

*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

*Drugi dio, od 1986. do 2006. 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 II, 1986 to 2006*

Zagreb, 2016.

## SADRŽAJ

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

### **B) Drugi dio, od 1986. do 2006. godine**

Boravak i djelovanje u višenamjenskoj sintetskoj proizvodnji  
te konačni povratak u Istraživački institut

Uvod .....	361
Razdoblje 1986. – 1989. godine .....	361
Razdoblje 1990. – 1996. godine .....	365
Posebno međurazdoblje 1991. – 1994. godine .....	367
Razdoblje 1996. – 2003. godine .....	368
Razdoblje 2004. – 2006. godine .....	371
Literatura .....	372
Abbreviated <i>Curriculum Vitae</i> .....	373
Summary .....	374

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

S. Mutak\*

Hercegovačka 99, 10 000 Zagreb

## || Sažetak

U drugom je dijelu Sjećanja autor na mnogim primjerima prikazao kako se kombinacijom stečenog znanja i iskustva može efikasnije unaprijediti kemijska reakcija, bilo studiranjem mehanizma, kinetike ili nekim intramolekularnim interakcijama. Po povratku u Istraživački institut, vodio je cijeli kemijskosintetski dio s kemijskim inženjerstvom i ekologijom, da bi na kraju bio nosilac baznih istraživanja na otkriću novog antibakterijskog sredstva iz područja makrolida, a u okviru zajedničkog projekta s multinacionalnom tvrtkom GlaxoSmithKline. Prikazan je dijelom način rada i povezanost velikog međunarodnog multidisciplinarnog istraživačkog projekta. Nakon formalnog umirovljenja uspješno je još dvije godine sudjelovao na projektu kao konzultant.

## || Ključne riječi

Poboljšanje sintetskih kemijskih postupaka u proizvodnji, Friedel-Craftsova reakcija, novi antibakterijski azalidi

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

### B) Drugi dio, od 1986. do 2006. godine

### Boravak i djelovanje u višenamjenskoj sintetskoj proizvodnji te konačni povratak u Istraživački institut

#### Uvod

Po povratku iz Švicarske kratko sam radio na dodatnom definiranju postupka za pripremu **sulfonilklorida** uz primjenu širokog niza kemijskih reakcija odnosno procesa. 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 je Batinić dao načiniti posebnu pužnicu za doziranje fosforova pentoksida, jer se u proizvodnji<sup>1</sup> postupak provodio kontinuirano uvođenjem klorsulfonske kiseline i rastaljenog acetanilida.

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

Preliminarni dogovor i namjera 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, jer se u sintezi proizvodio velik broj proizvoda uz primjenu širokog niza kemijskih reakcija odnosno procesa.

U mnogim je primjerima bilo vidljivo kako se primjenom nekih jednostavnih poboljšanja u kemijskoj sintetskoj proizvodnji mogu postići veliki učinci.

**Pogon Sinteza** (prije Sinteza I) višenamjenski je kemijski sintetski pogon u kojem se proizvodio veći dio organskih spojeva bilo aktivnih farmaceutskih sirovina bilo intermedijara. Prema potrebnoj količini neki su se proizvodili tijekom cijele godine a neki samo po mjesec-dva. Tu je bilo mnogo zahtjeva i mogućnosti za poboljšanja, bilo iskorištenja i kvalitete proizvoda ili pak samo za zaštitu okoliša u predobradi otpadnih tvari.

Stručnjaci iz Sinteze su, zbog poznavanja proizvodnje većeg broja proizvoda, fleksibilnih aparatura te prisustva više iskusnih kemijskih radnika i tehničara, bili spremni brzo provesti pokusnu proizvodnju i lako provjeriti svako poboljšanje u kemijskim postupcima. Tome je pridonijela i efikasnost u istoj zgradi smještenog analitičkog laboratorija, koji je vodila kolegica Jelena Fabijanić.

## Razdoblje 1986. – 1989. godine

### Prvi i uspješni radni zadatak ili izazov

Zakruženi cilj ili vrhunac rada organsko sintetskog kemičara je završna razrada postupka i proizvodnja prema dobru proizvodnjačkoj praksi. I kad zadovoljava sve kriterije, praktički se i stariji optimirani postupak može još poboljšati.

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

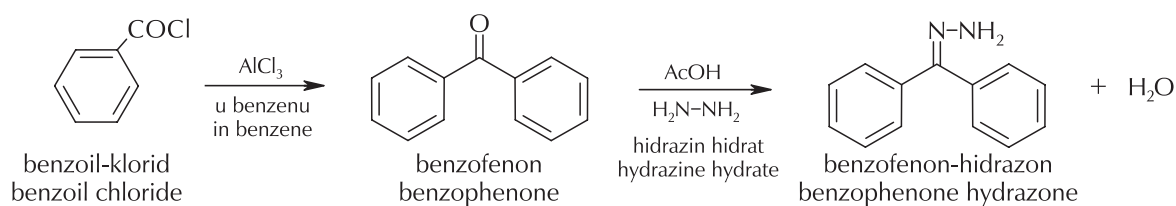
Tada je u razvojnom laboratoriju Sinteze bila aktualna razrada postupka za pripremu **benzofenon-hidrazona**, za koji je bila zainteresirana britanska tvrtka Glaxo. Oni su taj spoj upotrebljavali za zaštitu karboksilne skupine kod proizvodnje polusintetskih beta-laktamskih antibiotika. S obzirom na neka ranija iskustva na sličnim kondenzacijama vrlo sam brzo sugerirao ideje i saznanja kolegi Luki Lopini, koji je u laboratoriju optimirao postupak. Umjesto sumporne kiseline odnosno butansulfonata, koji je rezultirao povećanom količinom neželjenog azina, kao katalizator uvedena je octena kiselina. Utjecaj octene kiseline na sličnu kondenzaciju upoznao sam kod pripreve nitropropena međuprodukta<sup>2</sup> u sintezi L- $\alpha$ -metildope. Nakon nekoliko pokusa u laboratoriju poboljšani je postupak odmah provjeren u proizvodnji. Postupak, koji je inicijalno bio razrađen u suradnji s bivšim direktorom Sinteze Josipom Kalmarom, proveden je uz zagrijavanje i destilaciju s azeotropnim odjeljivanjem vode. I bez potpunog odvajanja vode reakcija kondenzacije vrlo je brzo završena. Hlađenjem reakcijske smjese dobiven je gotovo kvantitativno kvalitetan bezbojni kristalni proizvod. Butanolni su matični lugovi nakon odvajanja vodenog sloja vraćani u reakciju do deset

puta, a i tada je kvaliteta proizvoda zadovoljavala kupca. Kasnije je razrađivan i postupak za pripremu polaznog **benzofenona**, koji je također preveden u jednako kvalitetan benzofenon-hidrazon.

Drugi jednostavan primjer efikasnog poboljšanja bila je proizvodnja **5-acetilsalicilamida** (za Glaxo) Friedel-Craftstovom reakcijom u dikloretanu.

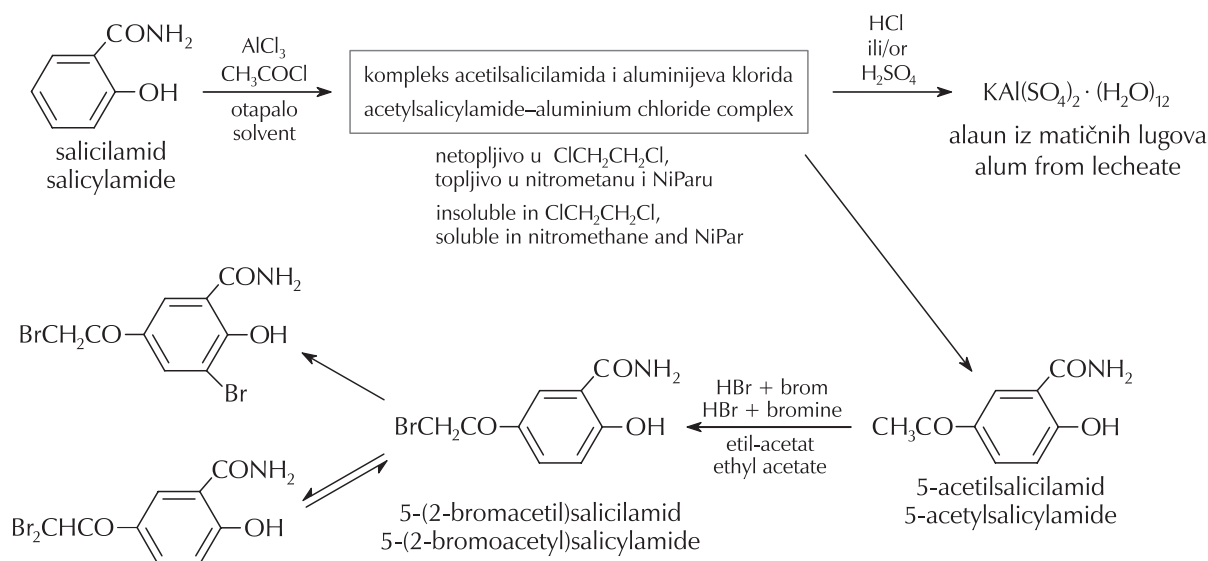
Postupak aciliranja poboljšani je analizom uvjeta i kinetike reakcije, razgovorom s nekadašnjim voditeljem proizvodnje Željkom Brebrićem, te je zatim provjerom u laboratoriju optimiran. Osnova poboljšanja bila je da se postupno, nakon dokapavanja acetil-klorida, podiže temperatura od 20 do 50 °C, pa su se time smanjile potrebne količine acetil-klorida s 2 mola na 1,3 mola, a aluminijeva klorida s 2,6 na 2,2 mola. Sve je to ubrzo uvedeno u proizvodnju uz stalno prisustvo i angažiranje iskusnog Ivana Hercega i tek nedavno zaposlenog Siniše Ricijaša.

Kako je kod tog procesa bilo mnogo kisele otpadne vode sa znatnom količinom aluminija i sulfata te je obrada neutralizacijom bila tehnički otežana, našli smo u suradnji s



Slika 1 – Reakcijska shema pripreme benzofenona i benzofenon-hidrazona

Fig. 1 – Reaction scheme for preparation of benzophenone and benzophenone-hydrazone



Slika 2 – Reakcijska shema pripreme 5-acetilsalicilamida i 5-bromoacetil-derivata

Fig. 2 – Reaction scheme for preparation of 5-acetylsalicylamide and 5-bromoacetyl derivative

kolegama iz odjela za ekološko inženjerstvo postupak<sup>3</sup> koji je jednostavno iz vode vadio aluminij i sulfate. To je bilo gotovo kvantitativno taloženje alauna, vrijednog građevinskog aditiva. Za tu smo inovaciju 1992. u Bruxellesu dobili zlatnu medalju.

