz Njemačke je doveden Ivan Butula, ali se on nakon nekih njegovih krivo shvaćenih prijedloga organizacije nekima zamjerio, pa je za direktora 1971. godine postavljen Slobodan Đokić, dotadašnji rukovoditelj odjela Kemije prirodnih spojeva i bivši postdoktorand Dereka Burtona.

U konačno odabranom postupku u laboratoriju sam razradio tri završne faze: pripravu dioksepina, Diels-Alderovu reakciju s cijanooksazolom te konačnu hidrolizu u piridoksin-hidroklorid. Na kraju je slijedila još i prekrizalizacija, koja je provedena slično dotadašnjem pogonskom propisu i dala je proizvod visoke čistoće. Razrađen je bio i postupak za pripravu but-2-en-1,4-diola iz but-2-in-1,4-diola, ali nam ga je isti proizvođač ponudio po cijeni manjoj od cijene sirovine.

Nakon kalkulacija te djelomično preuređenog pogona postignuta je proizvodnja uz dvostruki kapacitet i smanjenje cijene sirovina za 50 %. Glavna promjena u proizvodnom pogonu je bila nabavka reaktora (autoklava) za Diels-Alderovu reakciju, s mogućnošću zagrijavanja pregrijanom parom na 175 °C. Impresivno mi je bilo gledati reakciju u tako velikom mjerilu, nakon zataljene staklene cijevi ili čeličnog autoklava od 2 l, kod kojeg prilikom otvaranja zbog loše ventilacije nisam smio disati. Većina recikliranih otapala i sirovina (npr. izobutiraldehid) vraćani su nakon analize u proces. Nusprodukti, kao npr. natrijev cijanid, u prvo su vrijeme uništavani zagrijavanjem sa suviškom natrijeva hidroksida.

Na kraju je načinjen zajednički tehnički izvještaj, koji je sadržavao kompletan sistematizirani pregled svih literaturnih podataka o sintezi piridoksin-hidroklorida s težištem na Diels-Alderovu reakciju, pregled svih sintetskih istraživanja, pripadajuće procesne analitičke propise, završni optimirani laboratorijski propis, tehnološka istraživanja i tehnološki propis, popis i normative sirovina i energije te opravdanost investicije kroz normalni godišnji remont.

Literaturni smo pregled prema naputcima Berislava Glunčića napisali sistematizirani prema dijelovima sinteze i grupi intermedijara koje smo u laboratoriju razradili Krunoslav Kovačević, Nedjeljko Kujundžić i ja. Prikazan kao revijalni rad prema tipovima reakcija i funkcijskim grupama, bio je uzor i polazište kojim su se neki kolege koristili kao uvidima u doktorske disertacije, ili čak za pisanje poglavlja u monografskim izdanjima. U povodu 40. godišnjice organiziranih istraživanja dobio sam 1976. godine Plivinu jubilarnu plaketu.

Da bi se pokrile nabavke nekih sirovina i izbjegla povreda patentnog postupka, neki su kolege nastavili rad na pronalaganju originalnog patentibilnog puta, kojim su se kasnije mogli koristiti za disertacije.

Nakon uspješnog uvođenja u proizvodnju novog postupka postupno smo stekli nova iskustva te dobivali nove samostalnije zadatke. Kruno Kovačević je nakon uspješne sinteze 5-cijano-4-metiloksazola započeo sintezu alternativnog 5-etoksi-4-metiloksazola, a zatim je prešao na razvoj sinteze trimetoprima, tada najatraktivnijeg sinergista sulfonamida. Nedjeljko Kujundžić je započeo pripravljanje nove patentibilne oksazolske uree, iz čega je uspio načiniti magistarski rad te doktorsku disertaciju. Miljenko Dumić trebao je istraživati nove dioksepinske derivate, a ja sam, s obzirom na već od ranije dostatni materijal za doktorat, prešao na sintezu aminokiselina, pri čemu sam imao prilike da u Streckerovoj sintezi korisno primijenim natrijev cijanid, dobiven u procesu koji sam razradio u laboratoriju, da bih stigao do proizvodnje. Prva je uspješna primjena natrijeva cijanida bila kod pripreve **D-(–)-fenilglicina**, aminokiseline koja se upotrebljava u proizvodnji polusintetskog penicilinskog antibiotika ampicilina. U to sam doba preseljen u susjedni laboratorij s velikim pisačim stolom te mi je pridodana iskusna kemijska radnica Ivanka Mijalković. Tu je po povratku s izrade doktorata na IRB-u već bila kolegica Gordana Karlović, a jedno je vrijeme radila i Studentka Ilić-Maršić.

