

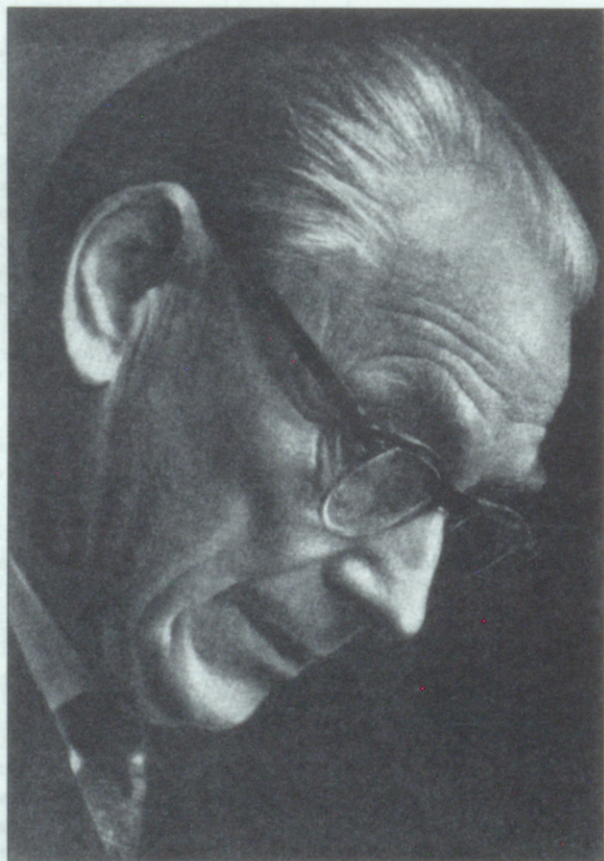
TEODORS DUMPIS

AKADĒMIĶIS PROFESORS GUSTAVS VANAGS

*Ķīmija ir "nemierīga" zinātne,
kas prasa, lai cilvēks tai ziedotu sevi
visu. Kas nebīstas to darīt, kas
nerēķinādamies ar laiku un dzīves
ērtībām, droši gremdējas ķīmijas noslēpumos,
tas allaž atrod ķīmijā savu
ilgu vislielāko piepildījumu.*
G. Vanags [1]

Vienam no fizioloģiski aktīvu vielu, arī sintētisko ārstniecības preparātu, radītāju celmlaužiem Latvijā akadēmiķim ķīmijas zinātņu doktoram profesoram Gustavam Vanagam 2001. gads bija nozīmīgu jubileju gads: 110 gadu kopš dzimšanas (dzimis 1891. gada 10. martā Sņiķeres pagasta Rungu mājās); 85 gadi kopš Pirmā pasaules kara laikā spiests doties bēgļu gaitās (1916. gada janvārī) uz Maskavu, lai turpinātu studijas uz turieni evakuētajā Rīgas Politehniskajā institūtā; 80 gadu kopš atgriezies atpakaļ Latvijā un iestājies Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē (1921. gada janvārī), kuru tā paša gada pavasarī beidz ar inženiera tehnologa grādu un atzīmi "[joti sekmīgi]"; 70 gadu kopš iznāk (1931) viņa pirmā zinātniskā publikācija [5]; 65 gadi kopš viņu apstiprina par docentu (1936); 55 gadi kopš viņš kļūst par ZA Ķīmijas institūta Organiskās ķīmijas laboratorijas vadītāju (1946); 35 gadi (1966) kopš notiek gadskārtēji profesora Vanaga piemiņai veltīti lasījumi pēc viņa nāves (1965. gada 8. maijā) [2]; pagāja 40 gadu kopš Rīgā notika pēdējā profesora G. Vanaga organizētā konference "Ķīmiskās uzbūves, kinētikas un reaģēt-spējas teorija" (1961), kurā piedalījās 500 delegātu, t.sk. 85 bij. PSRS un savienoto republiku ZA akadēmiķi un korespondētājlocekļi no 103 iestādēm [2].