S današnjeg stajališta i iskustva to je bilo sasvim nepotrebno, jer je po unaprijeđenom postupku zagrijavanjem reakcijska smjesa bila mješiva i mogla se umjesto sa sumpornom kiselinom razlagati samo s vodom odnosno razrijeđenom solnom kiselinom. To dalje nije moglo biti ni isprobano, jer je proizvodnja 5-ASA, zbog rastuće potrebe za azitromicinom, prebačena u drugi Plivin kemijski pogon u Savskom Marofu.

U to je doba, vidjevši da mi proizvodimo polazni 5-acetilsalicilamid (5-ASA), američka tvrtka (Schering-Plough) zatražila da za njih proizvodimo **5-(bromoacetil)salicilamid**. Prihvatili smo ponudu jer smo u pogonu imali proizvodnju koja je uključivala bromiranje s tekućim bromom (*m*-ksilil-bromid i fenilglikolna kiselina). Od njih smo dobili osnovni postupak koji smo uspješno doradili na njihovo zadovoljstvo. S malim promjenama kombinacije otapala te promjenom načina neutralizacije hidrobromida (kompleksa) omogućena je njihova regeneracija u samom pogonu i ponovna uporaba. Radi odvajanja azeotropa etil-acetat/voda složili smo destilacijsku kolonu uz povrat destilata, ne na osnovi računanja broja teorijskih tavana, nego prema raspoloživom prostoru iznad otvora reaktora. To je spretno riješio Stanko Loborec, predstavnik službe održavanja zadužen za Sintezu. Uspješno je prilagođena izolacija da se dobije otpadni natrijev bromid, za koji je dogovarano da se vraća proizvođaču broma. Kupca je zadovoljavala i kvaliteta dobivenog produkta, ali je radi zahtjeva za maksimalno prisustvo nusprodukta s bromom u prstenu trebalo u smjesu prethodno dodati određenu količinu bromovodika, a zatim započeti lagano dodavanje otopine broma. Kako u laboratoriju uz sintezu još nije bilo aparata, uzorak je analiziran u laboratoriju Osiguranja kvalitete. Poslije smo nabavili i za naš analitički laboratorij HPLC-aparat na kojem smo zaposlili iskusnog analitičara iz Chromosa Boru Starčevića. Tada smo mogli dalje optimirati postupak, te isprobati još neke metode. Npr. elektrokemijskim bromiranjem u otopini otpadnog natrijeva bromida, koju je provodio Drago Matišić, dobili smo željeni produkt, ali uz preveliku količinu broma u prstenu.

Proizvedene količine su stalno rasle do nekoliko desetaka tona, pa je započeto planiranje nove proizvodne linije u Savskom Marofu. Uz stalni nadzor procesa gore spomenutih Hercega i Ricijaša velik stručni doprinos bio je i onaj Željka Brebrića, s kojim sam obišao neka postrojenja za bromiranje (npr. Avondale, Irska, i Bosnalijek, Sarajevo), da bi se upoznali s manipulacijom s većim količinama broma. Mi smo tada upotrebljavali boce s 3,5 kg broma, pa su naši stručni kemijski radnici, odnosno tehničari s maskama i gumenim odijelima trebali u 15 minuta u reaktor za pripremu otopine broma ubaciti oko 60 boca, a zatim ih odmah neutralizirati, odnosno oprati s otopinom bisulfita. Radi buduće smo nabavke kontaktirali i najvećeg svjetskog proizvođača broma iz Izraela. Nažalost, zbog nekih nuspojava obećavajući konačni proizvod američke tvrtke (Schering-Plough) Dilevalol povučen je s tržišta, ali nekoliko godina kasnije, nakon jednog znanstvenog skupa, kad sam

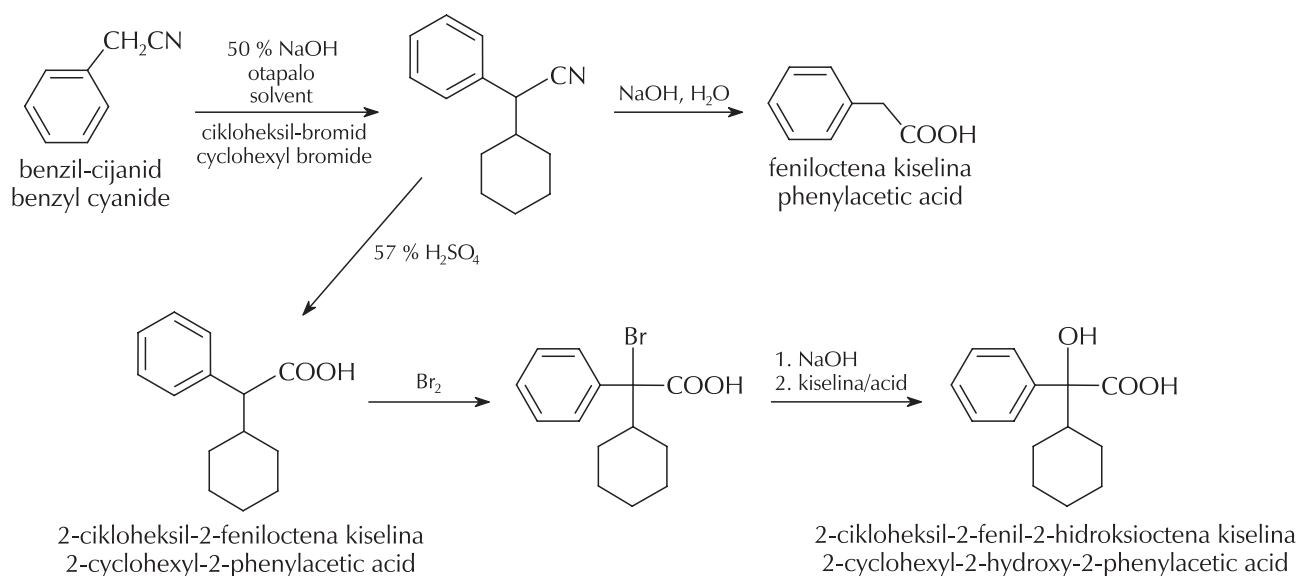
s našim predstavnikom u SAD-u Dubravkom Makom obilazio neke tvrtke, s uvažavanjem sam bio primljen od njihova direktora za kemijski razvoj (Derek Walker). Prikazali su nam neke potencijalne intermedijare za njihove nove proizvode, koje bi oni, radi sigurnosti opskrbe ili boljih rješenja, prepustili i drugima (tzv. *custom synthesis*). Prilikom boravka u SAD-u posjetili smo također i tvrtku Pfizer, Grotton, Connecticut, gdje nas je voditelj njihova polutehničkog odjela Kevin Nepveux upoznao s pogonom i opremom te najnovijim pilotnim postrojenjem vezanim uz računalom vođenim fleksibilnim kemijskim sintetskim pogonom.

Dubravka Maka sam upoznao već ranije, dok je još bio u Izvozu, kad smo zajednički riješili reklamaciju iz Japana za acetazolamid. Ugrađivši našu aktivnu supstanciju u tablete, dobili su neke s repičem, kao punoglavci, što je bila posljedica samljevenog polipropilenskog užeta, koje smo upotrebljavali za zavezivanje vreća. On je uspješno pronašao administrativni postupak kako da izbjegne carinski prekršaj, a ja kemijski postupak kako da vratim čisti acetazolamid iz samljevenih tableta, koje su sadržavale još i razna punila. Isto je tako, dok je još bio u Zagrebu, prisustvovao prvim razgovorima o mogućoj proizvodnji i cijeni 5-BrASA.

Zanimljiv je primjer poboljšanja postupka u jednoj fazi priprave **cikloheksilfeniloctene kiseline**, međuprodukta za sintezu Trasentina i Helkamona, proizvoda koji su spadali među najstarije sintetske proizvode u Plivi. Sinteza je započinjala alkiliranjem benzil-cijanida s cikloheksilbromidom uz 50 %-tni natrijev hidroksid (reakcija s međufaznim prijenosom, *phase transfer*). Reakcijska smjesa razrijeđena je vodom i dodan toluen za ekstrakciju. Nakon uparavanja toluenskog sloja ostatak je podvrgnut destilaciji pri sniženom tlaku od 1 do 3 mmHg i temperaturi 150–160 °C da se ukloni oko 8 % neizreagiranog benzil-cijanida. Ostatak u reaktoru je pri tom znatno potamnio, što je nakon hidrolize nitrila s 57 %-tnom sumpornom kiselinom dalo niže iskorištenje i kvalitetu kiseline. Nakon jednog požara u proizvodnji oštećena je uljna vakuumska pumpa i takav se postupak nije mogao provesti.

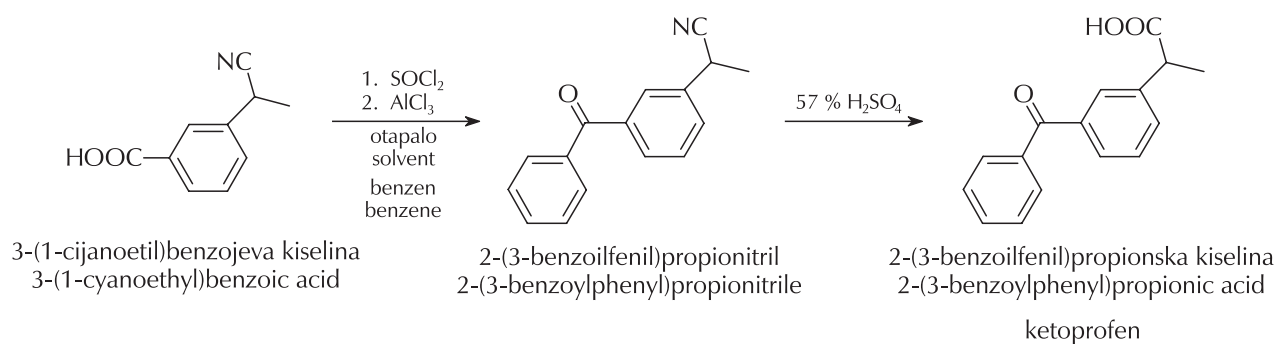
Problem je riješen zbog poznavanja mehanizma reakcije, pri čemu se nitrilna skupina na benzil-cijanidu lako hidrolizira s bazom (natrijev hidroksid), dok je produkt sterički smetani nitril bio pritom nepromijenjen. Tako je reakcijska smjesa nakon alkiliranja, dodatka vode te toluena zagrijana da se polazni nitril hidrolizira u feniloctenu kiselinu, koja kao natrijeva sol prelazi u vodeni sloj. Znatno čišći i svjetliji toluenski je sloj uparen te odmah hidroliziran s 57 %-tnom sumpornom kiselinom.

