

Директору Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки  
Институт органической химии им.  
Н.Д. Зелинского РАН  
академику М.П. Егорову

Я, Белоглазкина Елена Кимовна, д.х.н., профессор кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Карпенко Кирилла Анатольевича «*Мультикомпонентный синтез замещенных пиперидинов*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

д.х.н., проф. кафедры органической химии  
Химического факультета  
МГУ им. М.В. Ломоносова

Е.К. Белоглазкина



## Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Белоглазкина Елена Кимовна
2. **Ученая степень:** доктор химических наук
3. **Специальность:** 02.00.003 – органическая химия
4. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:**
  - 1) Finko A. V., Stepanova S. P., Kukushkin M. E., Kovalev S. V., Tarasevich B. N., Chertkov V. A., Zyk N.V., Majouga A. G., Beloglazkina E. K. A Novel S-arylated dispiro derivative of 2-thiohydantoin // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2020. — V. 56, I. 5. — P. 946-948.
  - 2) Barskaya E. S., Shorokhov V. V., Rzhetsky A. V., Khudyakov A.D., Yudin I.V., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. New 2-(2-pyridyl)-substituted benzothiazoleb with polyethylene glycol substituents // *Russian Chemical Bulletin*. — 2019. — V. 68, №. 3. — P. 1-6.
  - 3) Ivanenkov Y. A., Machulkin A. E., Garanina A. S., Skvortsov D. A., Uspenskaya A. A., Deyneka E. V., Trofimenko A. V., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Koteliansky V. E., Bezrukov D. S., Aladinskaya A. V., Vorobyeva N. S., Puchinina M. M., Riabykh G. K., Sofronova A. A., Malyshev A. S., Majouga A. G. Synthesis and biological evaluation of Doxorubicin-containing conjugate targeting PSMA // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. - 2019. - V. 29, № 10. -P. 1246-1255.
  - 4) Krasnovskaya O. O., Malinnikov V. M., Dashkova N. S., Gerasimov V. M., Grishina I. V., Kireev, II, Lavrushkina S. V., Panchenko P. A., Zakharko M. A., Ignatov P. A., Fedorova O. A., Jonusauskas G., Skvortsov D. A., Kovalev S. S., Beloglazkina E. K., Zyk N. V., Majouga A. G. Thiourea Modified Doxorubicin: A Perspective pH-Sensitive Prodrug // *Bioconjugate Chemistry*. - 2019. - V. 30, № 3. -P. 741-750.
  - 5) Guk D. A., Krasnovskaya O. O., Dashkova N. S., Skvortsov D. A., Rubtsova M. P., Dyadchenko V. P., Yudina E. S., Kosarev M. A., Soldatov A. V., Shapovalov V. V., Semkina A. S., Vlasova K. Y., Pergushov V. I.,



Shafikov R. R., Andreeva A. A., Melnikov M. Y., Zyk N. V., Majouga A. G., Beloglazkina E. K. New ferrocene-based 2-thio-imidazol-4-ones and their copper complexes. Synthesis and cytotoxicity // *Dalton Transactions*. - 2018. - V. 47, № 48. - P. 17357-17366.

6) Myannik K. A., Yarovenko V. N., Beloglazkina E. K., Moiseeva A. A., Krayushkin M. M. Novel copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes with 5-(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide: Synthesis, structure, spectroscopic studies // *Polyhedron*. - 2018. - V. 139. - P. 208-214.

7) Myannik K. A., Beloglazkina E. K., Moiseeva A. A., Baryshnikova T. K., Yarovenko V. N., Krayushkin M. M. Synthesis and electrochemical study of 2-carbamoyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole-containing ligands and their complexes with Cu(II), Co(II) and Ni(II) // *Mendeleev Communications*. - 2018. - V. 28, № 1. - P. 79-80.

8) Vorozhtsov N. I., Sviridova L. A., Grigorkevich O. S., Korablina D. D., Beloglazkina E. K., Majouga A. G., Zyk N. V. Synthesis 5-(pyrazolin-3-ylmethylidene)-2-thiohydantoins and 2-alkylsulfanyl-5-(pyrazolin-3-ylmethylidene)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-ones // *Russian Chemical Bulletin*. - 2017. - V. 66, № 3. - P. 506-510.

