

УДК. 547.518

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН И ПОПЫТКА СИНТЕЗА КОНЬЮГАТА 2-МЕТОКСИЭСТРАДИОЛА С АДАМАНТАНОМ

Н.А. Зефирова, Я.С. Глазкова, И.В. Кузнецова, Е.В. Нуриева, О.Н. Зефирова¹

(кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, e-mail olgaz@org.chem.msu.ru)

На основании молекулярного моделирования предложена структура 2-адамантил-8-[(2-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-3,17 β -диол-6 α -ил)амино]октаноата (2d) как аналога высоко цитотоксичного N-(8-(адамант-2-илокси)-8-оксооктаноил)-N-дезацетилколхицина. Представлен трехстадийный синтез адамантил-2-ил-8-аминооктаноата (5). В ходе восстановительного аминирования 2-метокси-6-оксо-17 β -эстрадиола в присутствии соединения 5, NaBH₃CN или Na(OAc)₃BH в слабокислой среде получен не конъюгат 2d, а продукт элиминирования по связи C⁶-C⁷ стероида 7.

Ключевые слова: тубулин, колхицин, адамантан, 2-метоксиэстрадиол, восстановительное аминирование.

В последние годы нами выполнена серия исследований по созданию структур лигандов клеточного димерного белка α , β -тубулина на основе каркасных и мостиковых группировок [1–5]. В рамках этих работ получены конъюгаты известного лиганда тубулина (колхицина) с адамантаном (общая формула **1**, рис. 1) [2]. Соединения **1** с $n = 5$ или $n = 6$ проявили по отношению к опухолевым клеткам цитотоксичность *in vitro*, на порядок бóльшую, чем исходная молекула, что, по данным молекулярного моделирования, является результатом дополнительных взаимодействий атомов кислорода сложноэфирной группировки и адамантанового ядра с α -субъединицей белка (с аминокислотными остатками Tyr α 224 и Val α 177) [2].

Попытки замены колхицина в соединениях **1** другими известными лигандами колхицинового сайта связывания тубулина [6–8], привели, в частности, к

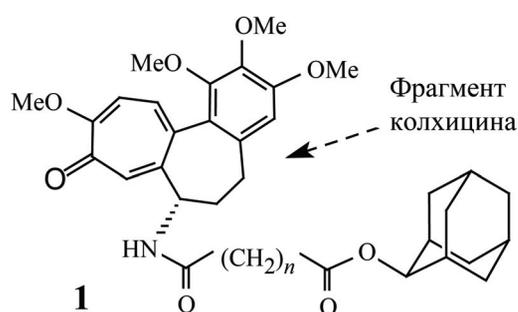


Рис. 1. Структуры конъюгатов колхицина с адамантаном

синтезу конъюгатов адамантана с 2-метоксиэстрадиолом **2a,b** (рис. 2) [8]. Хотя, согласно данным моделирования, эти соединения должны связываться с белком аналогично конъюгатам **1** (рис. 3, а), точное изучение цитотоксичности **2a,b** оказалось невозможным из-за их крайней нестабильности вследствие склонности к элиминированию по связи C⁶-C⁷ [8].

В настоящей работе мы провели молекулярное моделирование более стабильных аналогов **2a,b**, а именно структур **2c–2i** (рис. 2), выбор которых обусловливался наличием литературных данных по синтезу аналогичных соединений [9–11].

В целом, результаты компьютерного докинга лигандов **2c–2i** в трехмерную модель области связывания колхицина с тубулином (PDB ID: 1SA0) с использованием программы CLC Drug Discovery Workbench показывают следующее. Во-первых, так же как для соединений-лидеров **1** ($n = 5$, $n = 6$) и **2a,b**, небольшое различие в длинах линкера в парах **2c–2d**, **2e–2f** и **2h–2i** практически не оказывает влияния на тип связывания лиганда с белком. Во-вторых, структуры с аминогруппой при C⁶ (**2c,d**) располагаются в колхициновом сайте таким образом, что их стероидный фрагмент взаимодействует с белком так же, как и 2-метоксиэстрадиол [12, 13] (см. рис. 3, б), а именно, образует водородную связь между фенольным гидроксилем и атомом азота основной цепи Val α 181, а метил 2-метоксигруппы уча-

¹МГУ и Институт физиологически активных веществ Российской Академии наук.

