

<https://doi.org/10.15255/KUI.2023.014>

KUI-59/2023

Pregledni rad

Prispjelo 19. ožujka 2023.

Prihvaćeno 6. travnja 2023.

Ovo djelo je dano na korištenje pod  
Creative Commons Attribution 4.0  
International License

# Dragutin Fleš – utemeljitelj organske stereokemije u Hrvatskoj

V. Šunjić\*

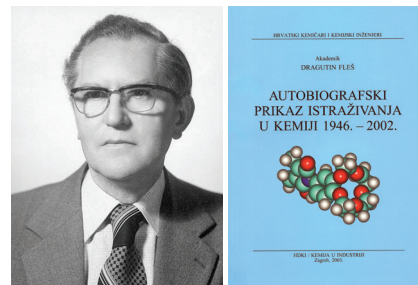
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10 000 Zagreb

## Sažetak

Prikaz stereokemijskih istraživanja kiralnih malih organskih molekula i optički aktivnih polimera otkriva akademika Dragutina Fleša kao utemeljitelja ovih područja organske kemije u Hrvatskoj. Izdvojeno su prikazani najznačajniji znanstveni rezultati sinteze kiralnih  $\beta$ -aminokiselina i njihovih analoga, korelacija apsolutne konfiguracije u biološki značajnim strukturama kao što su efedrin i antibiotik kloramfenikol. Kronološki su slijedila istraživanja na području optički aktivnih polimera pripremljenih iz kiralnih derivata cisteina preko reaktivnih  $\beta$ -tiolaktona te iz mono- i disupstituiranih butadiena i vinil-alkil etera.

## Ključne riječi

*Kiralne organske molekule, korelacije apsolutne konfiguracije, optički aktivni polimeri*



## 1. Uvodna opaska

Povodom 100. godišnjice rođenja akademika Dragutina Fleša predloženo je u Akademiji da u kratkom prikazu odam priznanje jednom od utemeljitelja istraživanja u organskoj stereokemiji u Hrvatskoj. Ta istraživanja pokrenuli su Krešimir Balenović i Dragutin Fleš i prve rezultate objavili 1952., desetak godina nakon boravka našeg nobelovca Vladimira Preloga u Zagrebu (1935. – 1941.) Treba istaknuti da je prof. Prelog prvi u Hrvatskoj postigao prve znanstvene rezultate od međunarodnog značaja u organskoj kemiji i objavljivao ih u časopisima najvišeg međunarodnog ranga.

Pripremajući se za ovaj zadatak konzultirao sam četiri ranije objavljena prikaza, tri u povodu smrti D. Fleša,<sup>1–3</sup> i jedan objavljen nešto ranije.<sup>4</sup> Tad sam otkrio najvažnije djelo vezano uz život i rad D. Fleša. Nakon odlaska u mirovinu 1985. pripremio je 2002. knjižicu "Autobiografski prikaz istraživanja u kemiji 1946. – 2002." u suizdanju Hrvatskoga društva kemijskih inženjera i tehnologa i časopisa Kemija u industriji.<sup>5</sup> Budući da je autor u njoj sažeto prikazao svoj cjelokupni znanstveni, stručni i organizacijski rad, našao sam se pred dilemom kako pristupiti još jednom prikazu njegova rada. Kad sam uočio da je D. Fleš u suradnji s K. Balenovićem objavio prvi rad iz oblasti stereokemije u Hrvatskoj 1952. te da je zatim objavio niz radova iz te oblasti na području malih optički aktivnih molekula i polimera, zaključio sam da je on jedan od utemeljitelja organske stereokemije u Hrvatskoj, koja se kasnije razvila u "Prelogovu školu".<sup>6</sup>

Budući da pripadam toj školi te da sam većinu radova i dvije monografije objavio iz područja stereokemije kiralnih molekula,<sup>7,8</sup> odlučio sam ovaj prikaz striktno posvetiti detaljnijem prikazu stereokemijskih istraživanja D. Fleša. To

je područje gdje malobrojni upućeni cijene pionirski doprinos D. Fleša, ali koji je u svojoj cjelini ostao nepoznat široj zajednici kemičara i inženjera u Hrvatskoj. Najvrjednije rezultate istraživanja koja su vezana uz kiralne monomernе strukture i njihovu polimerizaciju uključio sam u ovaj pregled. Potpuniji pregled njegova znanstvenog, stručnog i organizacijskog djelovanja dostupan je u autobiografskom prikazu.<sup>5</sup>

## 2. Neka sjećanja

Akademika dr. Dragutina Fleša prvi put sam susreo u PLIVI 1965. godine, zaposlen kao tek diplomirani inženjer. Bilo je to u Institutu PLIVE, na jednom od kolokvija koje je dr. Fleš, tada već voditelj istraživanja u Institutu OKI, redovito posjećivao. Prvi dojam obično ostaje zauvijek. Dr. Fleš, tad još ne akademik, zanimao se za moj diplomski rad na području sinteze vitamina C (askorbinske kiseline) izrađen u PLIVI, u laboratoriju uz proizvodni pogon vitamina C. Moj voditelj diplomskog rada bio je ing. Branko Balenović, mlađi brat daleko poznatijeg akademika Krešimira Balenovića. Niz godina kasnije saznao sam da su D. Fleš i B. Balenović također 1956. objavili jedan zajednički rad.

Dragutin Fleš vodio je istraživanja u PLIVI od 1946. do 1959., i u tom razdoblju je objavio radove na području sinteze i strukture  $\alpha$ - i  $\beta$ -aminokiselina i derivata s biološkim djelovanjem. Rezultati tih istraživanja izneseni su u prvom dijelu ovog pregleda.

Godine 1959. dr. Fleš je prešao u istraživački institut tvrtke OKI, gdje je stereokemijska istraživanja proširio na područje pripreme optički aktivnih polimera, optički aktivnim analogima Najlona-6, polazeći od u lancu supstituiranih  $\omega$ -amino-alkan kiselina. Istraživanja polimera nastavio je nakon 1967. i prelaska u istraživački institut INA, gdje je djelovao do umirovljenja 1985.

\* Akademik Vitomir Šunjić  
e-pošta: [vsunji@hazu.hr](mailto:vsunji@hazu.hr)

Nama koji smo ga poznavali ostao je u sjećanju kao uporan borac za organizaciju znanstvenog rada, kako u akademskim tako i u privrednim institutima, duboko uvjeren u njihov sinergizam na korist nacionalnog znanstveno-tehnološkog napretka.

### 3. Znanstveni rad na području stereokemije kiralnih organskih molekula

Prvu sintezu kiralnog spoja u Hrvatskoj objavili su 1952. K. Balenović i D. Fleš, shema 1.<sup>9</sup>

Homologizacija *N,S*-zaštićenog (*S*)-cisteina do (*S*)- $\omega$ -benziltiobutan kiseline **4** (homocisteina) provedena je u pet stupnjeva primjenjujući u kritičnom koraku Arndt-Eistertovu reakciju kiselinskog klorida s diazometanom i pregradnju u diazoketon **3** i time produženje lanca o derivata butan kiseline **4**. U ovom primjeru, kao i u nizu sljedećih, Fleš i sur. upotrebljavali su kiralne, optički čiste polazne materijale i modificirali ih bez promjene na stereogenom

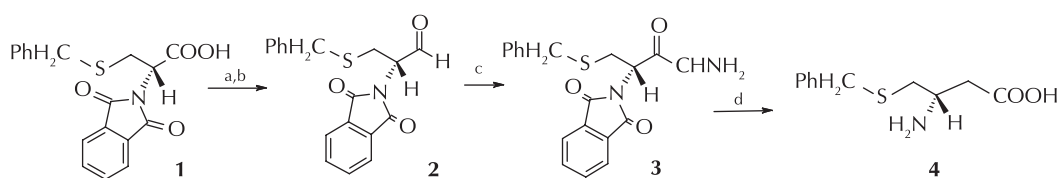
(kiralnom) centru. Detalji mehanizma te reakcije prikazani su uz pripremu optički aktivnih polimera  $\omega$ -amino karboksilnih kiselina.

Uporabivši kiselinske kloride  $\alpha$ -ftalimido kiseline **1,5** i **9** Fleš i sur. pripravili su niz optički čistih (*S*)- $\alpha$ -ftalimido aldehida **2,6** i **10** i iz njih  $\alpha$ -amino-dietilacetale **4,8** i **12**, shema 2.<sup>10</sup>

Autori su istaknuli značenje optički čistih amino-acetala budući da biogenetski nastaju na putu do virusnih proteina i enzimski se ugrađuju u peptide.

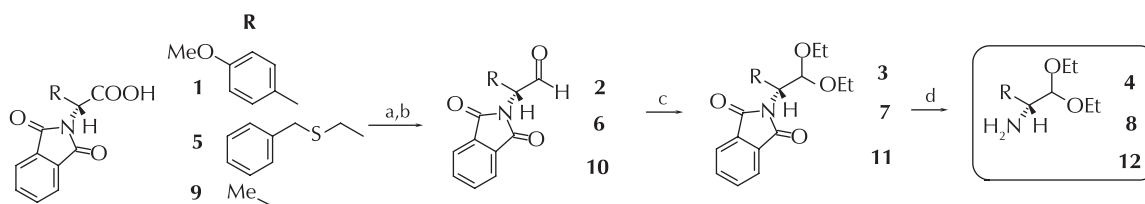
D. Fleš boravio je kraće vrijeme na američkim sveučilištima u Cambridgeu (Massachusetts Institute of Technology, MIT) 1950. i 1952. – 1953. te u Urbani (University of Illinois) 1958. – 1959. U suradnji s prof. Rogerom Adamsom, kandidatom za Nobelovu nagradu za istraživanja u stereokemiji, objavio je 1959. određivanje apsolutne konfiguracije alkaloida (–)-retronekanona, shema 3.<sup>11</sup>

Dvije metode pripreme racemičnog spoja, (+)-2-metil-4-ftalimido butan kiseline prikazana je u shemi 4.



