

DRAGUTIN FLEŠ

Autobiografski prikaz istraživanja u kemiji 1946. – 2002.

KUI 13/2003
Prispjelo 13. kolovoza 2002.
Prihvaćeno 24. rujna 2002.

D. Fleš

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Zrinski trg 11, 10 000 Zagreb

Akademik Dragutin Fleš rođen je 1. kolovoza 1921. godine u Vukovaru. Osnovnu školu i realnu gimnaziju završio je u Zemunu, a 1941. godine upisao je Kemijski odjel Tehničkog fakulteta u Zagrebu, gdje je diplomirao 1946. godine. Doktorirao je godine 1952. pod nadzorom profesora Krešimira Balenovića. Godine 1950. i 1952./53. radio je kod profesora Nicholasa A. Milasa na sintezi poliena na MIT, Cambridge, Mass., U.S.A., a školske godine 1957./58. radio je kod profesora Rogera Adamsa na University of Illinois, Urbana, Ill., U.S.A. na apsolutnoj konfiguraciji Senecio alkaloida. Održao je veliki broj plenarnih i sekcijских predavanja na IUPAC-ovim simpozijima i sudjelovao u šest međunarodnih ljetnih škola o polimerima u Dubrovniku. Cijeli radni vijek proveo je dr. Fleš u gospodarstvu hrvatske kemijske industrije: Pliva, Oki, Ina, gdje je radio kao pogonski inženjer, direktor istraživanja Okija i član poslovnog odbora Razvoja i istraživanja Ine-Industrije nafte, sve do umirovljenja 1985. godine.

Godine 1975. izabran je za redovitog profesora Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu. Za izvanrednog člana Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti izabran je 1981., a za redovitog člana Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti 1992. godine.

Ključne riječi: *Autobiografski prikaz, školovanje, specijalizacije, stereokemija, razvoj makromolekulskih znanosti, razvoj petrokemije*

Uvod

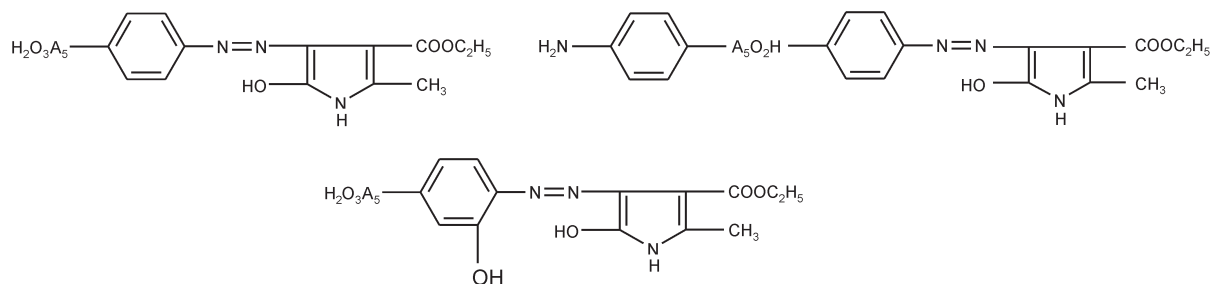
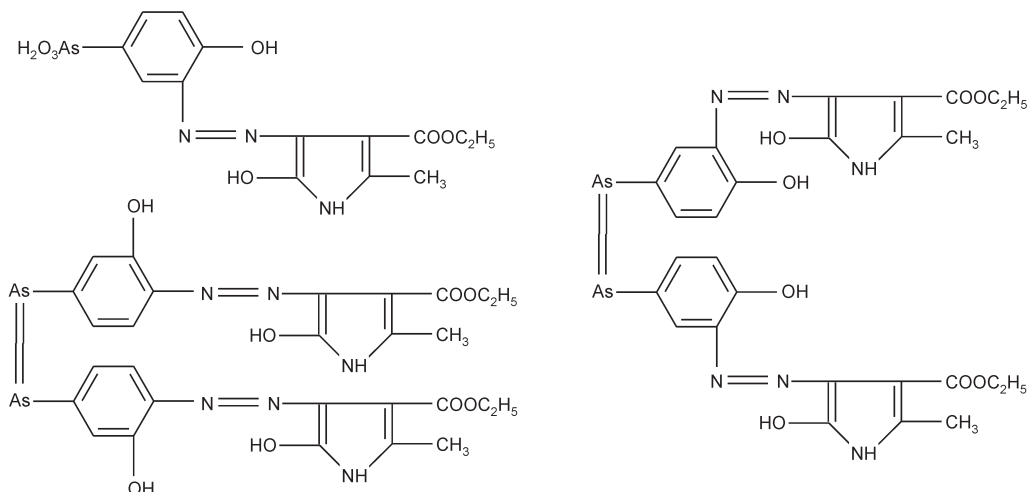
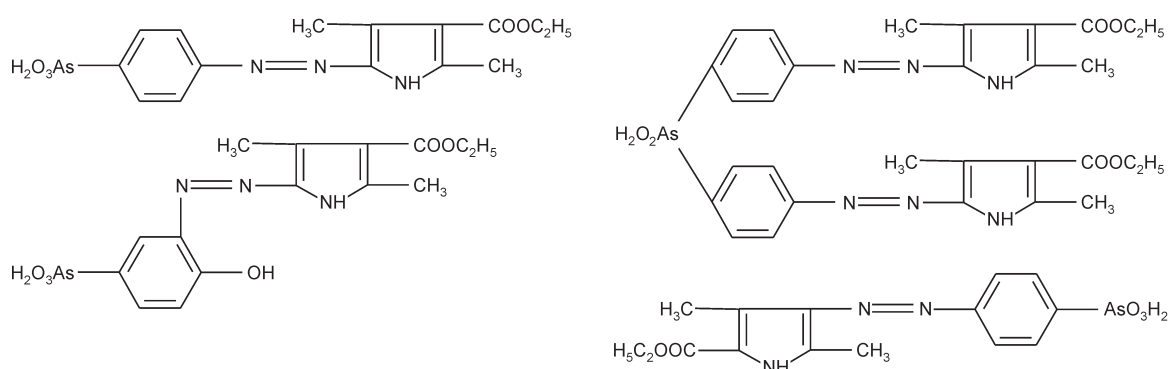
Opis istraživačkih i razvojnih djelatnosti od 1946. godine, kada sam diplomirao na Tehničkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, podijeljen je u ovoj publikaciji u veći broj poglavlja u kojima sam nastojao kronološkim redom opisati pojedine značajnije djelatnosti iz svoje profesionalne karijere. Već i bez detaljnije analize vidljivo je da se poglavlja nekada preklapaju, a vrlo često radovi koji se odnose na kraća vremenska razdoblja i koji su rezultirali manjim brojem objavljenih publikacija, opisani su opširnije nego neka od istraživanja koja su bila dugotrajnija, a rezultirala su velikim brojem značajnih znanstvenih publikacija i tehn-ekonomskih studija. Mislim da je to opravdano budući da ova publikacija prikazuje moj osobni izbor iz dijelova vlastitih znanstvenih i stručnih djelatnosti, pa je taj izbor pod jakim subjektivnim utjecajem, što nisam želio isključiti iz ovog biografskog prikaza.

Posebno želim naglasiti ulogu svojih učitelja i mnogobrojnih suradnika čiji je doprinos mom cjelokupnom znanstvenom i stručnom opusu toliko značajan da se sve što je u ovoj publikaciji opisano može smatrati zajedničkim uspjehom.

Mnogi od mojih suradnika s kojima sam imao sreću surađivati, danas su istaknuti znanstvenici u mnogim vodećim institucijama u svijetu, a mnogi kao istaknuti znanstvenici uspješno rade s vlastitim suradnicima u našoj zemlji, što me čini posebno zadovoljnim i ponositim, a ono što mi je najveće zadovoljstvo je da ni danas, poslije toliko godina, nisam isključen iz te suradnje.

Stjecanje zvanja inženjera kemije 1946. godine i rad u Plivi na arsenobenzenskim kemoterapeuticima od 1946.-1950. godine

Na Kemijski odjel Tehničkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upisao sam se 1941. godine, a 1943. godine sam još kao student započeo praksu u analitičkom laboratoriju Gradske električne centrale u Zagrebu. Taj laboratorij bio je neobično dobro opremljen i to ne samo standardnom opremom za rutinske analize vode, ugljena i mineralnih ulja nego i za istraživačke radove. Odmah sam započeo rad na diplomskom zadatku "Priprema ionskih izmjenjivača na osnovi huminskih kiselina iz mrkih ugljena". Uz rad u kemijskom laboratoriju Električne centrale diplomirao sam 1946. godine na Kemijskom odjelu Tehničkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu. Iste godine zaposlio sam se u "Plivi", tvornici lijekova u Zagrebu na Odjelu za kemoterapeutike u proizvodnji Neoarsenamina (Salvarzan). To je bio početak moje kemijske karijere. Odjel za kemoterapeutike bio je lociran u zgradi Higijenskog zavoda, a pogon je i pored teških uvjeta rada zbog toksičnih međuprodukata bio vrlo siguran. Laboratorij je opremila Svjetska zdravstvena organizacija, a istraživačkim radovima na području arsenobenzenskih spojeva rukovodio je inženjer Nikola Muić, istaknuti stručnjak za područje metalorganskih spojeva, posebno arsenovih i kadmijevih spojeva. U razdoblju od 1948–1950. godine objavio sam s inženjerom Muićem sintezu i antibakterijska svojstva većeg broja novih spojeva

Azo spojevi pirola i fenilarsinskih kiselina¹Arsenovi spojevi 4-azo-5-oksi-2-metil-3-karbetoksi pirola²Derivati pirolazofenilarsenskih kiselina³

Shema 1

Scheme 1

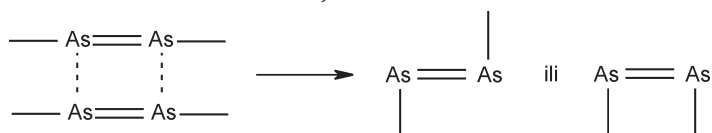
iz reda pirola, pirolazofenilarsinskih kiselina i pirolazoarsenobenzena. Neki od tih spojeva prikazani su u shemi 1.^{1,2,3}

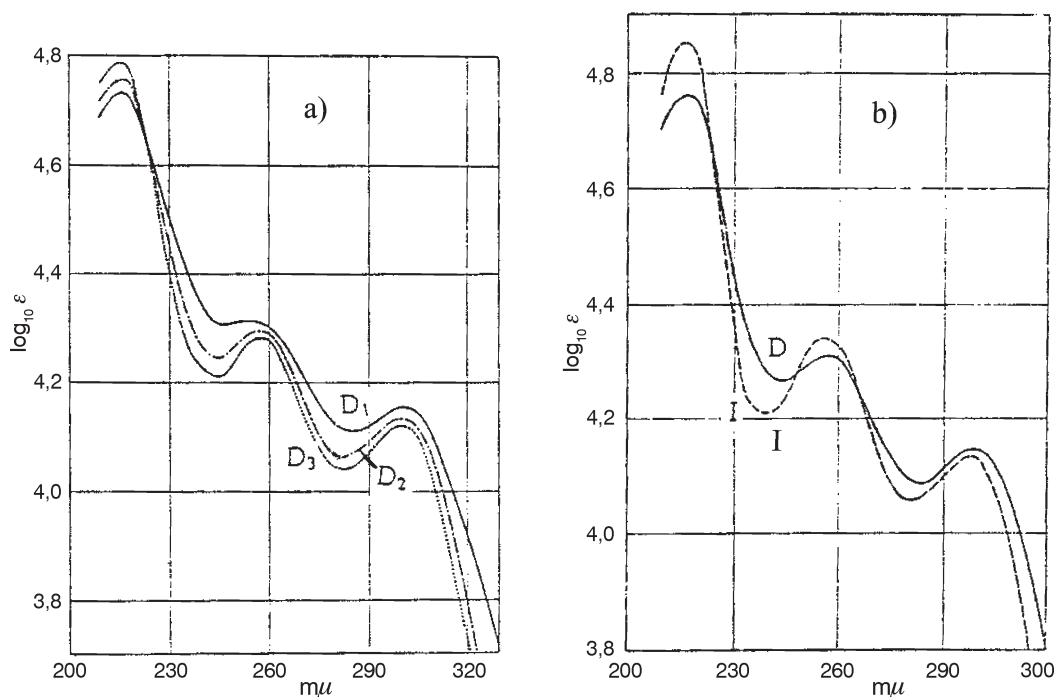
Među radovima iz tog razdoblja značajna su tri rada objavljena u "Acta Medica Iugoslavica", časopisu koji je tiskao samo radove na stranim jezicima. U dva rada su opisana antibakterijska svojstva derivata pirola⁴ i tuberkulostatske aktivnosti pirolazofenilarsenskih kiselina *in vitro*.⁵ Istraživanja tuberkulostatskog djelovanja pirolazofenilarsenskih kiselina provedena su prije otkrića streptomicina. Rezultati naših istraživanja pokazali su da neki od novo sintetiziranih spojeva pokazuju značajno tuberkulostatsko djelovanje.

Od posebnog je značaja publikacija u kojoj je spektroskopski i toksikološki dokazano postojanje *cis* i *trans* izomerije 3,3'-diamino-4,4'-dihidroksiarsenobenzena.⁶

Pokazano je da se promjena apsorpcijskog spektra lužnate otopine nastale osvjetljavanjem ultravioletnim svjetlom razlikuje od promjena koje nastaju stajanjem otopine u mraku (slika 1).

Promjene na slici 1 su vjerojatno posljedica različitih kemijskih i fotokemijskih reakcija, od kojih su promjene prikazane slikom 1a toplinske, koje uzrokuju dezagregaciju ili depolimerizaciju arsenobenzenskih molekula, dok su promjene na slici 1b posljedica fotokemijske reakcije, uzrokovane *cis* i *trans* izomerijom.⁶





Slika 1 – a) Apsorpcijski spektri 3,3'-diamino-4,4'-dihidroksiarsenobenzena; pH 10,7; D_1 , poslije 1 sat u mraku; D_2 , poslije 2 sata u mraku; D_3 , poslije 3 sata u mraku. b) Apsorpcijski spektri istog arsenobenzena; pH 10,9; D, originalna otopina, I, otopina nakon zračenja.

Fig. 1 – a) Absorption spectra of 3,3'-diamino-4,4'-dihydroxyarsenobenzene; pH 10.7; D_1 , after 1 hr in the dark; D_2 , after 2 hrs in the dark; D_3 , after 3 hrs in the dark. b) Absorption spectra of the same arsenobenzene; pH 10.9; D, original solution, I, after irradiation.

Boravak na Massachusetts Institute of Technology, MIT, Cambridge, Mass., 1950. godine. Rad na sintezi β -karotena.

Godine 1950. dobio sam američku stipendiju u trajanju od 6 mjeseci za znanstvenike mlađe od 30 godina, za sudjelovanje na programu "Foreign Student Summer Project" (FSSP) na Massachusetts Institute of Technology, MIT, Cambridge, Mass.

New York impresionira svakoga tko prvi put dođe u njega, ali mislim da sam bio mnogo više impresioniran kada sam s bostonske strane vidio MIT u Cambridgeu, na obali Charles River. MIT ne impresionira toliko veličinom i klasičnim stilom zgrada, neuobičajenih za taj dio SAD-a, koliko organiziranošću i funkcionalnošću. To posjetitelj shvati od prvog dana kada dođe na MIT. FSSP je 1950. godine bio treći put organiziran, a te godine na njemu je sudjelovalo 71 stipendist iz 25 zemalja.

Program ljetnog semestra za strane studente bio je pretežno usmjeren na istraživački rad prema vlastitom izboru, ali je preko vikenda uključivao i kratke posjete znanstvenim, kulturnim i industrijskim organizacijama. Organizirana je i posjeta Washingtonu DC i State Departmentu. Nekih detalja s tih posjeta se uvijek sjećam – na primjer, slučajnog susreta i razgovora s profesorom Albertom Einsteinom na Princeton University, Princeton, N.J.

Prema vlastitoj želji bio sam dodijeljen u laboratorij za organsku sintezu kod profesora Nicholasa A. Milasa, koji je bio nositelj osnovnih patenata za industrijsku proizvodnju A-vitamina. Uključen sam u grupu koja je radila na zad-

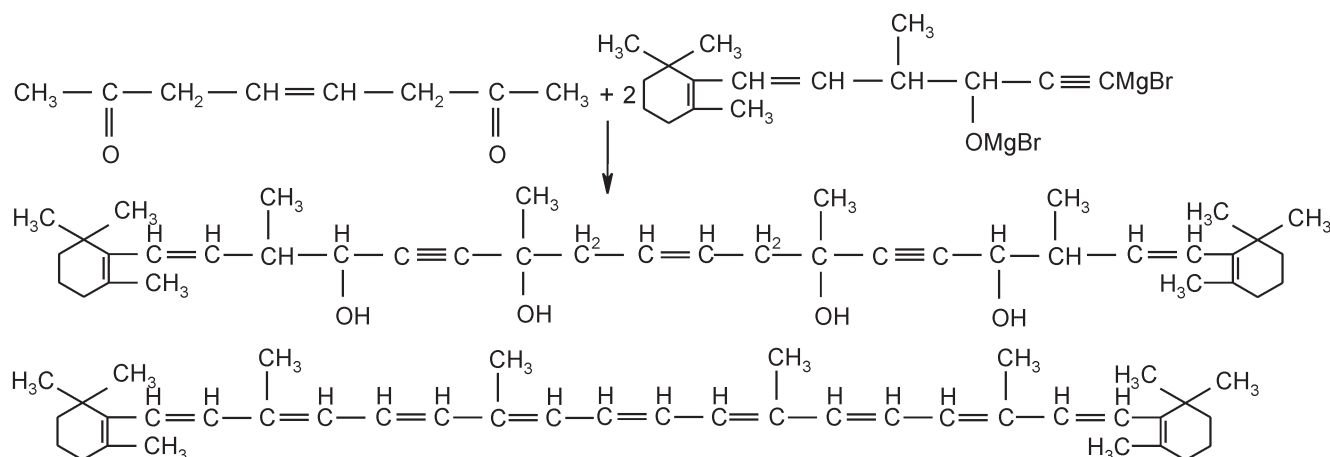
njim fazama totalne sinteze β -karotena prema shemi 2 na stranici 254.