Ukupni razvitak i uvođenje u proizvodnju vitamina B<sub>6</sub> najnovije tehnologije prikazan je 1996. godine kao vrhunsko dostignuće na izložbi *Znanost u Hrvata* održane u slobodnoj Hrvatskoj 1996. godine. Glavni prikaz razvitka tehnologije vitamina B<sub>6</sub> načinio je Miljenko Dumić, koji je najduže bio uključen u tu kemiju sintetizirajući nove 4,7-dihidro-1,3-diokepine. Nadopunio je literaturu i pregledno grafički prikazao primjere Diels-Alderove reakcije.<sup>11</sup>

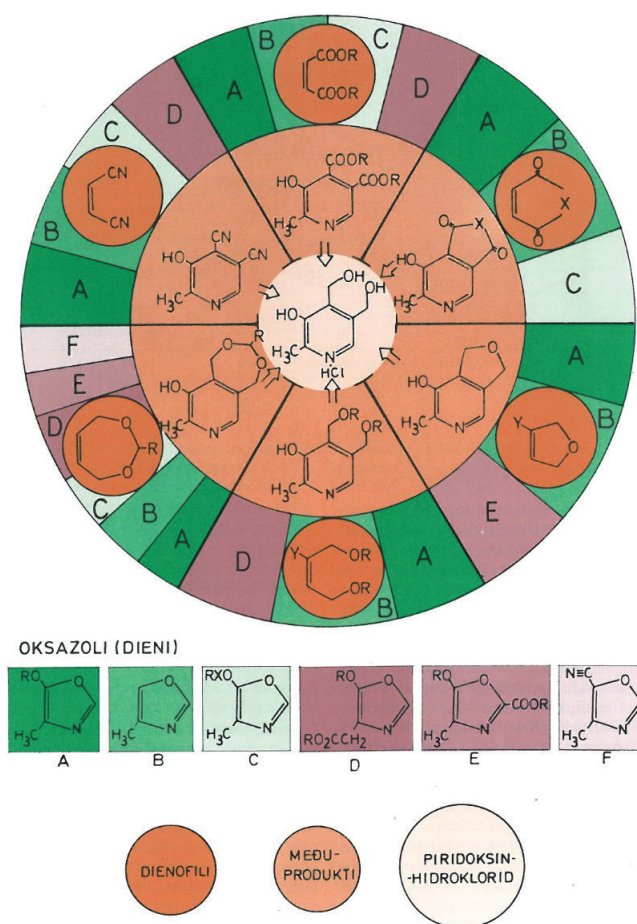
Na toj je značajnoj izložbi također prikazan dugogodišnji razvoj proizvodnje sulfonamida,<sup>13</sup> u čemu je Pliva bila među prvima u svijetu. Također je istaknut primjer vrhunski razvijenog postupka za proizvodnju vitamina C<sup>14</sup> te kao najznačajnije otkriće i razvoj vlastite supstancije azitromicina,<sup>15</sup> novog djelotvornog antibakterijskog sredstva.

## Razdoblje 1977. – 1979. godine

U nastavku razvojnih istraživanja trebao sam naći i razraditi optimalni sintetski postupak za pripravu antihipertonika **(S)-(–)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-metilalanina**, tj. **L-α-metildope**, prema djelovanju inhibitora DOPA-dekarboksilaze. Trebalo je naći pogodan postupak koji bi po cijeni bio konkurentan svjetskim, a u isto vrijeme pronaći originalni postupak za pripravu kiralnog produkta, čiji je patent kod nas još važio. Na ovom sam zadatku usko surađivao s Branimirom Gašpertom, koji je imao mnogo iskustva s pripravom aminokiselina.

Da bi se mogao naći vlastiti originalni patentibilni postupak za pripravu aktivne supstancije, trebalo je dobro pretražiti literaturu, najviše sekundarnu i tercijarnu, tj. *Chemical Abstracts* i njegove indekse, te patentne glasnike. Radi najnovijih podataka putovao sam i u Beograd da bih pregledao





Slika 6 – Sintezu piridoksin-hidroklorida Diels-Alderovom reakcijom raznih diena i dienofila<sup>11</sup>

Fig. 6 – Synthesis of pyridoxine hydrochloride by Diels-Alder reaction of various diens and dienophyls<sup>11</sup>

u Saveznom uredu za patente čak i urudžbene zapisnike. Koliko je to bilo važno podsjeća me i slučaj kad je u Sin-

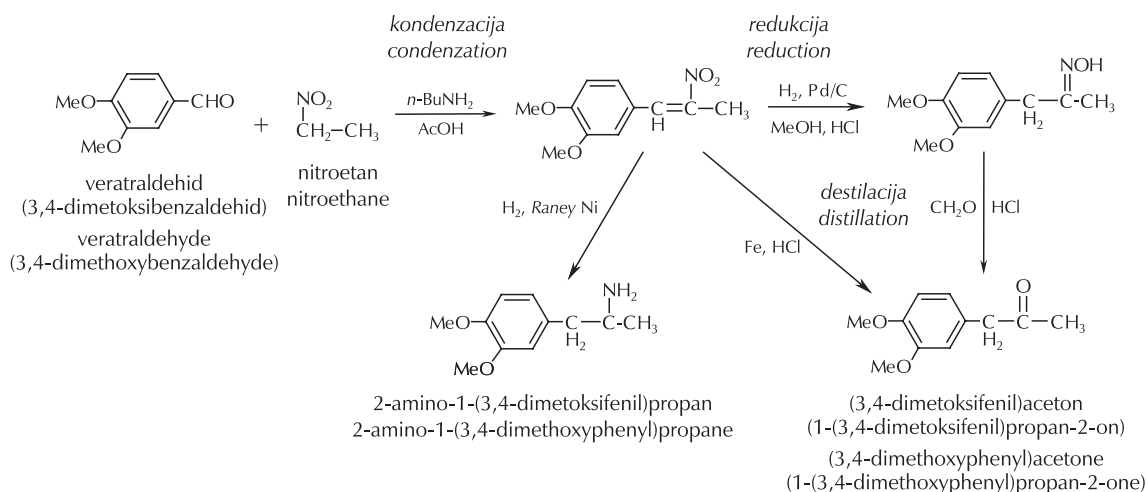
tezi I sagrađeno postrojenje za elektrokemijsku redukciju ključne, od Plive patentirane faze u sintezi metaciklina. To je trebalo, nakon tužbe inozemne tvrtke, pokazati i međunarodnoj komisiji.