U jednom smo drugom primjeru hidrolize sličnog nitrila 2-(3-benzoilfenil)propionitrila (ketonitrila) s 57 %-tnom sumpornom kiselinom vrlo teško postigli zadovoljavajuću boju. Ketonitril smo dobivali od stranog partnera, koji je zatim dalje plasirao kiselinu kao gotovu aktivnu supstanciju 2-(3-benzoilfenil)propionsku kiselinu (ketoprofen). Iz druge kemijske tvrtke kupovali su ketonitril, koji se proizvodio Friedel-Craftsovom metodom u benzenu. Benzen je radi smanjivanja volumena za transport gotovo sasvim uparen, a zaostali uljasti ketonitril se skrutnuo, pa je bačve trebalo zagrijavati barem 24 sata na temperaturi iznad 90 °C, pri čemu je još više potamnio. Kiselina je odvojena od većine nečistoća otapanjem u ksilenu i prevođenjem u amonijevu



Slika 3 – Reakcijska shema pripreve 2-cikloheksil-2-feniloctene kiseline i 2-cikloheksil-2-fenil-2-hidroksioctene kiseline

Fig. 3 – Reaction scheme for synthesis of 2-cyclohexyl-2-phenylacetic acid and 2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid



Slika 4 – Reakcijska shema pripreve 2-(3-benzoilfenil)propionitrila i ketoprofena

Fig. 4 – Reaction scheme for preparation of 2-(3-benzoylphenyl)propionitrile and ketoprofen

sol koja je kao vodena otopina odvojena i zakiseljavanjem uz čisto otapalo iz kojeg je kristalizirana. Ni ponovnom kristalizacijom boja često nije zadovoljavala.

Problem ketoprofena rješavali smo nekoliko godina kasnije, nakon mog povratka u Institut. Tada je Miljenko Dumić, koji je došao iz pogona Vitamina B<sub>6</sub>, razradio postupak pripreve ketonitrila, po kojemu je sumporna kiselina dodavana pri kraju destilacije benzene. S bojom više nije bilo problema, nego samo s nekim osobama iz osiguranja kvalitete, koje su školovane pretežno za osiguranje gotovih lijekova, pa nisu dovoljno razumjele kemijske sintetske postupke. Svi stariji kemičari, osobito oni iz proizvodnje, i tada su se rado sjećali Zlate Stanković, koja je kao zadnji potpisnik za odobrenje izvoza robe bila dosljedna i stroga, ali koja je razumjela i kemijsku proizvodnju, jer je s njom u Plivi i rasla. Ako bi zbog nekih nejasnoća u zahtjevima za kvalitetu bilo argumentiranih primjedbi, nije se libila pisati i državnim agencijama kao što je FDA.

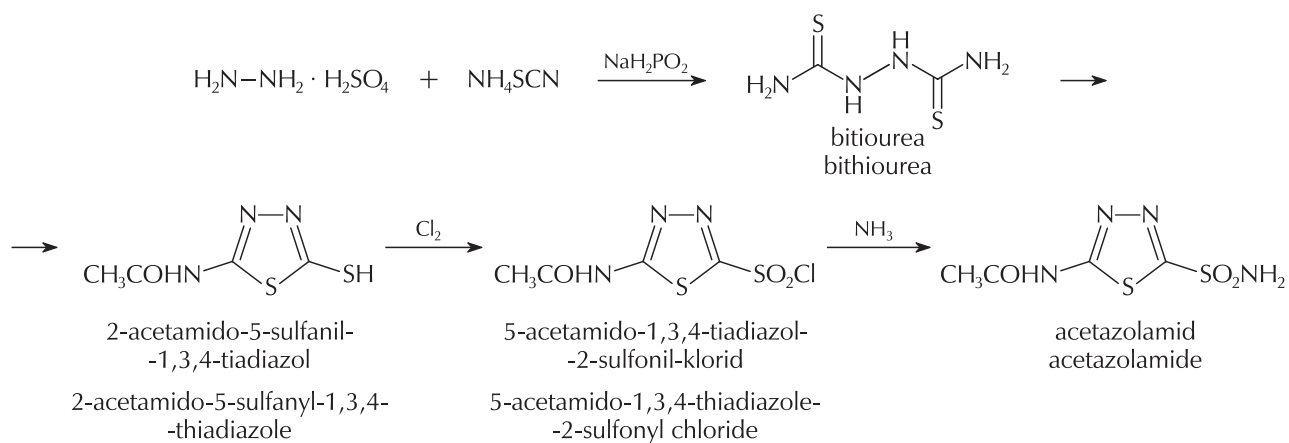
U tom poslu započeo sam surađivati s tek diplomiranim kolegom Alojzom Dumbovićem, ali je on vrlo brzo preba-

čen na pokusnu proizvodnju obećavajućeg novog<sup>4</sup> Plivina proizvoda **azitromicina**, koji je pod imenom **Sumamed** odobren za tržište ondašnje države 1988. godine.

I kod jednog od najstarijih proizvoda,<sup>5</sup> **acetazolamida**, načinjena su jednostavna poboljšanja. U to se vrijeme trebalo bolje određivati i definirati prateće supstancije odnosno onečišćenja. Radi toga trebalo je uz razvoj boljih analitičkih metoda bolje upoznati proces.

U suradnji s kolegom Krešom Mihelićem i kolegicom Dorotheom Kirhmajer iz Pogona sulfonamida priredili smo jedan izvorni dokument o određivanju onečišćenja.

U prvoj fazi proizvodnje acetazolamida je kod pripreve tzv. bitiouree hidrazin hidrat reagirao s amonijevim tiocijanatom, pri čemu je nepotrebno na početku dodavan natrijev hidroksid, a kasnije u suvišku sumporna kiselina. Posebno je zanimljiv bio problem kod pripreve acetilamidotiadiazolsulfonil-klorida (III. faza) kloriranjem merkaptotiadiazola s klorom u suspenziji s razrijeđenom solnom kiselinom. Vlažni nestabilni sulfonil-klorid je odmah a reakciji s vodenim amonijakom preveden u konačni sulfonamid.



Slika 5 – Prikaz sinteze 5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida, acetazolamida  
 Fig. 5 – Synthesis of 5-acetamido-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, acetazolamide

Primijećeno je da nakon desetak šarži često neka u iskorištenju i kvaliteti drastično podbaci. Uz određivanje glavnih onečišćenja, studiranjem mehanizma i promatranjem reakcije u laboratoriju, uočeno je da heterogena reakcija, koja ide preko disulfida (–S–S–) i –S–Cl do –SO<sub>2</sub>Cl, u jednom trenutku postane gotovo otopina te se zatim opet počne izlučivati talog. Izolirano je još jedno u literaturi nepisano onečišćenje, kojem je struktura određena rendgenskom strukturnom analizom.<sup>5</sup>

U proizvodnji se ponekad događalo da se za vrijeme kloriranja potroši klor iz bombe (10 t), pa se morala priključivati nova. Za to se vrijeme produkt brzo počeo izlučivati preko neizreagiranih intermedijara, koji blokira daljnju reakciju. To je riješeno pažljivijim praćenjem potrošnje klora iz bombi, pa je radije ostavljeno malo nepotrošenog, nego da se nestanak dogodi tijekom kloriranja. Posao je dalje nastavio kolega Miroslav Koričić, koji je na moje mjesto došao nakon povratka u Istraživački institut. On je fazu kloriranja još više unaprijedio upotrebljavajući minimum solne kiseline za suspendiranje tiolnog derivata, te je dobio kvalitetniji konačni acetazolamid uz više iskorištenje.

## Razdoblje 1990. – 1995. godine

### Povratak u Istraživački institut

Kad sam 1990. godine na poziv novog direktora Mihajla Ceraj-Cerića došao natrag u Istraživački institut, bavio sam se pretežno organizacijom i planiranjem. Tada sam prošao i nekoliko menadžerskih seminara, od vođenja projekata do knjigovodstva. Predsjednik uprave odnosno generalni direktor bio je tada Zdravko Tomičić, kemičar, koji je iskustvo stekao u Osiguranju kvalitete, a bio je prethodno i član Centralnog komiteta SKH. Postupno su na rukovodeće funkcije došle osobe moje ili nešto mlađe generacije, koje sam ranije iz poslovnih ili društvenih susreta poznao. Prema novoj je organizaciji direktor Istraživanja i razvoja bio Darko Marinac. Tada je Branko Mikša postao direktor ukupne Prodaje, a prodaje Prehrane i dijetetike Željko Čo-

vić, prethodno voditelj proizvodnje kvasca u Savskom Marofu. Željko Čović je spretno, zahvaljujući i poznanstvima, sudjelovao u izgradnji tvornice dječje hrane u Glini. Nakon demokratskih promjena 1991. godine na poziv svoga prijatelja Mladena Vedriša postao je sekretar za privredu Grada Zagreba, a što ga je 1993. godine dovelo na čelo Plive.

U novo postavljenoj organizaciji Istraživačkog instituta vodio sam odjel tj. **Poslove za kemijsku sintezu i tehnologiju**. Prema osnovnoj djelatnosti:

- **Laboratorij za kemijsku sintezu** vodio je Nedjeljko Kujundžić
- **Laboratorij za kemijske transformacije** (prirodnih spojeva) vodio je Božidar Šušković
- **Fizikalnu kemiju** vodio je Zlatko Weitner
- **Kemijsko inženjerstvo i tehnologiju** vodio je Ljubomir Mirić, a
- **Ekološko inženjerstvo** vodio je Lujo Dvoraček.

Kad je Ljubomir Mirić otišao u mirovinu, zadržao sam ga ugovorom da kao iskusni dugogodišnji Plivaš skupi sve u Plivi razrađene postupke za pripremu kemijskih proizvoda. Na njegovo je mjesto došao Rajko Malojčić, koji je doktorirao na Institutu "Ruđer Bošković" (IRB), a kasnije bio u Chromosu direktor Istraživanja.

Glavna je djelatnost prvog laboratorija bila razrada kemijskih postupaka za sintezu poznatih spojeva, npr. generika, dok je drugi bio orijentiran na sintezu novih bioloških spojeva. Laboratorij za fizikalnu kemiju razvijao je elektrokemijske sintetske i analitičke metode, bio je usmjeren na metode za određivanje strukture i eventualno praćenje reakcija (IR, UV), a uskoro je nabavljen jednostavniji NMR (60 MHz). Laboratorij za kemijsko inženjerstvo i tehnologiju trebao je provjeravati sinteze u povećanom mjerilu i razvijati neke osnovne operacije, npr. destilaciju, sušenje, miješanje te reakcijsko inženjerstvo. Laboratorij za ekološko inženjerstvo trebao je rješavati otpadne tvari iz Plive i naših novih postupaka. Jedan od glavnih uvjeta i zadataka bio je izgradnja novog bolje koncipiranog kemijskotehno-

loškog odjela, gdje bi se mogle proizvoditi početne količine aktivne supstancije za generičke proizvode.

Kao prijelazno rješenje uspjeli smo adaptacijom odjela za visoke pritiske u Savskom Marofu (uglavnom hidriranje) načiniti malu polutehničku jedinicu koja bi mogla zadovoljiti GMP. Kasnije je u tu svrhu adaptirana zgrada bivšega pogona Hormoni.