Velik problem u sintezi β -karotena predstavljala je sinteza 4-okten-2,7-diona (II), koji je trebalo prirediti u velikim količinama da bi se omogućila sinteza β -karotena, koji, osim što ima 40 ugljikovih atoma, ima vrlo složenu konfiguraciju. Grignardovom reakcijom iz dihidromukonil-diklorida i MeMgCl dobili smo željeni spoj u iskorištenju od 3–5 %. S obzirom da sam u Zagrebu radio na pripravi različitih metilketona primjenom dimetil-kadmija umjesto metilmagnezijevog halogenida, pokušao sam tom reakcijom prirediti diketon I, ali i tim postupkom smo dobili željeni spoj u iskorištenju od 10–15 %. Tek osam godina kasnije, 1958. godine, tijekom naših radova na sintezi karotenoida u Zagrebu, uspjeli smo prirediti 4-okten-2,7-dion u iskorištenju 70%.^{18,19}

Na osnovi prethodnih priopćenja Karrera u Zürichu i Inhoffena u Braunschweigu bilo je jasno da se i te dvije skupine istraživača nalaze blizu rješenja totalne sinteze β -karotena. Zbog toga smo radili praktički dan i noć, dok konačno nismo priredili prvih 0,4 g čistog β -karotena. Nakon nekoliko dana prof. Milas je poslao rezultate naše sinteze kao Communication to Editor u J. Am. Chem. Soc. Istoga mjeseca rad je objavljen. Kako se često događa, sintezu β -karotena, na kojoj je radeno desetke godina, gotovo u isto vrijeme objavili su Milas i suradnici,⁷ Karrer i Eugster⁸ i Inhoffen sa suradnicima.^{9,10}

Sinteza β -karotena putem $C_{14} + C_2 + C_8 + C_2 + C_{14}$ očišćena je u Ann. Report on Progress in Sci. kao jedno od 10 najznačajnijih publikacija u oblasti organske kemije u 1950. godini.

Neposredno nakon što je dovršena sinteza β -karotena, vratio sam se u Zagreb i nastavio rad u Plivi.



Shema 2 – Sinteza β -karotena putem $C_{14} + C_2 + C_8 + C_2 + C_{14}$

Scheme 2 – Synthesis of β -carotene by way of $C_{14} + C_2 + C_8 + C_2 + C_{14}$

Sinteza optički aktivnih β -aminokiselina koje sadrže sumpor. Doktorat znanosti 1952. godine.

Nakon šestomjesečnog boravka na MIT-u vratio sam se u Zagreb i nastavio rad u Plivi u Odjelu sinteze I, gdje sam opremio novi laboratorij za komercijalnu sintezu i proizvodnju lijekova u laboratorijskom mjerilu. Jedan od prvih lijekova čija je komercijalna sinteza započela početkom 50-ih godina, bio je Amidon: 2-dimetilamino-4,4'-difetilhepten-5-on, koji smo priredili ne samo kao racemat nego i u optički aktivnoj formi. Tih godina priredili smo nekoliko novih lijekova iz skupine antihistaminika, analgetika, antitusika i diuretika.

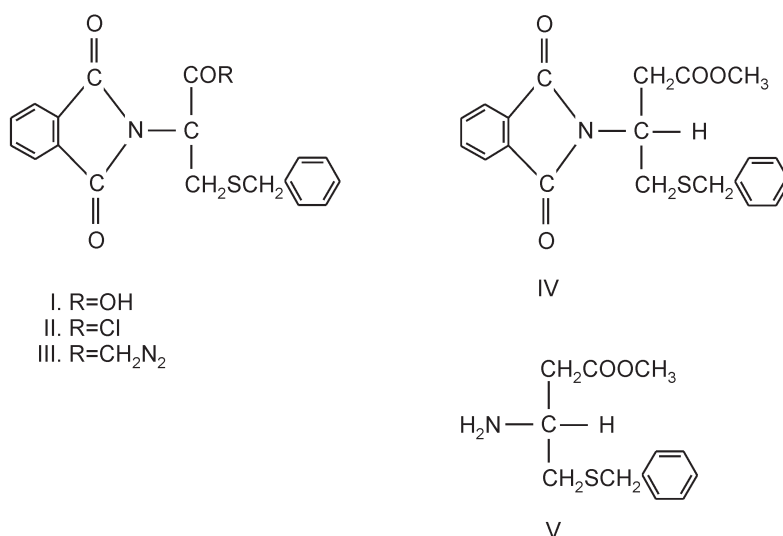
Godine 1950. započeo sam suradnju s profesorom Krešimirom Balenovićem na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu, na sintezi optički aktivnih β -aminokiselina koje sadrže sumpor. U to vrijeme prof. Balenović je sa svojim suradnicima opisao sintezu velikog broja optički aktivnih

β -aminokiselina primjenom Arndt-Eistertove reakcije, za koju je poznato da je stereospecifična i ne dovodi do Waldenove inverzije. Ti radovi objavljeni su u vodećim svjetskim časopisima, pa su povezali zagrebačku organsku kemiju s vodećim svjetskim centrima organske kemije.

Uz primjenu postupka koji je opisao Balenović,¹¹ polazeći od S-(benzil)-N-ftaloil-L-cisteina (I), priredeni su pripadni kiselinski klorid (II) koji je reakcijom s diazometanom preveden u diazometilketon (III). Primjenom Arndt-Eistertove reakcije iz spoja III priredeni su metilni ester β -aminokiseline (IV) iz koje je na standardni način priredena L- β -amino- γ -benziltiomaslačna kiselina (V)¹² (shema 3).

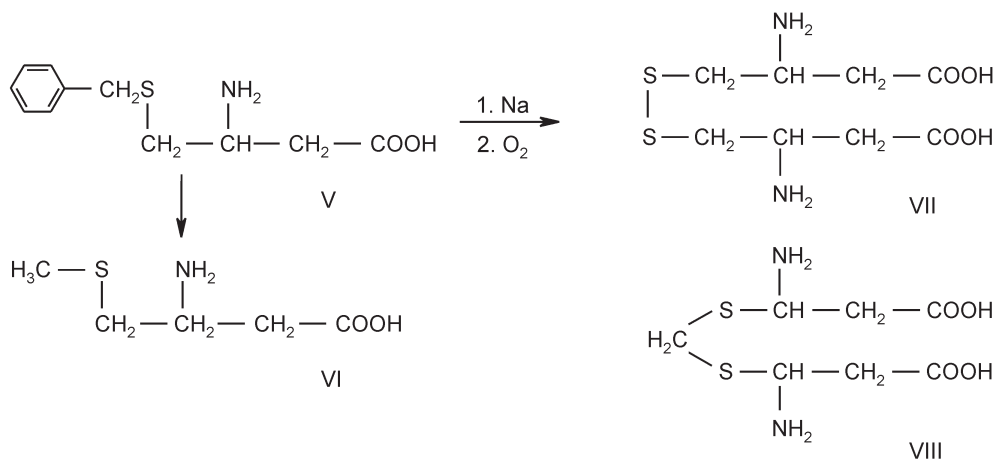
Imajući u vidu da je Arndt-Eistertova reakcija anionotropna, zaključeno je da je konfiguracija S-(benzil)-homocisteina V ista kao i konfiguracija pripadnog S-(benzil)-L-cisteina.

U nastavku radova na sintezi optički aktivnih β -aminokiselina priredeni su L- β -metionin (VI), L- β -cistin (VII) i L- β -homodjenkolna kiselina (VIII)¹³ (shema 4).



Shema 3

Scheme 3



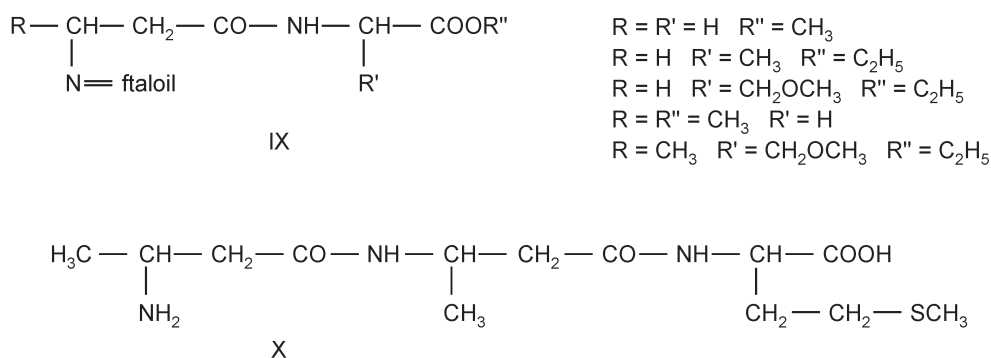
Shema 4
Scheme 4

Sinteza i karakterizacija navedenih optički aktivnih β -aminokiselina VI, VII i VIII bili su predmet doktorske disertacije koju sam izradio pod nadzorom prof. K. Balenovića. Doktorirao sam 28. listopada 1952. godine na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

U nastavku radova na pripravi optički aktivnih β -aminokiselina, Arndt-Eistertova sinteza primijenjena je za pripremu dipeptida β -aminokiselina. Sinteza je izvedena tako da je Wolffovo pregrađivanje diazometil-N-ftaloil-aminoalkilketona provedeno u prisutnosti estera aminokiselina u di-

oksanu uz srebrni oksid kao katalizator. Priredjen je velik broj α - i β -aminodipeptida (IX)¹⁴ i jedan optički aktivni tripeptid, L- β -aminobutiril- β -alanil-L-metionin (X)¹⁵ (shema 5).

Važno je spomenuti da su znanstvenici u posljednjih nekoliko godina utvrdili da β -peptidi koji sadrže β -aminokiseline koje je pedesetih godina prošlog stoljeća priredio prof. K. Balenović sa suradnicima, što uključuje i β -aminokiseline koje sadrže sumpor, formiraju stabilne helikoidalne konformacije, pa se smatra da β -peptidi mogu formirati okvire za nastajanje molekula koje djeluju kao agonisti ili antagonisti prirodnih peptida.¹⁶

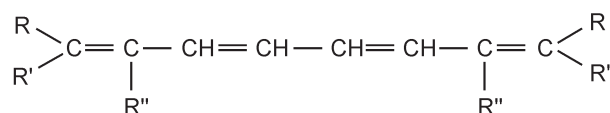


Shema 5
Scheme 5

Boravak na MIT-u 1952./53. godine i nastavak radova na sintezi karotenoida u Plivi

Istraživački institut Plive dovršen je 1952. godine u vrijeme dok sam boravio na MIT-u u laboratoriju profesora Milasa, pa nisam bio prisutan otvaranju Instituta, kojem je prisustvovao profesor V. Prelog.

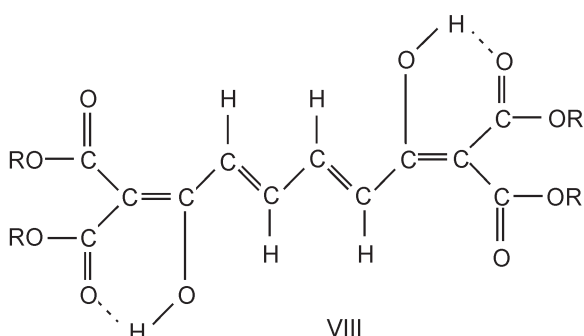
Školsku godinu 1952./53. proveo sam na MIT-u u laboratoriju prof. Milasa gdje sam radio na sintezi mukonil-dimalonata iz mukonil-klorida i etoksimagnezijevog malonata I-VII radi pripreve 3,5-oktadien-2,7-diona, intermedijera u sintezi β -karotena^{7,17} (shema 6).



- I, R = R' = C₂H₅OOC-, R'' = -OH
 II, R = C₂H₅OOC-, R' = (CH₃)₃COOC-, R'' = -OH
 III, R = C₂H₅OOC-, R' = H, R'' = -OH
 IV, R = R' = C₂H₅OOC-, R'' = CH₃COO-
 V, R = R' = C₂H₅OOC-, R'' = CH₃O-
 VI, R = R' = C₂H₅OOC*, R'' = -OK
 VII, R = R' = C₂H₅OOC*, R'' = -NH₂

Shema 6
Scheme 6

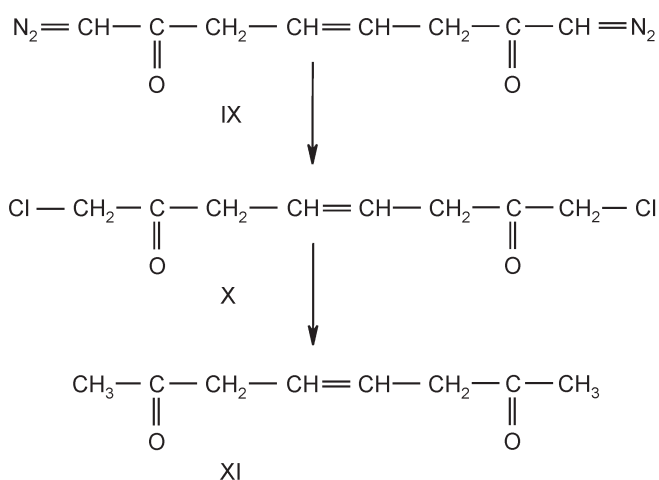
Na osnovi UV i IR spektara spoja I ($R = R' = C_2H_5OOC-$; $R'' = OH$) nađeno je da njegova struktura odgovara spoju VIII, što pokazuje da su ispitivani mukonil-dimalonati u čvrstom stanju potpuno enolizirani.



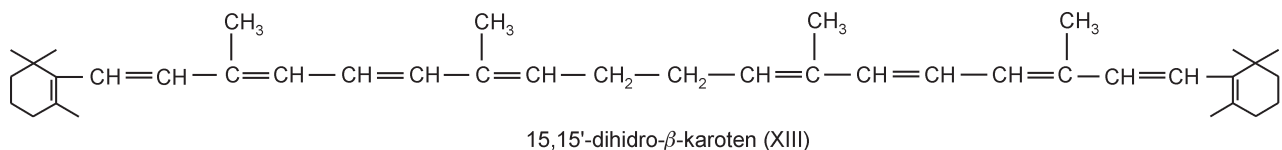
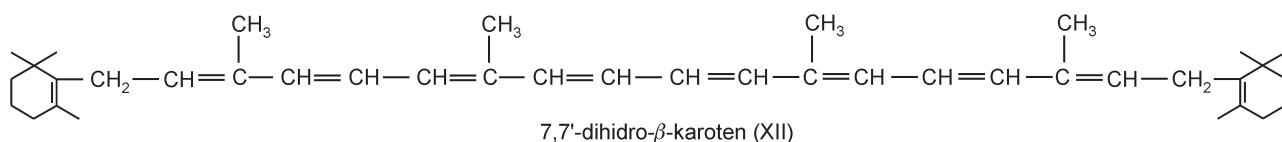
Nije uspio pokušaj pripreve 3,5-oktadien-2,7-diona iz mukonil-dimalonata budući da je većina hidrolitičkih reagensa dovela do nastajanja mukonske kiseline ili njenih soli.

U nastavku radova na sintezi karotenoida nakon povratka u Zagreb ispitali smo velik broj reakcija koje bi omogućile sintezu 4-okten-2,7-diona (XI) u većim količinama. U publikaciji objavljenoj 1958. godine¹⁸ i u patentu iz 1957. godine¹⁹ opisali smo sintezu 4-okten-2,7-diona polazeći od 1,8-bis(diazo)-4-okten-2,7-diona (IX) koji je djelovanjem razrijeđene solne kiseline u otopini diazo spoja IX u etil-acetatu preveden u gotovo kvantitativnom iskorištenju u 1,8-diklor-4-okten-2,7-dion (X), a djelovanjem cinka na suspenziju diklorida X u 80 %-tnoj otopini octene kiseline dobiven je 4-okten-2,7-dion (XI) u iskorištenju od 70 % prema diazo-oktenu IX. Tako je osam godina poslije prvih

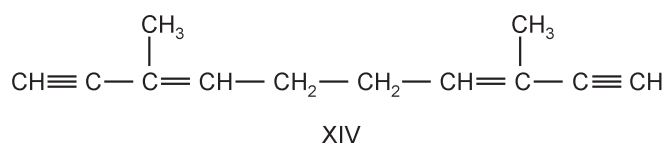
radova na sintezi 4-okten-2,7-diona, koje smo objavili 1950. godine, uspjela sinteza β -karotena u velikim količinama putem $C_{14} + C_2 + C_8 + C_2 + C_{14}$.