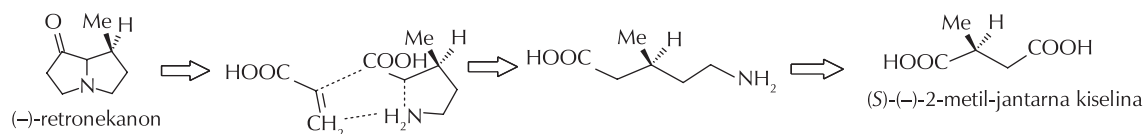
Reagensi i uvjeti; a.  $\text{SOCl}_2/80^\circ\text{C}$ , 1 h, b.  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{eter}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , c.  $\text{Ag}_2\text{OMeOH}$ , refluks, 2 h, d. 52 % aq. HI/refluks, 7 h.

Shema 1 – Produljenje lanca *N,S*-zaštićenog cisteina **1** prema (*S*)- $\omega$ -benziltio-butan kiseline **4**  
Scheme 1 – Chain elongation of *N,S*-protected cysteine **1** to (*S*)- $\omega$ -benzylthio-butanoic acid **4**

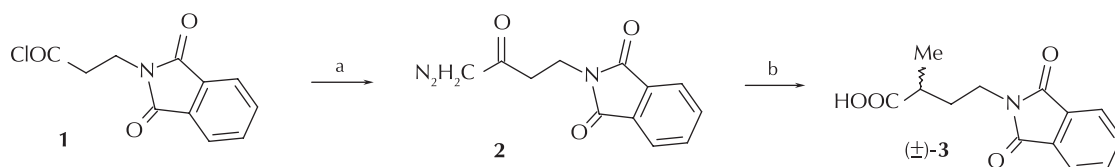


Reagensi i uvjeti; a.  $\text{SOCl}_2/80^\circ\text{C}$ , 1 h, b. 5 %  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4\text{-H}_2/\text{ksilen}$ ,  $110 - 130^\circ\text{C}$ , c.  $\text{CH}(\text{OEt})_3$ , suhi  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{aps}$ , EtOH, s.t., 8 dana, d.  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ , refluks, 30 min.

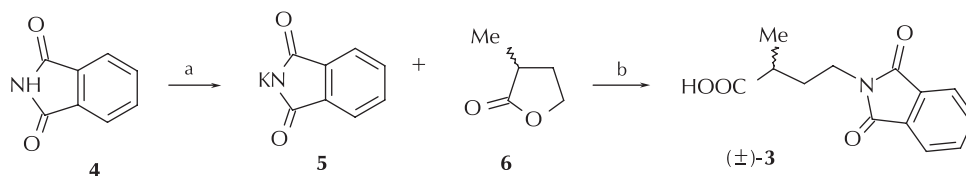
Shema 2 – Priprema optički čistih (*S*)- $\alpha$ -amino-dietilacetala **4, 8** i **12**  
Scheme 2 – Synthesis of the optically pure (*S*)- $\alpha$ -amino diethylacetals **4, 8**, and **12**



Shema 3 – Retrosinteza i korelacija konfiguracije (–)-retronekanona sa (*S*)-(-)-2-metil-jantarnom kiselinom  
Scheme 3 – Retrosynthesis and correlation of configuration of (–)-retronekanone to (*S*)-(-)-2-methyl succinic acid

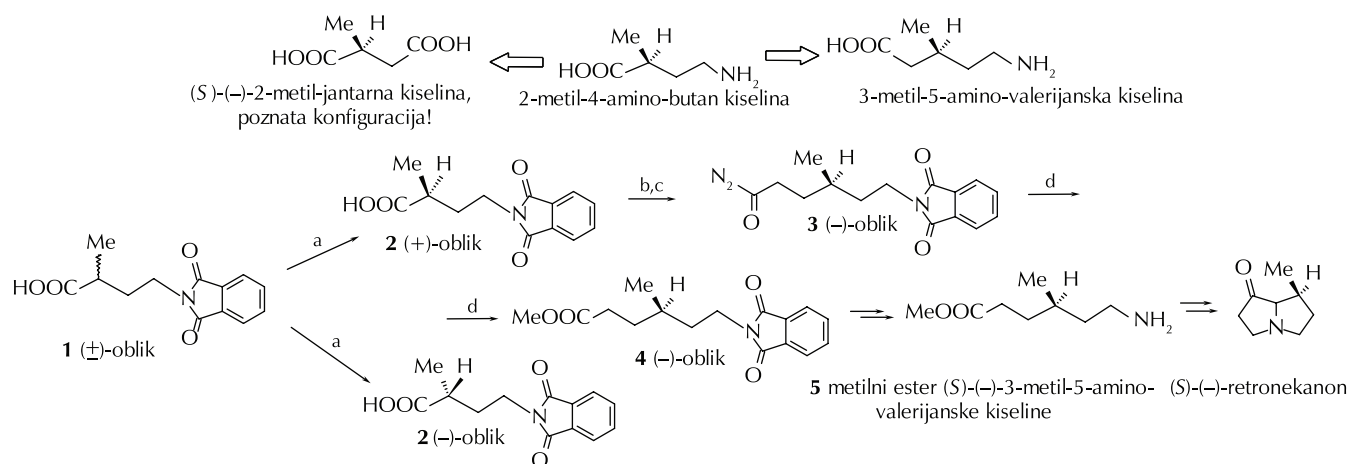


Reagensi i uvjeti: a.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ /eter, s.t. 24 h, b.  $\text{Ag}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ,  $\Delta$  do prestanka razvijanja  $\text{N}_2$



Reagensi i uvjeti: a. 4, KOH u  $\text{MeOH}/\Delta$ , b. benzen/ $\Delta$  6 h

Shema 4 – Dvije metode priprave ishodnog racemata 3, (+)-2-metil-4-ftalimido butan kiseline  
Scheme 4 – Two methods of preparation of initial racemate 3, (+)-methyl-4-phthalimido butanoic acid



Reagensi i uvjeti: a. (+)-1, kinin/ $\text{EtAc}$ ,  $-15^\circ\text{C}$ , preko noći, b. (+)-2,  $\text{SOCl}_2$ /1 h do  $80^\circ\text{C}$ , c.  $\text{CH}_2\text{N}_2$ /eter,  $0-6^\circ\text{C}$ , preko noći, d.  $\text{Ag}_2\text{O}$ /suspenzija u  $\text{MeOH}$ , zagrijavanje do prestanka razvij.  $\text{N}_2$ .

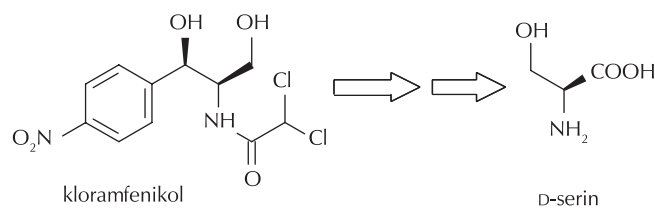
Shema 5 – Priprava (S)-(-)-3-metil-5-amino-valerijanske kiseline na putu priprave (S)-(-)-retronekanona  
Scheme 5 – Synthesis of (S)-(-)-3-methyl-5-amino-valeric acid on the route to (S)-(-)-retronecinone

Korelacija konfiguracije s (-)-2-metil-jantarnom kiselinom, tad poznate apsolutne konfiguracije, provedena je tako da je (-)-2-metil-4-amino butan kiseline korelirana s 3-metil-5-valerijanskom kiselinom, polaznim spojem u sintezi (-)-retronekanona, a s druge strane s (S)-(-)-2-metil-jantarnom kiselinom. Niz koraka kojima su kemijski korelirane te strukture prikazan je na shemi 5.

Budući da je kemijskom korelacijom povezana poznata apsolutna (S) konfiguracija (-)-2-metil-jantarne kiseline s konfiguracijom (-)-retronekanona preko (S)-konfiguracije (+)-3-metil-5-amino-valerijanske kiseline, to je jednoznačno potvrđena (S) konfiguracija u tom alkaloidu.

Zanimljivo je istaknuti da su autori zapazili da reakcije u ugljikovom lancu, (+)-2 u (-)-4 u Arndt-Eistert produženje lanca ili redukcija estera (-)-4 u odgovarajući (+)-alkohol vode do produkata uz inverziju optičke rotacije iako stereogeni centar zadržava istu (S) apsolutnu konfiguraciju!

