

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.150.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И ГОРЕНИЯ ИМ. В. В.
ВОЕВОДСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 22.11.2023, № 31

О присуждении Асанбаевой Наргиз Байузаковне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация *«Исследование функциональных свойств триарилметильных и нитроксильных радикалов в качестве спиновых меток, спиновых зондов и поляризующих агентов для ДПЯ методом ЭПР»* в виде рукописи по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» принята к защите 15 сентября 2023 г., протокол № 26, диссертационным советом 24.1.150.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, приказ о создании диссертационного совета № 1511/нк-от 25.11.2016 года.

Соискатель, *Асанбаева Наргиз Байузаковна*, 1997 года рождения, на момент защиты диссертации работает в должности младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН). В 2023 году соискатель окончил аспирантуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ). С 2019 года Н.Б. Асанбаева работает в НИОХ СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, профессор **Багрянская Елена Григорьевна**, заведующая Лабораторией магнитной радиоспектроскопии, директор Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

1. Доктор химических наук, старший научный сотрудник **Володин Александр Михайлович**, ведущий научный сотрудник Отдела материаловедения и функциональных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук» (ИК СО РАН), г. Новосибирск;

2. Кандидат физико-математических наук **Уваров Михаил Николаевич**, старший научный сотрудник Лаборатории химии и физики свободных радикалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), г. Новосибирск;

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), г. Новосибирск, в своём **положительном заключении**, подписанном кандидатом физико-математических наук, старшим научным сотрудником лаборатории ЭПР спектроскопии **Крумкачевой Олесей Анатольевной**, утверждённом доктором физико-математических наук, профессором РАН **Фединым Матвеем Владимировичем**, указала, что данная диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённом Постановлением правительства РФ от 24.09.2013

№ 842 (в текущей редакции), а её автор, Асанбаева Наргиз Байузаковна, заслуживает присвоения ей искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

В положительном заключении **ведущей организации** имеются следующие замечания и вопросы.

- 1) Во второй главе представлена информация о стереозамещенных нитроксильных радикалах. Хотя соединения 2.3 и 2.4 обладают идентичной конфигурацией заместителей вокруг парамагнитного центра, их константы скорости восстановления отличаются на два порядка. В работе отсутствует обсуждение причин таких значительных различий у соединений со схожими структурами.
- 2) Работа включает в себя сравнение эффектов ДПЯ у бирадикалов 3.11 и 3.12, рассматривая влияние обменного взаимодействия (J) на эффективность поляризации. Однако, как указано в недавней публикации [Phys. Chem. Chem. Phys., 2020,22, 13569-13579], на ДПЯ также влияет величина диполь-дипольного взаимодействия (D). Для соединений 3.11 и 3.12 этот параметр не учтен, что делает анализ недостаточно полным.
- 3) Для тритил-меченных ДНК дуплексов ранее было показано, что наличие ориентационной селективности в значительной степени зависит от структуры линкера. [[Phys Chem Chem Phys. 2016 Oct 26; 18\(42\): 29549–29554](#), Phys. Chem. Chem. Phys., 2018,20, 26140-26144]. Является ли вывод, представленный в заключении 4 главы, об отсутствии ориентационной селективности в высоких магнитных полях в ДЭЯР экспериментах с тритильным радикалом универсальным для всех структур?

Соискатель имеет 14 научных работ (из них 7 по теме диссертации), опубликованных в отечественных и международных рецензируемых научных

