

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНОВ И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ С $\beta$ - И $\gamma$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

А. А. Дешевых, В. И. Павловский, А. В. Павловский, А. И. Хлебников  
Научный руководитель – д.х.н., профессор НОЦ Н. М. Кижнера В. И. Павловский

ФГАОУ ВО НИ ТПУ

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, pavlovsky@tpu.ru

Производные 1,4-бензодиазепинов обладают анксиолитическими, снотворными, противосудорожными, анорексигенными, обезболивающими и другими фармакологическими свойствами [1]. При этом одним из основных показателей эффективности лекарственного средства является его биодоступность, которая напрямую связана с растворимостью основного действующего вещества.

Применение новых лекарственных средств часто затруднена из-за низкой биодоступности получаемых биологически активных веществ. В таких случаях требуется разработка специальных систем доставки на основе различных носителей [2].

Для целенаправленного получения комплексов с оптимальными термодинамическими характеристиками, хорошей растворимостью и высокой биологической активностью проведено молекулярное моделирование производных 1,4-бензодиазепина и их комплексов с циклодекстринами методами молекулярного докинга, квантово-химических расчетов и молекулярной динамики.

Нами осуществлен синтез веществ **3**, **4** по известным методикам [3, 4].

Для изучения особенностей биодоступности и фармакодинамики синтезированы супрамолекулярные комплексы феназепама (**3**) и фторбромазепама (**4**) с  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами, а также проведен синтез потенциальных метаболитов **7**, **8**.

Конденсацией соединений NBS в присутствии эквимольных количеств ацетата натрия получены соответствующие триацетоксипроизводные 1,4-бензодиазепина **5**, **6**. Гидразинолизом последних получены соответствующие 3-гидрокси производные **7**, **8** которые являются основными метаболитами исходных бензодиазепинов **3**, **4** [3, 4].

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ и ВЭЖХ, строение полученных веществ подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и ГХ-МС.

Работа выполнена при поддержке Программы развития Томского политехнического университета.

(Проект Приоритет-2030-НИП/ИЗ-009-0000-2023).

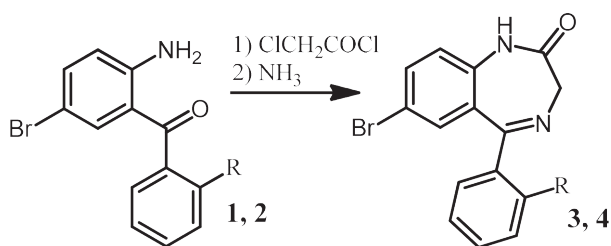


Схема 1.

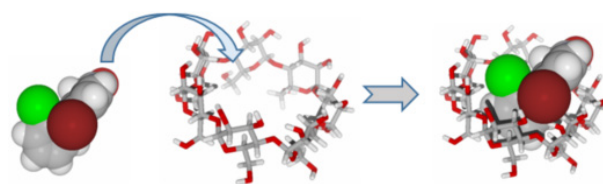


Схема 2.

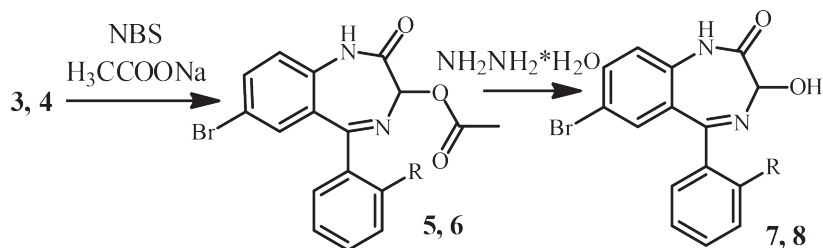


Схема 3.

## Список литературы

1. Karaseva T. L.; Lihota E. B.; Krivenko Y. R.; Semibratyev S. A.; Pavlovsky V. I. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2017. – 51. – 258–261.
2. Arakelyan M. A., Bobritskaya L. A. // *Pharmaceutical Chemistry and Pharmacology*, 2013. – 22. – 218–222.
3. Zherdev V. P., Caccia S., Garattini S., Ekonomov A. L. // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, 1982. – 7. – 191–196.
4. Sternbach L. H., Fryer R. I., Metlesics W., Sach G., Stempel A. // *J. Org. Chem.*, 1962. – 27. – 3781.

## ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕНАНЕСЁННЫХ СУЛЬФИДНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В РЕАКЦИИ ГИДРОДЕХЛОРИРОВАНИЯ 1,4-ДИХЛОРБЕНЗОЛА

Э. Г. Джабаров, Н. Н. Петрухина

Научный руководитель – к.т.н., с.н.с. Н. Н. Петрухина

*Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН*  
dzhabarov@ips.ac.ru

Жидкие продукты переработки поливинилхлорида отличаются высоким содержанием хлора (1–20 масс. %). Поэтому необходимо разрабатывать экологически безопасные и экономически эффективные технологии переработки этих продуктов. Каталитическое гидродехлорирование является эффективным методом удаления токсичных хлорорганических соединений из жидкого продукта переработки поливинилхлорида [1, 2].

Переходные и благородные металлы (Ni, W, Mo, Rh, Ru, Pt, Pd) широко применяются в составе нанесённых катализаторов жидкофазного гидродехлорирования (ГДХ). Сульфидные катализаторы (NiMo/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [2], NiMoW/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [3], NiMo/C [2]) более устойчивы к дезактивации по сравнению с катализаторами на основе благородных металлов. Однако быстрое разрушение носителя соединениями хлора задаёт тренд на исследование нанесённых катализаторов.

Ранее нами был исследован процесс гидродехлорирования в присутствии промышленных нанесённых и нанесённых сульфидных катализаторов [4]. Сульфидные катализаторы, как и палладиевые, могут терять активность вследствие зауглероживания, образования хлоридов металлов и разрушения активной фазы катализатора. Целью данной работы было исследование устойчивости нанесённых сульфидных катализаторов, синтезированных *in situ*, при повторном использовании в процессе гидродехлорирования хлорсодержащих углеводородов, а также

сравнение их активности с промышленными аналогами.

Была исследована активность нанесённого катализатора NiW(S) в пяти циклах реакции без промежуточного восстановления активности (табл. 1). Конверсия практически не меняется от цикла к циклу, селективность, по продуктам не содержащим хлор, во всех циклах составляет 100%, поэтому проведение регенерации катализатора не требуется. Сравнение активностей промышленного катализатора НВС-А и нанесённого катализатора NiW(S) при повторном использовании, показало, что в присутствии катализатора НВС-А наблюдается постепенное снижение конверсии и селективности от цикла к циклу, в то время как нанесённый катализатор не теряет активности. Снижение активности

**Таблица 1.** Изменение активности нанесённого катализатора NiW(S) и катализатора НВС-А реакции гидродехлорирования 1,4-дихлорбензола

Цикл	NiW(S)		НВС-А	
	Конверсия, %	Селективность, %	Конверсия, %	Селективность, %
1	98	100	98	96
2	96	100	94	97
3	97	100	92	91
4	97	100	90	95
5	98	100	89	92