TEODORS DUMPIS

PROFESORA VOLDEMĀRA GRĪNŠTEINA IEGULDĪJUMS SINTĒTISKO ĀRSTNIECĪBAS PREPARĀTU RADĪŠANĀ

Voldeņars Grīnšteins (1911–1985)

Apskats par profesora V. Grīnšteina dzīvi un darbību publicēts viņa pēdējās jubilejas (70 dzīves gadu sliekšni pārkāpjot) personālajā literatūras rādītājā [1]. Taču viņš pēc tam vēl ražīgi darbojās atlikušos mūža gadus, tāpēc publicēto darbu, autorapliecību u.c. skaits ir krietni lielāks; tas precizēts viņa nekrologā [2].

Voldeņars Grīnšteins dzimis 1911. g. 14. jūlijā Tukuma apriņķa Grenču pagastā. 1930. gadā viņš beidz Tukuma reālģimnāziju un iestājas LU Ķīmijas fakultātē, bet pēc tās teorijas nodaļas beigšanas 1936. gadā uzsāk patstāvīgu darbu V. Lejnietka privātajā farmaceitiskajā laboratorijā, kur piedalās adrenalīnu un kodeīnu saturošu preparātu sintezēšanā, tādējādi sākot darbu ar fizioloģiski aktīviem savienojumiem.

1939. gadā V. Grīnšteins sāk strādāt Lauksaimniecības akadēmijā prof. Kārļa Bambergā (1894–1981) vadītajā Lauksaimniecības ķīmijas katedrā. 1946. gadā kopā ar K. Bambergu izdod mācību grāmatu *Kvantitatīvā analīze* [3], kas pēc kara periodā kļūst par vērtīgu mācību līdzekli latviešu valodā topošajiem agroķīmiķiem, kā arī neorganiskās analīzes un bioķīmijas jomā strādājošajiem speciālistiem.

1941. gadā V. Grīnšteins sāk strādāt LU Ķīmijas fakultātē pie prof. A. Ieviņa par subasistentu, vēlāk par asistentu. Viņu arvien vairāk ieinteresē bioloģijas zinātne, it īpaši botānika un augu anatomija. V. Grīnšteins pašmācības ceļā apgūst speciālo literatūru un botāniķa darba paņēmienus. 1943. gadā viņš sāk strādāt prof. Kārļa Ābeles (1896–1961) vadībā Dabaszinātņu fakultātes Augu anatomijas katedrā par asistentu. 1948. gadā V. Grīnšteins aizstāv kandidāta disertāciju; 1950. gadā LVU Ķīmijas fakultāte viņam piešķir docenta nosaukumu. V. Grīnšteins strādājis arī par vecāko zinātnisko līdzstrādnieku ZA Uztures institūtā un LVU Bioloģijas fakultātē. Pētījis askorbīnskābes biosintēzi vairāk nekā 200 Latvijas gladiolu šķirnēm, kā arī ievas fitoncīdu koncentrēšanu un to iedarbību uz fermentiem.

1957. gadā vienlaikus ar darbu LVU Ķīmijas fakultātē viņš sāk strādāt arī LPSR ZA Organiskās sintēzes institūtā, kur 1959. gadā kļūst par Ārstniecības vielu sintēzes sektora vadītāju. V. Grīnšteins publicējis ap 170 zinātnisku un 30 populārzinātnisku darbu, saņēmis vairāk nekā 30 autoraplēcību; viņa vadībā izstrādātas 8 kandidāta disertācijas.

No 1964. gada viņš vada Organiskās un fizikālās ķīmijas katedru LVU jaundibinātajā Ķīmijas fakultātē, bet vēlāk – atsevišķi izdalīto Organiskās ķīmijas katedru. 1966. gadā V. Grīnšteins iegūst ķīmijas zinātņu doktora grādu, bet 1969. gadā profesora nosaukumu. 1965. gadā par jaunu ārstniecības preparātu (transamīna, ciazīda u.c.) izstrādāšanu viņam piešķirta LPSR Valsts prēmija, bet 1971. gadā – LPSR Nopelniem bagātā zinātnes un tehnikas darbinieka nosaukums.

Strādājot ZA Organiskās sintēzes institūtā (no 1957. gada) un kļūstot 1959. gadā par Ārstniecības vielu ķīmijas laboratorijas vadītāju, profesora V. Grīnšteina vadībā izpētīta jaunu tuberkulostatisko preparātu un antidepresantu iegūšana, sintezēti un izpētīti visdažādākie aliciklisko, aromātisko un heterociklisko savienojumu amīnu, hidrazīnu, guanidīnu un tiokarbamīdu atvasinājumi.

Uzlabota metode arilciklopropilamīnu sintēzei un to cisizomēru un trans izomēru atdalīšanai [4].

Konstatēts, ka 2-fenil-, 2-p-metoksifenil- un 2- (1, 2, 3, 4- tetrahidro naftil- 6) ciklopropilamīni ir visaktīvākie fermenta monoamīnooksidāzes inhibitori. No tiem klīniskajā praksē izpētīts transamīns (att. I) [5, 6].