Oba zadatka, odnosno postupka uspješno su riješena. Nakon detaljnog pregleda literature, naročito patentne, izabran je i optimiran postupak u šest faza koji uključuje pripremu aminonitrila, jer se neželjeni (*R*)-aminonitril daje racemizirati s amonijakom i vraćati u proces. Prvi dio razvoja cijelog postupka bio je usmjeren na optimizaciju ključnog međuprodukta (3,4-dimetoksifenil)acetona, za koji je u literaturi opisano više kemijskih puteva. Prema dostupnosti sirovina i broju kemijskih faza odabran je postupak koji polazeći od veratraldehida i nitroetana kondenzacijom uz katalitički dodatak butilamina i octene kiseline kvantitativno daje 2-nitropropenski derivat. Ovaj je dalje redukcijom sa željezom i solnom kiselinom rezultirao produktom koji se, nakon ekstrakcije s otapalom i uparavanja otapala, trebao zbog nečistoća destilirati uz sniženi tlak.

S obzirom na to da su u Plivi postojale aparature za katalitičku hidrogenaciju s vodikom, istražili smo neke katalizatore i uvjete. Uz Raneyjev nikal dobiven je 1-(3,4-dimetoksifenil)izopropilamin, a uz paladij na ugljenu 1-(3,4-dimetoksifenil)izopropil-oksime. Nađeni su uvjeti da se 2-nitropropenski derivat kvantitativno reducira uz pregradnju u oksime, koji se nije dao sa solnom kiselinom hidrolizirati, ali je dalje s formaldehidom preoksimacijom dao vrlo čist (3,4-dimetoksifenil)aceton.<sup>16</sup> Kao rezultat prijavljen je za taj intermedijar i patentni postupak (koautori Kolja Ivanišević i Ljubomir Mirić).

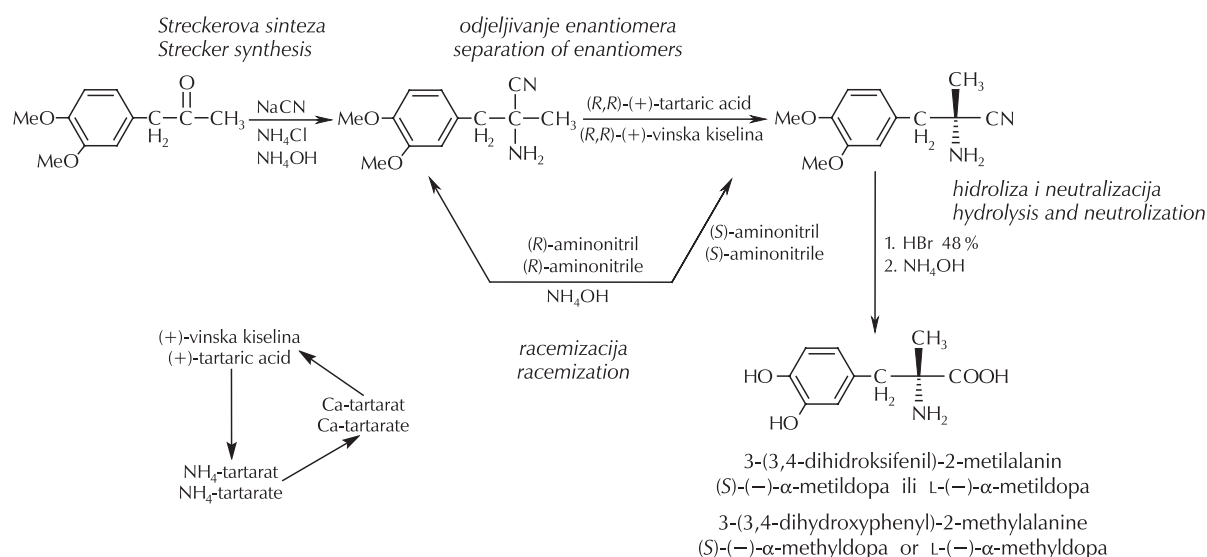
U polutehničkim pokusima, koje je vodio Kolja Ivanišević, postupak je uspješno provjeren i dotjeran. Produkt je dobiven Streckerovom sintezom aminonitrila, cijepanjem s vinskom kiselinom te hidrolizom s 48 %-tnom bromovodičnom kiselinom.