изданиях, входящих в список ВАК. Восемь работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **N.B. Asanbaeva**, D.S. Novopashina, O.Yu. Rogozhnikova, V.M. Tormyshev, A. Kehl, A.A. Sukhanov, A.V. Shernyukov, A.M. Genaev, A.A. Lomzov, M. Bennati, A. Meyer, E.G. Bagryanskaya. «¹⁹F electron nuclear double resonance (ENDOR) spectroscopy for distance measurements using trityl spin labels in DNA duplexes», *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2023, 25, 23454-23466.
2. **Н.Б. Асанбаева**, О.Ю. Рогожникова, В.М. Тормышев, Д.А. Морозов, Ю.Ф. Полиенко, И.Ф. Журко, А.М. Генаев, Е.Г. Багрянская. «Синтез и ЭПР исследование высокостабильных тритил-нитроксильных бирадикалов», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2023, 72(11), 213-222.
3. **N.B. Asanbaeva**, S.A. Dobrynin, D.A. Morozov, N. Haro-Mares, T. Gutmann, G. Buntkowsky, E.G. Bagryanskaya. «An EPR study on highly stable nitroxyl-nitroxyl biradicals for dynamic nuclear polarization applications at high magnetic fields», *Molecules* 2023, 28(4), 1926.
4. **N.B. Asanbaeva**, L.Yu. Gurskaya, Yu.F. Polienko, T.V. Rybalova, M.S. Kazantsev, A.A. Dmitriev, N.P. Gritsan, N. Haro-Mares, T. Gutmann, G. Buntkowsky, E.V. Tretyakov, E.G. Bagryanskaya. «Effects of Spiro-Cyclohexane Substitution of Nitroxyl Biradicals on Dynamic Nuclear Polarization», *Molecules* 2022, 27(10), 3252.
5. **N.B. Asanbaeva**, A.A. Sukhanov, A.A. Diveikina, O.Y. Rogozhnikova, D.V. Trukhin, V.M. Tormyshev, A.S. Chubarov, A.G. Maryasov, A.M. Genaev, A.V. Shernyukov, G.E. Salnikov, A.A. Lomzov, D.V. Pyshnyi, E.G. Bagryanskaya. «Application of W-band ¹⁹F electron nuclear double resonance (ENDOR) spectroscopy to distance measurement using a trityl spin probe and a fluorine label», *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022, 24 (10), 5982-6001.

6. Irina F. Zhurko, Sergey Dobrynin, Artem A. Gorodetsky, Yuri I. Glazachev, Tatyana V. Rybalova, Elena I. Chernyak, **Nargiz Asanbaeva**, Elena G. Bagryanskaya, Igor A. Kirilyuk. «2-Butyl-2-tert-butyl-2,2-diethylpyrrolidine-1-oxyls: Synthesis and properties», *Molecules*, 2020, 845-25.
7. O. Yu. Rogozhnikova, D. V. Trukhin, **N. B. Asanbaeva**, V. M. Tormyshev. «A Simple and Convenient Synthesis of a Multifunctional Spin Probe, Phosphonate Derivative of a Persistent Radical of the Triarylmethyl Series», *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2021, V. 57, P. 905-913.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов. Все отзывы положительные, из них четыре содержат замечания. Отзывы поступили от:

- доктора физико-математических наук **Гафурова Марата Ревгеровича**, директора Института физики Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Казанский (Приволжский) федеральный университет;
- кандидата физико-математических наук **Сыряминой Виктории Николаевны**, научного сотрудника лаборатории химии и физики свободных радикалов ИХКГ СО РАН;
- доктора химических наук **Чумаковой Натальи Анатольевны**, главного научного сотрудника лаборатории кинетики механохимических и свободно-радикальных процессов им. В.В. Воеводского Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук;
- доктора химических наук, профессора **Кузьмина Владимира Александровича**, заведующего лабораторией процессов фотосенсибилизации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН);

- кандидата химических наук **Ковалевой Елены Германовны**, доцента кафедры технологии органического синтеза Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Из отзывов на автореферат один не содержит замечаний (*Кузьмин В.А.*). В остальных имеются следующие вопросы и замечания: (1) Хотя в названии работы фигурирует ДПЯ, в автореферате работы описанию условий регистрации ДПЯ не нашлось места. Было бы также интересным узнать, а были ли попытки провести измерения ДПЯ на ядрах ^{19}F и в разных растворителях (не только тех, что указаны в Таблице 2)? О корреляции времен электронной релаксации с величиной обменного взаимодействия, и о влиянии обменного взаимодействия на максимальную величину усиления сигнала ДПЯ ε (*Гафуров М.Р.*); (2) Как были выбраны оптимальные значения временных интервалов в детектирующей последовательности ДЭЯР Мимса, и как они повлияли на точность определяемого электрон-ядерного расстояния? В Главе 4 были исследованы образцы ДНК дуплексов, в терминальные группы которых введены спиновая и изотопная метки. Влияет ли введение спиновой и/или изотопной метки на расхождение нитей ДНК дуплекса? (*Сырямина В.Н.*); (3) На странице 12 приведены величины обменных интегралов веществ 3.3 и 3.4, определенные путем компьютерного моделирования спектров ЭПР, но сами спектры не приводятся, так что, качество моделирования оценить нельзя. На рисунке 5 показаны кинетические кривые восстановления нитроксильной части бирадикалов 3.5 и 3.7, которые выходят на плато (равновесное состояние). Поскольку уровень равновесия зависит от концентрации восстановителя, необходимо было указать концентрацию аскорбата, но в описании эксперимента сказано лишь «избыток аскорбата». На рисунке 7 показана временная зависимость двух компонентов спектра ЭПР с разным значением