Nešto ranije D. Fleš i inž. B. Balenović objavili su nešto jednostavniji primjer kemijske korelacije, povezujući (R) apsolutnu konfiguraciju D-serina s apsolutnom konfiguracijom antibiotika kloramfenikola, D-threo-1-para-nitrofenil-2-dikloracetamido-1,3-propandiola, koji posjeduje 1R,2R apsolutnu konfiguraciju. Osnovna korelacija prikazana je na shemi 6.<sup>12</sup>



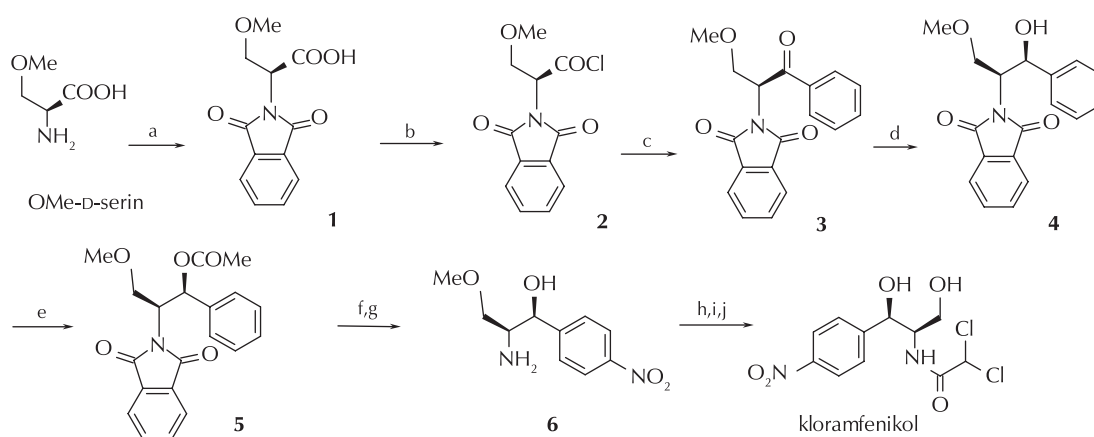
Shema 6 – Korelacija apsolutne konfiguracije kloramfenikola i D-serina

Scheme 6 – Correlation of absolute configuration of chloramphenicol to D-serine

Niz reakcija kojima su te strukture korelirane prikazan je u shemi 7.

Možemo uočiti da je *threo* izomer **4** dobiven separacijom *erithro*-i *threo*-izomera te da sinteza D-*threo*-(1*R*,2*R*)-kloramfenikola ne uključuje reakcije na stereogenom centru D-serina. Impresivan je niz transformacija u najrazličitijim reakcijskim uvjetima u realizaciji te korelacije, posebno selektivno (engl. *site selective*) nitriranje jednog benzenskog prstena i aciliranje aminoskupine vrlo reaktivnim kloridom dikloroctene kiseline.

U koraku d. provedena je redukcija ketona prema Meerwein-Ponndorf-Varley postupku uz  $\text{Al}(\text{i-Pr})_3$  kao reducens. Autori su zapazili pretežno nastajanje povoljnog *threo*-diastereomera, u omjeru *threo/erythro* 2,6–2,8 : 1,0.<sup>13</sup> *Diastereoselektivnost redukcije* u koraku d. autori su protumačili tzv. Cramovim modelom,<sup>14</sup> kako je prikazano u shemi 8.



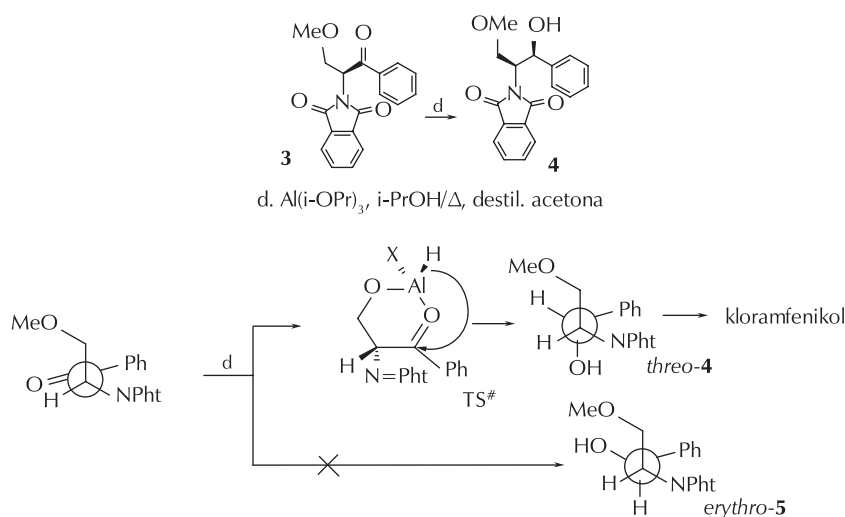
Reagensi i uvjeti: a. ftalanhidrid/ $\text{Me}_2\text{SO}_4/\Delta$ , b.  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ /refluks, 0,5 h, c. benzen/ $\text{AlCl}_3$ /refluks 3 h,

d.  $\text{Al}(\text{i-Pr})_3$ , *i*-PrOH/ $\Delta$ , destil. acetona, separacija *threo/erythro* izomera, e.  $\text{Ac}_2\text{O}$  u piridinu, s.t.,

f.  $\text{HNO}_3$  dimeca, g.  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ , h. 5 % HCl,  $\Delta$  vodena kupelj, i. 48 % HBr, zataljena cijev/ $\Delta$ , j.  $\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$ /piridin/ $\Delta$ .

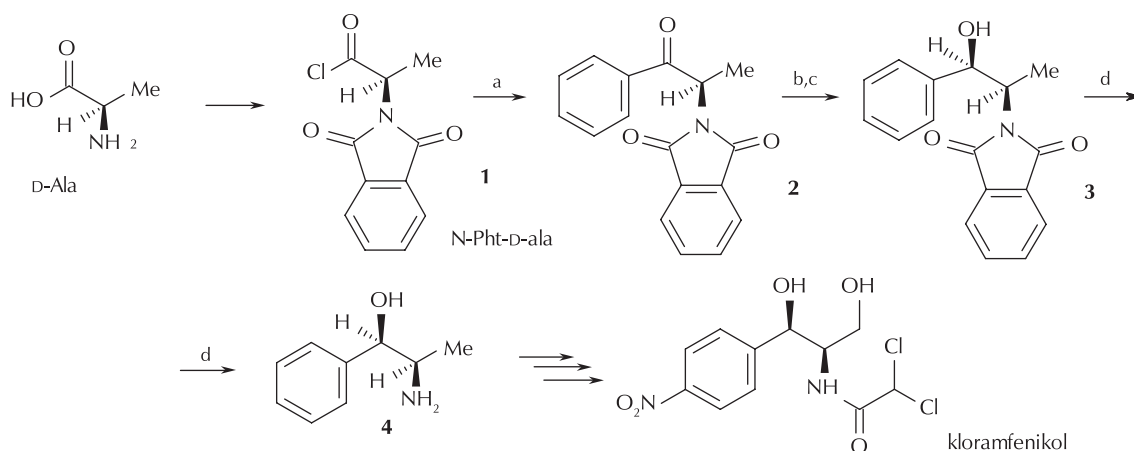
Shema 7 – Koraci na putu kemijske korelacije konfiguracije D-serina s kloramfenikolom

Scheme 7 – Steps involved in the chemical correlation process from D-serine to chloramphenicol



Shema 8 – Mehanizam pretežnog nastajanja *threo*-4 prema cikličkom Cramovom modelu

Scheme 8 – Mechanism of the prevailing formation of *threo*-4 according to the Cram cyclic model



Reagensi i uvjeti: a. benzen/ $\text{AlCl}_3$ , 70 °C, zatim **1**/refluks, 3 h,  
 b.  $\text{Al}(\text{i-OPr})_3$  / $\text{i-PrOH}/\Delta$  uz destil. acetona, c. vinska kis./benzen, ekstrakcija  
 d.  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/2$  h refluks.

Shema 9 – Priprava D-nor-pseudo-efedrina **4** iz N-ftaloil-D-alanil klorida **1**  
 Scheme 9 – Synthesis of D-nor-pseudo-ephedrine **4** from N-phtaloyl-D-alanyl chloride **1**

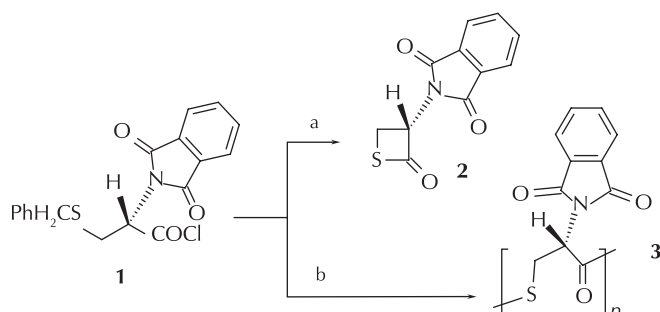
Preferirano prelazno stanje  $\text{TS}^\ddagger$  prema navedenom modelu uvjetovano je povoljnijim transferom hidrid iona s Al na C=O atom ketona na manje ometanoj strani, *trans* prema velikoj N-ftaloilnoj skupini.

U Institutu PLIVE uz razvoj tehnologije kloramfenikola (**1**) D. Fleš i sur. detaljno su provjeravali apsolutnu konfiguraciju ključnih intermedijara. Godine 1957. objavili su rad u kojem je pokazana korelacija L- i D-nor-pseudo-efedrina s L- i D-alaninom.<sup>15</sup> D-nor-pseudo-efedrin **4** pripravljen je iz D- $\alpha$ -ftalimido-alanil klorida **1** prema shemi 9.

U ključnom koraku je diastereoselektivnom redukcijom ketona **2** pripravljen *threo*-izomer **3** (1*R*,2*R*) konfiguracije. Provedena sinteza omogućila je tako jednoznačnu kemijsku korelaciju optički aktivnog **4** s D-alaninom, time ujedno i korelaciju kloramfenikola s D-alaninom.