9) Beloglazkina E. K., Manzheliy E. A., Moiseeva A. A., Maloshitskaya O. A., Zyk N. V., Skvortsov D. A., Osterman I. A., Sergiev P. V., Dontsova O. A., Ivanenkov Y. A., Veselov M. S., Majouga A. G. Synthesis, characterisation, cytotoxicity and antibacterial activity of ruthenium(II) and rhodium(III) complexes with sulfur-containing terpyridines // *Polyhedron*. - 2016. - V. 107. - P. 27-37.

10) Barskaya E. S., Beloglazkina E. K., Mazhuga A. G., Yudin I. V., Zyk N. V. Reactions of 2-aminothiophenol with pyridine and imidazolecarboxaldehydes // *Russian Chemical Bulletin*. - 2016. - V. 64, № 8. - P. 1975-1977.

11) Beloglazkina E. K., Barskaya E. S., Majouga A. G., Zyk N. V. The first tris(imidazolylbenzothiazole) copper(II) complex // *Mendeleev Communications*. - 2015.-V. 25, № 2. - P. 148-149.

**5. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

**6. Должность оппонента:** профессор кафедры органической химии

д.х.н., проф. кафедры органической химии

Химического факультета

МГУ им. М.В. Ломоносова

*БЖ*

Е.К. Белоглазкина





## О Т З Ы В

официального оппонента Белоглазкиной Елены Кимовны  
на диссертационную работу Карпенко Кирилла Анатольевича  
«МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНОВ» на соискание  
ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –  
Органическая химия

Азотсодержащие гетероциклические соединения ряда пиперидонов являются важным классом органических соединений. Это обусловлено с практической точки зрения широчайшим спектром биологической активности (азотсодержащие гетероциклы по актуальным данным входят в состав значительной части клинически используемых лекарственных препаратов) и интересными физико-химическими свойствами подобных гетероциклов, а с точки зрения методологии органического синтеза - созданием общих удобных способов получения новых классов соединений, содержащих разнообразные функциональные группировки. Очень перспективным и активно развивающимся направлением органического синтеза является разработка подходов к азагетероциклам на основе мультикомпонентных реакций, имеющих ряд преимуществ по сравнению с постадийными методами (быстрота синтеза, экологичность, атом-экономичность). Диссертационное исследование К.А. Карпенко посвящено созданию и разработке общих синтетических методов диастереоселективного мультикомпонентного синтеза пиперидинов с использованием ацетата аммония или аммиака в качестве источника азота. Были исследованы реакции с участием как арилиденмалонитрилов, так и отдельно взятых ароматических альдегидов и малонитрила, в качестве их предшественников. Учитывая востребованность целевых пиперидинов. Доступность исходных реагентов и существующую к моменту начала работы необходимость разработки удобных синтетических процедур для получения целевых соединений, разработка методов направленного синтеза пиперидинов с экзоциклическими заместителями различных типов представляется **актуальной**.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и библиографии. Работа изложена на 134 страницах текста, список цитируемой литературы включает 104 наименования.

В *обзоре литературы* представлены сведения о различных методах мультикомпонентного синтеза замещенных пиперидинов. Обзор структурирован по типам синтезируемых соединений и исходных реагентов. Тематика обзора непосредственно связана с обсуждаемыми в следующей части диссертации результатами собственных исследований автора. В обзоре литературы подробно рассмотрены предлагаемые в литературных источниках механизмы протекающих реакций. Материал логично структурирован и обобщен. В заключительной части обзора автором делается обоснованный вывод о том, за исключением синтезов иминов Гуареши и тропинов, описанные в литературе методы мультикомпонентного синтеза производных пиперидина немногочисленны и не имеют систематического характера. Кроме того, метод мультикомпонентного синтеза с использованием ацетата аммония позволяет использовать указанное соединение ацетат одновременно как катализатор и реагент - источник азота.