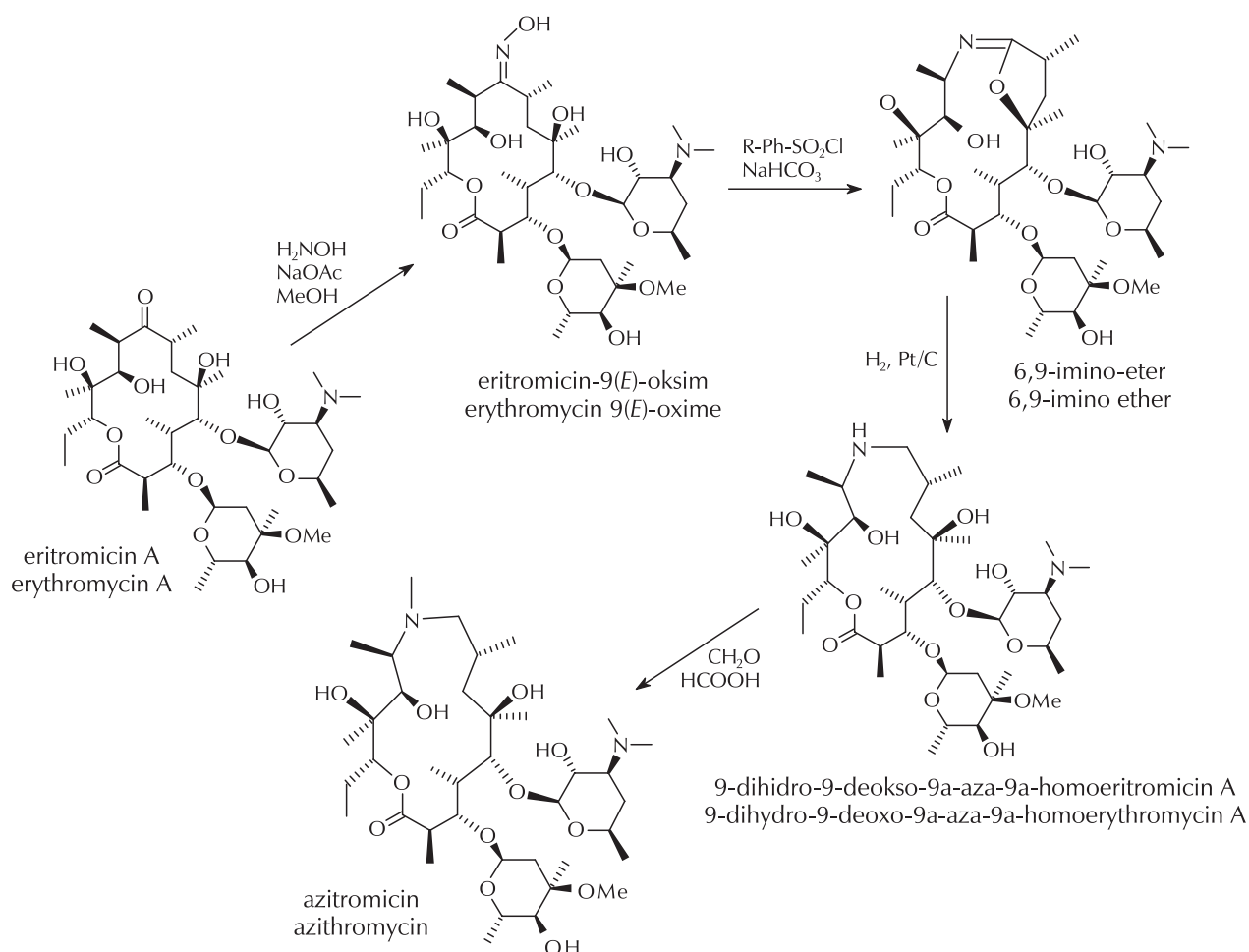
Osim prostora i opreme uvidjeli smo i manjak mladih kemijskih sintetičara, jer više od 20 godina nije bilo novog zapošljavanja. Mi smo veoma dugo bili među najmlađima, pa se govorilo dr. Đokić, dr. Glunčić i dr. Gašpert, te Nidžo, Kruno i Štef.

U okviru bazičnih istraživanja imali smo projekte i zadatke kao mrežnu organizaciju. Od sinteze novih spojeva težište je bilo na dva antibakterijska projekta: makrolidni antibiotici te beta-laktamski antibiotici, a bila su i dva manja, derivati askorbinske kiseline (npr. aminoaskorbinska kiselina) i peptidoglikan-monomer.

Najznačajnije i za Plivu glavno usmjerenje bilo je područje sinteze spojeva za generičke proizvode. Tako smo prva osobna računala (Apple) počeli upotrebljavati ne samo za

pisanje, nego smo počeli stvarati bazu podataka za nove atraktivne lijekove kojima će uskoro isteći patent. Počeli smo stvarati i bazu podataka za različite laboratorijske izvještaje, propise i elaborate. Sakupljajući podatke i znanja od svih naših proizvodnji, došao sam do saznanja o velikom broju raznih kemijskih procesa. Taj je popis bio i osnovna brošura, koju sam s kolegicom iz Marketinga Vlastom Vidmar složio za reklamiranje Plivinih znanja i opreme. Tu smo također prikazali i najnovije nabavljen, računalom vođen laboratorijski reaktor i kalorimetar, gdje smo mogli provjeravati ključne faze u razvoju procesa. Trudio sam se i za dodatno obrazovanje sintetskih kemičara i tehnologa te organizirao tečaj *Uvećanje (scale up) u sintetskoj kemiji*, koji je u Plivi održao Trevor Leard, predsjednik tvrtke Scientific Update iz Velike Britanije, kojeg sam kao organizatora sretao na međunarodnim konferencijama *Chiral* (Manchester, Boston).

Uglavnom, poslovi Kemijska sinteza i tehnologija dosta su dobro funkcionirali. Moja je prezentacija pred upravom o strateškoj analizi rezultata i planovima razvoja bila, kao jedna od rijetkih, pozitivno ocijenjena. Međutim, ja nisam bio potpuno zadovoljan jer zbog raznih organizacijskih problema i loše delegiranih zadataka nisam bio dovoljno prisutan na sastancima pojedinih projekata da bih mogao i



Slika 6 – Prikaz sinteze azitromicina  
Fig. 6 – Synthesis of azithromycin



stručno doprinijeti. Iako sam imao naziv direktora poslova s preko 100 zaposlenih i od toga 55 s visokom naobrazbom, nisam bio ovlašten ni za kakve financijske odluke, pa sam jednom, kad smo raspravljali o novim nazivima radnih mjesta, predložio da budem “poslovođa”.

Radi toga sam bio zadovoljan kad sam dolaskom novog direktora Radana Spaventija i novom organizacijom “degradiran” u voditelja, odnosno koordinatora *Projekta Makrolidi*, koji je zbog velikog uspjeha azitromicina dobio na značenju. Tada sam mogao opet biti bliže kemiji, a proširili su se kontakti s raznim drugim strukama i istraživačkim grupama. Tada sam češće odlazio i na lokaciju u Vukovarsku ulicu, gdje je bila Uprava i još neke važnije funkcije.

Iako nisam bio uključen u pokusnu proizvodnju **azitromicina**, već sam ranije u jednom razgovoru o problemima pokusne proizvodnje pomogao da se rješava problem hidriranja imino-etera, čija je prva šarža drastično podbacila. Sugerirao sam da se smjesa prilikom pripreme za reakciju hladi, a zatim doda katalizator i hidrira.

Nakon povratka u Istraživački institut, započeo sam s obzirom na moje iskustvo na katalitičkom hidrogeniranju, samoinicijativno, uz pomoć tehničarke Mirjane Kišak, istraživati i optimirati postupak hidrogeniranja imino-etera kod znatno nižih pritisaka u metanolu, te vraćanja katalizatora uz dodatak manje količine svježeg. Na taj je način potrošnja skupog katalizatora znatno smanjena. U isto je vrijeme metanol od uparavanja vraćan u hidriranje bez posebne dodatne destilacije radi smanjivanja prisutne vode, jer je ustanovljeno da ni 10 % vode ne smeta. Ti rezultati međutim nikad nisu prihvaćeni zbog prestrogog pristupa dobroj proizvođačkoj praksi te projektiranju novog pogona prema definiranom postupku. Takav su postupak kao patent kasnije prijavili španjolski autori. Kako je imino-eter u metanolu manje stabilan, a u proizvodnji ukupni proces radi mnogo većih volumena znatno dulje traje, nije se na tom inzistiralo. Daljnje provjere novih katalizatora provodio je mlađi kolega iz Razvoja kemije, Željko Topalović, kome sam prenio svoje rezultate i dao osnovne upute. On je nastavio raditi s kolegama iz svojeg odjela. Neovisno o tome, povremeno sam o kemiji razgovarao s mlađom kolegicom iz proizvodnje azitromicina Kornelijom Višticom (danas nažalost pokojnom).

Kako je zbog brzog porasta primjene azitromicina proizvodnja postala vrlo intenzivna, ubrzan je i rad na projektiranju novog proizvodnog pogona. Zbog dodatnih provjera masu parametara te potencijalnih sirovina iz našeg su tehnološkog odjela i dalje radili kemičari koji su razvijali tehnološki postupak: Kolja Ivanišević, Dalmiro Grgurić i Berislav Prester, pod vodstvom Miljenka Ćorića. Radi regeneracije otapala i rješavanja otpadnih voda bili su uključeni Darko Gosak, Milan Vampola i Lujo Dvoraček. Najveći su problem bile otpadne vode iz prve faze, tj. pripreme eritromicin-oksima hidroklorida s hidroksilaminom u metanolu. To je kasnije riješeno oksidacijom vodenog ostatka s vodikovim peroksidom. Povodom završetka izgradnje novog proizvodnog pogona azitromicina dobio sam 1998. godine i Nagradu Plive.

Nakon toliko se godina pitam, jesam li ovdje pogriješio i tražio da moji suradnici razviju postupak uz upotrebu ma-

njeg suviška hidroksilamina hidroklorida. Naime, od tvrtke Abbott, od koje smo kupovali eritromicin, dobili smo uzorke lijepih kristala eritromicin-oksima, međuprodukta i za njihov klaritromicin. Identičnim smo postupkom također uspješno pripravili azitromicin. Ustanovili smo da je ostato otapalo izopropanol, pa pretpostavljam da je oksim baza pripravljena u izopropanolu uz natrijev acetat, pa je trebao manji višak hidroksilamina hidroklorida.

Kasnije, kada sam uz novu organizaciju prešao na bazično istraživanje novih makrolidnih antibiotika (*discovery*), osim ostalog razradio sam postupak za pripravu osnovnog intermedijara 2'-acetilazitromicina, reakcijom s acetanhidridom u izopropanolu. Dobili smo proizvod s tragovima diacetilazitromicina, dok je prema izvornom postupku iz literature u diklormetanu dobivena znatna količina di- i triacetilazitromicina. Zbog toga pretpostavljam da bi izopropanol bio i bolje otapalo za hidriranje iminoetera iako se u njemu vodik slabije otapa nego u metanolu.