#### 4. Znanstvena istraživanja na području optički aktivnih monomera i polimera

Niz godina Fleš je sa suradnicima studirao pripravu i aciliranje s N-zaštićenim propiotiolaktonima.<sup>16–18</sup> U prvom radu opisana je debenzilacija S-benzil-N-ftaloil-L-cisteinil klorida (**1**) na putu prema L- $\alpha$ -ftalimido- $\beta$ -propioptiolaktonu. Tad je po prvi put zapaženo da ovisno o omjeru aluminijeva halogenida u uvjetima Friedel-Craftsove sinteze nastaje  $\alpha$ -ftalimido- $\beta$ -propioptiolakton (**2**) ili polimerni poli(N-ftaloil-cistein) (**3**), shema 10.<sup>16</sup> Polimer **3** bio je prvi polimer koji su pripravili Fleš i sur. za vrijeme rada u PLIVI, dakle prije prelaska u institute INE/OKI, gdje su istraživanja polimera bila vezana uz tehnološki razvoj tih tvrtki.



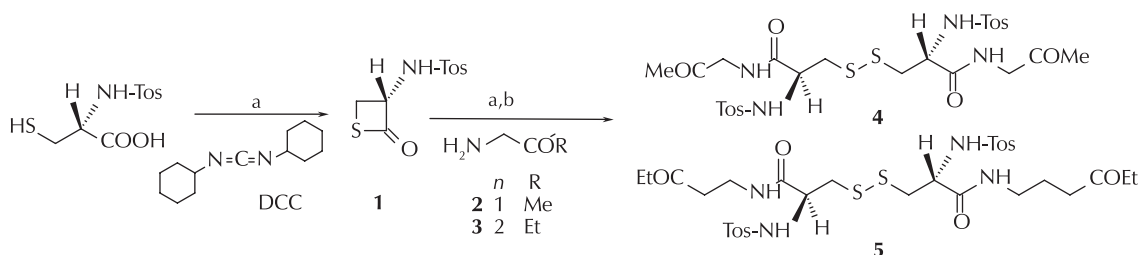
Reagensi i uvjeti; a. **1**/ $\text{AlBr}_3$  (1:2 mol), b. **1**/ $\text{AlBr}_3$  (1:1 mol),  
 65 – 70 °C, 3 h.

Shema 10 – Prva istraživanja priprave i polimerizacije propiothiolaktona  
 Scheme 10 – Initial investigations of polymerization of propiothiolactone

Dimerizacija reaktivnog tiolaktona (**1**) u cistinil dipeptide **5,6** zapažena je prilikom priprave kiralnih monomera **2,3** ciklizacijom uz karbodiimid, shema 11.<sup>18</sup>

Polazeći od N-tosil-L-cisteina, pripravljen je uz DCC intermedijarni  $\beta$ -tiolakton (**1**) kojim su acilirane  $\alpha$ - $\beta$ -aminokiseline **2** i **3** uz istodobno nastajanje S–S veze odnosno derivata cistina, **4** i **5**. Dimerizacija i aciliranje provedeni su u jednom koraku u vrlo blagim reakcijskim uvjetima.<sup>18</sup>

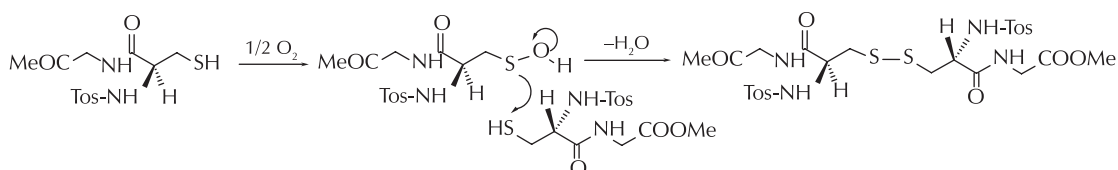
Iako je ta dimerizacija od velikog biološkog značenja, mehanizam nije potpuno razjašnjen. Nastajanje disulfida unutar polipeptidnog lanca ukrućuje konformaciju i stoga se biološka oksidacija ne javlja s funkcionalnim proteinima unutar stanice, nego izvan stanice ili u staničnoj stijenci dajući konformacijski kruche strukturne proteine. Neposredna ravnoteža tiol-disulfid korak je koji određuje brzinu smatanja (engl. *foldng process*) proteina koji trebaju formirati



Reagensi i uvjeti: a. **1**, DCC/dioksan, s.t., 1,5 h, b. **2** ili **3**, DCC/dioksan, s.t. preko noći.

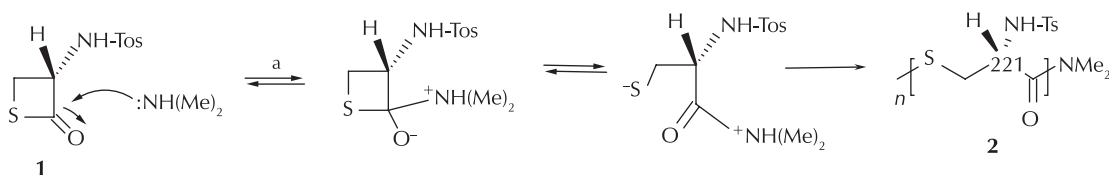
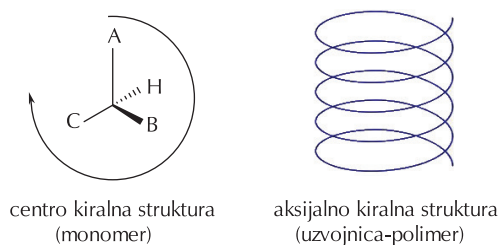
*Shema 11* – Priprava derivata bis-*p*-toluensulfonyl-L-cistinil glicina **4** i β-alanina **5**

*Scheme 11* – Synthesis of derivatives of bis-*p*-toluenesulphonyl-L-cystinyl glycine **4** and β-alanine **5**



*Shema 12* – Mogući mehanizam dimerizacije derivata cisteina

*Scheme 12* – Possible mechanism for dimerization of cysteine derivatives



Reagensi i uvjeti: a. **1**, DMF ili DMF/toluen (1:1)/Δ 6–8 h

*Shema 13* – Shematski prikaz centro kiralnih monomera i osno kiralnih polimera; mehanizam polimerizacije kiralnog tiolaktona **1** u optički aktivni polimer **2**

*Scheme 13* – Schematic presentation of centrochiral monomers and axially chiral polymers; mechanism of polymerization of chiral thiolactone (*S*)-**1** to optically active polymer **2**

disulfidne veze. Stoga su rezultati tih istraživanja D. Fleša i suradnika i od određenog biološkog značaja.

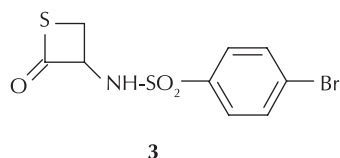
Uz kisik kao blagi oksidans mehanizam se može prikazati kao u shemi 12.

Radove na sintezi polimera na osnovi β-propiotiolaktona Fleš je sa suradnicima nastavio sustavno objavljivati tek iza 1965. i prikazani su u revijalnoj publikaciji objavljenoj 1979.<sup>19</sup> Oni su bili nastavak istraživanja optički aktivnih polimera na osnovi β-propiotiolaktona započelih krajem pedesetih godina u PLIVI. Jedan od prvih radova u toj

oblasti bila je sinteza poli-*(S)*-α-toluenesulfonyl-β-propiotiolaktona, polimerizacijom u čistom DMF-u ili u smjesi DMF/toluen, uz dimetilamin kao inicijator, shema 13.<sup>20</sup> U toj shemi shematski su prikazana dva osnovna tipa kiralnosti – centro-kiralnost za monomere i aksijalna kiralnost uzvojnice za polimere.

U prvom koraku nukleofilni amin reagira s karbonilnim C-atomom koji se pregrađuje u zwitterion uz otvaranje prstena. Sulfid anion kao snažni nukleofil vodi do polimerizacije u **2**. Određene su molekulske mase polimera u rasponu oko 10 000 do 20 000.

U zadnjem radu u nizu studija na području  $\alpha$ -supstituiranih  $\beta$ -propiotiolaktona određena je kristalna struktura akiralnog *p*-bromobenzensulfonil derivata **3**, slika 1.<sup>21</sup>



Slika 1 – Tiolakton **3** za koji je određena kristalna struktura  
Fig. 1 – Thiolactone **3** for which crystal structure was determined

Fleš je sa suradnicima nastavio istraživanja kiralnih monomera i od njih priređenih optički aktivnih polimera na području homologne serije optički aktivnih metil-supstituiranih aminoalkil karboksilnih kiselina.<sup>21</sup>

Prve radove na području optičkih aktivnih monomera i polimera objavio je sa suradnicima 1966./1967., uglavnom posvećene pripravi optički čistih malih molekula, potencijalnih monomera za polimerizaciju.<sup>22–24</sup> Prvi rad u kojem se opisuje sinteza, polimerizacija te fizičko-kemijska svojstva pripremljenih polimera objavljen je 1969.<sup>25</sup> U to vrijeme jedna od značajnih tema na području polimerne kemije bila su istraživanja optički aktivnih polimera  $\omega$ -amino-alkan kiselina supstituiranih u lancu, kiralnih analoga Nylona-6, tj. polymerizirane akiralne 6-amino heksan kiseline (6-amino kaprilne kisel-

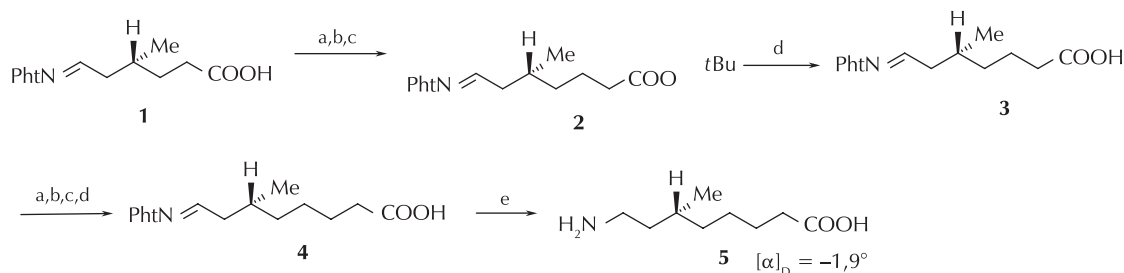
ne). Priprava modelnog kiralnog monomera **5** prikazana je u shemi 14.