На основании проведенного обзора литературы сформулирована общая **цель** исследования – разработать общие подходы для мультикомпонентного синтеза пиперидинов с использованием ацетата аммония, для достижения которой автором решались следующие **основные задачи**:

- Разработка методов стереоселективного мультикомпонентного синтеза (2RS,6SR)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов.
- Разработка методов стереоселективного мультикомпонентного синтеза (2RS,6SR)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов.
- Разработка методов стереоселективного мультикомпонентного синтеза эфиров (3SR,4RS,6SR)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот.
- Разработка методов стереоселективного мультикомпонентного синтеза диэфиров (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот.
- Исследование биологической активности полученных соединений.

В результате проведенного анализа работы можно утверждать, что поставленные задачи полностью выполнены.

Наиболее яркие **научно-практические достижения** представленной



работы следующие:

- Создание стереоселективных методов синтеза указанных выше классов соединений. При этом небольшое варьирование типа доступных исходных реагентов (арилметиленмалонодинитрилы, формальдегид, ароматические альдегиды, малонодинитрил, ацетат аммония или водный аммиак и т.п.) позволяет легко и удобно получать различные классы соединений с высокими выходами.
- Оптимизация методик получения целевых соединений, возможность их потенциального масштабирования.
- Исследование антибактериальной, противогрибковой и гемолитической активности, а также цитотоксичности ряда полученных замещенных пиперидинов.

Таким образом, автором в ходе выполнения диссертационного исследования разработан набор новых синтетических методов, которые можно эффективно использовать для направленного получения разнообразных пиперидинсодержащих производных с различным набором экзоциклических функциональных. Предлагаемые в работе К.А. Карпенко подходы к их получению являются оригинальными и носят общий характер, что было показано автором на значительном числе синтетических примеров.

В *экспериментальной части* приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных результатов, а также проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Структура всех полученных соединений может считаться надежно доказанной. Предлагаемые методики синтеза оптимизированы подбором наиболее подходящего растворителя, времени и температурного режима реакции, а также используемого основания. Для всех выделенных соединений проведено тщательное физико-химическое исследование, включающее широкое использование методик ЯМР, в том числе – двумерных последовательностей, а также рентгеноструктурного исследования. В экспериментальной части диссертации представлены полные данные, необходимые для воспроизведения представляемых методик.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 6 статьях, опубликованных в отечественных и зарубежных научных журналах, и в 10 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1. В каждом из разделов обсуждения результатов указывается, что целевой продукт выделяется в виде единственного, термодинамически наиболее устойчивого диастереомера, что бесспорно доказывается данными ЯМР и, в ряде случаев, рентгеноструктурного исследования. Однако, поскольку продукты реакций по большей части выпадают из реакционных смесей в виде осадков, отделяемых фильтрованием, остается неясным, действительно ли в реакции образуется этот единственный продукт, или же в растворе в качестве минорных присутствуют и другие стереоизомеры, от которых удастся избавиться в процессе выделения.
2. В Таблице 6 (с. 56) в некоторых случаях в качестве источника формальдегида используется формалин, в других – параформ. Желательно пояснить выбор того или иного реагента в каждом конкретном случае.
3. «Антифунгцидная активность» (с. 76) – правильнее «фунгицидная».
4. В заключительном разделе обсуждения результатов желательно было бы указать, проведено ли исследование биологической активности лично автором, или в рамках совместной работы с теми или иными коллегами.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему синтеза новых гетероциклических соединений. В работе разработаны новые общие методы синтеза замещенных N-содержащих гетероциклов ряда




пиперидина. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений. 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул. 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение.

На основании проведенного анализа можно заявить, что диссертация соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней № 842, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018г.), а её автор, Карпенко Кирилл Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Официальный оппонент:**

доктор химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия,  
профессор кафедры органической химии  
Химического факультета МГУ  
имени М.В. Ломоносова

 Белоглазкина Елена Кимовна

Декан Химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова,  
чл.-корр. РАН, профессор





Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: [bel@org.chem.msu.ru](mailto:bel@org.chem.msu.ru)

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,  
Химический факультет

23 октября 2020 г.