обменного интеграла для вещества 3.11 в реакции раскрытия цикла. Из рисунка видно, что впервые полчаса доля компонентов не изменяется, в дальнейшем изменение происходит по линейному закону. В тексте такая необычная кинетика не комментируется. (*Чумакова Н.А.*); (4) Чем был обусловлен выбор аскорбиновой кислоты для оценки потенциала ряда новых стабильных и тритил-нитроксильных бирадикалов в качестве поляризующих агентов для ДПЯ? С чем связано изменение соотношения интенсивностей линий, соответствующих бирадикалам с $J \approx 0$ и линий, соответствующих бирадикалам с сильным обменным взаимодействием $J \gg 0$ в ходе протекания реакции бирадикалов с нуклеофилом — *n*-бутиламином (рис. 7, стр. 16)? (*Ковалева Е.Г.*).

В **положительных отзывах** оппонентов имеются следующие замечания и вопросы:

Володин А.М.:

- В главе 3 в таблице 2 для бирадикалов было использовано обозначение 3.3 и 3.4. В то же время, в тексте на стр.41 они обозначены как бирадикалы 3 и 4. Вероятно, это просто опечатка.
- В конце стр.41 имеется утверждение: «...все частицы в растворе находятся в форме бирадикалов, так как полученная концентрация парамагнитных центров была в два раза больше рассчитанной при приготовлении...» - имело бы смысл более подробно описать эту процедуру – здесь не очень понятно, какие величины сравнивались...
- Имело бы смысл уточнить причины, по которым выбиралась температура регистрации спектров в низкотемпературных экспериментах: 50 К для J и W диапазонов (стр.79), 80 К (рисунок 25, стр.61), 115 К (рисунок 21).

Уваров М.Н.:

- На стр. 7, написано «ТАМ имеют узкие линии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), гораздо меньшую анизотропию g-

фактора по сравнению с нитроксилами и длительное время релаксации продольного электронного спина электрона». Вероятно, в конце предложения вкралась опечатка.

- Стоит более подробно описать алгоритм численного моделирования кривой титрования фосфорсодержащего триарилметильного радикала (глава 2), в результате которого была определена величина pK_a (рН-чувствительность).
- В главе 3 приведены результаты экспериментов для определения эффективности ДПЯ ферроценсодержащих бирадикалов. Однако условия проведения этих экспериментов не описаны ни в ходе изложения результатов этих экспериментов, ни в главе 5.

Во всех отзывах отдельно отмечается, что указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Асанбаевой Н.Б. **полностью соответствует** требованиям, которые ВАК предъявляет к кандидатским диссертациям, а её автор – Асанбаева Н.Б. – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью оппонентов и сотрудников ведущей организации в области спектроскопии электронного парамагнитного резонанса и исследований стабильных радикалов, что подтверждается наличием у них публикаций ряда научных работ в данной области исследований, в том числе соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя и опубликованных в ведущих российских и международных журналах и изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. *Получены* значения магнитно-резонансных параметров, а именно, константы СТВ, *g*-фактора, величины обменного взаимодействия (*J*) для ряда новых моно- и бирадикалов.

2. *Показана* высокая устойчивость новых нитроксильных и тритил-нитроксильных моно- и бирадикалов в среде аскорбата в течение десятков часов.

3. *Исследовано* изменение величины обменного взаимодействия в ферроценсодержащих бирадикалах под воздействием температуры и нуклеофила – *n*-бутиламина – из-за раскрытия diaзетидинового линкера. *Предложен* возможный механизм реакции. *Показано*, что значительный вклад конформаций бирадикалов с нулевым обменным взаимодействием снижает эффективность ДПЯ.