Plašs bija akadēmiķa G. Vanaga darba lauks. Latvijas ķīmiķu atmiņā profesors Vanags vienmēr paliks kā lielisks pedagogs, brīnišķīgs cilvēks, nepārspējams jaunās ķīmiķu maiņas audzinātājs un zinātnieks, kas radījis savu virzienu, savu ķīmiķu skolu, kuras pētījumu fondā ir gan fundamentāli teorētiski darbi organis-kajā ķīmijā, gan tādi lieli sasniegumi, kam ir praktiska nozīme farmācijā, lauksaimniecības augu aizsardzībā un citās nozarēs [3]. Ar ārstniecības preparātu sintēzi G. Vanags saskārās jau Pirmā pasaules kara laikā emigrācijā Maskavā,



Gustavs Vanags (1891–1965)

strādājot tur Zemstu savienības ķīmiski farmaceitiskajā rūpnīcā, kur par galveno ķīmiķi jau strādāja RPI profesors V. Fišers (1881–1934), kas G. Vanagam liek uzticēt komplicēto novokaīna 14 pakāpju sintēzi, tās ieviešana ražošanā ir G. Vanaga nopelns [2]. Par šo periodu viņš raksta: “*Tā bija 14 pakāpju sintēze, jo sākām no vienkāršākajām izejvielām: spirta, anilīna, p-nitrotoluola, pie tam tas notika smagajā Oktobra revolūcijas un pēcrevolūcijas laikā, kad apgāde ar nepieciešamāko bija ārkārtīgi apgrūtināta. Tā laikam bija pirmā pusrūpnieciskā novokaīna ražošana Padomju Savienībā*”. [1]

Pēc Otrā pasaules kara profesors Vanags jau 50. gados, tūlīt pēc tam, kad literatūrā parādījās ziņas par 2-fenilindandiona-1,3/fenilīna/ antikoagulējošo iedarbību, pievērsās asins antikoagulantu sintēzei [4].

Antikoagulantiem ir nozīmīga vieta medicīnā, jo ar to palīdzību iespējams regulēt asins recēšanu slimniekiem. Tromboembolītisko slimību gadījumos antikoagulantī palīdz slimniekiem ātrāk atgūt veselību, un tie samazina mirstību ar šo slimību. 1944. gadā grupa zinātnieku konstatēja, ka daži indandiona-1,3 atvasinājumi izraisa laboratorijas dzīvniekiem ilgstošu, pat nāvējošu, asiņošanu. Noskaidrojās, ka indandiona-1,3 savienojumiem piemīt spēja samazināt protrombīna un citu asins recēšanas faktoru koncentrāciju asinīs. Vēsturiski pirmais indandiona-1,3 antikoagulants ir 2-fenil-indandions-1,3 (P. Menjē, 1947), kas PSRS pazīstams ar nosaukumu “fenilīns” [9]. G. Vanaga vadībā izstrādāts jauns nepārtraukts fenilīna sintēzes paņēmieni, kam prioritāte nostiprināta ar PSRS autorapliecību [6]. Tāpat prioritāte apstiprināta oriģinālu asins antikoagulantu 2-oksimetil-2-aizvietotu indandionu-1,3 sintēzei, kurus izstrādājis G. Vanags kopā ar savu dzīvesbiedri Elgu Vanagu (dzim. 1915) ([7]. Populārākais no tiem ir 2-oksimetil-2-fenil-indandions-1,3 (preparāts omefīns). Pēc G. Vanaga nāves koncentrētu pārskatu par profesora ieguldījumu ārstniecības preparātu sintēzē devis Organiskās sintēzes institūta dibinātājs un tā pirmais ilggadējais vadītājs akadēmiķis S. Hillers (1915–1975) [8]. Profesora Vanaga vadībā sintezēti vairāk nekā pieci tūkstoši jaunu indandiona grupas savienojumu. Tikai nelielai to daļai konstatēta fizioloģiskā aktivitāte. Antikoagulējoša iedarbība šajā periodā piemita vairāk nekā 70 pārbaudītajiem preparātiem [9]. Arilindandionu vienkāršākais pārstāvis ir 2-fenilindandions-1,3 (fenilīns), ko izmanto par standartvielu pārējo arilindandionu aktivitātes salīdzināšanai.

Lai iegūtu fenilīna analogus, kuriem fenilgrupa attālināta no indandiona-1,3 cikla par vienu metilēngrupu, sintezēta rinda 2-benzilindandiona-1,3 atvasinājumu, kondensējot indandionu-1,3 ar aromātiskajiem, kā arī heterocikliskajiem aldehīdiem, un tālāk selektīvi ķīmiski reducējot vai arī katalītiski hidrogenējot radušos etilēnsaiti attiecīgajiem 2-ilidenindandioniem-1,3 [10]. Tādā veidā tika izstrādāta jauna metode 2-aralkilindandionu-1,3 sintēzei [11], t. sk. antikoagulanta aktivitāti uzrādošajiem 2-metoksibenzil-indandioniem-1,3 [12]; sintezēti arī 2-aminobenzilindandioni-1,3 [13].