Početkom 50-ih godina, kada je objavljena sinteza β -karotena, izolirani su karotenoidni ugljikovodici koji su zasićeniji nego β -karoten. Tako su Karrer i Leumann 1951. godine izolirali 7,7'-dihidro- β -karoten (XII) iz *Cyclamen persianum*. Isti spoj sintetizirali su Inhoffen i suradnici pri pokušaju sinteze 15,15'-dihidro- β -karotena (XIII). Na osnovi radova iz tog vremena smatralo se da je 15,15'-dihidro- β -karoten (XIII) nestabilan, te za vrijeme sinteze prelazi dvostrukim alilnim pregrađivanjem u 7,7'-dihidro- β -karoten.

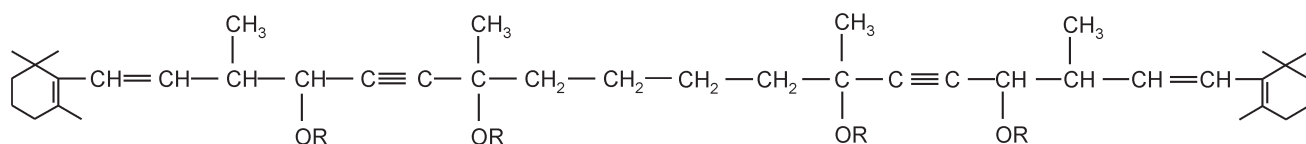


U publikaciji iz 1960. godine koja se temelji na disertaciji Anice Markovac-Prpić²⁰ opisali smo prvi dokaz postojanja 15,15'-dihidro- β -karotena. Sinteza spoja XIII izvedena je prema shemi: $C_{14} + C_{12} + C_{14}$.

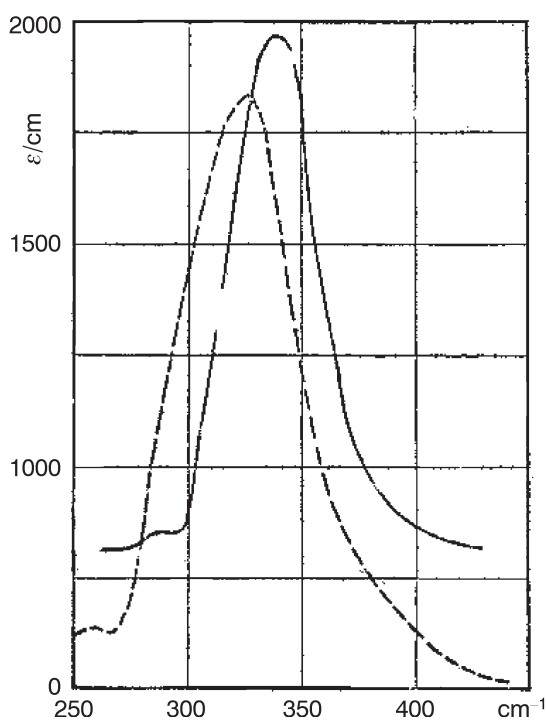


Spoj C_{12} bio je 3,8-dimetil-3,8-dihidroksi-1,9-dekadiin (XIV) koji je priređen kondenzacijom litijevog acetilida s oktan-2,7-dionom u tekućem amonijaku.

Kondenzacijom C_{12} -diola-diina XIV s 2 mola C_{14} -aldehida, međuprodukta u komercijalnoj sintezi A-vitamina, dobiven je C_{40} -tetraol XVa. Hidrolizom estera C_{40} -tetraola XVb s p-toluensulfonskom kiselinom dobiven je 11,11'-dehidro-15,15'-dihidro- β -karoten XVI, koji je hidrogenacijom s Lindlarovim katalizatorom dao 15,15'-dihidro- β -karoten



(XIII). Ultraljubičasti spektri spoja XIII i vitamina A na slici 2 su vrlo slični, što je daljnji dokaz strukture 15,15'-dihidro- β -karotena (slika 2).



Slika 2 – Ultraljubičasti apsorpcijski spektri 15,15'-dihidro- β -karotena (XIII) (—) i vitamina A (---) u dioksanu²⁰

Fig. 2 – The ultraviolet absorption spectra of 15,15'-dihydro- β -carotene (XIII) (—) and vitamin A (---) in dioxane²⁰

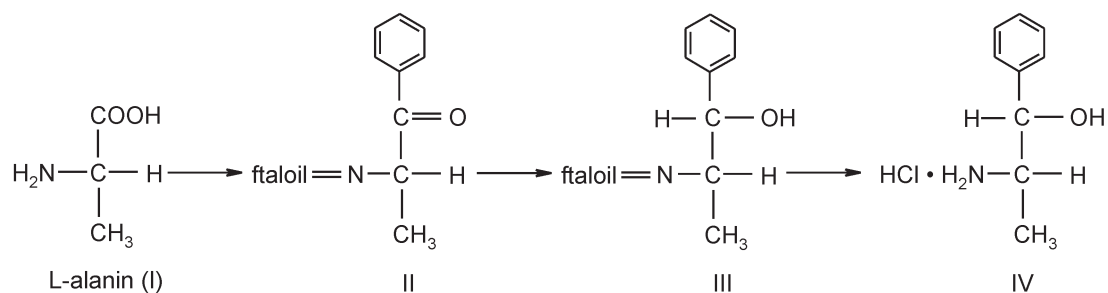
Konfiguracija β -nor-pseudo-efedrina, kloramfenikola i β -propiotiolaktona

Konfiguracija optički aktivnog β -nor-pseudo-efedrina na osnovi poznate konfiguracije L- i D-alanina određena je na sljedeći način:²¹ optički aktivni N-ftaloil-L-alanil-klorid je primjenom Friedel-Craftsove reakcije preveden u D- α -ftalimido-propiofenon (II) u iskorištenju od 92 %. Keton II reduciran je s aluminijskim izopropoksidom u izopropanolu i preveden u L-treo-epimer III u iskorištenju of 60 %. *threo*-karbinol III lagano je odijeljen od svog diastereomera koji je manje topljiv u etanolu. Hidrazinolizom spoja III dobiven je optički aktivni L-nor-pseudo-efedrin u obliku hidroklorida IV. Na isti način priređen je i D-nor-pseudo-efedrin iz D-alanina (shema 6).

Budući da reakcije kojima su priređeni optički aktivni nor-pseudo efedrini iz L- i D-alanina ne uključuju optički aktivne ugljikove atome na kojima se nalaze amini, to dokazuje da C-2 atom u D-nor-pseudo-efedrinu ima istu konfiguraciju kao i D-alanin.

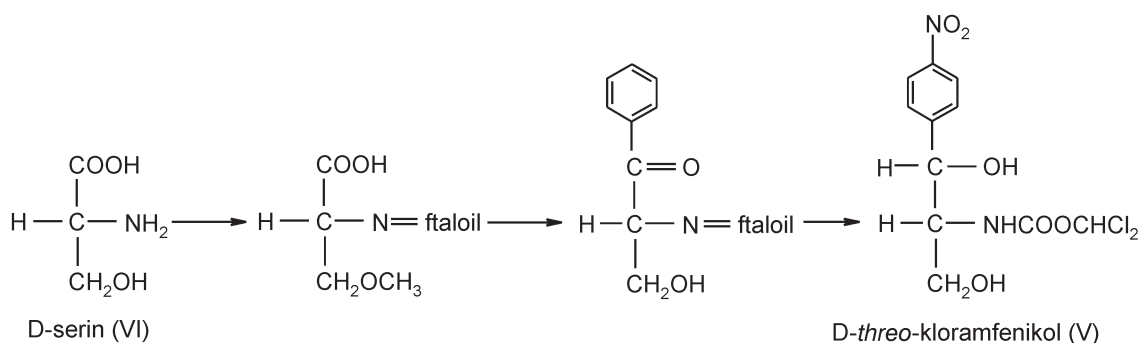
U seriji objavljenih radova i patenata opisali smo relativno jednostavan postupak za tehničku sintezu kloramfenikola. Istodobno odredili smo apsolutnu konfiguraciju optički aktivnog kloramfenikola (V) sintezom iz D-serina (VI) slijedom reakcija prikazanih na shemi 7.

Osim znanstvenih publikacija i velikog broja tehničkih i tehnokonomskih studija o sintezi kloramfenikola i međuprodukata, sinteza je zaštićena s četiri patenta. Sinteza kloramfenikola prikazana je kao sekcijско predavanje na XIV. Međunarodnom kongresu za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC) u Zürichu 1955.²²



Shema 6 – Sinteza D-nor-pseudo-efedrina iz D-serina

Scheme 6 – Synthesis of D-pseudo-ephedrine from D-serine

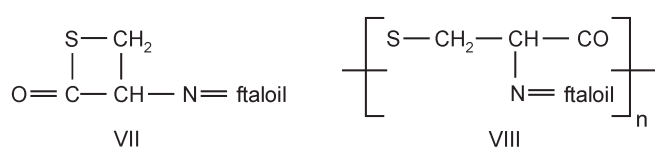


Shema 7 – Sinteza D-threo-kloramfenikola iz D-serina

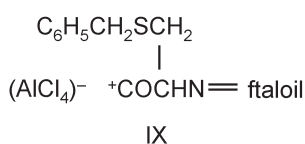
Scheme 7 – Synthesis of D-threo-chloramphenicol from D-serine

Taj se IUPAC-ov kongres još i danas spominje po tome što je na njemu prvi put bila demonstrirana niskotlačna polimerizacija etilena uz Zieglerov katalizator. Za vrijeme predavanja koje je održao K. Ziegler, prostor ispred zgrade u kojoj je održano predavanje bio je ozvučen i ispunjen slušateljima. Već tada je bilo jasno da se radi o jednom od najvećih otkrića u oblasti polimernih znanosti i tehnologije.

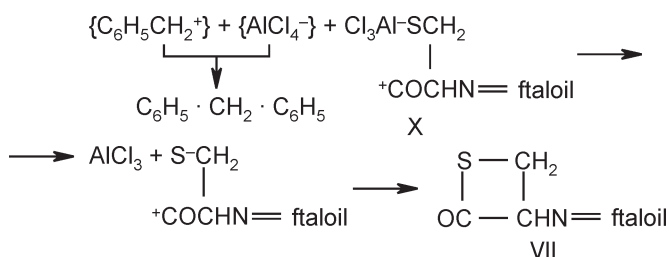
Istodobno, dok smo razvijali tehničku sintezu kloramfenikola i određivali njegovu konfiguraciju, pokušali smo prirediti merkapto-kloramfenikol, u kojem je $-\text{CH}_2\text{OH}$ skupina zamijenjena s $-\text{CH}_2\text{SH}$ skupinom. U prvoj publikaciji iz te skupine²³ pokazano je da reakcijom *S*-benzil-*N*-ftaloil-*L*-cisteinilklorida s 2 mola aluminijskoga halogenida uz uvjete Friedel-Craftsove sinteze nastaje α -ftalimido- β -propiotiolakton (VII), dok uz 1 mol aluminijskoga halogenida nastaje poli(*N*-ftaloil-cistein) (VIII):



Pretpostavljeno je da kod reakcije s jednim molom aluminijskoga klorida nastaje ionski par IX, kod kojega se iz steričkih razloga $-\text{CO}^+$ ne može približiti sumporu iste molekule da bi ga debenzilirao. Mnogo lakše $-\text{CO}^+$ reagira sa sumporom druge molekule uz nastajanje polimera VIII.



Uz dva mola aluminijskoga halogenida prva molekula formira ionski par IX, dok druga molekula debenzilira sumpor uz nastajanje betainske strukture X. Zwitterionski karakter betainske strukture dovodi do približavanja reaktivnih centara uz nastajanje propiotiolaktona VII (shema 8):



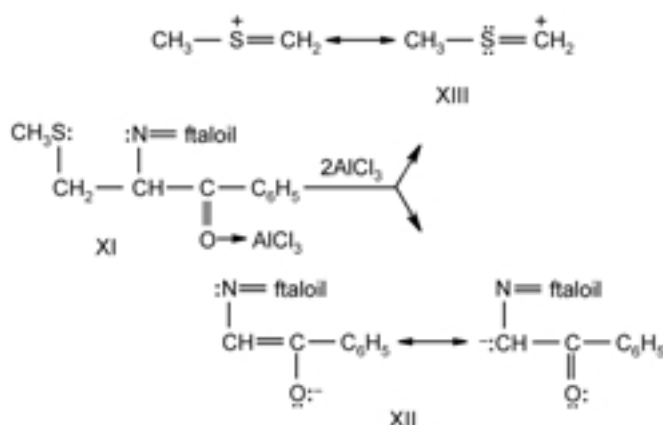
Shema 8 – Sintaza α -ftalimido- β -propiotiolaktona iz *S*-benzil-*N*-ftaloil-*L*-cisteinilklorida uz 2 mola AlCl_3

Scheme 8 – Synthesis of α -phthalimido- β -propiothirolactone from *S*-benzyl-*N*-phthaloyl-*L*-cysteinyl chloride with 2 moles AlCl_3

Primjenom opisanog postupka priređeni su α -sukcinimido- β -propiotiolakton i α -*p*-toluensulfonamido- β -propiotiolakton,²⁴ a eliminacijom vode iz pripadnih *N*-supstituiranih *L*-cisteina pomoću dicikloheksilkarbodiimida ili diizopropilkarbodiimida u dioksanu kod sobne temperature priređeni su optički aktivni *L*- α -*p*-toluensulfonamido- β -propiotiolakton i *L*- α -benziloksikarbonilamino- β -propiotiolakton.²⁵

Polimer VIII je prvi visokomolekularni spoj koji smo sintetizirali za vrijeme svojih radova u Plivi. Molekularna masa polimera VIII određena je krioscopski u *m*-dinitrobenzenu i iznosi oko 1500. Nisu pokušane pripreme polimera, veće molekulske mase.

Prvi slučaj fragmentiranja koji se može smatrati analognom “sumpor-umjesto kisik” reverzibilnom aldolnom reakcijom opisali smo 1961. godine.²⁶ U radu je pokazano da uz 1 mol AlCl_3 *S*-metil-*N*-ftaloilcisteinilklorid ne reagira s benzenom, dok uz 2 mola AlCl_3 nastaje u iskorištenju od 51 % normalni produkt Friedel-Craftsove sinteze: α -ftalimido- β -metilmerkaptopropiofenon (XI). Međutim uz 3 mola AlCl_3 (shema 9) dolazi do fragmentiranja $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ veze uz nastajanje ftalimidoacetofenona (XII), što pokazuje da su derivati propiofenona intermedijeri u reakcijama s 3 mola AlCl_3 . Mehanizam tih reakcija može se prikazati slijedom reakcija XI-XIII. Reakcijom propiofenona XI s 1 molom AlCl_3 nastaje ftalimidoacetofenon XII i difenilmetan, koji nastaje iz razgradnih produkata XIII. Benzil-metil-sulfid nije izoliran iz reakcijske smjese, pošto brzo dolazi do debenziliranja, a benzil-karbokation koji nastaje debenziliranjem rekombinira se s aktiviranim benzenom uz nastajanje difenilmetana koji je dokazan plinskom kromatografijom.



Shema 9 – Fragmentiranje α -ftalimido- β -metilmerkaptopropiofenona s AlCl_3

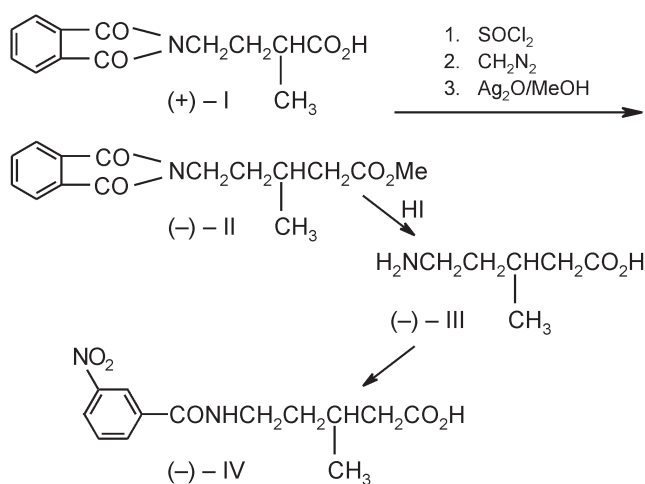
Scheme 9 – Fragmentation of α -phthalimido- β -methylmercaptoprophenone with AlCl_3

Radovi na sintezi polimera na osnovi β -propiotiolaktona nastavljani su nakon 1961. godine u novo izgrađenom Institutu Okija, a prikazani su u revijalnoj publikaciji objavljenoj 1979. godine u knjizi “Optically Active Polymers”, D. Reidel Publ. Co., izdavač E. Selegny.²⁷

Boravak na University of Illinois, Urbana, Ill., 1957/58. Konfiguracija C_1 i C_8 atoma monokrotalina.

