

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Сониной Екатерины Георгиевны на тему: «Разработка рационального способа синтеза фосфата осельтамивира» по специальности 02.00.03 – органическая химия на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Диссертационное исследование посвящено **актуальной** проблематике, проводилось в рамках проектной части госзадания на выполнение НИР № 4.774.2014/К Министерства образования и науки Российской Федерации и поддержано Российским фондом фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 12-03-31197. Диссертация изложена на 127 страницах, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, основной главы обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (96 источников) и приложения. Работа содержит 43 рисунка и 15 таблиц.

Во введении кратко сформулированы актуальность, цели исследования, научная новизна, практическая значимость работы. Выделены положения, выносимые на защиту, а также подтверждения достоверности результатов. Кроме того, приведена структура работы и даны сведения об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, в котором подробно рассмотрены известные методы получения фосфата осельтамивира, в том числе на основе (-)-шикимовой кислоты и других природных соединений. Автор детально рассматривает и другие, синтетические методы получения с применением несимметричной циклизации по Дильсу-Альдеру и иные способы получения фосфата осельтамивира. Важно, что Сониная Е.Г. подробно приводит схемы получения фосфата осельтамивира, реализованные в промышленности. Следует отметить, что литературный обзор охватил более 90 работ, причем есть как исторические источники, начиная с 1953 года, так и современные ссылки вплоть до 2015 года.

Анализируя существующие на сегодняшний день способы получения фосфата осельтамивира, диссертант приходит к выводу, что известные методы не лишены существенных недостатков, связанных с дороговизной исходных соединений, их дефицитностью, чистотой целевого продукта, в том числе стереоизомерной, с его невысокими выходами, а также иногда с невозможностью масштабирования процесса. По мнению автора, к настоящему времени среди всего многообразия предлагаемых методов наиболее приемлемым остается метод получения фосфата осельтамивира исходя из (-)-шикимовой кислоты, который также не лишен недостатков. Поэтому разработка рационального пути синтеза фосфата осельтамивира, позволяющего минимизировать несовершенство известных методов, представляется **актуальной задачей**.

Во второй главе, которая является основной в диссертации, представлены результаты экспериментальных исследований Сониной Е.Г., которая последовательно и кропотливо изучает все стадии получения фосфата осельтамивира исходя из шикимовой кислоты: этерификацию, сульфонилирование, азидирование по третьему положению, алкилфосфорилирование, гидролиз, ацетилирование, азидирование по положению 5 и последующее восстановление. При этом диссертант выявляет закономерности образования всех промежуточных продуктов и пытается улучшить протекание каждой из указанных стадий, меняя применяемые реагенты, катализаторы, осушители, а также температурные и временные режимы протекающих реакций.

В результате Сониной Е.Г. провела большой объем трудоемких экспериментальных исследований, позволивших увеличить выход на каждой стадии и в итоге получать целевой продукт с повышенной чистотой.

Далее **в третьей главе** подробно описана приборная база, с помощью которой проводили идентификацию соединений. Приведены

характеристики и методы очистки использованных веществ, методики синтеза промежуточных и конечного соединений, а также полные данные по микроанализу и спектрам ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C.

Завершают работу **Выводы** и список литературы.

Научная новизна выполненной работы заключается в следующем:

- впервые проведен анализ всей совокупности стадий процесса синтеза фосфата осельтамивира, что позволило существенно изменить условия протекания реакций и получать промежуточные и конечный продукты с высокой чистотой;
- впервые для этерификации (-) - шикимовой кислоты предложен в качестве кислотного катализатора катионит КУ-2-8 с осушителем – цеолитом NaA;
- впервые выделены и надежно идентифицированы 4-диметилокси- и 4- диизопропилоксифосфориламинные производные – промежуточные продукты в синтезе осельтамивира.

Практическая значимость диссертационной работы несомненна и заключается в следующем:

- В значительной степени оптимизирован путь синтеза фосфата осельтамивира с увеличением выхода целевого продукта в многостадийном процессе с 21 % до 31 % по сравнению с известной технологией, при этом все стадии можно проводить на стандартном оборудовании.
- Разработан не просто способ синтеза, но и технология получения субстанции фосфата осельтамивира, которая позволит получать лекарственную субстанцию высокого качества.
- Увеличивает практическую значимость разработка комплекта нормативно-технической документации для производства препарата.

Основные положения диссертации достаточно полно опубликованы в 9 печатных работах, 5 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в том числе всероссийских с международным участием.

Содержание автореферата вполне адекватно отражает все основные положения диссертации.

Работа выполнена с применением самых современных методов идентификации органических соединений, таких, как ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопия, ВЭЖХ, причем использованы сертифицированные приборы базы ЦКП ИПХЭТ СО РАН, поэтому результаты достоверны и не вызывают сомнений; научные положения и выводы обоснованы и не противоречат теоретическим основам органической химии.

Тем не менее, следует сделать некоторые замечания.

1. Во введении к диссертации автор приводит данные, говорящие об эффективности применения осельтамивира против вируса гриппа. Однако следовало указать и критические отзывы о препарате: есть ссылки на невысокую эффективность данного препарата, на довольно небольшое сокращение длительности симптомов гриппа у взрослых, на существование ряда образцов гриппа, устойчивых к осельтамивиру, например, H1N1.

2. На с. 64 диссертации автор отмечает снижение выхода тримезилатного производного в ряду растворителей этилацетат-изопрпилацетат-бутилацетат. Возможно, такое снижение вызвано повышением растворимости продукта при увеличении алкильной цепочки в растворителе и, как следствие, увеличением потерь.

3. На с. 69 диссертации Сони́на пишет: «...происходит одновременное раскрытие азиридинового цикла и введение изопентильной

группы со сменой конфигурации с *S* на *R...*». Очевидно, следовало привести объяснение причины обращения конфигурации.

4. На с. 125 в табл. 14 приведена величина удельного вращения для фосфата осельтамивира: минус 34,2, без указания размерности.

5. В диссертации и автореферате Сониной Е.Г. употребляет выражения: «...оптимальные температурно-временные условия», «оптимизированы методы получения...». Обычно оптимизация предусматривает применение математических методов поиска оптимума, которых в диссертации не приведено. Поэтому вместо оптимизации лучше говорить об увеличении выхода, о повышении качества продуктов и т.д.

6. Список литературы в целом оформлен по ГОСТ, междустрочный интервал – полуторный, однако источники 71 и 76 напечатаны через интервал 1,15, а источник 85 – через одинарный интервал.

Высказанные замечания не принципиальны и не умаляют общего положительного впечатления от работы.

Оценивая совокупность полученных соискателем результатов, следует классифицировать диссертацию Сониной Екатерины Георгиевны как законченную научно-квалификационную работу, в которой автором в рамках исследования решена задача разработки рационального пути синтеза фосфата осельтамивира, что имеет существенное значение для развития синтетической органической химии. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 - органическая химия в части основной задачи: «направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами», и в области исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений» и «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»;

По актуальности рассматриваемых вопросов, научной и практической ценности полученных результатов, их новизне и

достоверности рецензируемая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям. Ее автор, Сонина Екатерина Георгиевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,

доктор химических наук (02.00.03 органическая химия), профессор, профессор кафедры органической химии и технологии органических веществ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева»,
660049, Красноярск, пр. Мира, 82, СибГУ
e-mail: tovbis@bk.ru тел. 8(391)227-45-22

Товбис Михаил Семенович

Подпись Товбиса М.С. удостоверяю
Заместитель ученого секретаря Ученого совета
СибГУ им. М.Ф. Решетнева



А.И. Криворотова