

## РЕЦЕНЗИЯ

на выпускную квалификационную работу

*Кобановой Дарьи Андреевны*

*Фамилия, имя, отчество студента*

тема выпускной квалификационной работы: \_\_\_\_\_

Дизайн и синтез пролекарственных форм гетероциклических аллоколхициноидов

квалификация (специалист) \_\_\_\_\_

*Химик. Преподаватель химии*

специальность: \_\_\_\_\_

*04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия»*

**Сформированность компетенций у выпускника по итогам выполнения аттестационных заданий (заданий на выпускную квалификационную работу)**  
(представлена в Приложении Б к отзыву рецензента)

**Соответствие выпускной квалификационной работы требованиям**

Наименование требования	Заключение о соответствии требованиям (отметить «соответствует», «соответствует не в полной мере», или «не соответствует»)
1. Актуальность темы	<i>соответствует</i>
2. Соответствие содержания работы заявленной теме	<i>соответствует</i>
3. Полнота проработки вопросов	<i>соответствует</i>
4. Новизна	<i>присутствует</i>
5. Наличие оригинальных разработок	<i>Имеется</i>
6. Качество анализа	<i>Высокое</i>
7. Практическая значимость и применимость результатов на практике	<i>Имеется практическое применение</i>

**Достоинства содержательной части выпускной квалификационной работы:**

Работа Кобановой Д.А. посвящена дизайну пролекарств на основе производных колхицина. В рамках работы автором был синтезирован конъюгат, сочетающий углеводный фрагмент и активное лекарственное средство на основе дигидрофураноаллоколхициноида. В качестве стартового компонента использовался колхицин; целевой конъюгат был синтезирован в десять стадий. Стоит отметить, что синтезы первых двух компонентов были проведены по литературным методикам, а дальнейшие восемь стадий разработаны и оптимизированы непосредственно автором. Для решения поставленной задачи использовались современные синтетические методики, такие как ацилирование по Ямагучи, клик-реакция и др. Полученные вещества охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии и в большинстве случаев выделены методом колоночной хроматографии. Целевой конъюгат демонстрирует умеренную цитотоксическую активность по отношению к HaCaT и COLO, однако наличие моносахарида в структуре лекарственного средства не привело к существенному увеличению его растворимости в воде. Автором также были получены важные промежуточные продукты, которые в дальнейшем могут быть использованы в

синтезе конъюгатов, содержащих аминокислотный и фосфатный фрагмент. Квалификационная работа имеет традиционную структуру и написана на 56 страницах машинописного текста. Литературный обзор основан на публикациях последних десятилетий и содержит информацию об этапах развития химиотерапии, концепции пролекарств и механизмах таргетной доставки лекарственных средств. В разделе «Обсуждение результатов» приводятся схемы проведенных синтезов, обоснования выбранных условий и реагентов. Экспериментальная часть представляет собой подробное описание методик получения и характеристик синтезированных в работе соединений колхицинового ряда.

#### **Ошибки и недостатки содержательной части выпускной квалификационной работы:**

1. Выбор наименований, включаемых в список сокращений, требует большей сбалансированности. Например, в рисунках 8 и 9 употребляются сокращения Pe (пентил) и PG (Protective Group), требующие расшифровки в большей степени, чем всем известная молекула EtOH. Стоит также отметить, что EtOAc, EtOH, MeOH, MeCN – это формулы; непосредственно сокращения - только Et (этил), Me (метил) и Ac (ацетил).
2. В работе приведены ограниченные сведения о фторированном производном **37**. Согласно схеме 3, соединение получено с выходом 87%, однако в экспериментальной части пропущена методика его получения. Не совсем ясно, проводились ли дальнейшие попытки удаления *Woc*-группы соединения **37**. Вероятно, дальнейшая модификация была ограничена его недостаточным количеством?
3. На стр.29 встречается фраза «*Несмотря на то, что реакция протекает практически со 100% конверсией (ТСХ-контроль), выход продукта не очень высокий ввиду необходимости проведения экстракции и колоночной хроматографии*», требующая дополнительных пояснений от автора. Выход 60% вряд ли заслуживает отдельного упоминания, поскольку соизмерим с выходами реакций Штеглиха (63%), Ямагучи (66%) и азид-алкинового циклоприсоединения (54%), применяющихся при многостадийном синтезе конъюгата **26**. В то же время, комбинация экстракции и колоночной хроматографии используется при синтезе йодколхинола **31** и не препятствует выделению продукта с выходом 92%.
4. В работе встречаются некорректные выражения и опечатки, например:
  - а) На стр.10 употребляется слово «ликером» вместо «линкером»
  - б) На стр. 14 (рисунок 6) молекуле **12** присваивается ошибочное название «камптоцеин» вместо «камптотецин»
  - в) Стр. 31: «*безводным метанольным раствором метилата натрия*» - очевидно, что он безводный, поскольку при попадании воды это будет метанольный раствор метилата и гидроксида натрия
  - г) На схеме 11 (стр. 33) номер **49** одновременно присваивается бензиловому спирту и дибензилхлорфосфиту.

Указанные замечания не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают благоприятного впечатления от работы.



Общее заключение о соответствии выпускной квалификационной работы требованиям:

ВКР установленным в ОПОП требованиям *соответствует.*

Обобщенная оценка содержательной части

выпускной квалификационной работы (*письменно*):

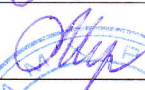
отлично

Рецензент:

Научный сотрудник лаборатории  
металлокомплексов с редокс-активными  
лигандами Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Института  
металлоорганической химии им. Г.А.  
Разуваева Российской Академии наук,  
кандидат химических наук.

Подпись К.А. Мартьянова заверяю  
Начальник отдела кадров

  
Мартьянов К.А.

  
Муравьева Е.В.

« 7 » июня 2021 г.





**Сформированность компетенций у выпускника по итогам выполнения  
аттестационных заданий (заданий на выпускную квалификационную работу)**

Задания	Компетенция	Обобщенная оценка сформированности компетенции <sup>1</sup>
1. Грамотно использовать при проведении исследования базовые химические категории, понятия и законы.	ОПК-1	Сформирована на достаточном уровне
1. Корректно использовать методы и приемы химического и математического анализа при изучении объекта исследования и обоснования полученных выводов	ОПК-3	Сформирована на достаточном уровне
Использовать при написании ВКР основные законы естественнонаучных дисциплин, методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования	ОПК-5	Сформирована на достаточном уровне
Использовать при написании ВКР полученные результаты; умение анализировать полученные результаты, делать необходимые выводы и формулировать предложения	ПК-4	Сформирована на достаточном уровне
Использовать при написании ВКР навыки владения современными компьютерными технологиями, применяемыми при обработке результатов научных экспериментов и сборе, обработке, хранении и передаче информации при проведении самостоятельных научных исследований	ПК-6	Сформирована на достаточном уровне
Представлять полученные в исследованиях результаты в виде научных публикаций	ПК-7	Сформирована на достаточном уровне

Рецензент:

Научный сотрудник лаборатории металлокомплексов с редокс-активными лигандами Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской Академии наук, кандидат химических наук.  
Подпись К.А. Мартьянова заверяю  
Начальник отдела кадров

  
Мартьянов К.А.  
  
Муравьева Е.В.

« 7 » июня 2021 г.



<sup>1</sup>Обобщенная оценка сформированности компетенции определяется с учетом полноты знаний, наличия умений (навыков), владения опытом, проявления личностной готовности к проф. самосовершенствованию.