Uspješno je provedena dvostruka Arndt-Eistertova reakcija homologizacije, kojom je lanac (*R*)-3-metil-6-ftalimido kaprilne kiseline **1** produžen za 2C atoma u monomeru (*R*)-**5**. U toj reakciji upotrebljava se diazometan u višku da bi neutralizirao jedan mol oslobođene HCl, zahtijeva prisutnost vode kao nukleofila i metalnih iona, preferirano Ag<sub>2</sub>O, kao katalizatora, shema 15.

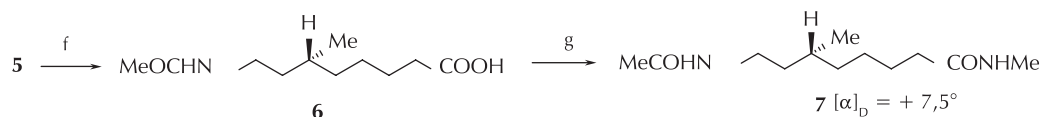
Mehanizam Arndt-Eistertove reakcije uključuje Wolfovu pregradnju diazo ketona u karboksilnu kiselinu uz očuvanje konfiguracije na  $\alpha$ -C atomu. Uz iste uvjete konfiguracija na udaljenijim stereogenim centrima u  $\omega$ -aminokiselinama **1** i **2** ostaje nepromijenjena.

Budući da su monomer (*R*)-**5** i polimer **8** s ugrađenim monomerom **5** pokazivali suprotne predznake za  $[\alpha]_D$  vrijednosti, pripremljen je modelni monomer, diamid **7**, koji je također pokazao pozitivnu vrijednost za  $[\alpha]_D$ . Ta korelacija pokazala je da amidna veza u polipeptidima invertira predznak optičke rotacije i potaknula je autore na istraživanje ovisnosti predznaka  $[\alpha]_D$  polimera **8** o sastavu otapala. Na dijagramima na slikama 2a i 2b, prikazana je ovisnost specifične rotacije za aminokiselinu **5** i modelni diamid **7** o sastavu smjese otapala *m*-krezol/kloroform.

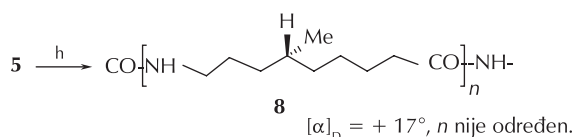
Autori su zaključili da na osnovu tih rezultata i ORD krivulje za polimer **8** u smjesi *m*-krezol/kloroform 25 : 75, gdje dolazi do promjene rotacije u monomernoj (*R*)-aminokiselinu **5** i diamidu **7**, modelnom spoju za polimer **8**, da polimer **8** posjeduje konformaciju slobodne uzvojnice (engl. *random coil*), a ne uređenu helikalnu strukturu, koja bi se



Reagensi i uvjeti: a. SOCl<sub>2</sub>/benzen, 80 °C, b. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/eter, c. Ag<sub>2</sub>O/*t*-BuOH/refluks, d. *p*-TsOH/aq. benzen, refluks 3 h, e. glac. AcOH/HI 47 %, refluks, 14 h.



Reagensi i uvjeti: f. Ac<sub>2</sub>O/30 min s.t., g. MeNH<sub>2</sub> u Et<sub>3</sub>N/HCOCl, 30 min, 0 °C.

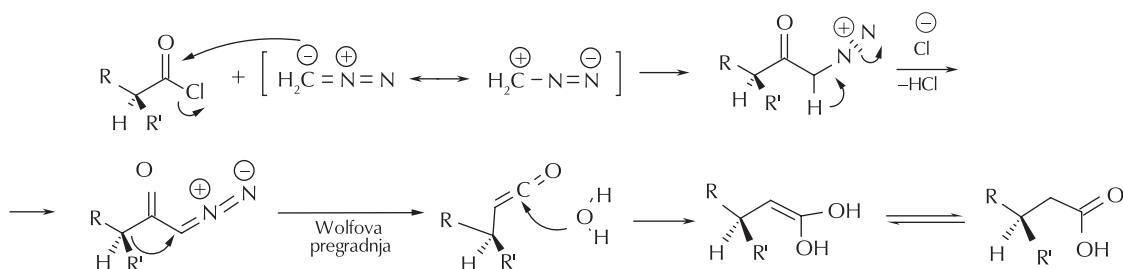


Reagensi i uvjeti: h. 250 °C, 70 min.

Shema 14 – Priprava monomera (*R*)-8-amino-6-metil oktan kiseline **5** te modelnog diamida **7** i polimera **8**  
Scheme 14 – Synthesis of monomeric (*R*)-8-amino-6-methyl octanoic acid **5**, model diamide **7**, and polymer **8**

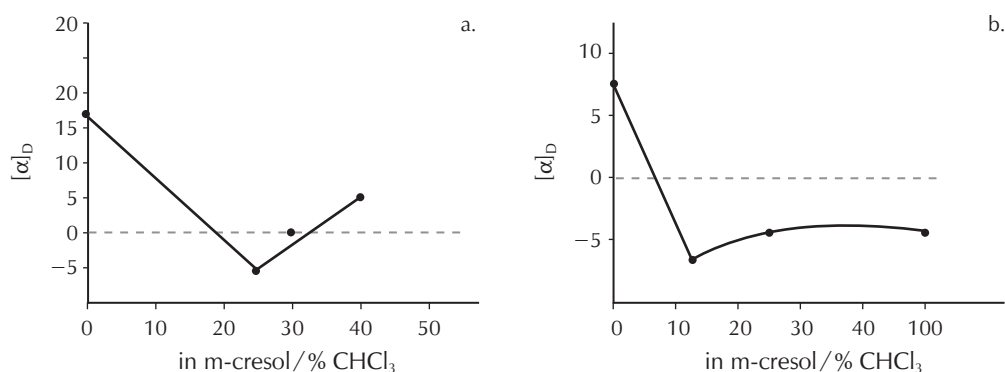
ogledala u znatno višoj vrijednosti za  $[\alpha]_D$ . Tako je pokazano da promjenu smjera optičke rotacije uvjetuje solvatacija amidnih karbonilnih skupina te da ne odražava konformaciju polimera.

Sličnim pristupom autori su analizirali strukturu polimera pripremljenih iz optički aktivnih 2- i 1,2-disupstituiranih butadiena.<sup>26,27</sup> Priprava monomera i nekih njihovih derivata u svrhu korelacije apsolutne konfiguracije prikazana je u shemi 16.



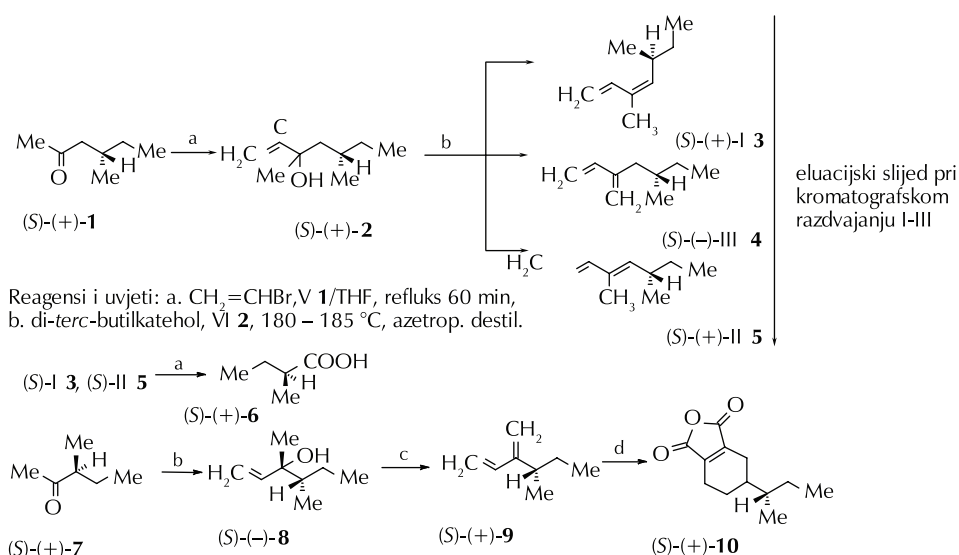
Shema 15 – Mehanizam Arndt-Eistertove reakcije uz očuvanje konfiguracije na  $\alpha$ -C atomu u koraku Wolfove pregradnje

Scheme 15 – Mechanism of Arndt-Eistert reaction with retained configuration on  $\alpha$ -C atom in the step of Wolf rearrangement



Slika 2 – a. Specifična rotacija (*R*)-8-amino-6-metil oktan kiseline **5**, kao funkcija sastava otapala, b. ista funkcija za modelni diamid **7**

Fig. 2 – a. Specific rotation for (*R*)-8-amino-6-methyl octanoic acid **5**, as a function of solvent composition, b. same function for diamide **7**



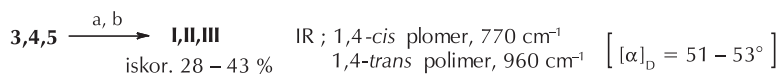
Reagensi i uvjeti: a.  $\text{CH}_2=\text{CHBr}$ , **1**/THF, refluks 60 min, b. di-*tert*-butilkatehol, **2**, 180 – 185 °C, azetrop. destil.