Bromovodična kiselina je oddestilirana pod sniženim pritiskom, ostatak otopljen u vodi i aminokiselina taložena s

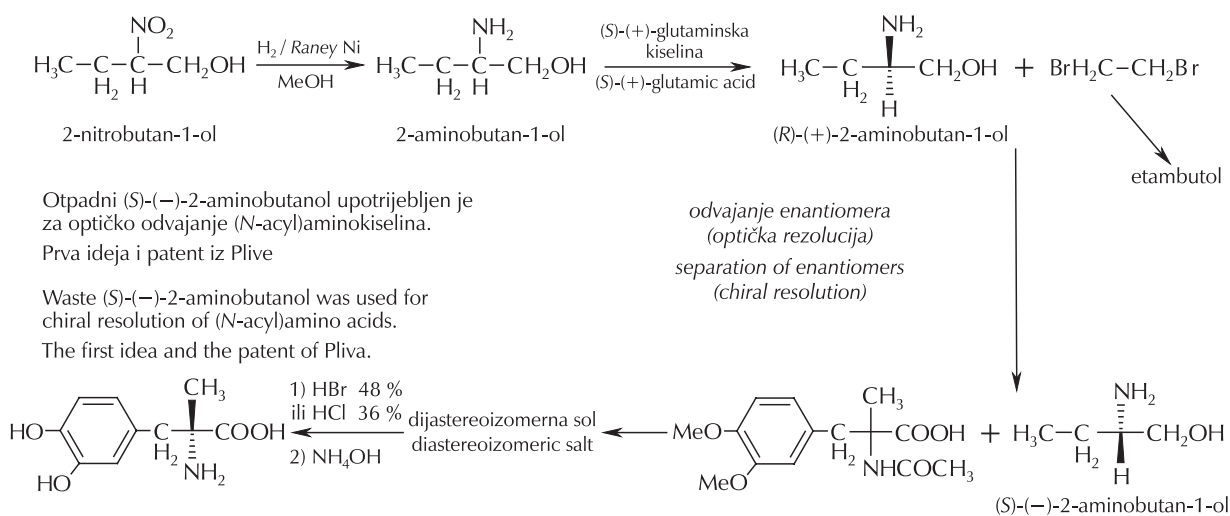


Slika 7 – Prikaz sinteze (3,4-dimetoksifenil)acetona

Fig. 7 – Synthesis of (3,4-dimethoxyphenyl)acetone



Slika 8 – Prikaz sinteze S-(-)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-metilalanina  
Fig. 8 – Synthesis of S-(-)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine



Slika 9 – Prikaz sinteze kiralnih 2-aminobutanol i etambutola  
Fig. 9 – Synthesis of chiral 2-aminobutanol and etambutol

amonijakom uz dodatak malih količina ditionita radi sprječavanja oksidacije i obojenja. U laboratoriju je hidroliza nitrila provedena i s 35 %-tnom solnom kiselinom, ali u zataljenoj cijevi da bi se sačuvala visoka koncentracija klorovodika koja je potrebna za hidrolizu obje metoksilne skupine.

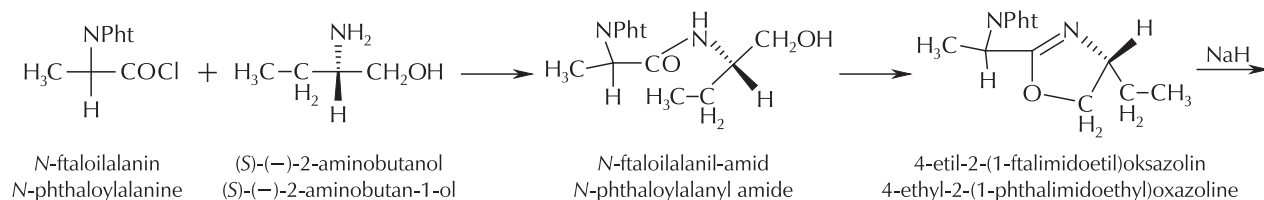
Vinska je kiselina iz procesa izdvojena u obliku gotovo neopljivog kalcijeva tartarata, koji je prvi stupanj kod pripreve vinske kiseline iz “vinskog kamena”, tj. kalijeva hidrogentartarata.

Istodobno je razrađen i vlastiti patentni postupak s koautorima Branimirom Gašpertom i Slobodanom Đokićem (tada novim direktorom Istraživačkog instituta), u kojem je za odvajanje enantiomera *N*-acetil-međuproducta upotri-

jebljen (S)-(-)-2-aminobutanol, naš nusprodukt kod pripreve tuberkulostatika etambutola.

Kasnije su se pojavili patentirani postupci za L- $\alpha$ -metildopu koji su uključivali asimetrične sinteze. I mi smo imali ideju te započeli radove na asimetričnoj sintezi preko kiralnog oksazolina, koji smo pripravili iz alanilamida s (-)-2-aminobutanolom. Oksazolin je pripremljen, ali daljnje alkiliranje u alfa-položaju nije provedeno jer je uspješno pripravljena L- $\alpha$ -metildopa cijepanjem soli *N*-acetil-derivata, koja je odmah podvrgnuta hidrolizi i demetilaciji s HBr ili HCl.