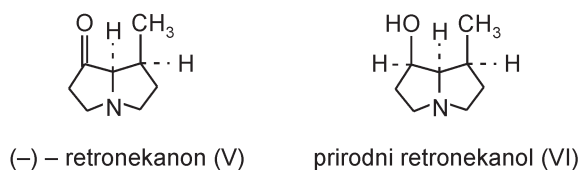
Školsku godinu 1957./58. proveo sam na University of Illinois, Urbana, Ill. kod profesora Rogera Adamsa. Profesor Adams je u to vrijeme već bio u mirovini i najveći dio godine provodio je izvan Urbane, pa mi je u pozivu da prihvatim prestižnu stipendiju *Alfred P. Sloan Foundation*, naglasio da mi prepušta izbor područja istraživanja. Odlučio sam raditi na području strukture *Senecio* alkaloida na ko-

jem je prof. Adams radio mnogo godina, pa su bili dostupni čisti alkaloidi i međuprodukti. U to vrijeme u SAD-u je postojao velik interes za tu skupinu alkaloida, budući da je bilo otkriveno da je teksaška bolest krava povezana s toksičnim djelovanjem alkaloida iz biljaka *Crotalaria*, koje za vrijeme sušnih razdoblja predstavljaju glavnu hranu za goveda. Struktura velikog broja *Senecio* alkaloida bila je u vrijeme mog boravka u Urbani poznata, ali konfiguracije C₁ i C₈ atoma pirolizidinskog dijela nisu bile poznate. Ishodni spoj u našem radu²⁸ bio je 2-metil-4-ftalimidomaslačna kiselina, koja je frakcionom kristalizacijom kininske soli podijeljena u optičke antipode, a (+)-izomer I (shema 10) preveden je Arndt-Eistertovom reakcijom u metilni ester (-)-3-metil-5-ftalimidovalerijanske kiseline (II). *m*-Nitrobenziliranjem (-)-3-metil-5-aminovalerijanske kiseline (III) dobio je amid (-)-IV koji je po svim svojstvima bio identičan spoju kojega su Adams i Leonard²⁹ upotrijebili u sintezi (-)-retronekanona (V) i prirodnog retronekanola VI.



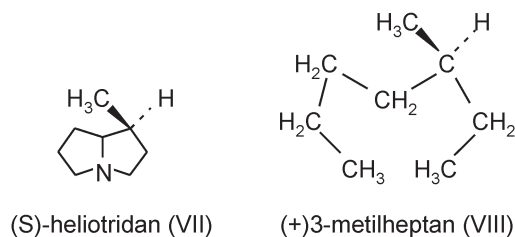
Shema 10 – Sinteza (-)-3-metil-5-*m*-nitrobenzoylaminovalerijanske kiseline, međuprodukta u sintezi (-)-retronekanona

Scheme 10 – Synthesis of (-)-3-methyl-5-*m*-nitrobenzoylaminovaleric acid, intermediate in the synthesis of (-)-retronecanon



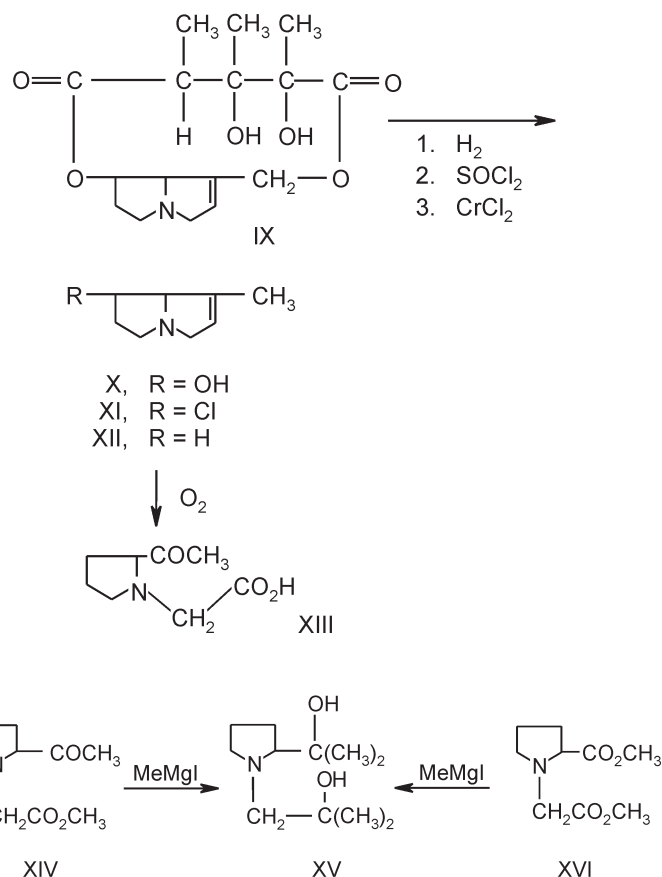
Budući da se reakcije koje su upotrijebljene u ovom radu ne odvijaju na asimetričnim ugljikovim atomima, a Wolfvo pregrađivanje u Arndt-Eistertovoj reakciji ide uz zadržavanje konfiguracije, dokazano je da je apsolutna konfiguracija C₁-atoma u (-)-retronekanonu (S) (V).

Istodobno, dok smo mi određivali apsolutnu konfiguraciju C₁-atoma retronekanona sintezom na osnovi optički aktivnih međuprodukata, Leonard³⁰ je primjenom Freudenbergovog pravila predložio konfiguraciju C₁-atoma 1-metilpirolizidina. Međutim, 1958. godine, u vrijeme kada smo mi dovršavali sintezu (-)-3-metil-5-*m*-nitrobenzoylaminovalerijanske kiseline IV, Warren i Klempere³¹ su razgradnjom heliotridana u (+)-3-metilheptan (VIII) poznate konfiguracije pokazali da heliotridan VII ima (S) konfiguraciju, što je bilo suprotno od one koju je predložio Leonard, a odgovaralo je konfiguraciji koju smo mi predložili:



Nakon što je konfiguracija C₁-atoma retronekanona bila sa sigurnošću utvrđena, pristupili smo određivanju konfiguracije C₈-atoma monokrotalina IX (shema 11).³² Selektivnom hidrogenolizom monokrotalina IX u dezoksiretrocinecin (X) te djelovanjem tionil-klorida dobio je kloroizoheliotridan (XI), koji je redukcijom preveden u izoheliotridan (XII). Ozonolizom spoja XII dobivena je ketokiselina XIII.

Ketokiselina XIII prevedena je u metilni ester XIV, koji je kondenzacijom s metilmagnezijevim jodidom dao (-)-1-(2-hidroksi-2-metilpropil)-2-(1-hidroksi-1-metiletil)pirolidin (XV). Isti karbinol (XV) priređen je i iz (-)-2-karbo- metoksi-1-pirolidinacetata (XVI), kondenzacijom s metilmagnezijevim jodidom (shema 11).



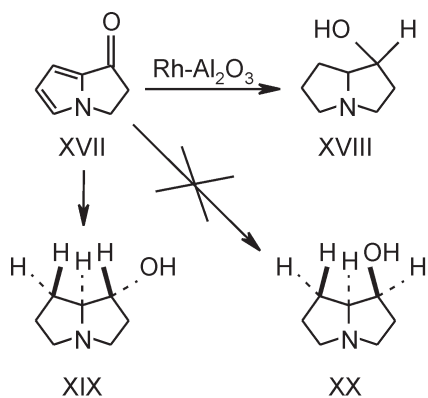
Shema 11 – Usporedba konfiguracije C₈-atoma monokrotalina s (-)-karbinolom XV

Scheme 11 – Comparison of the configuration of C₈-atom of monokotaline with (-)-carbinol XV

Dimetil-ester XVI priređen je iz metil-estera (S)-prolina kondenzacijom s metil-bromoacetatom. Na taj način je sa sigurnošću dokazano da je konfiguracija C₈-atoma desoksi-

retronecina i odgovarajućeg atoma u monokrotalinu (R). Tim radom je ujedno dokazano da klorozoheliotriden (XI), retronecin, retronekanol i platinecin imaju (R) konfiguraciju, a izoheliotriden (XII), heliotridan, izoretronekanol i supinidin imaju (S) konfiguraciju.

Nakon što je određena konfiguracija C₈-atoma pirolizidinskog dijela *Senecio* alkaloida, dovršili smo sintezu 1-hidroksipirolizidina XVIII i srodnih spojeva koju je započeo Miyano, suradnik prof. Adamsa.³³ 1-Hidroksipirolizidin priređen je redukcijom ketona XVII pomoću rodija na aluminijevom oksidu. Pokazano je da je to opći postupak kojim se supstituirani pirolidi mogu prevesti u supstituirane pirolizidine. Redukcija ketona XVII je stereospecifična, pa je bilo moguće izolirati samo hidroksipirolizidin XIX koji je termodinamski stabilniji nego izomer XX. U izomeru XIX je sterička repulzija između H : H, dok je u izomeru XX sterička repulzija između H : OH, što je sterički nepovoljnije (shema 12).



1-hidroksipirolizidin – XIX 1-hidroksipirolizidin – XX

Shema 12

Scheme 12

Razdoblje koje sam proveo u "Noyes Laboratory" u Urbani bilo je "zlatno doba" moje organske sinteze i stereokemije. Nikada ni prije ni poslije toga nisam u tako kratkom vremenskom razdoblju načinio sinteze toliko novih spojeva. Tome je sigurno najviše doprinijela suradnja s profesorom Rogerom Adamsom, ali i neki slučajni događaji povezani s mojim boravkom u Urbani. Gotovo svakodnevno sam se sretao s prof. Jamesom E. Coreyem, kojega sam upoznao na MIT-u, kada je branio svoju doktorsku disertaciju 1952. godine, a koji je 1990. godine dobio Nobelovu nagradu za "Retro-analitičku sintezu". Nikada neću zaboraviti predavanje koje je održao Richard Feynman pod naslovom: "Why shouldn't we start from the bottom", što je bila prva najava nanoznanosti i nanotehnologije. Upoznao sam i prof. Carla Marvela koji je već u ono doba radio na sintezi toplinski postojanih polimera, a danas je za njegovo ime vezano otkriće mnogih polimera koji su našli primjenu u svemirskoj tehnologiji. Često sam ga sretao na IUPAC-ovim konferencijama, a bio sam pozvani predavač na proslavi njegove 90. obljetnice u Tucsonu, Arizona, 1984. godine, kada je predsjedavao mom predavanju i ponovio svoju poznatu uzrečicu: "A good chemist has fun at his work. He doesn't work, he plays".

Razvoj petrokemijske industrije u Zagrebu

Kada sam se 1958. godine vratio u Plivu nakon godinu dana provedenih u Urbani, Illinois, nastavio sam suradnju s Kemijskom industrijom Zagreb – KIZ na problemu razvoja bazne kemijske industrije. Još od sredine pedesetih godina susretali smo se s problemom da su mnogi vlastiti ili poboljšani postupci za proizvodnju lijekova bili zadovoljavajući prema iskorištenjima i kvaliteti proizvoda, ali tehnokonomske analize za mnoge proizvode, uključujući i vrlo efikasnu sintezu kloramfenikola, bile su često nepovoljne i nisu pokazivale ekonomsku opravdanost vlastite proizvodnje. Razlog je obično bio u tome što su osnovne sirovine, koje su se u pravilu morale uvoziti, bile preskupe. Problem nedostatka baznih kemikalija bio je glavni motiv formiranja KIZ-a, čiji članovi su bili Pliva, Chromos, Katran i Kutrlin. Osnovni zadatak KIZ-a bila je izrada koncepta razvoja bazne kemijske industrije u Hrvatskoj. U to vrijeme, sredinom pedesetih godina, bazna kemijska industrija u gotovo cijeloj Europi temeljila se na karbokemiji i djelomično na silvikemiji. I pored pritiska iz Beograda i Ljubljane stručnjaci KIZ-a su u nizu elaborata, referata i predavanja dokazali da karbokemija ne može konkurirati petrokemiji, to jest proizvodnji baznih kemikalija sa sirovinskom osnovom iz nafte i plina.

Ne napuštajući Plivu, bio sam delegiran da kao direktor novoosnovanog istraživačkog laboratorija Organsko-kemijske industrije, OKI Zagreb, organiziram izgradnju novog istraživačkog instituta, kontrolno-analitičkog servisa, poluindustrijske stanice za razvoj kemijskih procesa i servis za preradu polimernih materijala.

Prije nego što je izrađen projekt centralnog instituta, obišao sam kemijski institut ETH u Zürichu, zajedno s glavnim projektantom, gdje nam je profesor Prelog dao dragocjene podatke i savjete o izgradnji i opremanju Okijevog instituta. Nakon toga otišao sam u New York, gdje sam proveo 9 mjeseci sa zadatkom da nabavim, za ono vrijeme najsvremeniju opremu: ¹H-NMR, UV i IR spektrofotometre, maseni spektrometar, ultracentrifugu, uređaje za određivanje molekularnih masa, desetak plinskih kromatografa te opremu za karakterizaciju polimernih materijala. Nabavljeni su uređaji za reakcije pod visokim tlakom, a predviđena je oprema specijaliziranog laboratorija za stereospecifične polimerizacije. Specificirali smo i opremu za poluindustrijsku stanicu za procese petrokemijskih reakcija, kao i opremu za preradu termoplasta u povećanom mjerilu. Za opremanje istraživačkih laboratorija, poluindustrijske stanice, kontrolno analitičkih pogonskih laboratorija te za kontrolu proizvoda predviđeno je tada oko milijun dolara.

Moj ured je bio u New Yorku, ali sam gotovo svaki vikend proveo na MIT-u, gdje su mi gotovo bez izuzetka stari i novi poznanici s MIT-a demonstrirali rad opreme koju nisam poznao i davali savjete u vezi s izborom opreme. Za to vrijeme u Zagrebu je završen cjelokupni projekt, a kada sam se vratio iz SAD-a, dovršena je izgradnja i uvođenje instalacija za opremu koja je počela stizati. Istodobno uz izgradnju svih pogona Okija dovršeno je opremanje Instituta za istraživanje i razvoj. Puštanje pogona Okija u rad službeno je obavljeno 3. prosinca 1963., kada je započeo i rad Instituta za istraživanje i razvoj. Iako je to bio najveći zahvat i uspjeh u izgradnji kemijske industrije u tadašnjoj Jugoslaviji, službeno otvorenje rada Okija izvršeno je vrlo

skromno. Međutim, ono što treba posebno naglasiti je da je OKI od prvih dana rada postigao gotovo neočekivan uspjeh. Tehnički je sve bilo u potpunosti ostvareno, postignuta je potrebna kvaliteta sirovina, međuprodukata, kao i kvaliteta polietilena, polistirena, fenola i acetona.

Uspješno rješenje vlastitih postupaka za industrijsku proizvodnju ekspanzirajućeg polistirena smanjene gorljivosti

Prva proizvodna postrojenja Okija izgrađena su u razdoblju od 24. travnja 1961. do 3. prosinca 1963. godine, a sastojala su se od 7 tvornica koje su činile potpuno povezanu cjelinu. Cjelokupni program proizvodnje, puštanja u rad i povezivanja svih tvornica uspješno je ostvaren u roku od 2,5 godine, kada je ostvarena proizvodnja: **etilena**, piro-litičkom razgradnjom primarnog benzina, kapaciteta 20 000 t/g; **polietilena niske gustoće**, visokotlačnim postupkom, kapaciteta 14 600 t/g; **etilbenzena**, katalitičkom alkilacijom benzena s etilenom, kapaciteta 11 000 t/g; **stirena**, katalitičkom dehidrogenacijom etilbenzena, kapaciteta 8 000 t/g; **polistirena**, suspenzijskom polimerizacijom, kapaciteta 6 000 t/g; **kumena**, katalitičkom alkilacijom benzena s propilenom, kapaciteta 15 000 t/g; **fenola** i **acetona**, kumenskim postupkom, kapaciteta 6 200 t/g fenola i 4 000 t/g acetona.

Od prvih dana puštanja u pogon nije bilo ozbiljnijih tehnoloških problema, problema kvalitete, kao ni problema razvoja tržišta. Jedinu ozbiljan problem bio je povezan s asortimanom polistirena, budući da tip kojega je tržište najviše tražilo, a to je ekspanzirani polistiren smanjene gorljivosti, tzv. samogasivi polistiren za građevinarstvo, nije bio uključen u licencu Koppersa, od kojega je kupljen postupak. Budući da nismo bili u mogućnosti nabaviti licencu za taj proizvod od europskih proizvođača polistirena, pristupili smo razvoju vlastitog postupka za proizvodnju novog tipa polistirena.

Uz upotrebu suvremene opreme i osposobljenost istraživača relativno brzo smo uspjeli u laboratorijskom mjerilu, a zatim u povećanom i poluindustrijskom mjerilu razviti originalni postupak za proizvodnju pjenušavog samogasivog i negorljivog polistirena. Iako je u to vrijeme u Jugoslaviji bilo patentima zaštićeno nekoliko postupaka za proizvodnju samogasivog polistirena, mi smo već 1966. godine dobili patentnu zaštitu za vlastitu proizvodnju bromiranog polistirena koji teško gori.³⁴ Postupak zaštićen patentom sastojao se u tome da se polimerizacija stirena vrši uz dodatak određene količine 2',3'-dibrompropionil-2,3-dibrompropionata i tris-(2,3-dibrompropionil)fosfata ili 1,2,5,6,9,10-heksabromciklododekana. Zbog sinergističkog djelovanja fosfata i ciklododekana, koji djeluje kao telogen, ovakva kombinacija omogućava pripremu samogasivog polistirena dobrih mehaničkih svojstava i smanjene gorljivosti.

