

ЮБИЛЕИ И ДАТЫ



ЛИДАКС
Маргерис Юрьевич

(К 70-летию со дня рождения)

14 мая 1998 года исполнилось 70 лет со дня рождения и 50 лет научно-педагогической деятельности профессора Маргериса Юрьевича Лидакса. М. Ю. Лидакс родился в Латвии, в Бауском районе, в семье учителя. В 1946 г. окончил I Рижскую гимназию и поступил на химический факультет Латвийского государственного университета. Уже в студенческие годы работал в Институте лесохозяйственных проблем Латвийской академии наук в качестве старшего лаборанта (1949—1952 гг.), а получив специальность инженера-технолога фармацевтической промышленности, с 1952 по 1958 г. — на Рижском химико-фармацевтическом заводе старшим химиком, затем — руководителем лаборатории. В это время он детально изучил технологию тонкого органического синтеза и накопленный опыт ему помог при внедрении новых медицинских препаратов.

С 1958 г. до настоящего времени М. Ю. Лидакс работает в Институте органического синтеза руководителем лаборатории. В 1964 г. он защитил кандидатскую диссертацию по специальности «органическая химия», в 1974 — докторскую диссертацию по специальности «химия природных и физиологически активных соединений». В 1991 г. ему присуждена степень *Dr. habil. chem.*, в 1994 г. — ученое звание профессора; с 1978 по 1990 г. он является членом-корреспондентом, а с 1990 г. — действительным членом АН Латвии.

Научная работа М. Ю. Лидакса в области синтеза новых противораковых и противовирусных соединений направлена в основном на исследование химии азиридинов и производных хинолина, а также возможностей синтеза пиримидил-1-, пуринил-9- α -аминокислот и пептидов на их основе и производных нуклеозидов и их аналогов.

Наиболее ранние исследования М. Ю. Лидакса посвящены изучению химии этиленimina, образующего с ацетальдегидом, пропионовым, бутиро- и изобутироальдегидами и кетонами не 2-замещенные оксазолидины (как это утверждалось в литературе), а α -азиридиналканолы (N,O-полуацетали этиленimina). Показана несостоятельность литературных данных об образовании производных арилбис(этиленимино)метана при взаимодействии этиленimina с ароматическими альдегидами. Установлено, что в этих реакциях образуются N-(N¹-арилиден- β -аминоэтил)этиленимины. Своеобразную реакционную способность этиленimina автор связывает со структурными особенностями трехчленного цикла: две sp^3 -гибридные орбитали углеродного атома не могут образовывать угол $<90^\circ$, поэтому связи изгибаются (образуются «банановые связи»). В условиях, когда стерические факторы препятствуют связыванию двух азиридиновых группировок с одним атомом углерода, более выгодно раскрытие этилениминного цикла. Синтезировано большое число производных этиленимидов, содержащих радикалы замещенных фуранкарбоновых кислот, и изучена их изомеризация в производные оксазолина. Скорость изомеризации этиленимидов объяснена с учетом влияния электронодонорных и электроноакцепторных групп. Основное внимание уделено химии N-аминоэтиленimina. В этом ряду еще более четко выражен эффект сопряжения. Изгибы эндосвязи облегчают их перекрытие с π -орбиталями заместителей или неподеленной парой неспаренных электронов атома азота аминогруппы. В молекуле N-аминоэтиленimina пирамидальная структура азота является сравнительно стабильной, о чем свидетельствует медленная инверсия гетероатома цикла. При медленной инверсии азота N-аминоэтиленimina не наблюдаются делокализация неподеленной пары неспаренных электронов гетероатома и образование плоской конформации переходного состояния, так как этому препятствует смещение электронов азота аминогруппы к кольцу этиленimina, вследствие чего она оказывает лишь небольшое влияние на основность N-аминоэтиленimina.

Под руководством М. Ю. Лидакса всесторонне изучена конденсация N-аминоэтиленimina с алифатическими альдегидами. Установлено, что в этом случае наблюдается раскрытие этилениминного цикла и образование смешанных азинов. Однако, используя метод Венкера, удалось получить целый ряд гидразонов альдегидов с N-аминоэтиленимином. Успешно завершены исследования по инверсии азиридинов. Как было установлено группой сотрудников Латвийского института органического синтеза и Института химической физики России, замедленная инверсия атома азота в аминоазиридине и соединениях родственного типа при температуре около 20°C и выше — явление неожиданное для стереохимии соединений трехвалентного азота. Результаты этих исследований в 1972 г. зарегистрированы как открытие (С. А. Гиллер, Р. Г. Костяновский, А. В. Еремеев, В. А. Пестунович, М. Ю. Лидакс, О. А. Панышин, З. Е. Самойлова, И. И. Червин).