Napisan je i ukupni izvještaj, odnosno elaborat, počevši od opširnog literaturnog pregleda do tehnološkog postupka. Pri pisanju literaturnog pregleda i velikog broja različitih i patentiranih postupaka dobro mi je došlo iskustvo od pisanja izvještaja za piridoksin-hidroklorid.



Slika 10 – Sinteza kiralnog oksazolina kao međuprodukta za asimetričnu sintezu

Fig. 10 – Synthesis of chiral oxazoline as intermediate for asymmetric synthesis

Proizvedena je određena količina **L- $\alpha$ -metildope** koja je zadovoljavala cijenom i kvalitetom, te je uspješno ugrađivana u naš konačni farmaceutski proizvod. Postupak je bio osnova za novo postrojenje, u čijem sam koncipiranju sudjelovao s iskusnim tehnologom iz projektnog odjela Vojislavom Čakarom, nekadašnjim rukovoditeljem Sinteze I. U okviru tih aktivnosti bio sam u posjeti Tovarni organskih kiselina u Ilirskoj Bistrici, da bih dogovarao vraćanje kalcijeva tartarata na preradu u vinsku kiselinu. I mi smo prema poznatom postupku dodatkom sumporne kiseline na suspenziju kalcijeva tartarata uspješno regenerirali (+)-vinsku kiselinu, ali se to zbog njezine topljivosti u vodi ne isplati provoditi s malim količinama. Planiranje novog postrojenja je prekinuto jer je zbog pojave novih antihipertonika tipa ACE-inhibitora, kalcijevih antagonista i beta-blokatora potrošnja L- $\alpha$ -metildope smanjena.

Imao sam i jedan kratak izlet u područje sinteze drugog vitamina, koji se također proizvodio u Plivi. Zbog iskustva s katalitičkim hidrogeniranjem uz paladij na ugljenu dobio sam zadatak da provjerim literaturni podatak o oksidaciji uz svježe pripremljen paladij na ugljenu u proizvodnji **askorbinske kiseline (vitamin C)**.

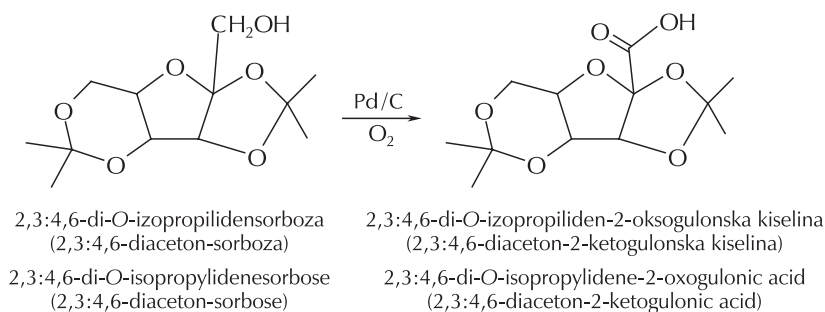
U proizvodnji se primjenjivala elektrooksidacija diaceton-sorboze u diaceton-ketogulonsku kiselinu. Pripravljao sam svježi katalizator i konstruirao aparaturu za što bolje propuhivanje kisika, ali nisam dobio zadovoljavajuće rezultate, tj. premala je bila konverzija. Praćenje stupnja oksidacije razradio je kolega Rudolf Novina iz analitičkog laboratorija pogona proizvodnje.

## Razdoblje 1979. – 1982. godine

U narednom sam razdoblju dobio zadatak da razradim postupak za pripremu kiralnog (**R**)-(-)-**fenilglicina**, međuprodukta za pripremu polusintetskog penicilinskog antibiotika ampicilina. I taj je postupak uspješno razrađen primjenom vinske kiseline za cijepanje fenilglicidonitrila, koji je dobioven Streckerovom sintezom iz benzaldehida.

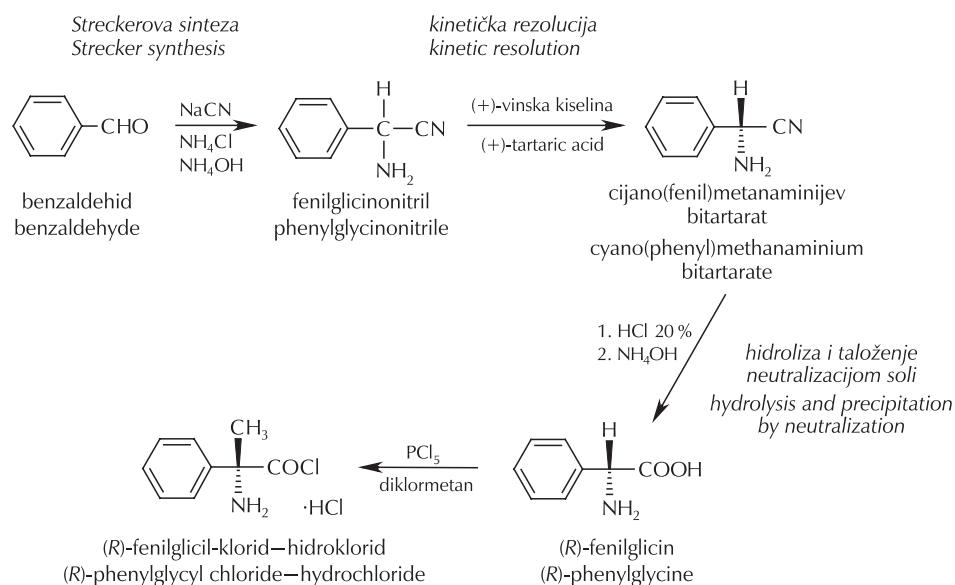
Tehnološke je pokuse uspješno načinio Igor Širola, pri čemu je dobio i kvalitetan proizvod. Kako po jednoj tehnologiji primjenjuju i kiselinski klorid, razrađen je i postupak za pripremu (**R**)-(-)-**fenilglicil-klorid—hidroklorida**, reakcijom (**R**)-fenilglicina s fosforovim pentakloridom u diklormetanu. U okviru toga sam jednim laboratorijskim pokusom uspješno provjerio tzv. sililni proizvodni postupak, pri čemu je, polazeći od penicilina G, dobivena 6-aminopenicilinska kiselina, koja je zatim prevedena u ampicilin.