Literatūrā publicēts apkopojošs raksts par 2-aralkilindandionu sintētiskām iegūšanas metodēm [14]. Katalītiski hidrogenējot 2-aralkilidēn-indandionus-1,3 noteiktos apstākļos, iespējams iegūt ne tikai 2-aralkil-indandionus-1,3 [15], bet arī selektīvi hidrogenēt vai nu tikai vienu no indandiona-1,3 karbonilgrupām līdz hidroksilgrupai, tādējādi iegūstot 2-aralkilindanon-1-olus-3 [16], vai arī hidrogenēt abas indandiona-1,3 sistēmas karbonilgrupas līdz hidroksilgrupām, iegūstot 2-aizvietotos indandiolus-1,3 [17]. Katalītiski hidrogenējot noteiktos apstākļos fenilīnu, iegūts arī attiecīgi 2-fenilindanon-1-ols-3 [18]. Ķīmiski reducējot ar nātrija ditionītu indandiona-1,3 kondensācijas produktus ar heterocikliskajiem aldehīdiem (furfurolu, α -tiofenaldehīdu), var selektīvi noreducēt radušos etilēnsaiti un iegūt attiecīgi 2-furfuril- vai 2-tenilindandionus-1,3 [19]. Minētajiem indanonoliem un indandioliem izpētīta arī to koagulējošās iedarbības atkarība no struktūras [20]. Salīdzinot 2-fenilaizvietoto indandionu-1,3 struktūru ar K_3 vitamīna, kas paātrina asins recēšanu un ir 1,4-naftohinona atvasinājums, struktūru, var pārlicināties, ka fenilaizvietotiem indandioniem no vienas puses ir zināma strukturāla līdzība, bet no otras puses tiem ir arī dažas no K_3 vitamīna atšķirīgas strukturālas īpatnības. Šā iemesla dēļ fenilaizvietotie indandioni-1,3 var iedarboties kā K_3 vitamīna antagonisti, resp., kavēt asins recēšanu. Ķīmiskiem savienojumiem, kas atomu telpiskā izvietojuma dēļ molekulā atbilst noteikta fermenta aktīvā centra uzbūvei, tāpat kā atslēga atbilst slēdzenī, tajā pašā laikā piemīt arī būtiskas strukturālas atšķirības, kuras kavē turpmāko bioķīmisko reakciju norisi. Šādus savienojumus sauc par antimetabolītiem [8]. Pateicoties strukturālajai līdzībai, tie spēj izspiest dzīvībai svarīgās vielas no fermenta virsmas, tādējādi kavējot fermenta darbību.

1944. gadā Kabats (*Kabat*) ar līdzstrādniekiem, izpētot dažādu indandiona atvasinājumu iedarbību laboratorijas apstākļos ar dzīvniekiem, atklāja, ka daži no šiem savienojumiem izraisa dzīvniekiem letālu asiņošanu. Noskaidrojās, ka šīs vielas pazemina protrombīna līmeni asinīs, bet protrombīns, kā zināms, iedarbojas uz asinīs esošo trombokināzi, kas izdalās no trombocītiem, tiem saskaroties ar bojātu audu virsmu, un pārvēršas par aktīvo fermentu trombīnu. Savukārt tas izraisa asinīs esošā olbaltuma fibrinogēna pārvēršanos par nešķīstošo fibrīnu, kas izgulsnējas recekļa veidā [8]. Tiesa, vēlākos gados atklāja vairāk nekā 20 agrāk nepazīstamu asins recēšanas faktoru.

Ilgstošos pētījumos, kas saistījās ar vairāku simtu indandiona-1,3 atvasinājumu sintēzi un to antivitamīna K aktivitātes pārbaudi, G. Vanagam kopā ar līdzstrādniekiem izdevās atklāt jaunus, ļoti aktīvus asins antikoagulantus 2-acilindandionu-1,3 grupā – fentolacīnu, hlorfenaconu, fluorfenaconu u.c. Tika izstrādātas dažādas 2-acilindandiona-1,3 sintēzes metodes [21, 22, 23, 24]. Šie savienojumi izrādījās vairāku tūkstošu reižu aktīvāki nekā agrāk medicīnas praksē lietotie dikumarīna rindas asins antikoagulantī. Dabiski, ka to izmantošana medicīnā nebija iespējama tādēļ, ka tie iedarbojas jau niecīgā daudzumā, izraisot neatgriezenisku iekšējo asiņošanu. Taču pateicoties tieši šīm īpašībām, minētie preparāti ieguva plašu praktisku pielietojumu kā zoocīdi — tie izrādījās ideāli kaitīgo grauzēju iznīcinā-