Transamīns (trans-d-1-2-fenilciklopropilamīna sērskābā sāls) minimālā koncentrācijā kavē fermenta monoamīnooksidāzes darbību; to lieto kā antidepresantu dažu psihisko slimību ārstēšanā.

Veikta α -aminometilderivātu sintēze un sistemātiska izpēte kondensēto aromātisko un heteroaromātisko savienojumu rindā ar kopējo formulu (att. II), kas ir jauna antidepresantu klase. II formulā ar R apzīmēti naftalīna, tetrahidronaftalīna,

antracēna, fenantrēna, hinolīna, akridīna, kā arī dibenzfurāna atlikumi dažādās to pozīcijās [7]. Sintezēti un izpētīti benzilamīna atvasinājumi (att. III), kam konstatēta augsta anti-MAO aktivitāte [8].

Sistemātiski pētījumi veikti, sintezējot ciānkarbonskābju un oksiskābju hidrozīdus, hidrazonus un tioamīdus (att. V). Daudziem savienojumiem noskaidrota sakarība starp to ķīmisko uzbūvi un tuberkulostatisko un anti-MAO aktivitāti. No tiem visaktīvākais tuberkulostatiskais preparāts izrādījies ciazīds (ciānetiķskābes hidrazīds) (att. IV), kas pirmoreiz iegūts 19. gadsimta beigās. No 1959. gada ciazīda un tā atvasinājumu tuberkulostatisko un antidepresanta iedarbība sistemātiski pētīta V. Grīnšteina vadībā; 1964. gadā tas ieviests medicīnas praksē acu tuberkulozes dziedīšanai, jo ir maz toksisks, nekairina acs konjunktīvu, to labi panes bērni. Bez tam ciazīdu ar sekmēm lietoja veterinārijā par antihelminthu.

Pirmoreiz iegūti arī tiokarbamīdo- β -diketoni (att. VI) [9, 10] kā arī tiokarbamīdo-aldehīdi (att. VII) [11] un ūdenī šķīstoši tiokarbamīdi (att. VIII). Sintezēti dažādi α -, β -, γ -aminoalkilarilketoni, kuriem piemīt psihotropiska aktivitāte; no tiem visaktīvākie izrādījās piperazinoketoni (att. IX).

V. Grīnšteins atklājis arī jaunas savienojumu klases guanidīno- β -diketonu ieguves metodi.

Par MAO aktīvā centra topoķīmisko uzbūvi un šā fermenta darbības mehānismu V. Grīnšteins referēja septītajā starptautiskajā IUPAC simpozijā, kas bija veltīts dabasvielu ķīmijai. [12].

Substrāts iedarbojas uz fermenta MAO aktīvā centra flavīna komponentu (att. X). Pēc V. Grīnšteina uzskatiem substrātiem līdzīgie amīnu tipa inhibitori, kā arī policikliskie slāpekļi saturošie inhibitori iedarbojas uz flavīna komponentu vienādi. Korelācija starp pargilīna un citu benzilamīna atvasinājumu, kā arī kondensētu sistēmu un heterociklisko bāzu aminosavienojumu struktūru un MAO inhibitoru iedarbību parādīja, ka MAO aktīvajā centrā bez flavīna pastāv fermenta katalītiskajai aktivitātei ļoti nepieciešamais atomu grupējums A.

Pēc fermenta aktīvā centra elektrofilā grupējuma A uzbrukuma slāpekļa nedalītajam elektronu pārim inhibitori orientējas tā, lai dotajos telpiskajos apstākļos veidotos maksimāla mijiedarbība starp inhibitora molekulas un MAO kofermenta izoaloksazīna daļas savstarpēji saskarošajām komplementārajām virsmām.

Vairākums Grīnšteina pētīto MAO inhibitoru uzbrūk tikai fermenta aktīvā centra elektrofilajai grupai A. Dažu bifunkcionālu inhibitoru, piemēram, pargilīna piesaistīšanai, svarīga nozīme ir arī MAO aktīvā centra nukleofilajam grupējumam B. Nosakot atomu grupējumu A un B orientējošo topogrāfiju, secināts, ka grupējums A atrodas apmēram 2–3 Å attālumā no izoaloksazīna gredzena 3. un 4. atoma. Attālums starp A un B ir aptuveni 5 Å. Pieņem, ka centrs B atrodas flavīna izoaloksazīna 10. atomā, bet centrā A visticamāk atrodas varš (Cu +?).

Par galvenajiem pētījumiem, kas veikti V. Grīnšteina virsvadībā LU Organiskās ķīmijas katedrā, gadu pēc V. Grīnšteina pēkšņās nāves (1985. g. 4. septembrī) publicēts apkopojums [13]

Tekstā minēto ķīmisko savienojumu formulas:

I aminociklopropāna atvasinājumi; II, III benzilamīna derivāti; IV, V ciān-etiķskābes atvasinājumi; VI, VII, VIII tiokarbamīda derivāti; IX piper-azīnketoni; X monoaminooksīdāzes aktīvā centra flavīna komponents

Profesoram V. Grīnšteīnam bija neparasti plašs zināšanu un interešu loks, viņš bija ļoti principiāls, nelaipoja, nepieļāva kompromisus, bija prasīgs pret studentiem un katedras kolektīvu, bet tajā pašā laikā arī dziļi iejūtīgs un izpalīdzīgs. Tāds profesors Voldemārs Grīnšteīns paliks mūsu piemiņā.