Još je jedna nepoznanica koju sam propustio provjeriti, a to je priprava imino-etera s metansulfonil-kloridom u acetonu ili čak u izopropanolu. Na to me je podsjetila jedna epizoda, kad sam već bio u Institutu, a nazvao me je kolega Ivan Herceg iz Sinteze i rekao da nekoliko zadnjih šarži imino-etera imaju probleme i podbačaje kod hidriranja. Telefonskim smo razgovorom pokušali dokučiti što se događa. Ustanovili smo da su zbog velike potražnje azitromicina povećali veličine šarži i skratili vrijeme miješanja nakon dodatka acetilaminobenzensulfonil-klorida i vode. Prema tome se sav višak sulfonil-klorida nije stigao hidrolizirati, a i pranje na centrifugi je zbog količina bilo lošije.

I danas se pitam je li metansulfonil-klorid pogodniji reagens za pripravu imino-etera, jer se kao tekućina lakše dozira te se zbog bolje topljivosti metansulfonske kiseline imino-eter bolje ispere. Kako već dosta godina nisam s njima u kontaktu, vjerujem da su kolege iz proizvodnje već mnogo toga isprobali i došli do novih saznanja.

## Posebno međurazdoblje 1991. – 1994. godine

Početak agresije na Hrvatsku 1991. godine priključio sam se Nedjeljku Kujundžiću i uključio u suradnji s Ministarstvom obrane na razradu postupaka za pripravu specijalnih kemikalija (oktogen, pentrit i drugi), te njihove provjere u polutehničkom a za neke i u proizvodnom mjerilu. U jesen 1991. godine, dok su topovske cijevi tenkova JNA iz Selske ceste bile uperene prema Plivi, zaustavljena je gotovo sva kemijska proizvodnja, osim azitromicina, Nedjeljko Kujundžić i ja smo u laboratoriju popodnevim razrađivali postupak za pripravu najjačeg brizantnog eksploziva oktogena, a usput proizvodili u laboratoriju neke inicijalne eksplozive. Sve pripreme, ubrzana adaptacija postrojenja i početna proizvodnja odigravale su se u strogoj tajnosti s provjerenim ljudima. Pri tome smo najuže surađivali s Mladenom Plešom iz Ministarstva obrane i Željkom Brebrićem, koji je bio veza i koordinatorka s Ministarstvom. Nešto kasnije pridružio nam se i iskusni tehnolog Miro Babić, koji je tada radio u pogonu Ciba-Geigy-Pliva, a nekada i u Vitezu. Od inicijalnih eksploziva olovov azid smo zbog osjetljivosti

proizvodili samo u laboratorijskom mjerilu, najzahtjevniji postupak za oktogen u adaptiranom polutehničkom postrojenju, dok smo pentrit odnosno nitropentnu nakon provjere u polutehnici proveli kao probnu proizvodnju u nekoliko slobodnih subota i nedjelja u pogonskom nitratoru od 4000 litara. Sve smo proizvodne propise prepustili Ministarstvu obrane Republike Hrvatske, a proizvedene količine tvrtkama koje je ovlastilo Ministarstvo. To je međutim priča za sebe, a za tu aktivnost smo dobili od predsjednika države odlikovanje Red hrvatskog pletera.

Mnogi iz naše radne okoline upoznati su s našom djelatnošću iz tog doba tek nakon internog predavanja u dvorani novog Istraživačkog instituta u travnju 2004. godine, kada sam dokumentirano, s nekim video-snimkama i anegdota, prikazao naše aktivnosti. Na kraju sam prikazao neke nove eksplozive te snimke mirnodopske primjene eksploziva, koje sam dobio od svog velikog prijatelja Ernesta Majora, nekadašnjeg profesionalnog nogometaša i od 1990. godine vlasnika tvrtke koja se bavi trgovinom, skladištenjem i prometom streljiva, oružja, eksploziva, pirotehničkim proizvodima i specijalnim miniranjima, posebno miniranjima i rušenjima metalnih konstrukcija. S njegovom starijom braćom Ferdinandom i Miroslavom sam davno igrao rukomet, a kasnije sa svima zajedno rekreativno nogomet, uključujući i najmlađeg brata Stjepana, koji je nažalost kao hrvatski časnik poginuo u domovinskom ratu 1992. godine. S Ernestom sam i dalje, dok me još prije par godina bolest nije usporila, igrao nogomet na Trešnjevci u kulturnoj grupi Rudija Careka.

Povodom 100-godišnjice rođenja Vladimira Preloga, 2006. godine održao sam već kao umirovljenik predavanje na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, a pregledni članak pod naslovom *Nitro-spojevi kao lijekovi, međuprodukti i eksplozivi*, izašao je u *Kemiji u industriji* 2007. godine.<sup>6</sup> Tu sam pokušao prikazati kako se znanja o kemijskim procesima stečena u Plivi i kod Vladimira Preloga mogu uspješno primijeniti i u druge namjene. Ta smo iskustva željeli prenijeti i nekim potencijalnim ulagačima u specijalnu proizvodnju, do kojih smo došli preko ministarstva. Iako bi nam eventualni dodatni honorar dobro došao, nismo neke ponude prihvatili, jer su potencijalni objekti po veličini odgovarali, ali su bili preblizu stambenim objektima.

## Razdoblje 1996. – 2003. godine

### Prijelaz na bazična istraživanja – Discovery

Započeto je planiranje izgradnje nove zgrade Istraživačkog instituta i nabavljanja nova oprema. Pri tom su sve više utjecaja dobivali novopridošli stručnjaci medicinske struke, dok su kemičari postupno bivali marginalizirani. To se vidjelo i 2002. godine prilikom svečanog otvaranja nove zgrade Istraživačkog instituta, pri čemu je sudjelovao i tadašnji predsjednik Republike Hrvatske. Poziv su dobile samo autorice patenta za azitromicin, a kasnije su skupljali ljude po hodniku da popune dvoranu. Bila nam je određena satisfakcija kad su neki od uglednih gostiju (među ostalima član uprave Krke i bivši direktor istraživanja Miha Japelj i direktor kemijskog razvoja Rok Zupet) tada iz atrija

s domjenka ušli u zgradu te potražili Nedjeljka Kujundžića i mene.

Još sam 1997. godine bio postavljen za koordinatorka programa *Novi makrolidni antibiotici*. Trebao sam se brzo bolje upoznati s područjem i skupiti i najnovije rezultate od kolegica koje su na projektu radile (koautorice azitromicina) Gabrijela Kobrehel i Gorjana Lazarevski, te kasnije uključene u kemijske transformacije 16-eročlanih makrolida, Amalija Naranda i Nevenka Lopotar.

Kako su neke kemičarke iz projekta bile pred mirovinom, trebao sam grupu, osim s mladim pripravnicima, pojačati i iskusnijima kemijskim sintetičarima, po mogućnosti s doktoratom. Tada sam u kemijsku ekipu primio Sulejmana Alihodžića, Antuna Hutinca i Dražena Pavlovića. Od mladih postupno su dolazili Gordana Burek, Zorica Marušić, Vlado Štimac, Andrea Berdik i Marko Đerek.

Osim standardne pripreme, organizacije i forme projekta, trebao sam pripremiti i prezentaciju za predstavnike nekih svjetskih tvrtki, koje su bile zainteresirane za rezultate naših istraživanja. Uz Radana Spaventija i njegovog pomoćnika Krune Kovačevića, predstavio sam stanje predstavnicima tvrtki Bristol-Meyers-Squib, Tojama, Bayer, Chemie-Grunenthal i Glaxo-Wellcome. Većina od njih tražili su imamo li već novi aktivni spoj kao kandidata za razvojna istraživanja. Samo je Glaxo, kasnije **GlaxoSmith-Kline**, bio zainteresiran za osnovno istraživanje i sintezu novih spojeva. Sredinom 1998. godine definiran je opseg suradnje na zajedničkom projektu pod nazivom *Novi makrolidni antibiotici*. S naše su strane kao glavni pregovarači i koordinatori imenovani liječnici Wolfgang Schönfeld, koji je tada za direktora Terapijske skupine (antiinfektivi) došao iz njemačke tvrtke Bayer, te Vesna Eraković, farmakolog iz Rijeke. Oni su vrlo brzo shvatili da sam ja kao kemičar nužan, jer su u dogovorima s GSK-om o planovima imali pretežno kemičare.

Pod vodstvom Vesne Eraković s Plivine strane i Sergia Lociura počela je otvorena, dinamična i prisna suradnja. Plenarno, u većim grupama sastajali smo se četiri puta godišnje, a zbog male udaljenosti o pojedinim temama mogli smo se sastajati i češće. U uži tim s naše strane su pored Vesne Eraković i mene ušli Gorjana Lazarevski i Sulejman Alihodžić. Gorjana se kasnije kao ekspert za određivanje struktura makrolida više orijentirala na prenošenje znanja mladim suradnicima, dok je Sulejman, koji je radio ranije na nekoliko različitih područja, sve više proširivao znanje iz makrolida i kinolona, pa je kasnije postao i voditelj kemije makrolida.

Istraživački centar GSK iz Verone u središte svojih sinteza novih spojeva stavio je svoj novi eritromicinski dilakton, odnosno njegov ketolid (3-keto). Kad su imali jedan ketolid s obećavajućim djelovanjem, uključili su se i naši kemičari iz razvoja i pod vodstvom Miljenka Dumića uspješno pripravili veće količine potencijalnog kandidata.

Mi smo stavili naglasak na sintezu azitromicinskih acilida<sup>7</sup> 3-acil i 4''-acil, a smanjili aktivnosti na 16-eročlanim azalidima.<sup>8,9</sup> Započeli smo s 8a- i 9a-laktamima,<sup>10</sup> sintezom cikličkih karbamata<sup>7</sup> te urea,<sup>11</sup> jer njihovi acilidi nisu bili