šanai [25]. Tā radās jauna, lauksaimniecībā plaši izmantojama zoocīdu grupa ar nosaukumu ratindāni. Šos preparātus savā laikā ražoja PSRS ķīmiskā rūpniecība. Iznīcinot kaitīgus grauzējus (žurkas, peles, susļikus), tika iegūts ļoti liels ekonomisks efekts tautsaimniecībā. Laimīgā kārtā tie izrādījās maz toksiski mājdzīvniekiem – cūkām, suņiem aītām u.c. [8, 26].

Cits virziens jaunu ārstniecības preparātu iegūšanā G. Vanaga darbos saistās ar 2-amino-2-alkilindandionu-1,3 sintēzēm [27, 28]. Pagrieziens aminoindandionu pētījumos iezīmējas tad, kad tiem pievērsās izcilais farmakologs profesors M. Beļņkijš (1911–1965) [29].

M. Beļņkijš atklāja, ka agrāk sintezētie alkilamino-, alkilindandioni-1,3 iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, izraisot savdabīgu narkotisku, analgētisku un trankvilizējošu efektu. Pirms G. Vanaga un M. Beļņkija nevienam nebija ienācis prātā meklēt jaunus pretkrampju līdzekļus ciklisko β -diketonu rindā. Tikai pēc viņu darbu publicēšanas [30] zinātnieki pievērsa uzmanību tam, ka līdzīgiem savienojumiem ir dažas nelielas strukturālas līdzības ar citiem jau pazīstamiem pretsāpju līdzekļiem un miega zāļu preparātiem. Prof. G. Vanaga vadībā Latvijas ZA Organiskās sintēzes institūtā tika veiktas plānveida variācijas sintezēto vielu struktūrām jau atrastajiem farmakoloģiski aktīviem savienojumiem. Rezultātā tika sintezēti vairāk nekā 300 atvasinājumu, kuriem M. Beļņkijš un S. Ģērmane (dzim. 1926) pārbaudīja farmakoloģisko aktivitāti, veicot attiecīgu skrīningu, lai noskaidrotu tādus savienojumus, kas būtu pārāki par agrāk pazīstamajiem preparātiem [8]. Tā tika atklāts jauns pretkrampju līdzeklis metindions (2-metil-amino-2-etilindandions-1,3), ko ieteica epilepsijas ārstēšanai. Tā iegūšanas prioritāte tika nostiprināta ar autorapliecību [32]. Tāpat nostiprināta prioritāte gan hidrogēnchlorīda [31], gan arī vispārējai šā tipa savienojumu iegūšanas metodei [33]. Visi minētie aminoindandioni nomāc centrālo nervu sistēmu, izraisot narkozi, miegu vai analģiju. Bez tam daži no tiem iedarbojas arī uz smadzeņu pusložu garozas kustību zonu, t.i., iedarbojas kā pretkrampju līdzekļi, tādēļ tos var izmantot ne vien epilepsijas ārstēšanai, bet arī citu slimību gadījumos, kad rodas krampji. To terapeitiskās darbības apjoms izrādījās daudz plašāks nekā agrāk medicīniskajā praksē lietotajiem pretkrampju preparātiem. Aminoindandionu rindas preparāti viegli šķīst ūdenī, tādēļ tos var ievadīt parenterāli injekciju veidā, kas ir ļoti svarīgi dažos krampju stāvokļos, kad nepieciešama nekavējoša palīdzība. Pētīta arī aminoindandionu izmantošana eksperimentālu kuņģa čūlu ārstēšanai. Iegūtie rezultāti liecina, ka aminoindandionus, kam ir nomācoša iedarbība uz centrālo nervu sistēmu, var izmantot arī eksperimentālo kuņģa čūlu ārstēšanai. Konstatēta arī aminoindandionu rindas preparātu iedarbība uz perifēro nervu sistēmu.