U isto vrijeme zaštićen je postupak za pripremu polistirena visoke molekulske mase kondenzacijom polistirena s 0,15 molarnih ekvivalenata 2,3-dibrompropionil-klorida uz aluminijev triklorid. Dobiveni produkt je potpuno negorljiv, pa se u praksi razrjeđuje sa stirenom i polimerizira uz standardne uvjete.³⁵ Od interesa je spomenuti patentirani po-

stupak iz 1971. godine.³⁶ Polimerizacija se izvodi u dva stupnja. U prvom stupnju stiren se polimerizira u masi s tris-(2,3-dibrompropionil)fosfatom i 1,2,5,6,9,10-heksabromciklododekanom, a dobiveni polimer se u drugom stupnju otopi u stirenu i polimerizira do visoke konverzije. Taj postupak je zaštićen i češkim patentom PV 7476/67 s pravom prvenstva od 23. svibnja 1967.³⁷

Oplemenjivanje nusprodukata naftne i petrokemijske industrije

Razdoblje intenzivnog razvoja novih proizvoda i procesa započelo je odmah nakon osnivanja Okija, a najznačajniji rezultati u toj oblasti postignuti su nakon što je Institut za razvoj i istraživanje Okija pripojen Ini – Industriji nafte 1967. godine.

Na osnovi referata koji je održan na 38. međunarodnom kongresu u Istanbulu od 8–12. listopada 1969. godine, u časopisu *Nafta* objavljen je članak koji detaljno opisuje mogućnosti odjeljivanja aromatskih ugljikovodika iz kerozenske frakcije nafte primjenom ekstrakcije smjesom metanola i sulfolana uz uvjete azeotropne destilacije otapala. Opisani postupak je pogodan za kontinuirani i diskontinuirani proces, a posebno je povoljan zbog toga što se metanol, osim kao sredstvo za ekstrakciju, u istom postupku može upotrebljavati i kao visokootkanski aditiv.³⁸

U rješavanju problema proizvodnje aditiva za čišćenje mora i slatkih voda priredili smo dispergator koji se upotrebljava na kraju ciklusa uklanjanja zagađene vode naftom, bilo na otvorenom moru ili u lukama.³⁹ Tenzid koji je upotrijebljen kao dispergator zadovoljava sve propise za praktičnu primjenu, a zaštićen je vlastitim patentom, pa je uspješno primijenjen u praksi.

U preglednom članku objavljenom 1979. godine⁴⁰ opisane su mogućnosti upotrebe nusprodukata koji nastaju u pogonima Ine i Okija, a pogodni su za proizvodnju novih proizvoda od komercijalne vrijednosti: nusprodukti oligomerizacije olefina kao pomoćna sredstva za građevinarstvo i industriju građevinskih elemenata; nusprodukti procesa alkilacije i polimerizacije; tehnička sredstva za pranje i odmaščivanje na osnovi nusprodukata alkilacije; sredstva za obradu bušačkih garnitura kod sekundarnih postupaka pridobivanja nafte; aditivi za poboljšanje svojstava tecivosti nafte i naftnih derivata kod niskih temperatura.

Najveći dio postupaka koji su opisani u referencijama 38, 39, 40 te postupci za modificiranje reoloških svojstava nafte i naftnih derivata i postupci za proizvodnju mazivih brtvila bili su zaštićeni vlastitim patentima. Od posebne važnosti su sredstva za modificiranje reoloških svojstava nafte koji se proizvode u tvornici Meteor, Đakovo i maziva brtvila Ivasim koja se proizvode u Ivanić Gradu. Ta maziva se odlikuju postojanošću na visoke i niske temperature, otpornošću na lužine, kiseline i vodene otopine anorganskih soli te na organska otapala i vodu.

Naši patenti su najvećim dijelom zaštićivali vlastite procese, pa smo u svim slučajevima imali pravo prvoproizvođača.

Nastavak radova nakon 1965. godine na sintezi i karakterizaciji optički aktivnih poli-propiotiolaktona

Sudjelovanje u organizaciji i izgradnji Okija, izgradnja Instituta za istraživanje i razvoj te često boravljenje u inozemstvu dovelo je do potpunog zastoja u publiciranju znanstvenih radova. Iako je u to vrijeme izrađen vrlo velik broj tehnokonomskih studija i studija o razvoju stereospecifičnih poliolefina, posebno polipropilena, objavljivanje znanstvenih radova u časopisima započelo je tek kada je velik broj mladih inženjera, čija je prosječna starost bila oko 24 godine, započeo poslijediplomske studije. Prve publikacije koje smo počeli objavljivati u razdoblju od 1965.-1970. godine bile su nastavak istraživanja u području optički aktivnih polimera na osnovi β -propiotiolaktona koja smo započeli krajem pedesetih godina u Plivi.

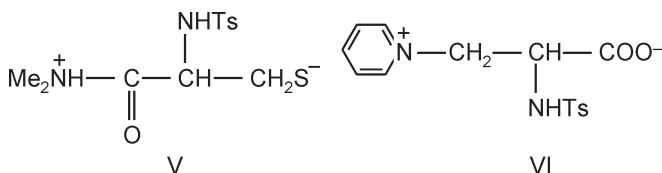
Jedan od prvih radova u oblasti optički aktivnih sintetskih polipropiotiolaktona je sinteza poli-(S)-[α -(p-toluensulfonamido)- β -propiotiolaktona], koju smo priredili polimerizacijom N-tosil- β -propiotiolaktona u DMF-u ili u otopini DMF-toluen (1:1). Mehanizam polimerizacije uz otvaranje prstena prikazan je u shemi 13.⁴¹ U prvom stupnju nukleofilni amin reagira s elektrofilnim karbonilnim ugljikom NTs-PTL-a (I) koji se pregrađuje u zwitterion III uz otvaranje prstena propiotiolaktona. Merkantid-ion, koji je također jak nukleofil, reagira s monomerima uz nastajanje polimera IV.

Opisana reakcija pokazuje mogućnosti koje pruža ova nova skupina monomera, bilo uvođenjem različitih acilnih skupina u aminopropiotiolakton ili cijepljenjem sulfhidrilnih skupina na kraju polimernog lanca. Osim što imaju do sada nepoznate strukture, ovi polimeri bi mogli biti od biološkog interesa, budući da predstavljaju policisteine koji nisu povezani amidnim nego tiolesterskim skupinama, za koje je poznato da imaju značajnu ulogu u procesima aciliranja u biološkim sustavima.

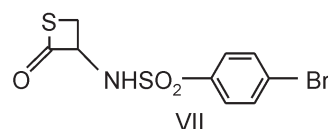
U sekcijском predavanju koje sam održao na "International Symposium on Macromolecules" u Helsinkiju 1972. godine opisani su uvjeti polimerizacije optički aktivnih 2-(para supstituiranih-benzensulfonamido)-3-propiotiolaktona (R = OMe, Me, H, Cl, NO₂).⁴² Polimerizacija je izvedena u masi i u otopini DMF uz benzilmerkaptan kao inicijator. Mehanizam polimerizacije uključuje napad nukleofila na elektrofilni karbonil propiotiolaktona uz nastajanje

merkaptid iona, koji je također jak nukleofil, te reagira sa sljedećim monomerom uz nastajanje linearnog poliotiol-estera. Brzina polimerizacije određena je na osnovi promjena specifične rotacije s vremenom. Relativna reaktivnost izražena u logaritmičkom obliku i grafički prikazana u ovisnosti o Hammettovim σ funkcijama pokazuje linearnu ovisnost. Energije aktivacije polimerizacije iznose: E_A (R = OMe) = 9,9 kcal/mol; E_A (R = Me) = 12,3 kcal/mol; E_A (R = Cl) = 15,2 kcal/mol. Molekulske mase aminopropiotiolaktona priređenih u prisutnosti nukleofilnih reagensa iznose oko 10 000 do 20 000.

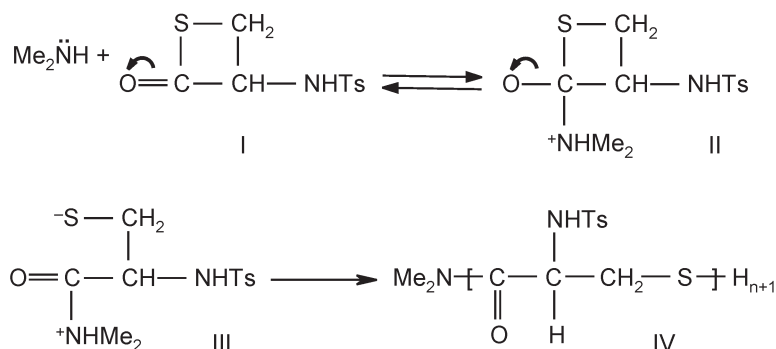
Razlika u mehanizmu polimerizacije α -supstituiranih- β -propiotiolaktona i α -supstituiranih- β -propiolaktona pokazana je na primjerima polimerizacije optički aktivnih (S)- α -(p-toluensulfonamido)- β -propiotiolaktona⁴¹ i α -(p-supstituiranih benzensulfonamido)- β -propiolaktona.⁴⁴ U navedenim publikacijama pokazano je da kod polimerizacije α -supstituiranih- β -propiotiolaktona reakcija otvaranja prstena teče acilnim mehanizmom (V),^{41,43} dok se kod polimerizacije uz otvaranje α -supstituiranih- β -propiolaktona reakcija odvija alkilnim mehanizmom (VI).⁴⁴



Zadnji rad iz skupine studija na području β -propiotiolaktona objavili smo 1984. godine. U radu je objavljena kristalna i molekulska struktura (S)- α -(p-brombenzensulfonamido)- β -propiotiolaktona VII:⁴⁵



Kao što se očekivalo, zakretni kutovi tietanskog prstena nisu planarni. Heterociklički četveročlani prsten ima dihedralni kut od 8,9°, a dihedralni kut između ravnina β -propiotiolaktona i benzenskog prstena iznosi 84,1°.



Shema 13 – Mehanizam polimerizacije NTs-PTL uz Me₂NH kao inicijator

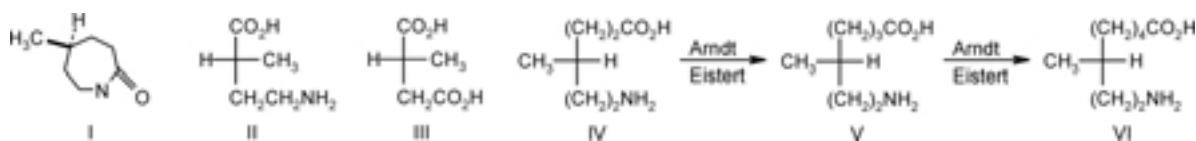
Scheme 13 – Mechanism of copolymerization of NTs-PTL with Me₂NH as initiator

Optički aktivni poliamidi, poli-butadieni i β -supstituirani polistireni

Najveći dio radova u ovom poglavlju sadrži članke koji se temelje na sintezi optički aktivnih monomera i polimera, a dijelovi su magisterija i doktorata rađenih u Institutu Okija.

Sinteza i apsolutna konfiguracija 5-metil-azacikloheptan-2-ona (I)⁴⁶ povezana je s konfiguracijom α -metil- γ -aminomaslačne kiseline (II) čiju konfiguraciju su odredili Adams i Fleš na osnovi poznate konfiguracije (-)-metiljantarne kiseline (III):²⁸

Optički aktivni (+)-5-metil-azacikloheptan-2-on (I) priređen je na dva načina.^{46,47,48} Prema prvom postupku izvedena je konverzija optički aktivne α -metil- γ -ftalimidoma-



Shema 14

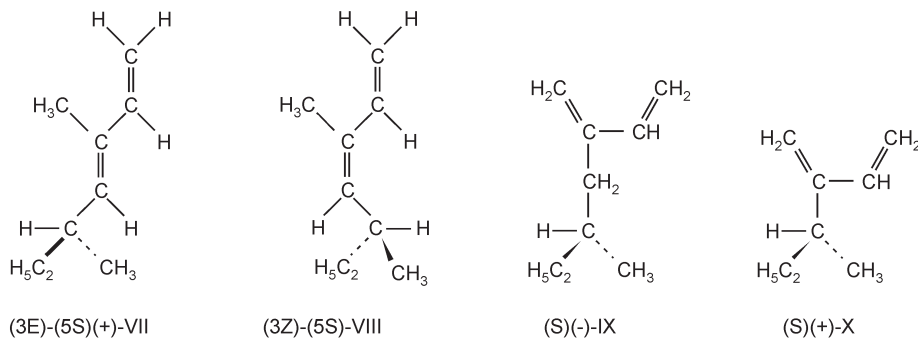
Scheme 14

Sve tri optički aktivne aminoalkankarboksilne kiseline IV – VI polimeriziraju vrlo lagano dajući polimere visokih molekularskih masa.^{47,49} Kod polimerizacije sve tri homologne aminoalkankarboksilne kiseline mijenjaju smjer optičke rotacije. Čak i acetiliranjem (-)-6-metil-8-aminooktankarboksilne kiseline dobije se (R)-(+)-6-metilacetamidooktankarboksilna kiselina. Isto tako γ -metil- ϵ -kaprolaktam ima suprotnu optičku rotaciju od odgovarajuće aminokiseline. Pokazano je da postoji vrlo izrazita ovisnost specifične rotacije poli(R)-(+)-6-metil-8-aminooktankarboksilne kiseline o sastavu otapala. Dodatak kloroforma u *m*-krezol pomiče $[\alpha]_D$ prema negativnoj vrijednosti, a točka infleksije je kod približno 25 vol % kloroforma.

slučne kiseline u γ -metil- ϵ -ftalimidokapronske kiseline putem dvije uzastopne Arndt-Eistertove sinteze, dok je prema drugom postupku provedena rezolucija γ -metil- ϵ -ftalimidokapronske kiseline putem diastereomerne kininske soli. Prvi put je upotrijebljen za određivanje apsolutne konfiguracije γ -metil- ϵ -kaprolaktama (I), a drugi je upotrijebljen za pripremu veće količine optički aktivnog kaprolaktama.

U nastavku navedenih radova opisani su postupci koji primjenom Arndt-Eistertove reakcije omogućavaju pripremu homologne serije optički aktivnih metil-supstituiranih -aminoalkankarboksilnih kiselina kao ishodnih spojeva za pripremu optički aktivnih poliamida: (R)-(-)-4-metil-6-aminoheksan karboksilna kiselina (IV), (R)-(-)-5-metil-7-aminoheptan karboksilna kiselina (V) i (R)-(-)-6-metil-8-aminooktatan karboksilna kiselina (VI) (shema 14).

U člancima koji se temelje na dvije doktorske disertacije izrađene u Institutu Okija opisane su sinteze i polimerizacije optički aktivnih 2- i 1,2-supstituiranih butadiena⁵⁰ i *trans*-(R)-(-)-5-fenil-heksa-1,3-diena i njegovog homologa *trans*-(R)-(-)-6-fenil-hepta-1,3-diena.^{51,52} Dehidracijom (S)-3,5-dimetil-1-hepten-3-ola⁵⁰ priređena je smjesa diena koji su frakcionirani putem preparativne plinsko-tekućinske kromatografije. Tri glavna produkta bili su optički aktivni dieni VII, VIII i IX, dok je 2-(S)-1-metilpropilbuta-1,3-dien (X) priređen dehidracijom (S)-3,4-dimetilheksen-3-ola. Monomeri VII – X (shema 15) polimerizirani su u prisutnosti katalizatora $\text{TiCl}_4\text{-Al}(\text{i-C}_4\text{H}_9)_3$ i u emulziji uz $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ kao inicijator. Specifične rotacije polimera imaju isti red veličine kao i monomeri.



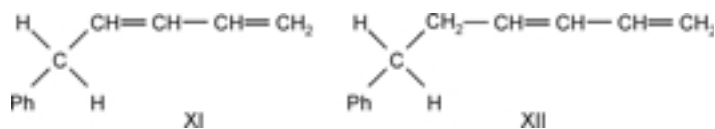
Shema 15

Scheme 15

Dieni VII i VIII ne reagiraju s maleinanhidridom (MAN) uz uvjete Diels-Alderove reakcije, dok uz iste reakcijske uvjete dieni IX i X daju Diels-Alderove adukte s MAN. Prisutnost velike *sec*-butilne skupine u dienima VII i VIII objašnjava njihovu nereaktivnost s MAN. Energija aktivacije kod Diels-Alderove reakcije diena IX i X s MAN računata je grafičkim postupkom primjenom Arrheniusove jednačbe i iznosi $E_A(\text{IX}) = 36,6 \text{ Jmol}^{-1}$; $E_A(\text{X}) = 33,8 \text{ Jmol}^{-1}$.⁵³

Na sličan način dehidracijom (R)-(-)-3-acetoksi-5-fenil-1-heksena i (R)-(-)-3-acetoksi-6-fenil-1-heptena priređeni su monomeri *trans*-(R)-5-fenil-1,3-

-heksadien (XI) i *trans*-(R)-6-fenil-1,3-heptadien (XII).^{51,52} Monomeri XI i XII polimerizirani su s tri katalitička sustava: $\gamma\text{-TiCl}_3\text{-Al}(\text{i-Bu})_3$, $\text{VCl}_3\text{-AlCl}_3$ i *n*-BuLi. Uz sva tri katalizatora dobiveni su polimeri koji sadrže samo 1,4-strukture. Nema razlike u optičkoj rotaciji između poli-XI i poli-XII (shema 16).