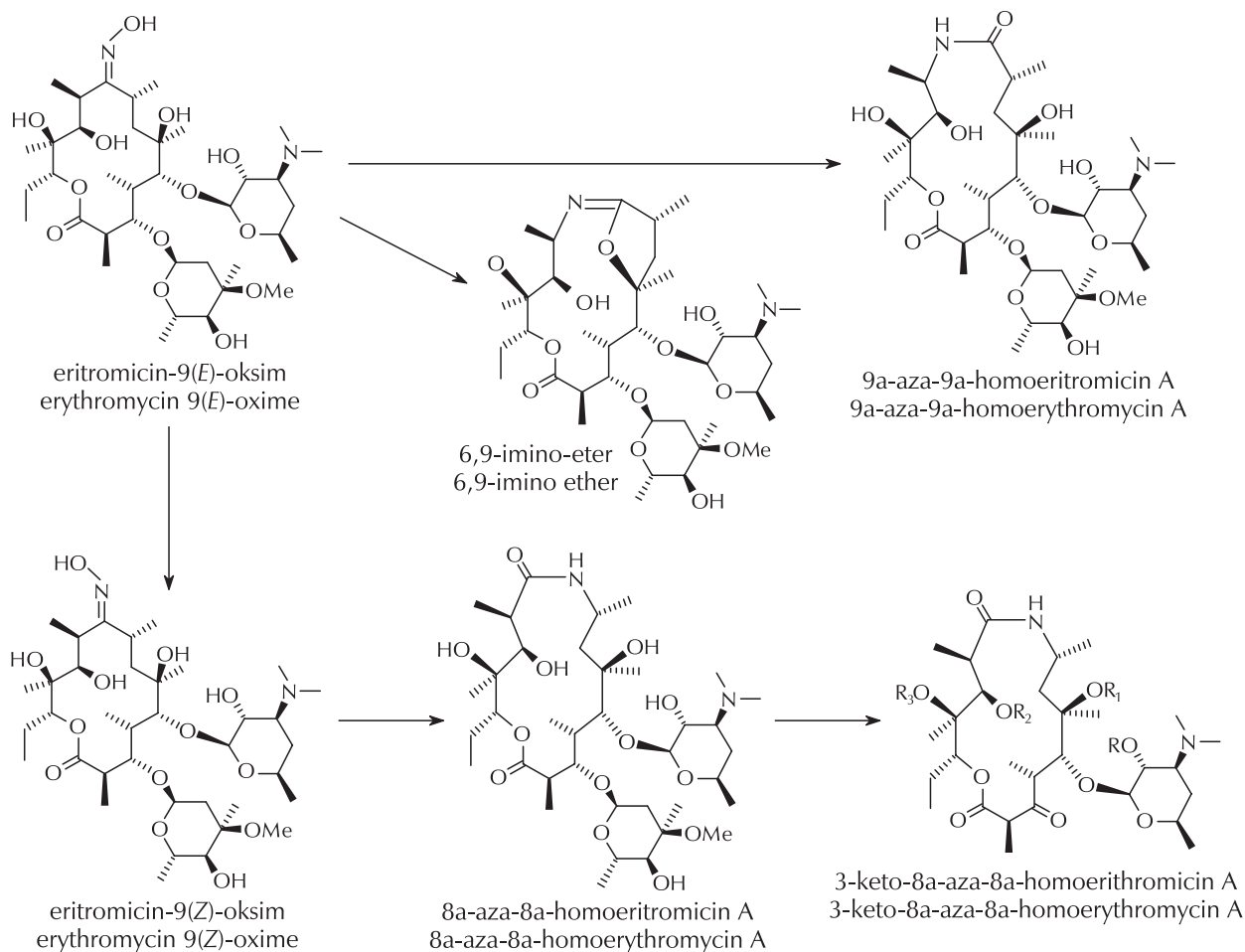
sintetizirani a ni općom formulom patentno zaštićeni. To sam otkrio 1998. godine zahvaljujući sudjelovanju u San Diegu na ICAAC-u (*Interscience Conference of Antibacterial Agents and Chemotherapy*), na koje nas je odveo veterani tih godišnjih skupova Wolfgang Schönfeld. Na tom sam skupu imao prilike susresti vodeće svjetske stručnjake (medicinske kemičare, mikrobiologe, farmakologe) za antibakterijska istraživanja iz svjetskih farmaceutskih giganta. Upoznao sam tada najvećeg poznavatelja makrolidnih antibiotika i pisca preglednih radova Herberta Kirsta (Eli Lilly), zatim Zhenkun Maa (Abbott), Alexisa Denisa i Andréa Bryskiera (Aventis), Joyce Sutcliffe (Pfizer) te Petera Appelbauma iz antiinfektivne klinike u Hersheyju, specijaliste za *Haemophilus influenzae*.

Na sljedećem ICAAC-u u San Francisku 1999. godine posjetili smo i stručnjake iz tvrtke Microcide u Silicijskoj dolini, s kojima je ranije kontakte uspostavio Wolfgang Schönfeld. Oni su nam nudili suradnju u istraživanju i traženju spoja koji bi inhibirao inducirane rezistencije azitromicina. No naš glavni je zadatak bio otkriće novih makrolida aktivnih na rezistentne sojeve.

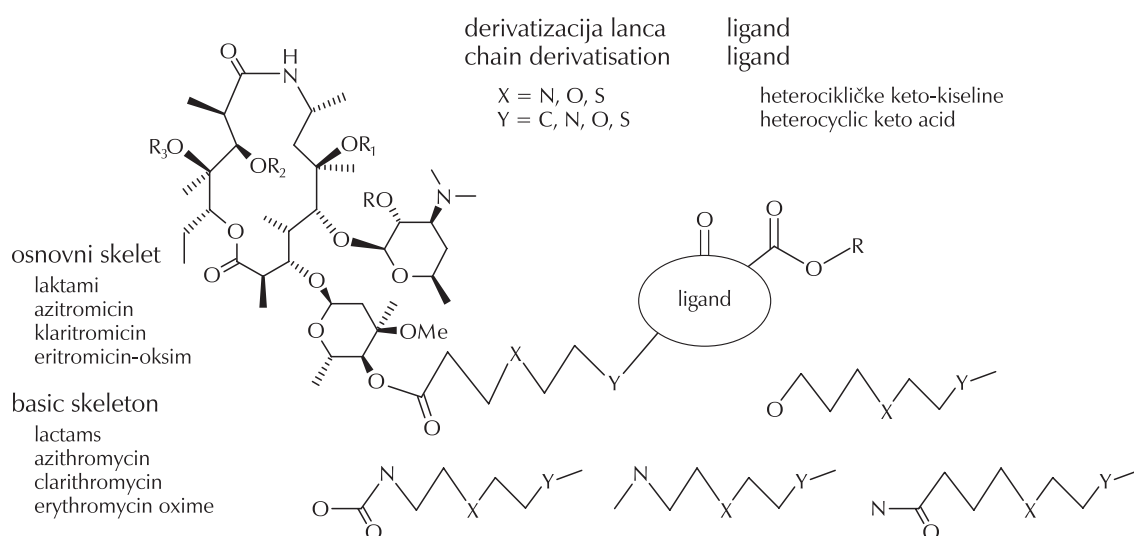
Laktami, tj. ciklički amidi nastaju pod određenim uvjetima Beckmannove pregradnje umjesto imino-etera, ali se ne

daju selektivno reducirati u amine. 8a-Laktam je po antibakterijskom djelovanju bolji nego 9a-laktam, a nešto lošiji od azitromicina. Podatke o pripravi i mogućnosti derivatizacije laktama dodatno je provjerila Gorjana Lazarevski, jedina koja je od izvornih autora azitromicina još ostala raditi i bila izvor još mnogih saznanja. Kako je azitromicinski ketolid bio od drugih patentno zaštićen, ali i po djelovanju slabiji od 14-eročanih ketolida, usmjerili smo naše sintetske aktivnosti na pripravu razno supstituiranih 3-acil- i 3-keto-8a- i 9a-laktama, ali također i 4''-supstituiranih laktama. To je bio i prvi zadatak koji sam prosljedio Sulejmanu Alihodžiću, koji je u to doba započeo raditi u našoj grupi.

Daljnje ideje za derivatizaciju makrolida dobili smo na osnovi studiranja odnosa kemijske strukture i biološke aktivnosti, nakon pripreme većeg broja raznih 4''-arilalkil-estera Michaelovom adicijom 4''-alil-estera, metodom paralelne sinteze, koju su u Veroni na njihovoj aparaturi uvijek bavali Antun Hutinec i Marko Đerek. Primijećeno je da arilalkilni esteri, koji u lancu imaju barem jedan heteroatom, pokazuju određenu aktivnost na rezistentne sojeve. Tu su se kao najbolji pokazali kinolonski derivati dobiveni iz ciprofloksacina i njegovih potencijalnih onečišćenja. Tako smo došli do grupe supstituenata koji još nisu bili obuhvaćeni nekim



Slika 7 – Produkti pregradnje eritromicininskih (Z)- i (E)-oksima  
Fig. 7 – Resulting products of erythromycin (Z)- and (E)-oximes



Slika 8 – Shema osnovnog plana derivatizacije za pripremu novih antibakterijskih makrolida  
Fig. 8 – General derivatisation scheme for synthesis of new antibacterial macrolides

patentom, pa smo to otkriće mogli primijeniti na azitromicin te 14-eročlane makrolide.

Tada sam u suradnji s kemičarima iz Plivnog dijela zajedničkog projekta načinio plan derivatizacije i rasporedio posao s malo većim brojem kemičara na 4''-supstiturane makrolide. Prekinuli smo radove na sintezi novih 16-eročlanih makrolida i na oleandomicinu.

Nakon što su naši 4''-supstituirani derivati<sup>12</sup> laktama i azitromicina pokazali izvrsno antibakterijsko djelovanje na rezistentne spojeve,<sup>13,14</sup> uključili su se u pripremu takvih kinolonskih spojeva na klaritromicinu<sup>15</sup> i roksitromicinu i kolege iz Verone. Sintetizirali su veći broj novih 4''-supstituiranih derivata, među kojima su neki također imali odlično djelovanje na rezistentne mikroorganizme. Trebalo je još kao i kod naših 15-eročlanih makrolida poboljšati oralnu bioraspodivnost. U tu je svrhu i Antun Hutinec sintetizirao<sup>15</sup> nekoliko aktivnih estera na kinolonskom dijelu novih antibakterijskih najaktivnijih spojeva. Kako su imali slabiju antibakterijsku aktivnost, oni su bili zanemareni jer smo zaboravili da su oni kao potencijalni prolijekovi trebali biti ispitani *in vivo* ili barem na stabilnost na enzime.

Kada su se poslovi sve više usmjeravali, odjednom šok, za nas, a još više za kolege iz Verone. GSK je radi racionalizacije ukinuo antibakterijska istraživanja u Veroni i koncentrirao ih u Harlow kraj Londona. Kemičari iz Verone su se lakše prebacili na područje sinteze spojeva aktivnih na CNS, ali tamo više nije ostala grupa za istraživanje antibakterijske aktivnosti, nego su se uzorci trebali slati u SAD.

Kad je GSK antibakterijska istraživanja prebacio u Harlow kraj Londona, radovi na sintezi novih makrolida, nazvanih makroloni, su se proširili, a smanjile aktivnosti na pripremi 3-okso-8a-laktama.<sup>16,17</sup>

U to sam doba na nagovor Wolfganga Schönfelda napisao i pregledni članak<sup>18</sup> *Azithromycin and Novel Azalides* kao poglavlje knjige "Macrolide Antibiotics", čiji su izdavači

bili on i Herbert Kirst. Iskusi se Kirst o članku jako dobro izjasnio i to mi je bilo priznanje da sam o makrolidima a osobito o azalidima nešto naučio.