Reagensi i uvjeti: a.  $\text{KMnO}_4/\text{KOH}$  vodena otopina, refluks 10 h, b.  $\text{CH}_2=\text{CHBr}$ , **7**/THF, refluks 60 min, c. di-*tert*-butilkatehol, **2**, 180 – 185 °C, azetrop. destil., d. malein-anhidrid/benzen, 60 °C, 12 h.

Shema 16 – Priprava optički aktivnih diena **3-5**, **9** i nekih analoga

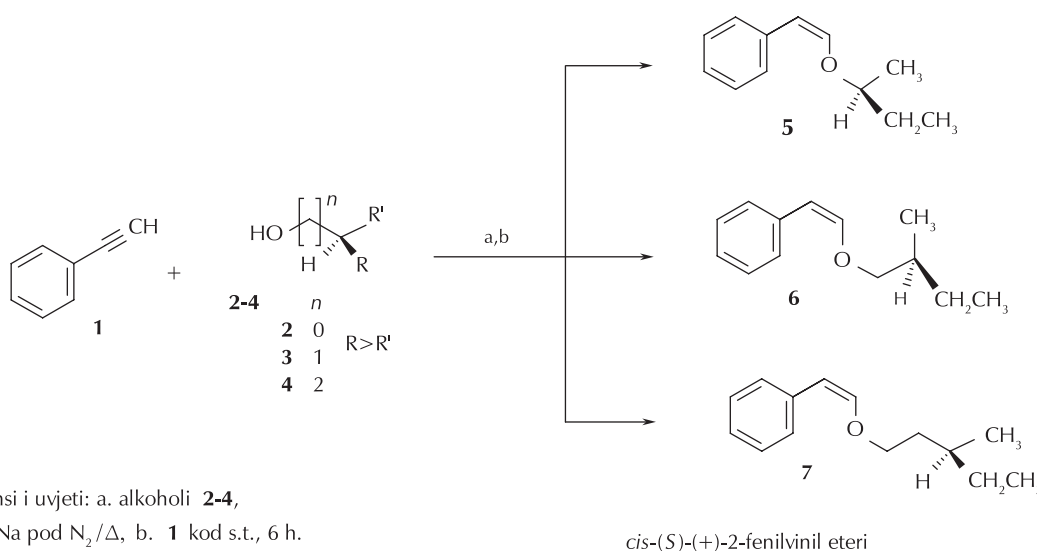
Scheme 16 – Synthesis of optically active dienes **3-5**, **9**, and some analogues





Reagensi i uvjeti: a. **3,4,5**, benzen ili *n*-heptan, TiCl<sub>4</sub>-(i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> emulzija kao katal., 25 – 50 °C, b. frakcionirano odvajanje polimera kristalizacijom **I-III** u acetonu.

Shema 17 – Priprava i svojstva polimera **I-III**  
Scheme 17 – Synthesis and properties of polymers **I-III**



Reagensi i uvjeti: a. alkoholi **2-4**, elem. Na pod N<sub>2</sub>/Δ, b. **1** kod s.t., 6 h.

Shema 18 – Priprava monomernih 2-fenil-vinil alkil etera **5-7**  
Scheme 18 – Synthesis of monomeric 2-phenyl-vinyl-alkyl ethers **5-7**

Intermedijarni alilni alkohol **2**, pripremljen Grignardovom reakcijom iz **1**, dehidriran je termički uz azeotropnu destilaciju vode neselektivno u diene **3-5**, koji su razdvojeni preparativnom plinskom kromatografijom. Njihova polimerizacija provedena je u benzenu ili *n*-heptanu uz K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kao katalizator, shema 17.

Karakteristične IR vrpce za *cis*- i *trans*-izomere služile su za njihovu distinkciju, a odvajanje polimera provedeno je separacijom topljive komponente u acetonu, uz ukupno iskorištenje 11 – 13 %. Iz omjera IR vrpce kod 850 cm<sup>-1</sup> i 893 cm<sup>-1</sup> određeno je da je omjer 1,4-*cis* izomera pripremljenih u emulziji porastao dvostruko u odnosu na polimerizaciju u otopini.

U nastavku istraživanja novih kiralnih, optički aktivnih polimera Fleš i sur. pripravili su polimere poli-(2-fenilvinil-alkil) etera iz odgovarajućih monomera, shema 18.<sup>28</sup>

Monomerni enol-eteri **5-7** polimeriziraju već kod vrlo niskih temperatura u prisutnosti jakih Lewisovih kiselina dajući polimere **8-10**, shema 19.

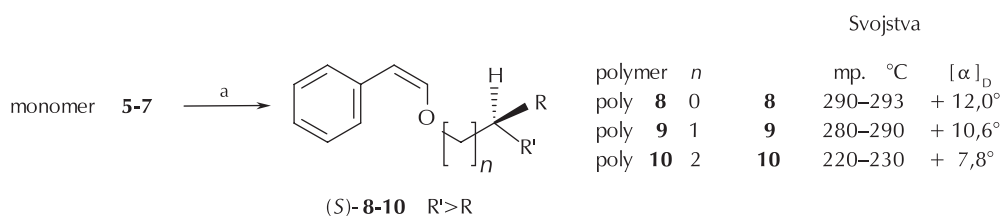
Svi polimerni materijali pokazali su stabilnost, visoko talište i pozitivnu rotaciju. Zanimljivo je da katalizator BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O

u toluenu pokazuje visok utjecaj koncentracije na stupanj konverzije u polimerizaciji pri –78 °C tijekom 24 h **5-7** u **8-10**, slika 3. Kao što je vidljivo, brzina polimerizacije povećava se s porastom veličine alkilne skupine u nezasićenim eterima **2-5**, što je pokazalo da se ti monomeri ponašaju u polimerizaciji kao vinil-eteri, a ne kao derivati stirena.

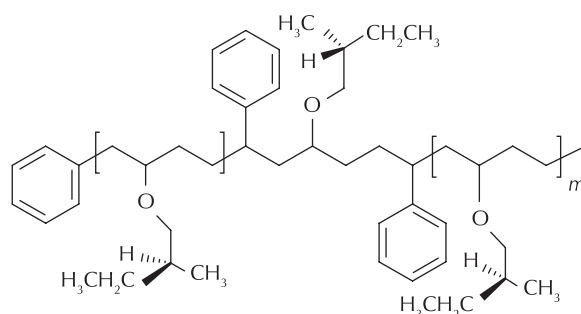
Zanimljiva informacija dobivena je usporedbom specifične rotacije polimera s istom za modelne spojeve, analoge monomera **5-7** s hidriranom dvostrukom vezom. Zaključeno je da razlika u rotaciji polimera **8** i modelnog spoja, hidriranog derivata monomera **5** ([α]<sub>D</sub> 19,3° odn. 5,68°), polimera **9** i modelnog spoja, hidriranog derivata monomera **6** ([α]<sub>D</sub> 11,4° odn. 3,00°), može biti pripisana asimetričnoj indukciji stereogenog ugljikova atoma u osnovnom polimernom lancu.

Za priprava polimera **I** iz kiralnog monomera (*R*)-(–)-**1**, pripremljenog prema postupku u shemi 20, autori su primijenili tzv. “bulk polimerizaciju”, koja uključuje monomer i inicijator bez otapala.<sup>29</sup>

Nizom reakcija koji uključuje priprava optički čistog poluetera (*R*)-(+)-**1** rezolucijom racemata pripremljen je



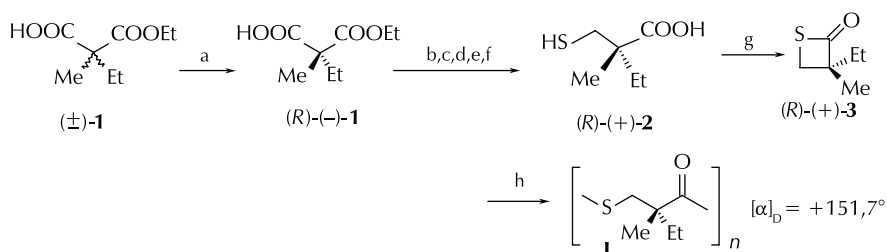
Reagensi i uvjeti; a.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  u toluenu, ili  $\text{SnCl}_4$  u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 20 – 24 h.



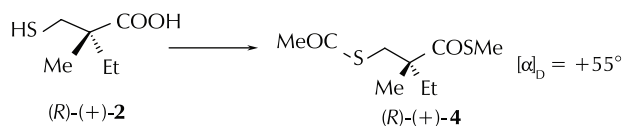
Detalj strukture polimera **9**,  $n = 1$ .