Literatūra

1. *Dumpis T.* Ķīmijas zinātņu doktors, profesors Voldemārs Grīnšteīns // Profesors Voldemārs Grīnšteīns: Personālais literatūras rādītājs P. Stučkas LĻU. – Rīga, 1981. – 7.–19. lpp. (latviešu un krievu valodā).
2. *Dumpis T.* Profesoru Voldemāru Grīnšteīnu pieminot // Padomju students. – Rīga, 1985. 17. novembrī, Nr. 5 (1547). – 4. lpp.
3. *Bambers K., Grīnšteīns V.* Kvantitatīvā analīze. – Rīga: Latvijas Valsts izdevniecība, 1946.
4. *Бауманис Э.А., Гринштейн В.Я., Фрейманис Т.Х., Орвид З.Ж.* Сравнительное изучение влияния транс-2-фенилциклопропиламина (трансамина) и фенамина на ферментативную активность моноаминоксидазы // Изв. АН Латв. ССР. Серия хим. – 1962. – № 4. – С. 563–569.
5. *Гринштейн В.Я., Ратенберг Н.С., Морозова Т.Н.* Данные экспериментального и клинического изучения нового ингибитора моноаминоксидазы – трансамина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1962. – Т. 62, вып. 12. – С. 1806–1812.
6. Трансамин (*Transaminum*): Инструкция по применению препарата. – Рига: Изд-во АН Латв. ССР, 1964.
7. *Гринштейн В.Я., Вина И.А., Мелдря М.Я.* Синтез и изучение потенциальных антидепрессантов: Синтез и биохимическое изучение некоторых ω-аминометилпроизводных конденсированных ароматических и гетероциклических соединений // Изв. АН Латв. ССР. – 1967. – № 7. – С. 128–136.
8. *Гринштейн В.Я.* Синтез и изучение новых amino-, гидразино- и гуанидинопроизводных ароматического ряда с потенциальным противотуберкулезным и антидепрессивным действием // Обобщающий доклад по научн. работам, представл. на соискание учен. степени д-ра хим. наук. – Рига, 1966. – С. 1–63.
9. *Гринштейн В.Я., Веверис А.П.* Гуанидино-β-дикетоны [Сообщ.]: 1. Синтез и свойства некоторых amino- и гуанидино-β-дикетонов с группировкой β-дикетонов в открытой цепи // Изв. АН Латв. ССР. Серия хим. – 1962. – № 3. – С. 463–471.
10. *Гринштейн В.Я., Ванаг Э.В.* Гуанидино-β-дикетоны. [Сообщ.]: 2. 2-гуанидино-2-замещенные индандионы-1,3. // Изв. АН Латв. ССР. Серия хим. – 1962. – № 4. – С. 513–518.
11. *Веверис А.П., Гринштейн В.Я.* Способ получения ароматических производных n-гуанидиноальдегидов // Авт. свидетельство № 172307 (приоритет от 10 июля 1964). – Там же. – № 13. – С. 17.
12. *Гринштейн В.Я., Вина И.А.* О топохимическом строении активного центра митохондриальных моноаминоксидаз (МАО) и механизма действия фермента // 7-й Международный симпозиум по химии природных соединений, Рига, 21–27 июня 1970 г.: Тезисы докл. – Рига, 1970. – С. 174–175.
13. *Дрегерис Я.Я., Прикулис А.А., Думпис Т.Т., Жагарс А.Х., Кастрон Я.А.* Основные направления научно-исследовательской работы кафедры органической химии Химического факультета ЛГУ им. П. Стучки // Изв. АН Латв. ССР. Серия химическая. – 1986. – № 4. – С. 387–397.

Professor Voldemārs Grīnšteins Contribution into Creation of Synthetic Medical Preparations (summary)

By Teodors Dumpis

The article is dedicated to Voldemārs Grīnšteins (1911–1985) life and work. His contribution into the synthesis of new physiologically active compounds is connected with obtaining new anti-tuberculosis preparations (cyazid – cyano acetic acid hydrazid and others) and their instilling into production. The inhibitors of monoaminooxidase ferment that showed antidepressant properties (transamine and others) have been explored by V. Grīnšteins. The method for obtaining new type of organic combinations – guanidino- β -diketones was discovered by him. V. Grīnšteins was awarded the state prize of Latvian Soviet Socialistic Republic in 1965 for elaborating and instilling into production new medical preparations.

Teodors Dumpis, Dr. chem.

Paula Stradiņa Medicīnas vēstures muzejs

Antonijas 1. Rīga, LV-1360, Latvija

E-mail: museum2@apollo.lv