Prebacivanjem antibakterijskih istraživanja u Harlow GSK je angažirao više ljudi i oni su postupno preuzimali inicijativu, jer su neki imali iskustva u kemiji kinolona i u bazi više mogućih intermedijara. Prvi naši značajni rezultati bili su dobiveni s etilendiaminskim derivatima, tj. s dva dušika u veznom lancu,<sup>19</sup> dok su se kasnije pokazali bolji s jednim ili više kisika.<sup>20,21,22,23</sup> S kolegama iz Verone smo objavili još neke zaostale rezultate.<sup>24</sup>

Na vrhuncu suradnje Vesna, Sule i ja smo do tada dobro funkcionirali, ali je tada Vesna Eraković postavljena na neko više mjesto. Za voditelja našeg dijela projekta postavljen je Roberto Antolović, koji se brzo uklopio u grupu, ali još nije bilo u suradnji one otvorenosti kao s kolegama u Veroni. Godine 2003. umjesto Roberta za rukovoditelja projekta imenovana je Zrinka Ivezić, kasnije udana za Wolfganga, a ja sam nagovoren da odem u prijevremenu mirovinu uz mogućnosti rada na ugovor. To sam prihvatio, ne toliko zbog dosta velike otpremnine nego i zabrinut zbog zdravstvenog stanja, koje mi je smanjivalo mobilnost.

Na obje smo lokacije imali i grupe za molekularno modeliranje, koje nisu bile u mogućnosti predvidjeti i predložiti nove i djelotvornije strukture, ali su našli da se naši novi aktivni makrolidni spojevi vežu uz bakterijski ribosom na dva mjesta. Vezivanja novih makrolida na ribosom kod nas je proučavao Predrag Novak metodom magnetske rezonancije. Zbog toga je ova grupa spojeva nazvana i DRI (*Dual-Site Ribosome Inhibitors*). U to je doba određena i kristalna struktura ribosoma, zbog čega je jedna grupa iz SAD-a dobila Nobelovu nagradu. U tom je radu veliki doprinos dao i Nenad Ban, koji je nešto ranije postao profesor na ETH-u. Do danas nisam čuo da je itko koristio se podatcima molekularnog modeliranja predložio strukturu djelotvornijeg makrolida. Naknadno sam se sjetio jedne davne diskusije

sa sastanka o strategiji istraživanja 1998. godine u Novom Vinodolskom, kada sam na posteru o molekularnom modeliranju uz kvadratić koji je označavao računalo dodao još jedan, na koji sam napisao "brain", naglašavajući da zastupam kombinaciju klasičnog s računalnim studijem odnosa kemijske strukture i biološke aktivnosti.

## Razdoblje 2004. – 2006.

### Vanjski suradnik

Formalno sam umirovljen u studenome 2003. godine. Zatražio sam prijevremenu mirovinu nakon 37 godina rada zbog brige za vlastito zdravlje, ali i stimulativne otpremnine. Neki su me nagovarali da prihvatim umirovljenje, a neki ne. Odobreno mi je uz obećanje da surađujem dalje kao konzultant. Kada sam prvi dan došao kući i zbunjeno gledao novu iskaznicu s vlastitom fotografijom, supruga me tješila uzrečicom: "Bolje biti vanjski suradnik nego unutarnji neprijatelj". U isto su vrijeme umirovljeni i najbliži članovi grupe makrolida Gorjana Lazarevski i Nedjeljko Kujundžić. Nakon naših ukupno 107 godina rada u Plivi zajednički smo oproštaj organizirali u natkrivenom prostoru između zgrada novog Instituta. Na proslavu smo pozvali sve zaposlene u Istraživačkom institutu, prijatelje iz drugih odjela Plive, kao i one koji su ranije radili u Institutu. Kao konzultant radio sam na ugovor do početka 2006. godine, kad je Pliva prodala taj dio GSK-u. U tom sam razdoblju bez administrativnih opterećenja, s puno iskustva iz razvoja i proizvodnje, pridonio najviše ideja za sintezu novih spojeva, a mlađim suradnicima praktičnih sintetskih rješenja. Povremeno je do odbijanja nekih mojih prijedloga došlo kad je umjesto Roberta Antolovića za direktora projekta imenovana kolegica Zrinka Ivezić, koja je bila pod utjecajem modernih matematskih metoda, područja na kojem je doktorirala te je odbijala prijedloge koji se temelje na klasičnom pristupu odnosa kemijske strukture i aktivnosti, strukture i bioraspoloživosti, te strukture i toksičnosti. Na taj sam način po nekom sistemu odabrao prve naše uzorke za antimalarijsko testiranje. U više sam je navrata s voditeljem kemije makrolida Sulejmanom Alihodžićem trebao uvjeravati o potrebi nekog eksperimenta da mi dodijeli tehničarku u laboratoriju. Najviše mi je žao što nije reagirala kad sam uočio očitu eksperimentalnu pogrešku pri našem određivanju bioraspoloživosti 2'-propionilmakrolona. Naime, naši farmakolozi su, zbog poboljšane ekstrakcije iz tkiva laboratorijskih životinja uveli pored acetonitrila i metanol. Tada sam ih upozorio da se metanolom već kod sobne temperature uklanja 2'-acilna skupina s poluacetalna aminošećeru. To nikada nije provjereno.

Najkorisniji prijedlog bio je da se u posljednjoj a i pretposljednjoj kemijskoj fazi za izolaciju odnosno čišćenje, uvede ekstrakcija iz pogodnog otapala kod različitih pH-vrijednosti. Ideja se nametnula na osnovi iskustva i saznanja iz Sinteze, gdje u proizvodnji klorpropamida jedan intermedijar od polaznog spoja odvajanjem ekstrakcijom kod različitih pH-vrijednosti.

Prijedlog nisu prihvatili, nego su kod pripreve više stotina grama jednog perspektivnog spoja inzistirali da nekoliko mladih kemičara čisti završni spoj kromatografijom na ko-

loni. Nakon nekoliko kromatografiranja, prilikom čega su se u laboratoriju trošili deseci litara otapala, sadržaj produkta nisu uspjeli s 95 % povećati na željenih 98,5 % (prema LC-MS).

Po povratku s odmora bio sam iznenađen ignoriranjem prijedloga, pa mi je nakon uvjeravanja Sulejman Alihodžić dodijelio tehničarku Dragicu Muhvić, jer ja zbog zdravstvenog stanja nisam smio provoditi pokuse u laboratoriju. Nakon nekoliko dana našli uvjete da se odmah nakon provedbe reakcije izolira produkt sadržaja iznad 98,5 %, te je postupak brzo provjeren i prihvaćen.

Uvijek sam inzistirao da se sve isproba i potvrdi eksperimentom ili testom u manjem mjerilu. To se nije svidjelo ni tadašnjem direktoru kemije u Institutu Vitomiru Šunjiću, koji je došao s IRB-a i imao drugačiji pristup, pa je vjerojatno tražio više teorijskih i literaturnih podloga. Pri kraju suradnje sam s malo eksperimenata dao nekoliko uspješnih prijedloga, posebno za postupak pripreme povećane proizvodnje novog potencijalnog spoja. S obzirom na iskustvo, osjećao sam se kao da sam usred kemijske reakcije i bio sam siguran da će predložena promjena uspjeti. Bližio se dan prelaska grupe makrolida GSK i tada je suradnja sa mnom prekinuta.

U međuvremenu svi su moji prijedlozi u kemiji uspješno provedeni, kao npr. reakcija s akrilonitrilom ili hidroliza nitrila preko amida. Tako su me mlađi suradnici, kad im je nakon nekoliko godina GSK dopustio da publiciraju, pozivali na obrane svojih doktorata.

Velik dio praktičnih savjeta u svezi s poboljšanjem uvjeta reakcija publiciran je u radu objavljenom u *Organic Process Research and Development*, koji je napisao Vlado Štimac,<sup>21</sup> glavni nositelj uspješnog uvećanja postupka na univerzalni kemijski reaktor obujma 5 litara.

Posljednjih mi je godina satisfakcija bila značajan uspjeh, status i citiranost preglednih članaka o nitro-spojevima<sup>6</sup> a osobito o *azalidima*<sup>25</sup> objavljenih 2007. godine, na osnovi kojih sam dobivao pozive za predavanje, koja sam zbog nedostatka zdravlja i sponzora odbijao. Sada mi od uglednih izdavačkih kuća pristižu pozivi, ne samo za recenzenta nego i za člana redakcijskih odbora.

Pri kraju ovih sjećanja i dijelom na poslove vezane uz sintezu novih antibakterijskih spojeva vraćam se opet u San Diego, gdje je bio pravi početak za nove ideje.<sup>26</sup> Pri obilasku San Diega, središta američke pacifičke flote, vidio sam na otočiću hotel Coronado, koji je za jedan od najboljih komičnih filmova *Neki to vole vruće* predstavljao Miami. Prema filmu, tamo su se skupili gangsteri, pod motom "ljubitelji talijanske opere".

Kako sam stvarni ljubitelj talijanske opere, ipak nisam kriv za smanjenje Plivina istraživanja i razvoja te ću iskoristiti poznatu uzrečicu s kraja filma:

**"Nobody is perfect"**

Kako je *GlaxoSmithKline* nakon nekog vremena odustao od daljnjih istraživanja novih makrolidnih antibiotika, a iz nekih sam publikacija vidio da su se u manjem dijelu ta istraživanja preselila u Indiju i Kinu, pomislio sam da više

nema nade da se to područje opet razvije. Ponovni optimizam i vjeru vratio mi je pregledni članak objavljen prošle godine u *Russian Chemical Reviews*. U tom je opsežnom radu<sup>27</sup> Ana Tevyashova sa suradnicima kao stariji istraživač na kemijskim transformacijama antibiotika s Ruske akademije medicinskih znanosti, analizirala najnovija dostignuća u oblikovanju (eng. *design*) antibiotika s dvostranim (eng. *dual-site*) djelovanjem. Veselilo me je što je između 225 citata spomenula i sve naše radove na makrolonima. Imala je sličan racionalan pristup u studiju odnosa strukture i djelovanja.