Shema 19 – Priprava i svojstva optički aktivnih polimera **8-10**, detalj strukture polimera **9**

Scheme 19 – Synthesis and properties of optically active polymers **8-10**, and detail of the structure of polymer **9**



Reagensi i uvjeti: a. frakcijska kristalizacija kininske soli (+)-**1**, (-)-**1**,  $\text{SOCl}_2/\Delta$   $80^\circ\text{C}$ , 2 h, c.  $\text{NaBH}_4$ /dioksan, refluks 2.5 h, d.  $\text{KOH}$  10 %,  $25^\circ\text{C}$  5 h, e. aq.  $\text{HBr}$  zasićena kod  $0^\circ\text{C}$ , s.t. zatim  $95^\circ\text{C}$  24 h, f. vodena otopina tiouree, refluks 3 h, g. (+)-**2**, DCC, s.t., 4,5 h, h. (+)-**3**, 0,3 %  $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+$  versatat,  $100^\circ\text{C}$ , 16 h.



Reagensi i uvjeti: a. (+)-**2**,  $(\text{MeCOCl})$ , kod  $0^\circ\text{C}$  u aq.  $\text{NaOH}$ /r.t. 1 h, b.  $\text{SOCl}_2$   $80^\circ\text{C}$ , 2 h, c.  $\text{MeSH}$ , benzen/piridin, s.t. 24 h.

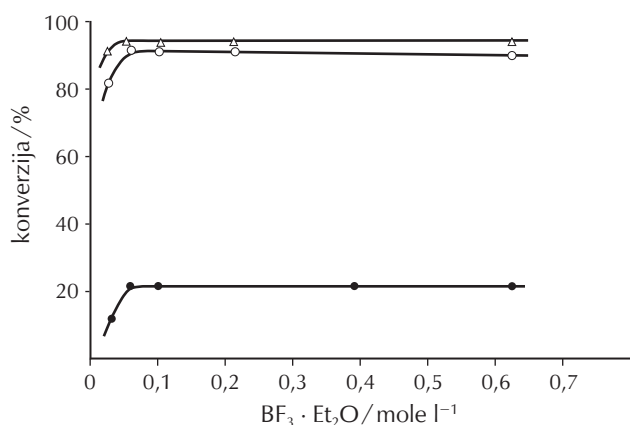
Shema 20 – Priprava kiralnog polimera **I** i niskomolekularnog modelnog spoja (R)-(+)-**4**

Scheme 20 – Synthesis of chiral polymer **I**, and the low-molecular weight compound (R)-(+)-**4**

optički čisti  $\beta$ -tiolakton (R)-(+)-**3** koji je “bulk polimerizacijom” kod povišene temperature nakon otapanja u benzenu i precipitacije s heksanom dao polimer **I** u iskorištenju 64 %. Zanimljivo je uočiti oko 3 puta viši  $[\alpha]_D$  polimera **I** u odnosu na modelni monomerni tioester (R)-(+)-**4**, što je protumačeno pojavom “predominantne konformacije polimernog lanca”.<sup>29</sup> Danas bi rekli da ste-

rogeni centar u polimeru inducira pojavu uzvojnice definirane kiralnosti.

U nizu radova Fleš i sur. studirali su mehanizam kopolimerizacije akiralnih komponenti, fenilvinil-alkiletera i anhidrida maleinske kiseline uz izostanak stereokemijskih razmatranja te ih ovdje navodimo radi potpunosti pregleda.<sup>30–32</sup>

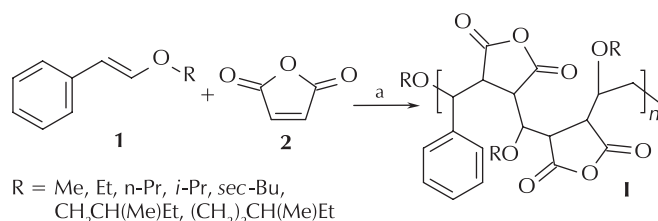


Slika 3 – Utjecaj koncentracije katalizatora  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  u toluenu na stupanj konverzije **5-7** u polimere **8-10** (shema 19). ● (+)-2-metil-propil **5**, ○ (+)-2-metil-butil **6**, Δ (+)-3-metil-pentil **7**.

Fig. 3 – Effect of the catalyst concentration  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in toluene on the conversion grade of **5-7** to polymers **8-10** (scheme 19). ● (+)-2-methyl-propyl **5**, ○ (+)-2-methyl-butyl **6**, Δ (+)-3-methyl-pentyl **7**.

U završnom radu iz tog niza autori su istraživali utjecaj steričkih faktora na mehanizam navedene kopolimerizacije, i ovdje razmatrajući samo akiralne komponente, shema 21.<sup>33</sup>

Stereokemijski studij polimerizacije odnosio se na utjecaj veličine alkilne skupine u fenilvinil-alkil eterima **1** na me-



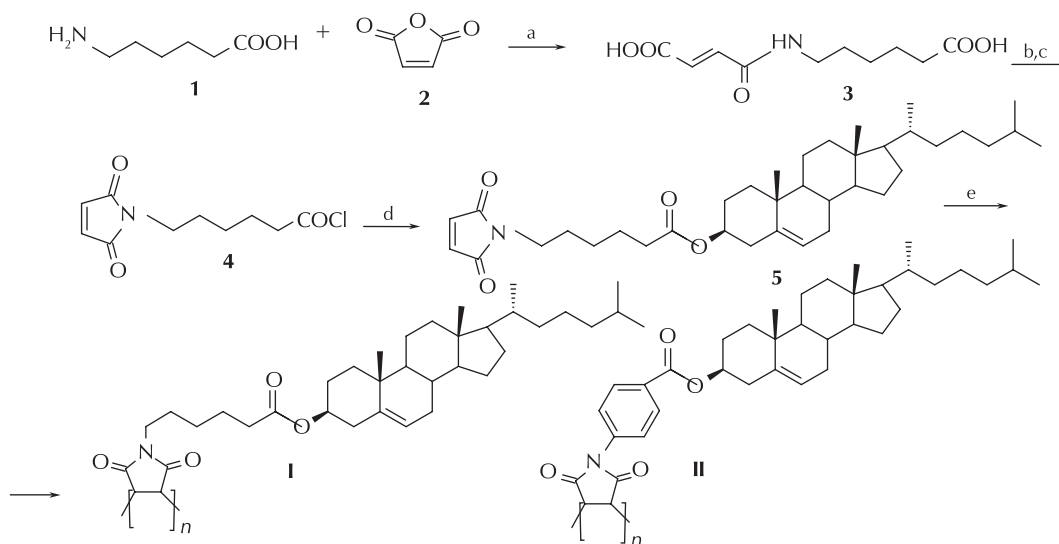
Reagensi i uvjeti: a. 0,3 % AIBN, **1**+**2**//benzen, 60 °C pod  $\text{N}_2$ , precipit. **I** s MeOH

Shema 21 – Kopolimerizacija fenilvinil-alkiletera **1** i anhidrida maleinske kiseline u polimer **I**

Scheme 21 – Copolymerization of phenylvinyl-alkylether **1** and maleic acid anhydride to polymer **I**

hanizam kopolimerizacije, tj. na sudjelovanju CT (engl. *charge transfer*) kompleksa u procesu. Budući da je proces radikalni, iniciran azo-bisizobutironitrom (AIBN), potaknut je nastajanjem CT kompleksa interakcijom **1** kao  $\pi$ -donora i **2** kao  $\pi$ -akceptora. Participacija CT kompleksa u procesu pokazala se ovisnom o veličini skupine R na  $\pi$ -donoru. Sterički zahtjevne *i*-propil i *sec*-butil skupina u **1** favorizirale su polimerizaciju preko CT kompleksa u odnosu na neposrednu polimerizaciju slobodnih monomera.

Polimerizaciju jednog kiralno modificiranog monomera **5** Fleš i sur. objavili su 1985.<sup>34</sup> Priprava monomera i uvjeti polimerizacije prikazani su u shemi 22.

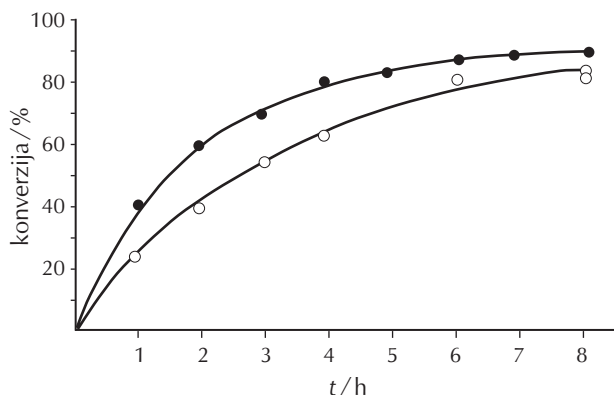


Reagensi i uvjeti: a.  $(\text{MeCO})_2\text{O}/\text{MeCOOH}$ , s.t., 3,5 h, b.  $\text{MeCOONa}/(\text{MeCO})_2\text{O}$ , vodena kupelj, 30 min, c.  $\text{SOCl}_2$ , refluks 2 h/ tritracija eterom, d. **4**, kolesterol/benzen, refluks 48 h, eter/petroleter kristalizacija e. **5**/AIBN, toluen, 60 °C pod  $\text{N}_2$ /MeOH, precipitacija.

Shema 22 – Priprava optički aktivnog monomera **5** i uvjeti polimerizacije u **I**

Scheme 22 – Synthesis of optically active monomer **5** and polymerization to **I**

Istim postupkom pripremljen je polimer **II** s ugrađenom *p*-aminobenzoilnom skupinom. Oba polimera pripremljena su u visokim iskorištenjima, 83 % odn. 80,5 %, i pokazala su visoku termičku stabilnost,  $T_{\text{trans}}$  331 °C odn. 327 °C, uz oko 10 % gubitka težine. Zanimljivo je zapažanje da je brzina polimerizacije za **I** i modelni monomer *N*-fenilmaleimid bila približno jednaka unatoč bitnoj razlici u veličini *N*-supstituenata, slika 4.