Tāds bija īsumā stāvoklis jaunu ārstniecības preparātu meklējumos un to fizioloģiskās darbības skaidrojumā profesora G. Vanaga dzīves laikā. Turpmāk plaši šos pētījumus izvērsa un padziļināja daudzie profesora skolnieki – gan bijušā Rīgas Politehniskā institūta Ķīmijas fakultātē un tās diketonu problēmu labora-

torijā, gan ZA Organiskās sintēzes institūtā, gan arī LU Ķīmijas fakultātē. Gustavs Vanags jau 1934. gadā rakstīja savā dienasgrāmatā, kas vēlāk, pēc viņa nāves, publicēta fragmentos, šādus zīmīgus vārdus par sava darba turpināšanu: “Tikai reizēm tā gribētos, kaut varētu brīvi sevi ziedot darbam, strādāt ar sajūsmu, ar aizraušanos, atdot visu, kas manī ir, sadegt darbā kaut arī nedaudzos gados, bet tie tad arī dotu dvēseles ilgu piepildījumu, un pēc tam lai nāk citi un dara tālāk.”[34]

Literatūra

1. *Vanags G.* Manas dzīves gaitas: 70 gadu sliekšni pārkāpjot // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 219.–226. lpp.
2. *Grīnšteins V.* Akadēmiķa G. Vanaga dzīve un darbība // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 13.–25. lpp.
3. *Dumpiš T.* Organiķis sintētiķis // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 72.–78. lpp.
4. *Zelmene V., Koptelova M., Šafro E.* Antikoagulanti un zooceīdi // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 132.–141. lpp.
5. *Fischer W.M., Wanag G.* Über ein Isomeres des Anhydro-bis-diketo-hydrindens (Biindons) // Justus Liebig's Annalen der Chemie. – 1931. – Nr. 489. – S. 97.
6. *Ванаг Г.Я., Ошкая В. П.* Непрерывный способ получения 2 – фенилиндандиона – 1,3: Авт. свид. № 143026 // Бюллетень изобретений. – 1965. – № 5.
7. *Ванаг Г.Я., Ванаг Э.В.* Новый способ получения 2-оксиметил-2-замещенных индандионов – 1,3: Авт. свид. № 134264 // Бюллетень изобретений. – 1960. – № 24.
8. *Гиллер С. А.* Конструирование лекарств // Наука и человечество. – 1968. – С. 370–374.
9. *Николаева Н., Ванаг Г.* Новый эффективный ратицид дифенилацетилиндандион (дифенацин) // Изв. АН Латв. ССР. – 1960. – № 5. – С. 81.
10. *Думпиш Т. Т.* Гидрирование 2-илидениндандионов-1,3 и 2-ариллиндандионов-1,3: Авторефер. канд. диссерт. – Рига, 1962.
11. *Ванаг Г. Я., Думпиш Т. Т.* Новый способ синтеза 2-аралкилиндандионов-1,3 // Доклады АН СССР. – 1959. – № 3. – С. 549.
12. *Ванаг Г., Думпиш Т.* 2-(Метоксибензил)-индандионы-1,3 // Изв. АН Латв. ССР. – 1959. – № 12. – С. 65.
13. *Думпиш Т., Ванаг Г., Зутере Л.* 2-Аминобензилиндандионы-1,3 // Изв. АН Латв. ССР. – 1960. – № 6. – С. 73.
14. *Думпиш Т.* 2-Аралкилиндандионы-1,3 // Циклические β-дикетоны. – Рига, 1961. – С. 159.
15. *Думпиш Т. Т., Ванаг Г. Я.* Синтез 2-аралкилиндандионов-1,3 каталитическим