## Literatura

### References

1. B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, Istraživanje i razvoj proizvodnje sulfonamida i njihovih sinergista u PLIVI, Praxis vet. **34** (1986) 184.
2. S. Mutak, K. Ivanišević, Lj. Mirić, Sinteza aril-supstituiranih 1-fenil-2 propanona i njihovih oksima, Kem. Ind. **35** (1986) 523.
3. H. Zrnčić, S. Mutak, L. Dvoraček, Treatment of Mother Liquor from Crude 5-Acetylsalicylamide Production, Kem. Ind. **44** (1995) 259–266.
4. S. Đokić, G. Kobrehel, G. Lazarevski, J. Antibiot. **40** (1987) 1086, doi: <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.40.1086>.
5. M. Vinković, S. Mutak, A. Nagl, B. Kamenar, Bis(2-acetyl-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonyl)amide Dihydrate, Acta Cryst. **C50** (1994) 1099–1101, doi: <http://dx.doi.org/10.1107/S010827019300770X>.
6. S. Mutak, Nitro-spojivi kao otapala, lijekovi, međuproducti i eksplozivi, Kem. Ind. **56** (2007) 151–162.
7. A. Berdik-Fajdetic, G. Kobrehel, G. Lazarevski, V. Štimac, S. Mutak, 3-O-Acyl Derivatives of Bridged-15-Membered Azalides: Synthesis, Structural Determination and Antibacterial Activity, Croat. Chem. Acta **78** (2) (2005) 301–312.
8. D. Pavlović, N. Maršić, M. Dominis Kramarić, S. Mutak, Semisynthetic Macrolide Antibacterials Derived from Tylosin. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Desmycosin Analogues, J. Med. Chem. **47** (2004) 411–431, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm0308951>.
9. M. Hranjec, K. Starčević, B. Zamola, S. Mutak, M. Đerek, G. Karminski-Zamola, New Amidino-benzimidazolyl Derivatives of Tylosin and Desmycosin, J. Antibiot. **55** (3) (2002) 308–314, doi: <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.55.308>.
10. S. Alihodžić, A. Fajdetic, G. Kobrehel, G. Lazarevski, S. Mutak, D. Pavlović, V. Štimac, H. Čipčić, V. Eraković, N. Maršić, W. Schönfeld, Synthesis and Antibacterial Activity of Isomeric 15-Membered Azalides, J. Antibiot. **59** (12) (2006) 753–769, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2006.100>.
11. Z. Marušić Ištuk, S. Mutak, N. Kujundžić, G. Kragol, Novel 9a-carbamoyl- and 9a-thiocarbamoyl-3-decladinoyl-6-hydroxy and 6-methoxy derivatives of 15-membered macrolides, Bioorg. Med. Chem. Lett. **15** (13) (2007) 4498–4510, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.021>.
12. V. Štimac, S. Alihodžić, G. Lazarevski, H. Čipčić Paljetak, J. Padovan, B. Tavčar, V. Eraković Haber, Synthesis and Biological Properties of 4''-O-Acyl Derivatives of 8a-Aza-8a-homoerythromycin, J. Antibiot. **62** (3) (2009) 133–144, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2009.1>.
13. S. Alihodžić, G. Kobrehel, G. Lazarevski, S. Mutak, D. Pavlović, V. Štimac, H. Čipčić, V. Eraković, N. Maršić, W. Schönfeld, Synthesis and Antibacterial Activity of Isomeric 15-Membered Azalides, J. Antibiot. **59** (12) (2006) 753–769.
14. A. Fajdetic, G. Kobrehel, G. Lazarevski, Z. Marušić-Ištuk, S. Mutak, Synthesis and Structural Properties of Novel Tricyclic-15-Membered Azalides, Croat. Chem. Acta **82** (2009) 715–723.
15. A. Hutinec, M. Đerek, G. Lazarevski, V. Šunjić, H. Čipčić Paljetak, S. Alihodžić, V. Eraković Haber, M. Dumić, N. Maršić, S. Mutak, Novel 8a-aza-8a-homoerythromycin-4''-(3-substituted-amino)propionates with broad spectrum antibacterial activity, Bioorg. Med. Chem. Lett. **20** (11) (2010) 3244–3249, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.04.062>.
16. D. Pavlović, S. Mutak, Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel (a-Aza-8a-homoerythromycin A Ketolides, J. Med. Chem. **53** (2010) 5868–5880, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jm100711p>.
17. D. Pavlović, A. Fajdetic, S. Mutak, Novel Hybrids of 15-membered 8a- and 9a-Azahomoerythromycin A ketolides and Quinolones as Potent Antibacterials, Bioorg. Med. Chem. Lett. **18** (2010) 8566–8582, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2010.10.024>.
18. W. Schönfeld, S. Mutak, Azithromycin and Novel Azalides, u W. Schoenfeld, H. A. Kirst (ur.), Macrolide Antibiotics, Birkhauser Verlag, Basel, 2002., doi: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-0348-8105-0\\_6](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-0348-8105-0_6)
19. A. Fajdetic, H. Čipčić Paljetak, G. Lazarevski, A. Hutinec, S. Alihodžić, M. Đerek, V. Štimac, D. Andreotti, V. Šunjić, J. Berge, S. Mutak, M. Dumić, S. Lociuoro, D. Holmes, N. Maršić, V. Eraković Haber, R. Spaventi, 4''-O-( $\omega$ -Quinolylamino-alkylamino)propionyl derivatives of selected macrolides with the activity against the key erythromycin resistant respiratory pathogens, Bioorg. Med. Chem. Lett. **18** (17) (2010) 6559–6568, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.049>.
20. M. Matanović-Škugor, V. Štimac, I. Palej, Đ. Lugarić, H. Čipčić Paljetak, D. Filić, M. Modrić, I. Đilović, D. Gembarovski, S. Mutak, V. Eraković Haber, D. Holmes, Z. Ivezić-Schönfeld, S. Alihodžić, Synthesis and biological activity of 4''-O-Acyl Derivatives of 14- and 15-membered Macrolides Linked to  $\omega$ -Quinolone-carboxylic Unit, Bioorg. Med. Chem. Lett. **18** (17) (2010) 6547–6558, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.050>.
21. V. Štimac, M. Matanović Škugor, I. Palej Jakopović, A. Vinter, M. Ilijaš, S. Alihodžić, S. Mutak, Initial Scale-Up and Process Improvements for the Preparation of a Lead Antibacterial Macrolone Compound, Org. Process Res. Dev. **14** (6) (2010) 1393–1401, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/op100199t>.
22. A. Fajdetic, A. Vinter, H. Čipčić Paljetak, J. Padovan, I. Palej Jakopović, S. Kapić, S. Alihodžić, D. Filić, M. Modrić, N. Košutić-Hulita, R. Antolović, Z. Ivezić Schönfeld, S. Mutak, V. Eraković Haber, R. Spaventi, Synthesis, activity and pharmacokinetics of novel antibacterial 15-membered ring macrolones, Eur. J. Med. Chem. **46** (2011) 3388–3397, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.002>.
23. D. Pavlović, S. Mutak, Discovery of Novel 4''-Ether Linked Azithromycin-Quinolone Hybrid Series: Influence of the Central Linker on the Antibacterial Activity, ACS Med. Chem. Lett. **2** (2011) 331–336, doi: <http://dx.doi.org/10.1021%2Fml100253p>.
24. D. Pavlović, S. Mutak, D. Andreotti, S. Biondi, F. Cardullo, A. Paio, E. Piga, D. Donati, S. Lociuoro, Synthesis and Structure-Activity Relationships of  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -Lactone Ketolides: A Novel Class of Macrolide Antibiotics, ACS Med. Chem. Lett. **5** (2014) 1133–1137, doi: <http://dx.doi.org/10.1021%2Fml1500279k>.
25. S. Mutak, Azalides from azithromycin to new azalide derivatives, Review, J. Antibiot. **60** (2007) 85–122, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2007.10>.

26. D. Jelić, S. Mutak, G. Lazarevski, The Azithromycin Success Story, u D. Jelić (ur.), Medicinal Chemistry in Drug Discovery. Design, Synthesis and Screening. Research Signpost – Transworld Research Network, Kerala, India, 2013., str. 1–16.
27. A. N. Tevyashova, E. N. Olsufyeva, M. Preobrazhenskaya, Design of dual action antibiotics as an approach to search for new promising drugs, Russ. Chem. Rev. 84 (1) (2015) 61–97, doi: <http://dx.doi.org/10.1070/RCR4448>.

## Abbreviated Curriculum Vitae



Born 26. 12. 1942 in Zagreb, Croatia

1961	Secondary school (grammar school) in Zagreb
1966	B.Sc., Faculty of Chemical Technology, University of Zagreb
1966–1967	Production Development, PLIVA, Vitamin B <sub>6</sub> Plant
1967–1982	Research Associate, PLIVA Research Institute, Dept. of Organic Synthesis
1974	M.Sc., Pharmaceutical-Biochemical Faculty, University of Zagreb
1979	Ph.D., University of Zagreb, (Ph.D. thesis made in Pliva)
1982–1983	Postdoctoral Fellowship, Lab. of Organic Chem., Swiss Federal Inst. of Techn. (ETH), Zürich (with Nobel Prize winner Vladimir Prelog), area stereochemistry and chiral recognition
1984–1989	Head of Development, PLIVA, Multipurpose Synthetic Production Plant
1990–1997	Manager, PLIVA, Research Institute, Dept. of Chemical Synthesis and Techn.
1997–2001	Head of Chemistry in multidisciplinary Program Macrolides
July 1999	Research area becomes a base for Joint Project with Glaxo-SmithKline (GSK) under the name Novel Macrolide Antibiotics
2002–2003	Coordinator for collaboration and chemistry on Joint Project Novel Macrolides with GSK
2004–2006	Consultant for Medicinal Chemistry and acting in PLIVA Research Institute
2006	Retired as independent Consultant for Medicinal Chemistry and Chemical Process Development

### Experience

**Discovery** in the field of synthesis of substituted Phenyl-butyramides as potential new chemical entities acting on CNS (master thesis). Study of the synthesis of some bridged tricyclic compounds as potential analgesics (Ph.D. thesis), which included SAR.

Synthesis and research of stereo-selectivity of some chiral ionophores as models for receptor-substrate, or enzyme-substrate (postdoc, ETH). Chemical transformations of macrolide antibiotics and synthesis of new antibacterial compounds acting against resistant strains. This included synthesis, mechanism of biological activity, and SAR.

**Development** of various organic synthetic chemical processes for fine chemicals (active pharmaceuticals and intermediates) starting from literature overview, laboratory researching for the best synthetic way suitable for scale up, including in-process

control, according to GLP and GMP. Chemical process development included ecological approach by pre-treatment of waste materials. For some products, discovery of a patentable original synthetic way was necessary.

Successful results were obtained on development and improvement for synthesis of some vitamins (B<sub>6</sub> and C), sulphonamides, arylalkyl-carboxylic acids, chiral amino acids L- $\alpha$ -methyl dopa, D-phenylglycine), small peptides, semisynthetic beta-lactam antibiotics, azithromycin and many chemical intermediates.

**Author** or co-author of 16 patent applications, 26 scientific papers, 29 congress presentations, and 4 review articles. Editor for internal review of chemical processes developed for PLIVA Chemical Production.

Active reviewer for some world medicinal chemistry publications (as *Bioorg & Med. Chem*) and Organic Process Research and Development (as OPRD).

## SUMMARY

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

*Stjepan Mutak\**

Part II presents how the author combined all his acquired skills to improve synthetic chemical reactions by studying the reaction mechanism, chemical kinetics and intermolecular binding. After his postdoctoral studies, he was invited to a multipurpose synthetic plant, where he made great improvements by applying a rational approach. After this success, he returned to the Research Institute as the head of the chemical process development. The department was partly oriented toward synthesis of new biologically active compounds, especially antibacterials. Due to the positive results with azithromycin, the most interesting group were macrolide antibiotics.

In the last period of his chemical activities, the author describes how he became head of the chemistry of macrolide antibiotics, which was the key point in establishing a new international joint venture project with GlaxoSmithKline, one of the biggest companies in the world. After retirement, he was a consultant for two years, in which period he wrote a very useful and well cited review about azalide compounds.

#### **Keywords**

*Improvement of synthetic chemical reactions in production, Friedel-Crafts reaction, new antibacterial azalides*

*Hercegovačka 99  
10 000 Zagreb, Croatia*

Review  
Received June 23, 2015  
Accepted October 21, 2015