Shema 16

Scheme 16

iznose $K = 0,20\text{--}0,40 \text{ L mol}^{-1}$. Međutim kod kopolimerizacije α -metilstirena s MAN i $\text{CH} = \text{CH-CO-X-C} = \text{O}$ ($X = \text{NH, NMe, NEt, Nn-Pr, Nizo-Pr, Nn-Bu, Nn-heksil, Nbenzo-15-kruna-5, NPh}$) konstante kompleksiranja su relativno male i iznose $K = 0,02\text{--}0,07 \text{ L mol}^{-1}$.

Alternirajući sastav kopolimera određen je na osnovi elementne analize, NMR spektrometrije ili iz podataka optičke rotacije, budući da je nađeno da ne dolazi do asimetrične indukcije kod kopolimerizacije optički aktivnih elektron donora $\text{Ph-CH} = \text{CH-OR}^x$ s MAN. Kiralne skupine R^x su: $-\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$ i $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{Et}$. Važno je spomenuti da kod kationske homopolimerizacije optički aktivnih fenil-vinil-alkil-etera dolazi do jakog efekta asimetrične indukcije, dok kod homopolimerizacije fenil-vinil-alkil-tioetera nije zapažena asimetrična indukcija kod kationske homopolimerizacije. Utvrđeno je osim toga da i u slučaju relativno velikih i malih konstanta kompleksiranja, one ne ovise o steričkim faktorima, što dokazuje da u svim ispitivanim sustavima kompleksi nastaju putem vinilnih veza.

Dok konstante kompleksiranja $\text{PhCH} = \text{CHX}$ s MAN i α -MeSt s MAN i N-supstituiranim maleimidima ne ovise o steričkim faktorima, brzine kopolimerizacije su bitno ovisne o steričkim faktorima, što se vidi na slici 3, gdje su prikazane inicijalne brzine kopolimerizacije N-PhMI s $\text{PhCH} = \text{CHR}$ ($R = \text{OMe, OEt, On-Pr, Oizo-Pr, Osek-Bu}$) i N-RMI ($R = \text{Me, Et, n-Pr, izo-Pr, n-Bu, n-heksil}$) s α -MeSt.

Podaci na slici 3 pokazuju da u oba sustava inicijalne brzine kopolimerizacije ovise o steričkim faktorima i da nisu maksimalne kod ekvimolarnog odnosa komonomera, gdje je koncentracija kompleksa maksimalna.

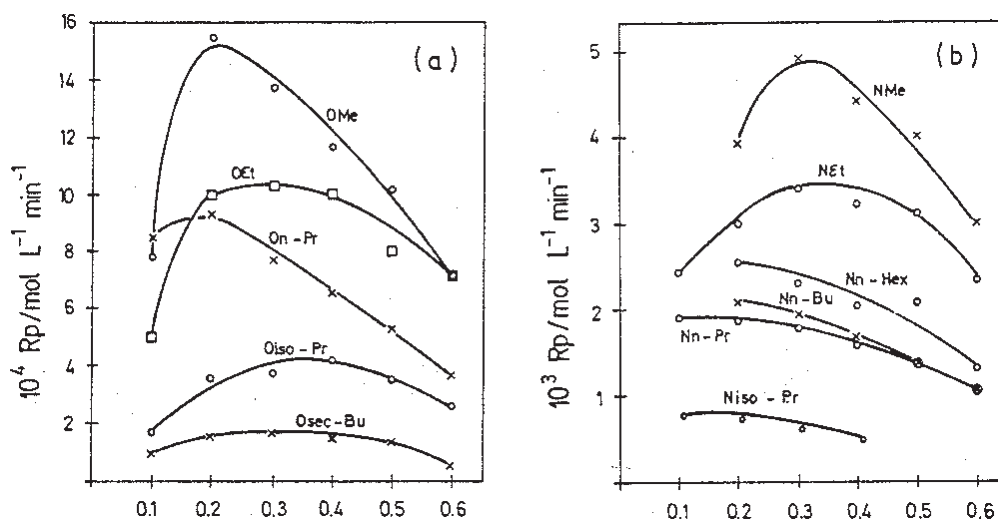
Uz pretpostavku da je koncentracija kompleksa mala u usporedbi s koncentracijom monomera, a da su kod različitih odnosa monomera u smjesi za kopolimerizaciju dobiveni alternirajući kopolimeri, može se smatrati da su prikazane reakcije "reakcije-pseudo-prvog reda", tako da je

odnos $\ln[M_0]/[M_t]$ prema vremenu linearan. Iz nagiba pravaca na slici 4a i b izračunate su konstante brzina reakcije k/min^{-1} : a) $k_{\text{Me}} = 0,012$; $k_{\text{Et}} = 0,0092$; $k_{n\text{-Pr}} = 0,0066$; $k_{\text{Bu}} = 0,0056$; $k_{\text{sek-Bu}} = 0,002 \text{ min}^{-1}$; b) $k_{\text{Me}} = 0,006$; $k_{\text{Et}} = 0,0038$; $k_{n\text{-Pr}} = 0,0023$; $k_{\text{izo-Pr}} = 0,0015$; $k_{n\text{-Bu}} = 0,0022$; $k_{\text{terc-Bu}} = 0,00049$; $k_{n\text{-Heks}} = 0,0023 \text{ min}^{-1}$. Kako se vidi u oba sustava kopolimerizacije k_R se smanjuje s povećanjem efektivnog volumena alkilnih skupina.

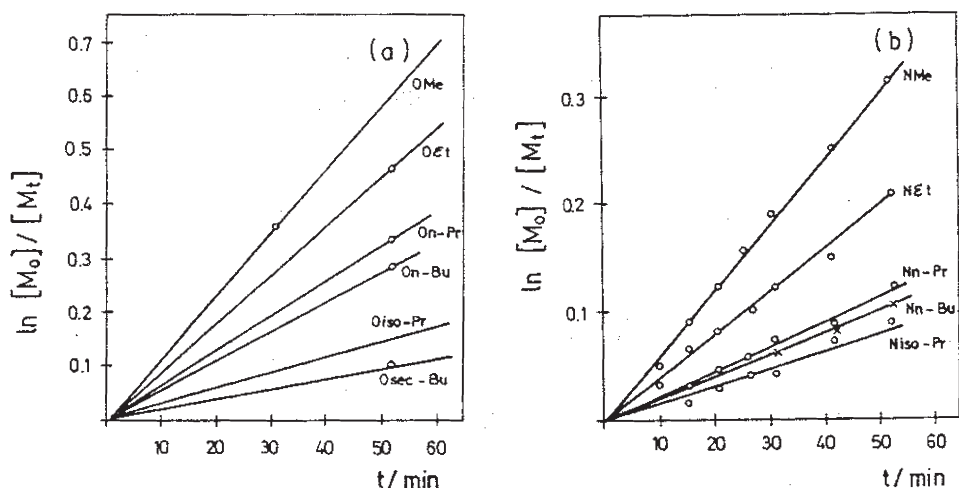
Važno je napomenuti da se korigirani Taft-Hancockovi parametri, E_s^C , računati prema konstantama brzina esterifikacije alkohola ili hidrolize estera, mogu primijeniti i na kopolimerizaciju N-PhMI s $\text{PhCH} = \text{CH-OR}$ ($R = \text{Me, Et, n-Pr, n-Bu, izo-Pr, sek-Bu}$)⁶⁴ u kloroformu uz AIBN.

U nekoliko kopolimerizacija izvršenih uz monomere koji imaju velike i male vrijednosti CT-kompleksa, ispitan je utjecaj CT-kompleksa na mehanizam kopolimerizacije. Na slici 5 prikazani su dijagrami inicijalne brzine kopolimerizacije: a) $\text{PhCH} = \text{CH-OMe}$ s MAN ($K = 0,28 \text{ L mol}^{-1}$)⁶⁵ i b) α -MeSt s N-MeMI ($K = 0,02 \text{ L mol}^{-1}$).⁶⁶ Svaka krivulja predstavlja seriju kopolimerizacija uz različite omjere monomera u smjesi za kopolimerizaciju, ali uz konstantnu ukupnu koncentraciju monomera u smjesi za kopolimerizaciju: a) 0,8, 2,0 i 4,0 mol L^{-1} ; b) 1,0, 2,0 i 3,0 mol L^{-1} .

Vidi se da u oba sustava kopolimerizacije koji su prikazani na slici 5, inicijalna brzina kopolimerizacije nema maksimalnu vrijednost kod ekvimolarnog odnosa komonomera, gdje je koncentracija CT-kompleksa maksimalna. Maksimalni inicijalne brzine reakcije u svim kopolimerizacijama na slici 5 viši su kod veće koncentracije elektron akceptora. To nije u skladu s mehanizmom koji se temelji na homopolimerizaciji CT-kompleksa, nego pretpostavlja i participaciju slobodnih monomera u reakciji kopolimerizacije, što je pokazano i za kopolimerizaciju na slici 3. Međutim, kada bi kopolimerizacija tekla samo putem krospropagacije slobodnih monomera, brzina kopolimerizacije bila bi proporcionalna koncentraciji monomera, a u svim opisa-



Slika 3 – Inicijalna brzina kopolimerizacije: a) N-PhMI s $\text{PhCH} = \text{CHX}$ u toluenu kod 70°C ⁶³; b) RMI s α -MeSt u CHCl_3 kod 60°C ; kopolimerizacija do visoke konverzije u Calvet mikrokalorimetru uz 0,3 % AIBN^{62,63}
 Fig. 3 – Initial rate of polymerization: a) N-PhMI with $\text{PhCH} = \text{CH-X}$ in toluene at 70°C ⁶³; b) RMI with α -MeSt in CHCl_3 at 60°C : copolymerization to high conversion in Calvet microcalorimeter with 0.3 % AIBN^{62,63}



Slika 4 – Dijagram brzine reakcije prvog reda kod kopolimerizacije: a) NPhMI s PhCH = CHX u toluenu kod 60 °C, uz 0,4 % AIBN⁶³ i b) α-MeSt s N-RMI u CHCl₃ kod 60 °C, 0,3 % AIBN⁶²

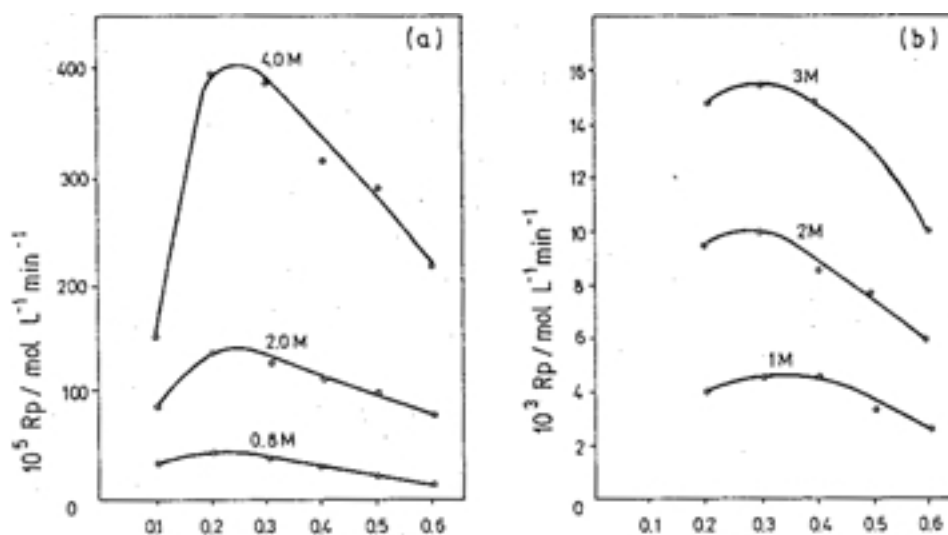
Fig. 4 – First order rate plots in the copolymerization of: a) N-PhMI with PhCH = CHX in toluene at 60 °C, 0.4 % AIBN⁶³ and b) α-MeSt with N-RMI in CHCl₃ at 60 °C, 0.3 % AIBN⁶²

nim primjerima kopolimerizacije brzina je veća nego koncentracija monomera, što dokazuje sudjelovanje CT-kompleksa monomera.

Na kraju revijalnog prikaza o sintezi i svojstvima alternirajućih kopolimera naglašeno je da je mehanizam kopolimerizacije isti kod monomera koji imaju veliku konstantu kompleksiranja kao i kod monomera s malom konstantom kompleksiranja. U oba slučaja kopolimerizacija slijedi koncentrirani mehanizam uz istodobnu krospropagaciju monomera i adiciju kompleksa za vrijeme propagacije.⁶⁷

Vrlo značajni rezultati o mehanizmu alternirajuće kopolimerizacije dobiveni su kod reakcija provedenih do visoke konverzije u prisutnosti CT-kompleksa. Kopolimerizacija je vršena u Calvetovom mikrokalorimetru kod različitih odnosa komonomera u smjesi za kopolimerizaciju. Na slici 6 prikazani su električni signali kopolimerizacije do visoke konverzije kod kopolimerizacije α-MeSt s N-EtMI kod 60 °C.⁶⁸

Na slici 6a prikazana je kopolimerizacija α-MeSt s N-EtMI uz ekvimolarni odnos, dok su rezultati električnog signala i konverzije prema vremenu kod kopolimerizacije istih mo-

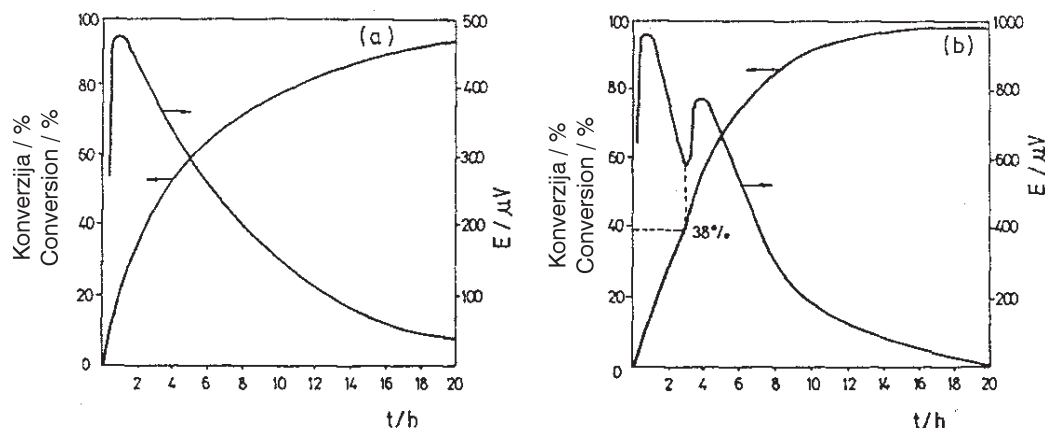


Molarna frakcija PhCH = CHOMe monomera

Molarna frakcija α-MeSt u u smjesi smjesi monomera

Slika 5 – Inicijalna brzina kopolimerizacije prema molarnom odnosu monomera u smjesi za polimerizaciju kod kopolimerizacije: a) PhCH = CHOMe i MAn u benzenu uz 0,4 % AIBN kod 70 °C; PhCH = CHOMe + MAn = 0,8; 2,0; 4,0 mol L⁻¹,⁶⁵; b) α-MeSt i N-MeMI u CHCl₃; 60 °C, 0,3 % AIBN; α-MeSt + N-MeMI = 1,0; 2,0; 3,0 mol L⁻¹.⁶⁶

Fig. 5 – Initial copolymerization rates versus monomer feed molar ratios in copolymerization of: a) PhCH = CHOMe and MAn in benzene, 0.4 % AIBN at 70 °C; PhCH = CHOMe + MAn = 0.8; 2.0; 4.0 mol L⁻¹,⁶⁵; b) α-MeSt and N-MeMI in CHCl₃; 60 °C, 0.3 % AIBN; α-MeSt + N-MeMI = 1.0; 2.0; 3.0 mol L⁻¹.⁶⁶



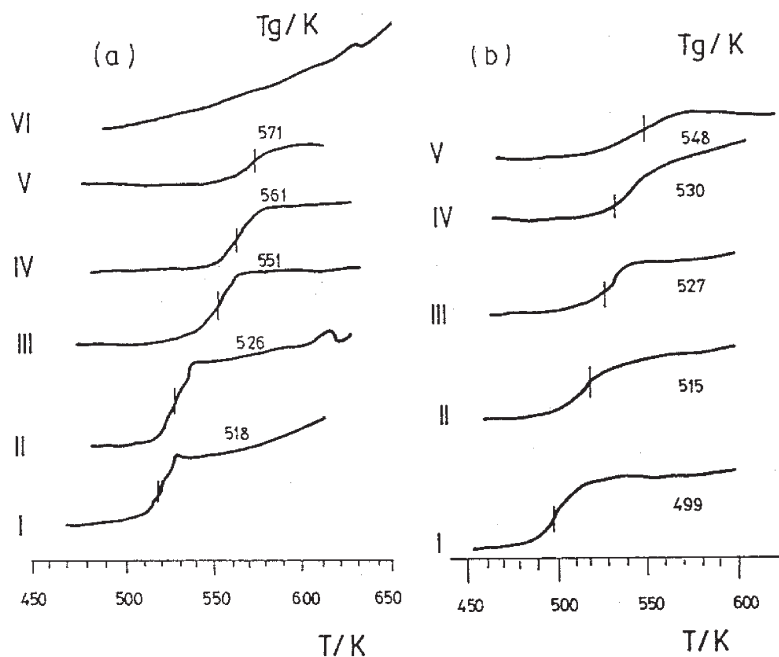
Slika 6 – Krivulja Calvetovog mikrokolorimetra i konverzije prema vremenu kod kopolimerizacije α -MeSt s N-EtMI u CHCl_3 , 0,3 % AIBN: a) kod ekvimolarnog odnosa komonomera; b) kod molarnog odnosa 0,2 prema 0,8⁶⁸

Fig. 6 – Calvet microcalorimeter tracing and conversion against time in the copolymerization of α -MeSt with N-EtMI in CHCl_3 , 0.3 % AIBN; a) at equimolar ratio of copolymers; b) at molar ratio of 0.2 to 0.8⁶⁸

nomera kod omjera 0,2 mola α -MeSt prema 0,8 mola N-EtMI prikazani na slici 6b. Nakon što je na slici 6b postignuta temperatura od 60 °C, krivulja električnog signala pada do konverzije od 38 %, a zatim električni signal raste do drugog maksimuma, nakon čega pada na nulu. Računski je pokazano da teorijsko iskorištenje alternirajućeg kopolimera kod kopolimerizacije α -MeSt s N-EtMI kod molarnog odnosa 0,2 prema 0,8 iznosi 39,2 %, dok eksperimentalno iskorištenje alternirajućeg kopolimera iznosi 38 %. To pokazuje da prvo teče kopolimerizacija, a nakon toga dolazi do homopolimerizacije suviška N-EtMI. Na taj način moguće je direktno u kalorimetru sintetizirati

smjesu alternirajućeg kopolimera i homopolimera bez naknadnog miješanja komponenata. Mogućnost sinteze kontrolirane smjese alternirajućih kopolimera i homopolimera elektron akceptora prikazana je u našim radovima na velikom broju primjera: α -MeSt s RMI (R = Et, n-Pr, izo-Pr, n-Bu, n-Heksil),⁶⁹ α -MeSt s MI,⁷⁰ α -MeSt s N-MeMI ili R-PhMI.⁷¹

Na slici 7a i b⁶¹ pokazano je da blendi priređenih smjesa alternirajućih kopolimera i homopolimera imaju jedan T_g , što dokazuje da su blendi mješljivi na molekularnoj razini ako se T_g uzme kao kriterij mješljivosti.