4. *Показано* отсутствие значительной ориентационной селективности в спектрах тритила даже в высоких магнитных полях, что позволяет записывать спектры ДЭЯР Мимса в одном положении поля- с максимальным сигналом эха. *Выявлено* критическое влияние ненулевого изотропного СТВ в модельных фторсодержащих триарилметильных радикалах на получение корректных результатов по расстояниям.

5. *Продемонстрирована* применимость метода импульсной ¹⁹F ДЭЯР спектроскопии в Q-диапазоне (34 ГГц), для тритил-меченых объектов, благодаря четкому разнесению сигналов от протонов тритила и атома фтора. *Показана* возможность достоверно измерять расстояния в диапазоне 0.8 -1.8 нм между фторной и триарилметильной меткой в биополимерах методом ДЭЯР Мимса. *Получено* хорошее согласие с данными МД моделирования и конформационного анализа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в результате проделанной работы была существенно расширена база данных по магнитно-резонансным параметрам для ряда новых моно- и бирадикалов,

которые в дальнейшем могут быть использованы для моделирования аналогичных систем квантовохимическими методами и методами молекулярной динамики, а также для структурного дизайна новых радикалов с заданными свойствами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что полученные данные могут быть применены в структурных исследованиях биомакромолекул, а именно олигонуклеотидов, с помощью адресного введения спиновых меток и импульсной ^{19}F ДЭЯР спектроскопии. Исследуемые водорастворимые нитроксильные и тритил-нитроксильные бирадикалы показали свою перспективность для дальнейшего применения в экспериментах ДПЯ ЯМР в клетках, благодаря своей устойчивости к восстановлению и необходимым значениям обменных и дипольных взаимодействий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: *сделанные выводы и полученные научные результаты* основаны на применении комплекса современных методов стационарной и импульсной спектроскопии ЭПР, детальном описании методик подготовки образцов и условий регистрации их спектров, а также, подтверждены проведением моделирования полученных спектров и сравнения их с результатами моделирования молекулярной динамики. Полученные результаты не противоречат существующим литературным данным. О достоверности полученных результатов также говорит публикация результатов исследования в высокорейтинговых журналах и их неоднократное обсуждение на российских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме исследования; проведении всех экспериментов с применением стационарной и импульсной ЭПР спектроскопии, подготовке проб, визуализации и обработке полученных данных; а также в моделировании экспериментальных спектров ЭПР. Соискатель принимал непосредственное участие в разработке плана исследований, анализе и

обсуждении полученных результатов исследований, формулировке выводов. Подготовка тезисов докладов и статей к публикации проводилась автором совместно с соавторами работ.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование с актуальными задачами и содержательными, фундаментальными и практически важными результатами. Материалы диссертации соответствуют требованиям специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» (п.1 «атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ, механизмы химического превращения», п.2 «пространственное и электронное строение, атомно-молекулярные параметры изолированных атомов, ионов, молекул», п.5 «химические механизмы реакций и управление реакционной способностью»). Соискатель Асанбаева Н.Б. успешно ответила на все задаваемые ей вопросы присутствующими на заседании, на замечания, приведенные в отзыве ведущей организации и отзывах на автореферат. Соискатель дал четкие аргументированные ответы по научным вопросам и согласился со всеми техническими замечаниями и пожеланиями.

На заседании 22 ноября 2023 г. диссертационный совет постановил: за решение научной задачи по исследованию функциональных свойств триарилметильных и нитроксильных моно- и бирадикалов методом ЭПР спектроскопии и разработке метода ^{19}F ДЭЯР для измерения расстояний в диапазоне 0.8 - 1.8 нм в биополимерах с применением триарилметильной спиновой метки присудить *Асанбаевой Наргиз Байузаковне* учёную степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании и голосовании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение

учёной степени - 16, против присуждения учёной степени - 0,
недействительных бюллетеней - 0.

Зам. председателя диссертационного совета,

д-р физ.-мат. наук, профессор

Дзюба Сергей Андреевич

Ученый секретарь диссертационного совета,

канд. хим. наук

Поздняков Иван Павлович



24.11.2023 г.