(*S*)-(-)-2-Aminobutanol primijenjen je također za optičko cijepanje *N*-formilfenilglicina, za koji je postupak zatražena patentna zaštita. U nastavku radova na aminokiselinama bio sam imenovan voditeljem grupe za aminokiseline i peptide. Nekoliko godina prije toga otkriveno je da analgetsko djelovanje narkotičkih analgetika ide preko pentapeptida enkefalina, pa je i konačni cilj sinteza bio doći do pentapeptida. S kolegicom Gordanom Karlović sintetizirali smo u prvoj fazi *N*-supstituirane amide alfa-aminokiseline, polazeći od amina, koje sam ranije pripremio, a pokazali su i neka analgetska svojstva. Novi sintetizirani amidi nisu pokazali neko značajnije djelovanje. Prijavljen je patent i



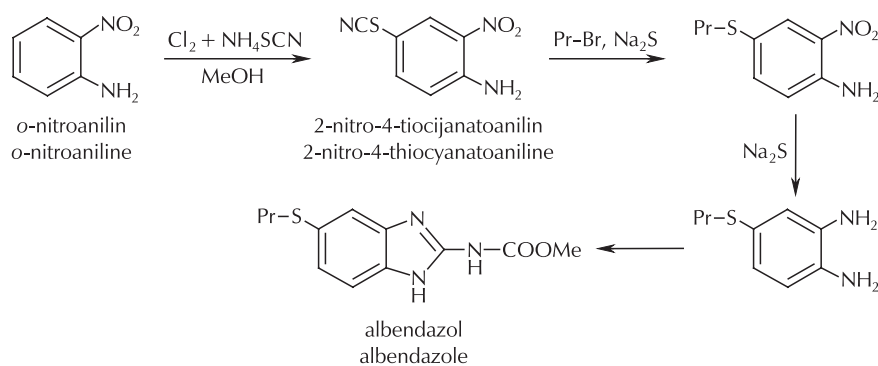
Slika 11 – Oksidacija diaceton-sorboze u diaceton-ketogulonsku kiselinu

Fig. 11 – Oxidation of diacetone-sorbose to diacetone-ketogulonic acid



Slika 12 – Sinteza kiralnog fenilglicina i fenilglicin-klorid—hidroklorida

Fig. 12 – Synthesis of chiral phenylglycine and phenylglycine chloride—hydrochloride



Slika 13 – Sinteza albendazola

Fig. 13 – Synthesis of albendazole

odobreno izlaganje na međunarodnom simpoziju za medicinsku kemiju u Španjolskoj, ali nije bilo sredstava za putovanje. Daljnji se radovi nisu nastavili zbog prioritarnih zadataka, pa rezultati nisu nigdje objavljeni.

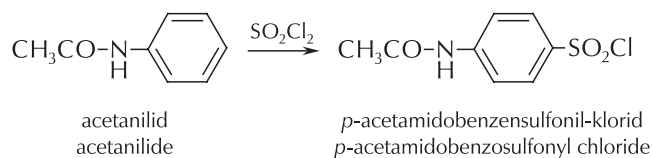
U to se doba pojavio interni natječaj za imenovanje pomoćnika direktora Istraživačkog instituta za područje baznog istraživanja i razvoja. Iako sam uz završeni doktorat tada imao i dobre rezultate u razradi sintetskih postupaka za više proizvoda, izabran je kolega Daslav Hranueli, koji se bavio genetikom streptomiceta vezanih uz razvoj i proizvodnju oksitetraciklina. Ne znam je li postavljen radi rastućeg značaja biotehnologije ili iz nekog drugog razloga, što u odgovoru na moju žalbu nije bilo spomenuto.

**Albendazol** je, kao anthelmintik za stoku, u laboratoriju razvijan s kolegama Gordanom Karlović i Zdravkom Crničem. U institutu sam u jednom razdoblju sudjelovao u razradi zadnje dvije faze, a po dolasku u Sintezu I, zapala me je i pokusna proizvodnja.