Slika 4 – Usporedba brzine homopolimerizacije **I** (●) i *N*-fenilmaleimida (○)

Fig. 4 – Comparison of the homopolymerization rate of **I** (●) and *N*-phenylmaleimide (○)

## 5. Zaključni osvrt

Istraživanja Dragutina Fleša na području organske stereokemije malih kiralnih molekula i iz njih pripremljenih optički aktivnih polimera znatno su doprinijela razvoju organske kemije u Hrvatskoj u razdoblju 1952. – 2002. Posebno su značajni njegovi prvi radovi za 1952. budući da predstavljaju početak objavljivanja na području organske stereokemije, koja se razvijala u "Prelogovu školu" s velikim međunarodnim utjecajem. Rezultati znanstvenog rada D. Fleša ostvareni su kako u akademskoj instituciji, Prirodoslovno matematičkom fakultetu u Zagrebu, tako i u industrijskim institutima PLIVE, OKI-ja i INE. Od brojnih priznanja za svoj rad ističe se nagrada za životno djelo 1988. te izbor za redovnog člana HAZU-a 1991.

## Literatura References

1. N. Trinajstić, Dragutin Fleš (1921–2005). Croat. Chem. Acta **78** (2005) A29–A30, doi: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.a04>.
2. HAZU, Spomenica preminulim akademikima, Dragutin Fleš 1921. – 2005, sv. 138, 2008.
3. HAZU, osobna stranica Dragutina Fleša, 2005.
4. M. Kaštelan-Macan, Fleš Dragutin, Hrvatski biografski leksikon, sv. 4, 1998, str. 297–298.
5. D. Fleš, Autobiografski prikaz istraživanja u kemiji 1946.–2002., HDKI/Kemija u industriji, 2003.
6. V. Šunjić, K. Kovačević, Organic Stereochemistry in Croatia and Prelog School, HAZU, HKD, Zagreb, 2020.
7. V. Šunjić, M. J. Parnham, Signposts to Chiral Drugs, Organic Synthesis in Action, Springer, Basel, 2011.
8. V. Šunjić, V. Petrović Pisarović, Organic Chemistry from Retrosynthesis to Asymmetric Synthesis, Springer, Basel, 2016.
9. K. Balenović, D. Fleš, Synthesis of L-alpha-Amino-gamma-Benzyl-Thiobutyric Acid. L-beta-Amino-S-(Benzyl)Homocysteine. Amino Acids, VI, J. Org. Chem. **17** (1952) 347–349, doi: <https://doi.org/10.1021/jo01137a004>.
10. K. Balenović, N. Bregant, D. Cerar, D. Fleš, I. Jambrešić, Some Derivatives of Optically Active alpha-Amino-Aldehydes, J. Org. Chem. **18** (1953) 297–302, doi: <https://doi.org/10.1002/9780470186824.ch5>.
11. R. Adams, D. Fleš, The Absolute Configuration of the C1 Atom in Retronecanone (1-Methyl-7-oxo-Pyrrolizidine), J. Am. Chem. Soc. **81** (1959) 4946–4951, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01527a047>.
12. D. Fleš, B. Balenović, The Correlation of Configuration of Chloramphenicol and D-Serine, J. Am. Chem. Soc. **78** (1956) 3072–3074, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01594a035>.
13. D. Fleš, B. Majhofer, M. Kovač, Steric Control of Asymmetric Induction in Meerwein-Ponndorf Reduction of alpha-Phthalimido-beta-substituted Propiophenone, Tetrahedron **24** (1968) 3053–3057, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01594a035>.
14. D. J. Cram, F. D. Green, Studies in Stereochemistry. Steric Control of Asymmetric Induction in the Preparation of the 3-Cyclohexyl-2-Butanol System, J. Am. Chem. Soc. **75** (1953) 6005–6010, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01119a067>.
15. D. Fleš, A. Marković-Prpić, The Correlation of Configuration of Optically Active Nor-pseudo-ephedrine and Alanine, Croat. Chem. Acta **29** (1957) 183–187, url: <https://hrcaj.srce.hr/248970>.

16. D. Fleš, A. Markovac-Prpić, V. Tomašić, Debenzylation of *S*-benzil-*N*-ftaloil-L-cisteinyl Chloride with Aluminium Halides Synthesis of *L*- $\alpha$ -phtalimido- $\beta$ -propiothirolactone, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 4654–4657, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01550a060>.
17. D. Fleš, A. Markovac-Prpić, V. Tomašić, M. Milohnoja, Synthesis in Propiothiolactone Series. II. Preparation of *D,L*- $\alpha$ -Succinimido-and- $\alpha$ -(*p*-Toluenesulfonamido)- $\beta$ -Propiothiolactone, *Croat. Chem. Acta* **30** (1958) 167–171, url: <https://hrcak.srce.hr/245533>.
18. M. Dadić, D. Fleš, A. Markovac-Prpić, Studies in Propiothiolactone Series. III. Preparation of *L*-Acylamino- $\beta$ -Propiothiolactones via Carbodiimide Method, *Croat. Chem. Acta* **33** (1961) 73–75, url: <https://hrcak.srce.hr/208442>.
19. D. Fleš, Optically Active Poly-Propiothiolactones, u: Optically Active Polymers, Izd. E. Seieigny, D. Riedel Publ. Co., Dordrecht, 1979., str. 143–157.
20. D. Fleš, V. Tomašić, Preparation of Poly-(*S*)-(-)- $\alpha$ -(*p*-toluenesulfonamido)-3-propiothirolactones, *Polym. Lett.* (1968) 808–811.
21. I. Matijašić, G. D. Andretti, P. Sgarabitto, A. Bezjak, D. Fleš, Crystal and Molecular Structure of (*S*)- $\alpha$ -(*p*-Bromobenzenesulfonamido)- $\beta$ -thiolactone, *Croat. Chem. Acta* **57** (1984) 621–628, url: <https://hrcak.srce.hr/194130>.
22. V. Seke, D. Fleš, Studije u redu optički aktivnih poliamida. II. Sintaza optički aktivnog polimetil-kaprolaktama, *Hem. Ind.* **9** (1966) 1594–1600.
23. V. Seke, D. Fleš, The Absolute Configuration of  $\gamma$ -Methyl-*E*-Caprolactam (5-Methyl-azacycloheptanon-2), *Croat. Chem. Acta* **38** (1966) 9–15, url: <https://hrcak.srce.hr/208179>.
24. D. Fleš, V. Seke, Les nylons substitués et autres polymères optiquement actifs, *Chim. Ind.* **97** (1967) 1699–1704.
25. D. Fleš, V. Seke, M. Dadić, Optically Active Polymers. IV. Synthesis and Polymerization of (*S*)-(6)-8-Aminooctanoic Acid, *J. Polym. Sci. Part C* **22** (1969) 971–980, doi: <https://doi.org/10.1002/polc.5070220236>.
26. 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) 1103–1105, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1971.150090421>.
27. R. Kiprijanova-Radovanović, 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. Polim. Chem. Ed.* **14** (1975) 1141–1146, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1975.170130510>.
28. V. 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, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1975.170130105>.
29. 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, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1976.170140509>.
30. V. Vuković, V. Kurešević, D. Fleš, Copolymerization of 2-Phenylvinyl Alkyl Ethers and Maleic Anhydride, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **15** (1977) 2981–2985, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1977.170151212>.
31. R. Vuković, V. Kurešević, D. Fleš, Contribution to the Mechanism of Copolymerization of Phenylvinyl Alkylethers and Thioethers with Maleic Anhydride, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **17** (1979) 3835–3844, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1979.170171204>.
32. F. Ranogajec, D. Fleš, D. Hace, R. Vuković, Copolymerization of  $\alpha$ -Methylstyrene with *N*-Alkylmaleamide, *Polym. Bull.* **28** (1992) 319–325, doi: <https://doi.org/10.1007/BF00294829>.
33. D. Fleš, V. Vuković, V. Kurešević, R. Radićević, 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, doi: <https://doi.org/10.1002/pol.1981.170190104>.
34. D. Fleš, R. Vuković, Free-Radical-Initiated Polymerization of 6-Maleimidocholesteryl-hexanoate and 4-Maleimidocholesteryl-benzoate and Copolymerization with  $\alpha$ -Methylstyrene, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **A 32** (1995) 1461–1469, doi: <https://doi.org/10.1080/10601329508013691>.

## SUMMARY

### Dragutin Fleš – Founder of Organic Stereochemistry in Croatia

Vitomir Šunjić

The presentation of stereochemical research of chiral organic molecules and optically active polymers reveals Academician Dragutin Fleš as the founder of this field of organic stereochemistry in Croatia. Here are presented the most important scientific achievements in the synthesis of chiral  $\beta$ -amino acids and their analogues, and correlation of absolute configuration in some biologically important compounds, such as ephedrine and chloramphenicol. The presentation follows a chronological sequence, exploring research in the field of optically active polymers prepared from chiral derivatives of cysteine through reactive  $\beta$ -thiolactones, as well as from mono- and di-substituted butadienes and vinyl-alkyl ethers.

#### Keywords

*Chiral organic molecules, correlations of absolute configuration, optically active polymers*

Croatian Academy of Sciences and Arts, Trg  
Nikole Šubića Zrinskog 11, 10 000 Zagreb,  
Croatia

Review  
Received March 19, 2023  
Accepted April 6, 2023