- гидрированием 2-аралкилидениндандионов-1,3 // Доклады АН СССР. – 1961. – № 5. – С. 1093.
16. *Думпис Т. Т., Ванаг Г. Я.* Получение 2-аралкилинданон-1-олов-3 каталитическим гидрированием 2-арилидениндандионов // Доклады АН СССР. – 1962. – № 6. – С. 1308.
 17. *Думпис Т. Т., Ванаг Г. Я.* Каталитическое гидрирование 2-замещенных индандионов-1,3 до соответствующих индандиолов-1,3 // Доклады АН СССР. – 1962. – № 2. – С. 362.
 18. *Думпис Т. Т., Ванаг Г. Я.* Получение 2-ариллинданон-1-олов-3 каталитическим гидрированием 2-ариллиндандионов-1,3 // Доклады АН СССР. – 1962. – № 1. – С. 92.
 19. *Думпис Т. Т., Ванаг Г. Я.* 2-Аралкилиндандионы-1,3 и их аналоги с гетероциклическими радикалами // Изв. АН Латв. ССР, серия хим. – 1961. – № 2. – С. 241.
 20. *Коптелова М. Н., Шаффо Э. А., Думпис Т. Т., Ванаг Г. Я.* Зависимость между строением и антикоагулянтным действием в ряду производных индандиона-1,3. I. Инданонолы и индандиолы // Изв. АН Латв. ССР, серия хим. – 1965. – С. 345.
 21. *Ванаг Г., Фалькеништейн Б., Ершова И., Егорова Л., Осипова В.* Итоги изучения соединений группы индандиона-1,3 на их родентоцидное действие // Изв. АН Латв. ССР. – 1965. – № 8. – С. 129.
 22. *Ванаг Г. Я., Думпис Т. Т.* Прямое С-ацилирование индандиона-1,3 // Изв. АН Латв. ССР. – 1958. – № 7. – С. 93.
 23. *Зелмен В. Н., Ванаг Г. Я., Стунда И. А.* Некоторые производные 2-дифенилацетилиндандиона-1,3 // Изв. АН Латв. ССР. – 1958 – № 1. – С. 107.
 24. *Озол Я. К., Зелмен В. Н., Ванаг Г. Я.* 2-Дифенилацетилиндандион-1,3 // Журн. общей химии. – 1958. – № 28 – С. 3083.
 25. *Ванаг Г. Я., Фалькеништейн Б. Ю., Егорова Л. В., Зелмен В. Н.* Некоторые итоги изучения 2-дифенилацетилиндандиона-1,3 как зооцида // Изв. АН Латв. ССР. – 1959. – № 5. – С. 99.
 26. *Николаева Н., Ванаг Г.* Новый эффективный ратицид – дифенилацетилиндандион (дифенацин) // Изв. АН Латв. ССР. – 1960. – № 5. – С. 81.
 27. *Арен А. К., Ванаг Г. Я.* Аминопроизводные 2-замещенных индандионов-1,3 // Уч. записки ЛГУ. – 1957. – № 15. – С. 173.
 28. *Арен А., Озол Я., Ванаг Г.* Взаимодействие 2-галоген-п-нитрофенилиндандиона-1,3 с ароматическими аминами // Изв. АН Латв. ССР – 1960. – № 4. – С. 117.
 29. *Ārens A., Ģērmane S.* Jauna farmakoloģiski aktīvu vielu klase // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 124.–131. lpp.
 30. *Беленький М. Л., Германе С. К., Арен А. К., Ванаг Г. Я.* Новый класс фармакологически активных веществ с выраженным влиянием на

- центральную нервную систему // Доклады АН СССР. – 1960. – № 134. – С. 217.
31. Арен А. К., Ванас Г. Я., Озол Я. Я., Германе С. К. Способ получения хлоргидрата 2-метиламино-2-этилиндандиона-1,3: Авт. свид. № 218873 // Изобретения. Пром. образцы. Тов. знаки. – 1968. – № 18.
 32. Озол Я. Я., Ванас Г. Я., Германе С. К. Способ получения 2-метиламино-2-этилиндандиона-1,3: Авт. свид. № 237868 // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 401. lpp.
 33. Озол Я. Я., Ванас Г. Я., Озол Э. Я. Способ получения аминопроизводных 2-замещенных индандионов-1,3: Авт. свид. № 197557 // Изобретения. Пром. образцы. Тов. знаки. – 1966. – № 13.
 34. Vanags G. Dienasgrāmatas fragmenti // Gustavs Vanags dzīvē un darbā. – Rīga, 1969. – 227.–296. lpp.

Academician Professor Gustavs Vanags (Summary)

By Teodors Dumpis

The article is dedicated to the life and work of Gustav Vanags (1891–1965). His contribution into the syntheses of new physiologically active compounds is connected with obtaining blood anticoagulants (pheniline, omepphine) and their introduction into production, which are used in the treatment of thromboembolic diseases. Acilindandions have also been obtained, which are used as rodenticides to exterminate rodents (mice, rats and ground squirrels), which are of importance agriculture and preventive medicine. Compounds have been synthesized in the group Alkilamino -2- alkilindandion –1,3, which act on the central nervous system in a peculiar combination of narcotics, analgetics and tranquillizing qualities (e. y. the antricamps drug metindion, which is advised for the treatment of epilepsy).

Teodors Dumpis, Dr.chem.

Paula Stradiņa Medicīnas vēstures muzejs

Antonijas iela 1. Rīga, LV-1360, Latvija

E-mail: museum2@apollo.lv