Детально исследована конденсация C-аминометилэтиленimina с альдегидами и кетонами. Получены новые гетероциклические соединения — производные 2-замещенных 1,3-дiazобиицикло[3.1.0]гексана (конденсированная система двух гетероциклов — этиленimina и имидазолидина). Эти соединения имеют экзо-R¹-конформацию. В солянокислой среде происходит деструкция цикла с образованием исходного кетона и 3-хлор-1,2-диаминопропана (реакция обратима). В щелочной среде вновь образуется соответствующее производное 2-замещенных 1,3-дiazобиицикло[3.1.0]гексана.

В ряду азиридина синтезирован эффективный препарат для лечения эритремии — имидазол, содержащий группировки азиридина и тиазолидина.

Под руководством М. Ю. Лидакса синтезированы ненасыщенные β -этилениминоспирты и высокомолекулярные соединения, содержащие циклы этиленimina. Ряду соединений присуща противоопухолевая активность.

Разработаны новые алкилирующие противоопухолевые препараты — бис-2-хлорэтилгидразоны альдегидов нитрофуранового ряда и предложены удобные препаративные методы их получения (к этому ряду соединений относится противоопухолевый препарат нифурон).

Всесторонне изучен синтез β -(5-нитрофурил-2)винилбутадиенилхинолинов и исследованы их химические и биологические свойства. Установлено, что эти соединения имеют антибластическую активность (к этому ряду соединений относится препарат хинифурил).

С целью создания новых противораковых и противовирусных препаратов под руководством М. Ю. Лидакса с 1964 г. проводятся обширные исследования по синтезу и изучению свойств компонентов нуклеиновых кислот и их аналогов. Первые работы в этом направлении касаются синтеза алифатических и ациклических аналогов нуклеозидов 5-фторурацила. Совместно с академиком С. А. Гиллером и Р. А. Жук продолжались исследования по развитию нового направления в химии нуклеозидов — химии алифатических и ациклических аналогов нуклеозидов. Синтезированы новые алифатические аналоги нуклеозидов, в которых к пуриновому или пиримидиновому кольцу вместо группировок углеводов присоединены алкокси-, алкил-, гидроксиполкоксиалкил- или дигидроксиполкоксиалкилгруппы, а также тетрагидрофуриловый и тетрагидропираниловый циклы, синтезированы производные аминоспиртов — 9-[(β -гидроксиполкокси)амино]этилпурина — соответствующие аналоги нуклеозидов аминокислот. С целью получения алифатических аналогов нуклеозидов разработаны региоспецифические методы N₍₁₎ алкилирования в ряду пиримидиновых производных и N₍₉₎ алкилирования — в ряду производных пурина. Для решения этой задачи использован метод межфазного катализа. Варьированием структуры катализаторов и условий реакции созданы методы региоселективного получения N₍₉₎-, N₍₇₎- и N₍₃₎-замещенных пуриновых нуклеозидов. В этом ряду разработан оригинальный малотоксичный (в 7—10 раз менее токсичный, чем 5-фторурацил) противоопухолевый препарат фторафур — 1-(тетрагидрофурил-2)-5-фторурацил — для лечения рака желудочно-кишечного тракта, молочной железы и других видов опухолей (С. А. Гиллер, Р. А. Жук, М. Ю. Лидакса), являющийся латентной формой фторурацила. Фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что в молекуле фторафура под влиянием оксида микросом печени происходит разрыв псевдогликозидной связи С—N и освобождается активный компонент 5-фторурацил. Это обуславливает продолжительность воздействия 5-фторурацила на пораженные ткани. А/О «Гриндекс» производит и экспортирует фторафур в Японию и Россию.

Высокая противоопухолевая активность присуща производному фторурацила 1-(2,5-ди-О-ацетил- β -D-глюкофуранозил-6,3-лактон)-5-фторурацилу, токсичность которого ниже, чем фторурацила, а терапевтический индекс значительно выше. Разработана водорастворимая форма этого соединения.

Ряд 9-(гидроксиполкокси)гуанинов имеет высокую противовирусную активность. Целенаправленно синтезированы также нуклеозиды с варьированием углеводных компонентов (например, N- β -D-глюкофурануриды пиримидина и пурина), используемые для трансформирования применяемых в медицине нуклеозидов.

С целью получения новых моделей биополимеров — гибридов нуклеиновых кислот и пептидов — разработаны методы синтеза аналогов нуклеотидов, в которых группировки фосфора заменены на остатки аминокислот или на фрагменты пептидов. Исследована также олиго- и поликонденсация этих соединений. Уже в период с 1965 по 1975 г. было доказано взаимодействие полимеров, содержащих пиримидинил- и пуриламинокислотные остатки, с полинуклеотидами и нуклеиновыми кислотами, которые, в отличие от природных биополимеров, более стабильны по отношению к нуклеазам и карбоксипептидазам. 20 лет спустя, в 1994 г., за рубежом начаты широкие исследования таких полимеров с целью создания высокоактивных и устойчивых к ферментативному гидролизу антисенсов олигонуклеотидов.

С целью получения пептидов, содержащих остатки пиримидил- и пуририламиноокислот, под руководством М. Ю. Лидакса проведен цикл исследований по синтезу урацилил-, тиминил-, аденинил- и гуаниниламиноокислот и их производных. Так, разработаны методы синтеза энантиомеров ω -(пуринил-9)- α -аминоокислот и пептидов, содержащих остатки оптически активных пуририламиноокислот. Большое внимание уделено синтезу пептидов, содержащих остатки основных аминокислот.