Kako je u posljednjoj fazi bilo potrebno održavati određenu vrijednost pH, a Sinteza nije imala reaktor s ugrađenom

pH-sondom, trebali smo improvizirati. Tada je novodobiveni prijenosni pH-metar montiran na plastičnu šipku i uronjen u reaktor kroz glavni otvor. To je za proces bilo vrlo uspješno, samo što je cijeli pogon neugodno mirisao na sumporne spojeve.

Jedan kratkoročni, naoko jednostavan zadatak, bilo je optimiranje sinteze **p-acetamidobenzensulfonil-klorida**. Nakon nekih poluslužbenih informacija iz svjetskog tržišta jedna je tvrtka upotrebom katalizatora znatno poboljšala svoje iskorištenje za pripremu najznačajnijeg intermedijara za pripremu sulfonamida.



Slika 14 – Sinteza p-acetamidobenzensulfonil-klorida

Fig. 14 – Synthesis of p-acetamidobenzensulphonyl chloride

Nakon pregleda literature, cijelim je nizom pokusa ispitan velik broj potencijalnih katalizatora. Najpovoljnijim se pokazao fosforov pentoksid, pa je nastavljeno optimiranje. Oko 0,3 mola fosforova pentoksida dodano u reakciju prije acetanilida pokazalo se optimalno. S obzirom na to da se kod dodatka acetanilida u ovom postupku klorovodik nije razvijao, pretpostavili smo da je reaktivni oblik miješani anhidrid. Kako sam odlazio na postdoktorsku izobrazbu kod Vladimira Preloga, posao je nastavio Zdravko Crnić, a u plutehnici uspješno ga je proveo Marijan Đurinski.

## Razdoblje 1982. – 1983. godine

Od proljeća 1982. do 1983. proveo sam na postdoktorskoj specijalizaciji u Zürichu na Saveznoj visokoj školi (Eidgenössische Technische Hochschule, ETH) kod nobelovca profesora Vladimira Preloga. Proučavajući intramolekularna kiralna vezivanja, odnosno prepoznavanja (*host-guest chemistry*), naučio sam još više stereokemije, ali i važnost kinetike. Iz toga su proizašle dvije publikacije,<sup>17,18</sup> od čega jedna i s Krunom Kovačevićem, koji je bio na ETH-u prije mene te me preporučio profesoru Prelogu. Sve je to pomoglo da bolje razumijem vezanja enzim-supstrat ili receptor-supstrat, što je postajalo sve značajnije kod traženja novih lijekova. Nažalost, tada sam djelomično zanemario i obitelj, suprugu i dva sina, koji su tada bili u nižim razredima osnovne škole. Ne znam jesu li moju odsutnost mogli nadoknaditi jednotjedni obilazak Švicarske ili redovito mjesečno slanje po 1 kg kave i čokolade, dok su kod nas bile još opće nestašice. Tu su oko djece pomogli i moji roditelji.

Pred kraj boravka na ETH-u preporučio sam profesoru Prelogu kolegu Miljenka Dumića, kojeg sam upoznao kao korektnog i marljivog suradnika pri uvođenju novog postupka za vitamin B<sub>6</sub>. On je doktorirao na području vezanom uz novu sintezu piridoksina, pri čemu je provodio daljnje kemijske transformacije nekih intermedijara. On je kod profesora Preloga jako puno i marljivo radio te ostao nakon predviđene godine još šest mjeseci. Nakon toga sam i iskonstruirao zaključak da je moj najveći doprinos u suradnji s profesorom Prelogom što sam mu preporučio Miljenka Dumića.

## Razdoblje 1984. – 1985. godine

Po povratku iz Švicarske kratko sam radio na dodatnom definiranju postupka za pripremu **sulfonil-klorida**. Nakon niza pokusa ustanovljeno je da se radi o fosforovu pentoksidu, koji s klorsulfonskom kiselinom čini neke vrste miješanog anhidrida. Pod vodstvom Mate Batinića iz pogona Sulfonamida provedena je i pokusna proizvodnja, koja je dokazala povećano iskorištenje. Mate Batinić je dao načiniti posebnu pužnicu za doziranje fosforova pentoksida, jer se u proizvodnji postupak provodio kontinuirano uvođenjem klorsulfonske kiseline i rastaljenog acetanilida.

Zbog nekih tehničkih poteškoća nije se odmah nastavilo s pokusima, a u međuvremenu je proizvodnja sulfonil-klorida obustavljena jer je nađen po cijeni i kvaliteti vrlo podoban proizvod iz Japana.

Želja da se priključim grupi novih beta-laktamskih spojeva pod vodstvom Miće Kovačevića nije mi odobrena, pa sam prihvatio ponudu kolege Željka Brebrića, novopostavljenog direktora da dođem u Sintezu I, kao voditelj unapređenja proizvodnje. To je bio velik izazov i tamo sam mnogo naučio, osobito o problemima uvećanja, kinetike reakcije brzine dodavanja, kontrole procesa predobrade otpadnih voda,<sup>18</sup> te ostale zahtjeve za *dobru proizvođačku praksu* (DPP, GMPS).