Slika 7 – DSC krivulje smjese: a) poli(α -MeSt-ko-NPhMI) i poli NPhMI: I) 100 % : 0 %; II) 77,5 % : 22,5 %; III) 55,93 % : 44,07 %; IV) 35,9 % : 64,1 %; V) 17,3 % : 82,7 %; VI) 0 % : 100 %. b) poli(α -MeSt-ko-NMeMI) i poli NMeMI: I) 100 % : 0 %; II) 85,6 % : 14,4 %; III) 64,5 % : 35,5 %; IV) 43,3 % : 56,7 %; V) 0 % : 100 %.⁶¹

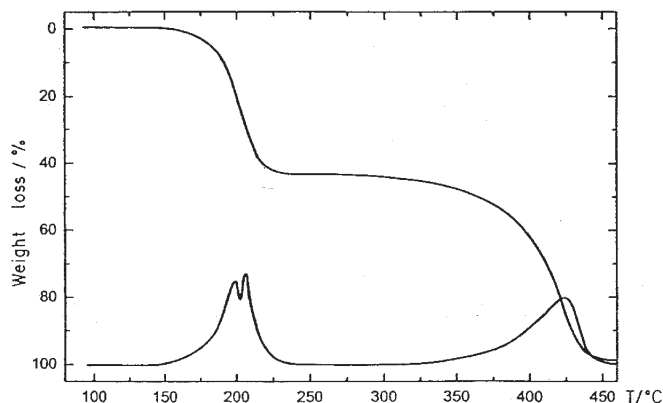
Fig. 7 – DSC curves of the mixtures of: a) poly(α -MeSt-co-NPhMI) and poly NPhMI: I) 100 % : 0 %; II) 77.5 % : 22.5 %; III) 55.93 % : 44.07 %; IV) 35.9 % : 64.1 %; V) 17.3 % : 82.7 %; VI) 0 % : 100 %. b) poly(α -MeSt-co-NMeMI) and poly NMeMI: I) 100 % : 0 %; II) 85.6 % : 14.4 %; III) 64.5 % : 35.5 %; IV) 43.3 % : 56.7 %; V) 0 % : 100 %.⁶¹

Rezultati koji su prikazani u preglednom radu objavljenom u referenciji 61 predstavljaju značajan doprinos mehanizmu rasta lanca kod kopolimerizacije uz sudjelovanje CT-kompleksa u fazi propagacije, ali još uvijek postoje neriješeni problemi u mehanizmu i ulozi CT-kompleksa u inicijaciji alternirajuće kopolimerizacije. Još uvijek neki autori smatraju da CT-kompleksi ne sudjeluju u inicijaciji alternirajućih kopolimera. Tako na primjer Tirell i Jones smatraju da kompleks ne sudjeluje u inicijaciji N-PhMI sa stirenom.⁷²

S namjerom da se dobije bolji uvid u mehanizam alternirajućih kopolimerizacija, nastavili smo rad na novim sustavima donor-akceptor kopolimerizacije uz CT-komplekse. Neki od tih spojeva su poli-maleimidokolesteril-heksanoat i poli-maleimidokolesteril-benzoat i kopolimer s α -MeSt⁷³ i poli(p-fenoksi-fenil)-akrilat i kopolimer sa stirenom.⁷⁴ U svim navedenim slučajevima konstante kompleksiranja imale su male vrijednosti, u redu veličina $K = 0,02 \text{ Lmol}^{-1}$, ali je mehanizam kopolimerizacije bio sukladan s mehanizmom koji je ranije opisan kod kopolimerizacije donor-akceptor monomera s malim vrijednostima konstante kompleksiranja.

Važno je spomenuti zadnje radove u kojima je opisana polimerizacija N-akril-N,N'-dicikloheksiluree i kopolimerizacija s α -metilstirenom⁷⁵ kao i kopolimerizacija N-metakril-N,N'-dicikloheksiluree sa stirenom.⁷⁶ Jedna od karakteristika homopolimera i kopolimera na osnovi akril-dicikloheksiluree i metakril-dicikloheksiluree je da se ti polimeri razgrađuju dvostupnjevitim mehanizmom. Na slici 8 vidljivo je da se poli-akril-DCU razgrađuje između 150 °C i 200 °C uz gubitak od 43 % hlapljive komponente. To odgovara količini izdvojenog cikloheksil-izocijanata, pri čemu zaostaje toplinski stabilan ostatak poli(cikloheksilakrilamid).⁷⁵

Opisani mehanizam toplinske razgradnje poli(akril-DCU) dokazan je ne samo termogravimetrijskom analizom nego i preparativnom razgradnjom kod 200 °C, pri čemu se kvantitativno izdvaja cikloheksil-izocijanat uz potpuno čisti

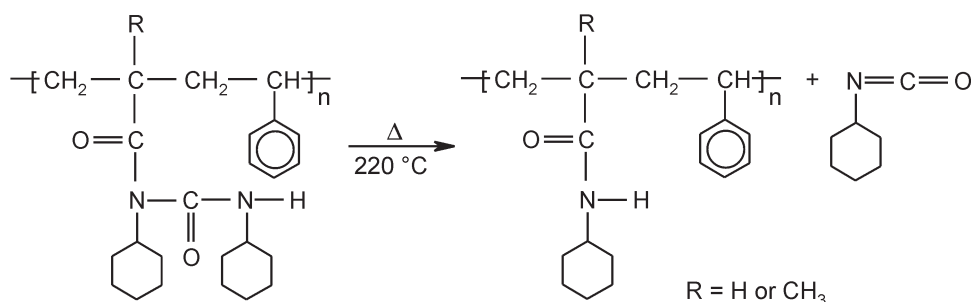


Slika 8 – Termogram razgradnje poli(akril-N,N'-dicikloheksiluree) u dušiku; brzina zagrijavanja $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.⁷⁵

Fig. 8 – Thermogravimetric analysis of poly(acryl-N,N'-dicyclohexylurea) in nitrogen; heating rate $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.⁷⁵

poli(cikloheksil-akrilamid).⁷⁵ Isti rezultati dobiveni su i toplinskom razgradnjom kopolimera akril-DCU i metakril-DCU sa stirenom⁷⁶ (shema 18).

Radovi na sintezi funkcionalnih alternirajućih kopolimera koji nastaju uz participaciju CT-kompleksa nastavljaju se radi pripreve polimer analognih reakcija koje omogućavaju kontrolirano modificiranje osnovnih kopolimera. Takvi modificirani kopolimeri upotrebljavaju se kao modifikatori reoloških svojstava nafte i naftnih derivata, kao UV stabilizatori, aditivi za smanjivanje gorljivosti polimera, za kontroliranu razgradnju i mnoge druge primjene. U pripremi za tisak je sinteza umreženih kopolimera na osnovi poli(akril-dicikloheksilurea) i poli(metakril-dicikloheksil-urea), koji toplinskom razgradnjom, uz izdvajanje cikloheksil-izocijanata daju mikroporoznu matricu koja se može upotrebljavati kao nosač za tekućinsko-čvrstu kromatografiju. Međutim glavna primjena alternirajućih kopolimera modificiranih polimer analognim reakcijama je u naftnoj i petrokemijskoj industriji.



Shema 18 – Toplinska razgradnja kopolimera akril- i metakril-N,N'-dicikloheksiluree sa stirenom⁷⁶

Scheme 18 – Thermal decomposition of acryl- and methacryl-N,N'-dicyclohexylurea with styrene⁷⁶

Znanstvene i stručne djelatnosti, nagrade i priznanja

1981. Izabran za izvanrednog člana Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti u Razredu za matematičke, fizičke, kemijske i tehničke znanosti.
1992. Imenovan za redovitog člana Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti u Razredu za matematičke, fizičke i tehničke znanosti.
1997. Izabran za tajnika Razreda za tehničke znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.
1998. Imenovan za Počasnog člana Akademije tehničkih znanosti.
1975. Izabran za redovitog profesora u građansko pravnom odnosu na Prirodoslovno matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.
1978. Primio Republičku nagradu "Ruđer Bošković".
1982. Primio Republičku nagradu tehničke kulture za značajnu inventivnu djelatnost.
1988. Dobio Republičku nagradu znanstvenim radnicima za životno djelo.
1980. Primio Orden rada sa zlatnim vijencem.
1969. Dobio plaketu kao član utemeljitelj Znanstvenog vijeća za naftu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.
1977. Imenovan počasnim članom Znanstvenog vijeća za naftu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.
1983. Imenovan počasnim članom Društva plastičara i gumaraca.
1989. Počasni predsjednik X. jugoslavenskog simpozija o kemiji i tehnologiji makromolekula.
1981. U povodu 60. obljetnice rođenja časopis Polymer Bulletin posvetio mu je jedan broj s opsežnom biografijom i znanstvenim radovima istaknutih znanstvenika u zemlji i inozemstvu.
1986. U povodu 65. obljetnice rođenja isti časopis je u 2 broja objavio radove koje su mu posvetili znanstveni radnici u zemlji i inozemstvu.
1984. U časopisu Polymer News **9** (1984) (USA) objavljena biografija u rubrici "Pioneers in Polymer Sciences".
1997. U časopisu POLIMERI **18** (3–4) (1997) objavljeni su članci suradnika u zemlji i inozemstvu u povodu 75. obljetnice rođenja.
2001. Bilješka u povodu 80. obljetnice rođenja "Život obilježen entuzijazmom i predanim znanstvenim radom", POLIMERI **22** (2) (2001).

Literatura References

- Citirane su samo publikacije koje se spominju u biografskom prikazu.
1. N. Muić, D. Fleš, "Azo spojevi pirola i fenilarsinskih kiselina", Arhiv kem. **20** (1948) 92–96.
 2. D. Fleš, N. Muić, "Arsenski derivati 4-azo-5-oksi-3-metil-3-karbetsipirola", Arhiv kem. **21** (1949) 169–174.
 3. N. Muić, D. Fleš, "Derivati pirol-azo-fenilarsinskih kiselina", Arhiv kem. **22** (1950) 182–186.
 4. N. Muić, P. Tomašić, D. Fleš, "The antibacterial action of some pyrrole derivatives", Acta Medica Iug. **3** (1949) 228–244.
 5. N. Muić, D. Sudić, D. Fleš, "Tuberculostatic activity of some pyrrole-azo-derivatives in vitro", Acta Medica Iug. **6** (1952) 141–153.
 6. N. Muić, D. Fleš, "Observations on the physico-chemical properties of arspenamine and neoarsphenamine", Acta Medica Iug. **5** (1951) 265–281.
 7. N. A. Milas, P. Davis, I. Belič, D. Fleš, "Synthesis of β -Carotene", J. Am. Chem. Soc. **72** (1950) 4844.
 8. P. Karrer, C. H. Eugster, "Total synthesis of β -carotene", Compt. rend. **230** (1950) 1920–1921.
 9. H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Pommer, "Synthesis of β -carotene", Chemiker Ztg. **74** (1950) 285.
 10. H. H. Inhoffen, H. Pommer, F. Bohlmann, "Synthesis of β -carotene", Chemiker Ztg. **74** (1950) 309.
 11. K. Balenović, "Über α -Diazo-ketone aus Phthalimido-carbonsäurechloride", Experientia, **3** (1947) 369.
 12. K. Balenović, D. Fleš, "Synthesis of L- β -amino- γ -benzylthiobutyric acid. [L- β -Amino-S-(benzyl)homocysteine]. Amino acids. VI", J. Org. Chem. **17** (1952) 347–349.
 13. K. Balenović, D. Fleš, I. Jambrešić, "L- β -Methionine and Related Compounds", Croat. Chem. Acta **28** (1956) 303–305.
 14. D. Fleš, A. Markovac-Prpić, "Application of the Arndt-Eistert Synthesis to the Preparation of Dipeptides of β -Amino Acids", Croat. Chem. Acta **28** (1956) 73–76.
 15. D. Fleš, A. Markovac-Prpić, "Application of Arndt-Eistert Synthesis to the Preparation of Polypeptides of β -Amino Acids", Croat. Chem. Acta **29** (1957) 79–85.
 16. S. Barman, " β -Peptides show biological activity", C&EN, June 28 (1999) p. 27.
 17. N. A. Milas, D. Fleš, "Synthesis of Muconyldimalonates", J. Am. Chem. Soc. **78** (1956) 5903–5906.
 18. D. Fleš, V. Tomašić, A. Markovac-Prpić, "Synthesis of Octene-4-dione-2,7 from 1,8-Bis(diazo)octene-4-dione-2,7", Croat. Chem. Acta **30** (1958) 69–72.
 19. D. Fleš, V. Tomašić, A. Markovac-Prpić, "Sinteza okten-4-diona-2,7", Jugoslavenski patent broj 18730 (P-1251/57 od 24. listopada 1957).
 20. A. Markovac-Prpić, D. Fleš, "Synthetic Studies in the Polyene Series. II. Synthesis of 15.15'-Dihydro- β -Carotene", Croat. Chem. Acta **32** (1960) 91–101.
 21. D. Fleš, A. Markovac-Prpić, "The Correlation of Configuration of Optically Active Nor-*psedo*-Ephedrine and Alanine", Croat. Chem. Acta **29** (1957) 183–187.