Нуклеозидные основания модифицированы также аминоалкилгруппами. Получены N_1 -аминоалкилурацилы при взаимодействии полиэтилендиаминов с урацилил-1-алкилгалогенидами с образованием соответствующих урацилилалкилполиметиленаминов. Аналогично на основе эфиров урацилил-1-пропионовой кислоты с полиметиленаминами получают N, N^1 -бис(урацилил-1)пропионилполиметиленамины. В результате циклизации 5-замещенных галогидпроизводных урацилилалкиламинов получены новые 5,7-диоксиимидазо [1,2-*e*]пиримидины и пиримидо [1,6]пиримидины.

Под руководством М. Ю. Лидакса проведены исследования по модифицированию нуклеозидов, включая синтез 5-, 8- и 2,8-двухзамещенных пуриннуклеозидов и их ациклических аналогов и изучение их свойств. Разработаны методы модифицирования положения 8 пуриннуклеозидов и их оснований биогенными полиаминами. Некоторые из полученных нуклеозидов и их ассоциаты с аминокислотами и аминокспиртами являются эффективными индукторами интерферона и иммуномодуляторами. Продолжается изучение биологических свойств 8-замещенных пуриннуклеозидов — производных пуриннуклеозид-8-уксусной и 8-пропионовой кислот.

Научная деятельность М. Ю. Лидакса — яркий пример удачного совмещения фундаментальных исследований в химии с разработкой и внедрением медицинских препаратов. Кроме оригинальных препаратов (фторафур и имифос) под руководством М. Ю. Лидакса разработана технология получения медицинских препаратов — тиотэфа, циклофосфана, ацикловира, тубазида, тиогуанина, цитозинарабинозида — цитозана; предложен промышленный способ получения этиленimina.

М. Ю. Лидакс — автор 400 публикаций, 90 авторских свидетельств и патентов и 5 монографий (в том числе: Н. Г. Блохина, М. Ю. Лидакс, Б. Т. Гарибджанян, А. Б. Сыркин. Противоопухолевый препарат фторафур. — Москва: Медицина, 1979. — 179 с.).

М. Ю. Лидакс являлся заместителем директора по научной работе Латвийского института органического синтеза (1964—1971 гг.). Будучи деликатным человеком и отличным психологом, он весьма успешно умел сотрудничать с директором института, своим учителем академиком С. А. Гиллером. Годы их сотрудничества явились периодом процветания института. Академик С. А. Гиллер высоко ценил обширные знания М. Ю. Лидакса, его блестящие идеи, глубоко уважал его как человека. М. Ю. Лидакс был председателем отделения химических и биологических наук Латвийской академии наук, членом редакционной коллегии международного журнала «Химия гетероциклических соединений» (с 1969 г.), главным редактором журнала «Экспериментальная и клиническая фармакотерапия» (1976—1992 гг.), членом редакционной коллегии журнала «Известия АН Латвии. Серия Б» (с 1996 г.), членом редакционной коллегии журнала «Вопросы вирусологии» (с 1996 г.). М. Ю. Лидакс — член Совета habilitации Латвийского института органического синтеза.

Результаты фундаментальных исследований в области химии и разработки новых медицинских препаратов высоко оценены: М. Ю. Лидакс удостоен звания заслуженного деятеля науки (1976 г.), государственной премии (1965 г.), почетной грамоты кабинета министров Латвийской Республики (1995 г.), премии Г. Ванага по химии (1990 г.), медали Д. Гринделя (1995 г.), почетной грамоты Латвийской академии наук (1998 г.).

М. Ю. Лидакс внес неоценимый вклад в профессиональное воспитание молодых ученых. Под его руководством защищено 10 докторских диссертаций; он является консультантом по двум диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук. Учениками М. Ю. Лидакса являются академик И. Я. Калвиньш, доктор Р. А. Жук, Ю. Мауриньш, Я. Ю. Полис, Э. С. Лавринович и др.

М. Ю. Лидакс — исключительно доброжелательный и сердечный человек. К нему обращаются за консультациями по химии и технологии производства лекарственных препаратов, по медицине и всегда получают очень обстоятельные ответы на интересующие вопросы.

Дорогой Маргерис Юрьевич! По поводу Вашего юбилея сердечно благодарим Вас за достижения в органической химии, за созданные медицинские препараты, организацию науки и обучение молодых специалистов! Самая большая признательность за консультации по химии и медицине. Желаем Вам хорошего здоровья, много новых блестящих идей, больших достижений в науке! Пусть Вам будет суждено увидеть расцвет Латвии и ее науки!

Э. Лукевиц, В. Славинская

Редакционная коллегия журнала «Химия гетероциклических соединений» поздравляет юбиляра, желает ему долгих лет творческого труда и новых успехов на благо науки и здравоохранения.