## Literatura References

1. E. Klinsberg, D. Papa, J. Am. Chem. Soc. B (1951) 4988.
2. S. Kukolja, Lj. Polak, Substances Acting on the Central Nervous System Derivatives of *N*-acyl-2-phenylbutyramides, Croat. Chem. Acta **32** (1960) 23.
3. S. Kukolja, Lj. Polak, H. Krnjević, M. Videk, Substances Acting on the Central Nervous System IV. Derivatives of 2-ethyl-2-phenylbutyramides, Croat. Chem. Acta **33** (1961) 121.
4. Lj. Polak, E. Gustak, Substances Acting on the Central Nervous System II. Derivatives of 2-cyclohexyl-2-phenylbutyramides Croat. Chem. Acta **39** (1967) 277.
5. S. Mutak, Lj. Polak, Studij sinteze derivata 2-(1-ciklohekse- nil)-2-fenilmaslačne kiseline i njihova farmakološka svojstva, Kem. Ind. **24** (7) (1975) 395.
6. S. Mutak, E. Polla, D. Tomljanović, H. Krnjević, Synthesis and Pharmacological Activity of Some 2-Alkyl-2-cycloalkyl-2-phenylethylamines, Acta Pharm. Jugosl. **31** (1) (1981) 17.
7. S. Mutak, E. Polla, D. Tomljanović, H. Krnjević, Synthesis and Pharmacological Activity of 2-Aryl-2-(1-cyclohexenyl) butylamine Derivatives, Acta Pharm. Jugosl. **31** (3) (1981) 143.
8. L. Klasinc, B. Kovač, E. Polla, S. Mutak, Photoelectron spectra of biologically active molecules. 13. Structure-activity Relationship in 2-aryl-2-(1-cyclohexenyl)-butylamine derivatives, Acta. Pharm. Jugosl. **37** (1987) 67.
9. G. E. M. Husbands, J. P. Yardley, G. Mills and E. A. Muth, 1-Hydroxycyclohexyl-2-ethylamine Derivatives (American Home Prod), US Patent 4,535,186, 13. 8. 1985.
10. R. Kuhn, K. Westphal, G. Wendt, O. Westphal, Synthese des Adermins, Naturwissenschaften **27** (27) (1939) 469–470, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01489437>.
11. M. Dumić, B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Pedeset godina od prve sinteze Vitamina B<sub>6</sub> i trideset godina proizvodnje u PLIVI, Praxis Vet. **27** (1989) 81–106.
12. B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Investigations and development of production of sulfonamides and their synergists in PLIVA, Praxis Vet. **34** (1986) 165–184.
13. Th. Reichstein, A. Grüssner, Eine ergebnisreiche Synthese der l-Ascorbinsäure (C-Vitamin), Helv. Chim. Acta **17** (1934) 311–328, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hlca.19340170136>.
14. E. Hochuli, E. Kupfer, R. Maurer, W. Meister, Y. Mercadal, K. Schmidt, Lipstatin, An Inhibitor of Pancreatic Lipase, Produced by *Streptomyces Toxytricini* II. Chemistry and Structure Elucidation, The Journal of Antibiotics **40** (8) (1987) 1086–1091, doi: <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.40.1086>.
15. S. Mutak, K. Ivanišević, Lj. Mirić, Sinteza aril-supstituiranih 1-fenil-2 propanona i njihovih oksima, Kem. Ind. **35** (1986) 523.

16. V. Prelog, S. Mutak, Über die Stereoselektivität der 9,9-Spirobifluoren-Kronenether gegenüber  $\alpha$ -Aminoalkoholen, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2274–2278, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hlca.19830660738>.
17. V. Prelog, S. Mutak, K. Kovačević, Über die Enantiomeren-trennung durch Verteilung zwischen flüssigen Phasen. III. Selektivität der lipophilen Weinsäureester für chirale Ammonium-Salze verschiedener Konstitution und Konfiguration. // *Helvetica Chimica Acta* **66** (1983) 2279–2284, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hlca.19830660739>.
18. H. Zrnčić, S. Mutak, L. Dvoraček, Treatment of Mother Liquor From Crude 5-Acetylsalicylamide Production, *Kem. Ind.* **44** (1995) 259–266.

## SUMMARY

### From Vitamins to Antibiotics – A Chemist's Memories. Part I.

Stjepan Mutak\*

The work of an organic synthetic chemist on chemical process development in a pharmaceutical and chemical factory is described. Comparing it to a hobby made solving problems much easier.

Presented is the laboratory development carried out in multidisciplinary groups on the synthesis of pyridoxine hydrochloride, synthetic chiral amino acids and some chemical intermediates. High quality results were achieved by team work.

The author's skills improved with postgraduate studies, Ph.D. studies, and postdoctoral studies in Zurich under Nobel prize-winner Vladimir Prelog.

#### Keywords

*Development and scale-up of chemical synthetic procedures, Diels-Alder reaction, pyridoxine hydrochloride, synthesis of chiral amino acids*

Hercegovačka 99  
10 000 Zagreb, Croatia

Review  
Received June 23, 2015  
Accepted October 21, 2015