

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.

Фосфат осельтамивира относится к классу ингибиторов нейраминидазы и является эффективным пероральным лекарством против вируса гриппа. Данный препарат в настоящее время является наиболее эффективным способом защиты согласно Всемирной организации здравоохранения. Поэтому разработка рационального пути синтеза фосфата осельтамивира с возможностью организации производства на серийном оборудовании из доступного сырья является актуальной задачей. 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 сформулированы актуальность, цели исследования, научная новизна, практическая значимость работы. Выделены положения, выносимые на защиту, подтверждения достоверности результатов, приведена структура работы и даны сведения об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, в котором детально рассмотрены известные методы получения фосфата осельтамивира. Отдельно рассмотрены схемы получения фосфата осельтамивира, реализованные в промышленности. Литературный обзор охватил более 90 работ.

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, обоснован выбор синтетического пути и подробно представлены результаты экспериментальных исследований. 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 экспериментальных исследований, позволивших увеличить выход и чистоту полупродуктов 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 анализу 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 полностью 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 **обоснованны** и не противоречат теоретическим основам органической химии.

Тем не менее, следует указать некоторые замечания:

1. На стр. 48 в предложении «Уменьшение количества воды до соотношения тетрагидрофуран:вода – 1:10 выход продукта увеличивается до 71 %,» не правильно указано соотношение воды и тетрагидрофурана, возможно цифры в соотношении стоит поменять местами.

2. Для новых соединений не приведены данные масс-спектропии высокого разрешения.

3. На стр. 76-77 приводятся данные о влиянии алкильного заместителя в диалкилфосфоамиде на выход и качество ацетамида. Однако, не приведены объяснения снижения этих показателей в реакциях с диметилфосфоамидом и диизопропилфосфоамидом.

4. В работе содержится ряд опечаток.

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» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сониная Екатерина

Георгиевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Россия, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1

e-mail: ivanov@irioch.irk.ru

тел. 8 (3952) 51-14-31

 Иванов Андрей Викторович

Подпись Иванова А.В. удостоверяю.

ученый секретарь ИриХ СО РАН,

к.х.н.

 Т. Н. Комарова

М.П.