22. XIV International Congress of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Zürich (1955): *D. Fleš, K. Balenović*, "Synthesis of DL-threo-Chloramphenicol from DL-Serine Methyl and Ethyl Ester".
23. *D. Fleš, A. Markovac-Prpić, V. Tomašić*, "Debenzylation of S-Benzyl-N-Phthaloyl-L-Cysteinyl Chloride with Aluminum Halides. Preparation of L- α -Phthalimido- β -Propiothiolactone", *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 4654–4657.
24. *D. Fleš, A. Markovac-Prpić, V. Tomašić, M. Milohnoja*, "Studies in the Propiothiolactone Series II. Preparation of DL- α -Succinimido-, and L- α -(p-toluenesulfonamido)- β -Propiothiolactone", *Croat. Chem. Acta* **30** (1958) 167–171.
25. *M. Dadić, D. Fleš, A. Markovac-Prpić*, "Studies in the Propiothiolactone Series. III. Preparation of L- α -Acylamino- β -Propiothiolactones via Carbodiimide Method", *Croat. Chem. Acta* **33** (1961) 73–75.
26. *D. Fleš, M. Dadić, A. Markovac-Prpić, M. Fleš*, "Fragmentation of α -Phthalimido- β -Methyl-mercaptopropiophenone with Aluminum Chloride", *J. Org. Chem.* **26** (1961) 4838–4840.
27. *D. Fleš*, "Optically Active Poly-Propiothiolactones"; monografska studija u "Optically Active Polymers", izdavač E. Seignigny, D. Reidel Publishing Comp., Dordrecht, Boston, London, 1979, str. 143–157.
28. *R. Adams, D. Fleš*, "The Absolute Configuration of the C₁ Atom in Retronecanone (1-Methyl-7-Oxopyrrolizidine)", *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 4946–4951.
29. *R. Adams, N. J. Leonard*, "Structure of Monocrotaline. XI. Proof of the Structure of Retronecine" *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 257.
30. *N. J. Leonard*, "Absolute configuration of the necines", *Chemistry & Industry*, (1957) 1455–1456.
31. *F. L. Warren, M. E. von Klemperer*, "Senecio alkaloids. XIII. Absolute configuration of heliotridane (1-methylpyrrolizidine) and the necine bases", *J. Chem. Soc.* **80** (1958) 4574–4575.
32. *R. Adams, D. Fleš*, "The Absolute Configuration of the C₈-Atom in the Pyrrolizidine Moieties of the Senecio Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5803–5805.
33. *R. Adams, S. Miyano, D. Fleš*, "1-Hydroxypyrrolizidine and Related Compounds", *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 1466–1468.
34. *B. Majhofer, D. Fleš*, "Postupak za pripremu samogasivog i negorivog polistirena", Patentni spis br. 26295; prijava P 873/65; važi od 30. lipnja 1966.
35. *B. Majhofer, D. Fleš*, "Postupak za pripremu bromiranih derivata polistirena koji teško gore"; Patentni spis br. 26294; prijava P 1637/64; važi od 30. lipnja 1966.
36. *B. Majhofer, M. Kovač, D. Fleš*, "Postupak za pripremu pjenušavog samogasivog i negorivog polistirena", Patentni spis br. 30501; prijava 23. svibnja 1967; važi od 31. kolovoza 1971.
37. *B. Majhofer, M. Kovač, D. Fleš*, "Zpusab vyzaby nepenitelneho polystyrenu", Češki patent PY 7476/67; pravo prvenstva 23. svibnja 1967.
38. *F. Kirigin, M. Šateva, D. Fleš, B. Orešković, S. Čović*, "Odjeljivanje aromatskih ugljikovodika iz kerozenske frakcije nafte primjenom ekstrakcije u tekućoj fazi sistemom miješanih otapala i azeotropne destilacije". *NAFTA* **25** (1974) 541–544.
39. *B. Orešković, D. Fleš, M. Šateva*, "Domaće sredstvo za čišćenje površine mora", *NAFTA* **29** (1978) 326–329.
40. *B. Plavljanić, M. Šateva, R. Holub, B. Orešković, D. Fleš*: "Utilization of by-products of petrochemical industry for the development of chemical processing industry", *NAFTA* **30** (9–11) (1979) 542–545.
41. *D. Fleš, V. Tomašić*, "Preparation of poly-(S)-(-)-[α -(p-toluenesulfonamido)- β -propiothiolactone]", *Polym. Letters* **6** (1968) 808–811.
42. *D. Fleš, V. Tomašić, M. Samsa, D. Ahmetović, B. Jerman, M. Fleš*, "Polymerization and Properties of Optically Active 2-(para-substituted-benzensulfonamido)-3-propiothiolactones", *J. Polym. Sci., Symposium Ed.* **42** (1973) 321–329. (International Symposium on Macromolecules, Helsinki, Finska, 1972).
43. *B. Jerman, D. Fleš*, "Synthesis and Polymerization of (R)-(+)-2-Methyl-2-Ethyl-3-Propiothiolactone", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **14** (1976) 1117–1125.
44. *V. Jarm, D. Fleš*, "Polymerization and Properties of Optically Active α -para-Substituted-beta-Lactones", *J. Polym. Sci.* **15** (1977) 1061–1071.
45. *I. Matijasić, G. D. Andretti, P. Sgarabotto, A. Bezjak, D. Fleš*, "Crystal and Molecular Structure of (S)- α -(p-Bromobenzensulfonamido)- β -Propiothiolactone", *Croat. Chem. Acta* **57** (1984) 621–628.
46. *V. Seke, D. Fleš*, "The Absolute Configuration of γ -Methyl- ϵ -Caprolactame. (5-Methyl-azacycloheptanone-2)", *Croat. Chem. Acta* **38** (1966) 9–15.
47. *V. Seke, D. Fleš*, "Studije u redu optički aktivnih poliamida. II. Sinteza optički aktivnog poli-metil- ϵ -kaprolaktama poznate konfiguracije", *Hem. ind.* **9** (1966) 1594–1600.
48. *D. Fleš, V. Seke*, "Les nylons substitués et autres polymers optiquement actifs", *Chemie Industrie* **97** (1967) 1699–1704.
49. *D. Fleš, V. Seke, M. Dadić*, "Optically Active Polymers IV. Synthesis and Polymerization of (S)-(6)-Methyl-8-Aminooctanoic Acid", *J. Polym. Sci., Part A* **22** (1969) 971–980.
50. *Z. Janović, D. Fleš*, "Synthesis and Polymerization of Some Optically Active 2- and 1,2-Substituted Butadienes", *J. Polym. Sci., Part A-1* **9** (1971) 1103–1115.
51. *R. Radovanović-Kiprijanova, D. Fleš*, "Synthesis and Polymerization of Optically Active *trans*-(R)-(-)-5-Phenyl-1,3-hexadiene and *trans*-(R)-(-)-6-Phenyl-1,3-heptadiene", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **13** (1975) 1141–1146.
52. *R. Kiprijanova-Radovanović*, "The synthesis and polymerization of racemic *trans*-5-phenyl-1,3-heptadiene and *trans*-6-phenyl-1,3-heptadiene" (na makedonskom), *Glasnik na hemičarite i tehnologite na Makedonija* **1** (1974) 9–16.
53. *Z. Janović, D. Fleš*, "Activation energy of the condensation of 2-[(S)-2-methyl-butyl]- and 2-[(S)-1-methyl-propyl]-1,3-butadienes with maleic anhydride", *Bull. Sci., Sect. A, Tome 16, Yougosl. Acad.* **16** (1971) 83–84.
54. *R. Vuković, D. Fleš*, "Synthesis and Characterization of Optically Active Poly(2-Phenylvinyl Alkyl Ethers) and Corresponding Monomers", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **13** (1975) 49–58.
55. *V. Kurešević, D. Fleš*, "Synthesis of Optically Active Poly(2-phenylvinyl Alkyl Thioethers) and Corresponding Monomers", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **15** (1977) 847–851.
56. *R. Vuković, V. Kurešević, D. Fleš*, "Copolymerization of 2-Phenylvinyl Alkyl Ethers and Maleic Anhydride", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **15** (1977) 2981–2985.
57. *D. Fleš, R. Vuković, V. Tomašić, V. Kurešević*, "Alternating Copolymers of Modified Styrene and Maleic Anhydride as Potential Rheology Modifiers of Petroleum", *NAFTA* **30** (9–11) (1979) 524–527. (objavljeno u posebnom broju povodom XX Svjetskog kongresa za naftu).
58. *A. M. Cruickshank*, Gordon Research Conference, *Polymers, Science* **195** (1977) 1009–1034; *D. Fleš*, "Spontaneous copolymerization of charge transfer complexes".

59. Y. Shirota, M. Yoshimura, A. Matsumoto, H. Mikawa, "Mechanism of Charge-Transfer Polymerization. VI. Alternating Radical Copolymerization of N-Vinylcarbazole with Electron-Accepting Monomers", *Macromolecules* **7** (1974) 4–11.
60. E. Tsuchida, T. Tomono, "Discussion on the Mechanism of Alternating Copolymerization of Styrene and Maleic Anhydride", *Makromol. Chem.* **141** (1971) 265–298.
61. D. Fleš, "Copolymerization of Electron-Donor-Acceptor Monomers which form Charge-Transfer Complexes", *RAD Hrvatske akad. znan. umjet., kem.* **10** (1993) 23–47.
62. D. Fleš, "Mechanism of alternating copolymerization under charge-transfer participation", (invited lecture), 33rd IUPAC Congress, Budapest, 17–22 August, 1991; Block of Abstracts p. 216.
63. F. Ranogajec, D. Fleš, D. Hace, R. Vuković, "Copolymerization of α -methylstyrene with N-alkylmaleimide", *Polym. Bull.* **28** (1992) 319–325.
64. R. Vuković, V. Kurešević, D. Fleš, "Alternating copolymers of beta-alkoxystyrenes and N-phenyl maleimides", *Croat. Chem. Acta* **60** (1987) 139–146.
65. D. Fleš, R. Vuković, V. Kurešević, R. Radičević, "The Influence of Steric Factors on the Mechanism of Copolymerization of Phenylvinyl Alkyl Ethers and Maleic Anhydride", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **19** (1981) 35–43.
66. D. Fleš, R. Vuković, F. Ranogajec, M. Žuanić, D. D. Fleš, "The mechanism of free radical copolymerization of α -methylstyrene with N-methylmaleimide", *POLIMERI*, **10** (6) (1989) 143–147.
67. I. Javni, D. Fleš, R. Vuković, "Alternating Copolymerization of α -Methylstyrene and Maleic Anhydride", *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **20** (1982) 977–986.
68. D. Fleš, D. Hace, F. Ranogajec, R. Vuković, "Copolymerization of α -methylstyrene with 4'-N-(benzo-15-crown-5)maleimide", *Polym. Bull.* **29** (1992) 153–157.
69. F. Ranogajec, D. Fleš, D. Hace, R. Vuković, "Copolymerization of α -methylstyrene with N-alkylmaleimides", *Polym. Bull.* **28** (1992) 319–325 (Članak je posvećen dr. Dragutinu Flešu u povodu 70. obljenice rođenja).
70. F. Ranogajec, D. Fleš, R. Vuković, "High conversion polymerization of α -methylstyrene with maleimide at different monomer-to-monomer ratio in the feed", *Polym. Bull.* **24** (1990) 597–602.
71. D. Fleš, R. Vuković, F. Ranogajec, "High Conversion copolymerization of α -methylstyrene with N-methylmaleimide or N-phenylmaleimide", *J. Macromol. Sci., Chem. A* **27** (13 and 14) (1990) 1621–1630.
72. S. Jones, D. A. Tirell, "Model Copolymerization Reaction: Evidence Against Participation of a Donor-Acceptor Complex in Reaction of t-Butyl Radical with N-Phenylmaleimide and Styrene", *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **25** (1987) 3177–3180.
73. D. Fleš, R. Vuković, "Free-Radical-Initiated Polymerization of 6-Maleimidocholesteryl-hexanoate and 4-Maleimidocholesterylbenzoate and Copolymerization with α -Methylstyrene", *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem. A* **32** (8 and 9) (1995) 1461–1469.
74. A. Erceg-Kuzmić, R. Vuković, G. Bogdanić, S. Podolski, D. Fleš, "Polymerization of N(p-phenoxy-phenyl)acylamide and copolymerization with styrene" *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem. A* **38** (11) (2001) 1075–1086.
75. A. Erceg, R. Vuković, G. Bogdanić, V. Piližota, D. Fleš, "Synthesis and Polymerization of N-Acryl Dicyclohexylurea and N-Methacryl-Dicyclohexylurea and Copolymerization with α -Methylstyrene", *Journ. Mac. Sci., Pure & Appl. Chem. A* **37** (11) (2000) 1363–1375.
76. A. Erceg, R. Vuković, G. Bogdanić, V. Srića, D. Fleš, "Copolymerization of N-acryl-N,N'-dicikloheksilurea and N-methacryl-N,N'-dicikloheksilurea with styrene", *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem. A* **38** (8) (2001) 839–850.

SUMMARY

DRAGUTIN FLEŠ

**Member of Croatian Academy of Sciences and Arts
Autobiographic Review of the Research in Chemistry
1946–2002**

D. Fleš

Dragutin Fleš born in 1921 in Vukovar, Croatia, studied chemistry at the Technical Faculty, University of Zagreb, where he obtained the engineering degree in 1946. During the second part of 1946 he was employed in PLIVA, Pharmaceutical and Chemical Company in Zagreb, in the Department of Chemotherapeutic Drugs Production. For two years he worked on the production of nearsphenamine and on the synthesis and tuberculostatic activity of pyrrol-azo-phenylarsonic acids and pyrrol-azo-benzoic acid. By means of toxicological and spectroscopic methods he proved, with Nikola Muić, the existence of *cis-trans* isomers of 3,3'-diamino-4,4'-dihydroxyarsenobenzene. In 1950 he worked as a member of "Foreign Student Summer Project" at Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass, on the synthesis of β -carotene in the laboratory of Professor Nicholas A. Milas. During the academic year 1952/53 he continued the work on the synthesis of polyenes in MIT, Cambridge. He obtained his Ph. D. degree under the supervision of Professor Krešimir Balenović in 1952, with whom he worked on the stereochemistry of sulfur containing β -amino acids: L- β -methionine, L- β -cystine and L- β -homodjenkolic acid, and several dipeptides and tripeptides of β -amino acids containing sulfur. Of interest are his works on the stereochemistry of chloramphenicol, β -nor-pseudo-ephedrine and a series of β -propiothiolactones and poly-propiothiolactones. The absolute configuration of chloramphenicol was determined by the synthesis of natural antibiotic from D-serine. Attempts to prepare mercaptochloramphenicol in which $-\text{CH}_2\text{OH}$ group was substituted with $-\text{CH}_2\text{SH}$, has shown that S-benzyl-N-phthaloyl-L-cysteinyl chloride with two moles of AlCl_3 gave α -phthalimido- β -propiothiolactone, while with 1 mole of AlCl_3 poly(N-phthaloyl-cysteine) was obtained.

The synthesis of 15,15'-dihydro- β -carotene in 1960 was of considerable interest, since at that time it was considered that this compound during the synthesis undergoes a double allylic shift, thus being rearranged to 7,7'-dihydro- β -carotene. The synthesis performed in PLIVA was the first successful synthetic preparation of 15,15'-dihydro- β -carotene.

The academic year 1957/58 he spent as a fellow of *Alfred P. Sloan Foundation* in Urbana, Ill., working with Professor Roger Adams on the configuration of C₁ and C₈ atoms of pyrrolizidine moieties of *Senecio* alkaloids. The configuration was determined by chemical interconversion of optically active compounds of known configuration by means of stereospecific reactions.

Soon after he returned from the University of Illinois, Urbana, he became engaged in the organization of development of petrochemical industry in Zagreb. As newly appointed Research Director of OKI he organized the first modern equipped research institute actively engaged in the development of new polymeric material and petrochemicals of commercial interest. Research activities were mostly devoted to the synthesis and stereochemistry of optically active and specialty polymers like polyamides, substituted butadienes, β -substituted styrenes and propiothiolactones. Of interest is to mention his contributions to the studies of the mechanism of alternating copolymerization of donor-acceptor monomers which form charge-transfer complexes. On the bases of a large number of alternating copolymerizations described in published papers and reviews, it was found that the values of complexation constants do not depend on steric factors, while the rates of complexation are significantly dependent on steric factors. It was further found that alternating copolymerization via the charge-transfer monomer copolymerization, follows the concerted mechanism under the simultaneous crosspropagation of monomers and addition of complexes during the propagation. The work which is still under investigation is a synthesis of crosslinked polymers and copolymers which contain selectively imprinted regions.

As visiting professor he presented lectures at the University of Merseburg, in Max Planck Institute in Mainz, University of Ann Arbor, Michigan, University of Arizona, and as lecturer he participated in Summer Schools on Optically Active Polymers at Forge-les-Eaux in France. During the summer periods of 1980 and 1990 he participated as lecturer in Summer Schools on Polymers, NATO Institute of Science, Tirrenia, Italy. With his coworkers he presented a large number of plenary lectures and reports on various IUPAC Symposia: Madrid, Budapest, Amherst, Mainz, Helsinki, Strasbourg, Paris, Louvain, Bruxelles, and in 1977 he presented an introductory lecture concerning the mechanism of alternating copolymerization at the Gordon Conference in New London, NH. He also participated as lecturer at the international conferences on development of petrochemistry in Baghdad and Abu Dhabi.

He spent his entire professional life in industrial organizations: PLIVA, OKI, INA where he worked as production engineer, research director and finally as member of management board until the retirement in 1985. At the same time he was full professor (h.c.) at the Faculty of Natural Sciences and Mathematics, University of Zagreb, for many years teaching courses of stereochemistry and synthetic organic chemistry in graduate and postgraduate studies. He was one of initiators of the organization of postgraduate courses in the field of macromolecular science in Zagreb.

With his coworkers he published more than 200 scientific papers, mostly in leading international journals, 70 professional and review articles, 31 patents and more than 100 scientific and review articles published in proceedings of international and domestic conferences and symposia.

Studies on synthesis and stereochemistry of polymers which are of interest as new materials in technical fields, specially as materials of importance in petroleum and petrochemical industry, are continued after the retirement through the collaboration with scientists from INA.

Summary of some important research and development results:

- Spectroscopic and toxicological proof of the existence of *cis-trans* isomers of 3,3'-diamino-4,4'-dihydroxy arsenobenzene.
- Total synthesis of β -carotene and 15,15'-dihydro- β -carotene.
- Synthesis of optically active sulfur containing L- β -aminoacids.
- Configuration of β -nor-*pseudo*-ephedrine, chloramphenicol and β -propiothiolactones.
- Configuration of C₁- and C₈-atoms of monocrotaline.
- Contribution to the development of petrochemical industry and specially to the development of macromolecular science.
- Studies in the synthesis and characterization of optically active polymers.
- Preparation of alternating copolymers formed through the participation of charge-transfer complexes.