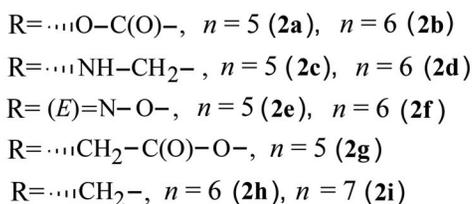
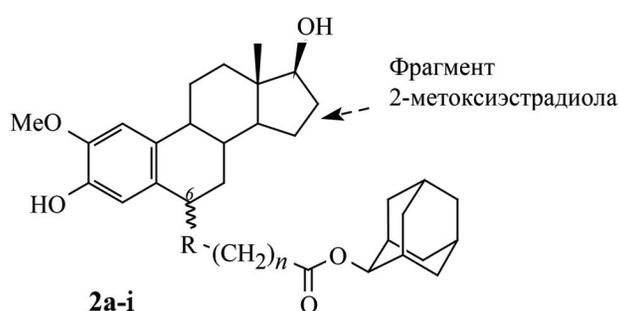


Рис. 2. Структуры конъюгатов 2-метоксиэстрадиола с адамантаном: **2a,b** – синтезированные ранее [8], **2c–2i** – предложенные в настоящей работе для молекулярного моделирования

ствуют в гидрофобных взаимодействиях с боковыми цепями Val α 181 и Met β 259. Адамантановый каркас аминокислотных производных **2c** и **2d** попадает в гидрофобную область α -субъединицы белка (рис. 3, б), образованную боковыми цепями Thr α 224 и Ile α 171, а атомы кислорода сложноэфирной группы связаны водородной связью с Lys α 254. Расположение соединений **2c,d** в белке близко к таковому для конъюгатов **2a,b** (рис. 3, а), адамантановое ядро которых оказывается в окружении гидрофобных фрагментов Thr α 224 и Val α 177, а атомы кислорода сложноэфирной группы дают водородную связь с гидроксильной группой Thr α 224. Стероидный фрагмент в **2a,b** незначительно отклонен от позиции, занимаемой незамещенным 2-метоксиэстрадиолом (рис. 3, а), например, фенольный гидроксил **2a,b** образует водородную связь с Thr α 179, а гидроксил при C¹⁷ – с основной цепью Val β 238.

В структурах, где два фармакофорных фрагмента присоединены через линкер, содержащий оксим (**2e** и **2f**), метилкарбоксыльную (**2g**) или алкильную (**2h**, **2i**) цепочки, стероидная группа заметно «сдвинута» по сравнению с исходным 2-метоксиэстрадиолом (рис. 3, в, г): в **2e–g** фенольный гидроксил образует водородную связь с Asn β 249 и Asp β 251 (для **2h**, **2i** – с NH основной

цепи Ala β 250), а гидроксил при C¹⁷ – с атомом азота основной цепи Val β 315 (для **2h**, **2i** этой связи нет). В случае структур **2e–i** расположение линкера с каркасным фрагментом в белке также отличается от такового для конъюгатов **1** ($n = 5, 6$) и **2a,b** сильным приближением к β -субъединице тубулина (рис. 3, в, г)*. При этом только для **2h** и **2i** адамантановое ядро оказывается вблизи гидрофобного остатка Val β 355, для **2e–g** выгодные гидрофобные взаимодействия отсутствуют. Атомы кислорода сложноэфирной группы при C² адамантана в **2e** и **2f** водородных связей не образуют, а в **2g–i** такая связь возможна с остатком Ser α 178.

В целом, по данным моделирования, наиболее близко к конъюгатам **2a,b**, а также **1** ($n = 5, 6$) и 2-метоксиэстрадиолу в α,β -тубулиновом димере располагаются аминокислотные производные **2c** и **2d**. В настоящей работе мы попытались получить соединение **2d**, подход к синтезу которого может быть основан либо на реакции восстановительного аминирования 6-кето-производного 2-метоксиэстрадиола с 2-адамантиловым эфиром 8-аминооктановой кислоты (по аналогии с [14, 15]), либо на проведении этой реакции с ацетатом аммония [16] и последующим алкилированием 6-аминопроизводного стероида (по аналогии с [17]). Второй путь, однако, осложняется необходимостью проведения дополнительных стадий синтеза, связанных с введением и отщеплением защитных групп (у гидроксильных групп при C³ и C¹⁷), подбор которых представляет собой отдельную задачу [8]. Поэтому нами был выбран первый подход к синтезу конъюгата **2d**.

На первой стадии 8-аминооктановую кислоту защитили *tert*-бутоксикарбонильной группой по методике [18] (схема; не описанные в [18] характеристики соединения **3**, а также характеристики новых веществ см. в экспериментальной части). Полученную кислоту **3** ввели в реакцию этерификации с адамантан-2-олом в системе ДЦК/4-ДМАП (DCC/4-DMAP) с образованием сложного эфира **4** (в спектре ЯМР ¹H этого соединения появляется характерный мультиплет в области 4.88 м.д., соответствующий протону при атоме C² адамантанового фрагмента). Удаление защитной *tert*-бутоксикарбонильной группы в трифторуксусной кислоте привело к амину **5**. 2-Метокси-6-оксо-17 β -эстрадиол (**6**), синтезированный в три стадии из 2-метоксиэстрадиола по методике [19], ввели в реакцию восстановительного

*Расположение структуры **2g** на рис. 3 не показано, так как оно близко таковому для **2e** (см. рис. 3, в).

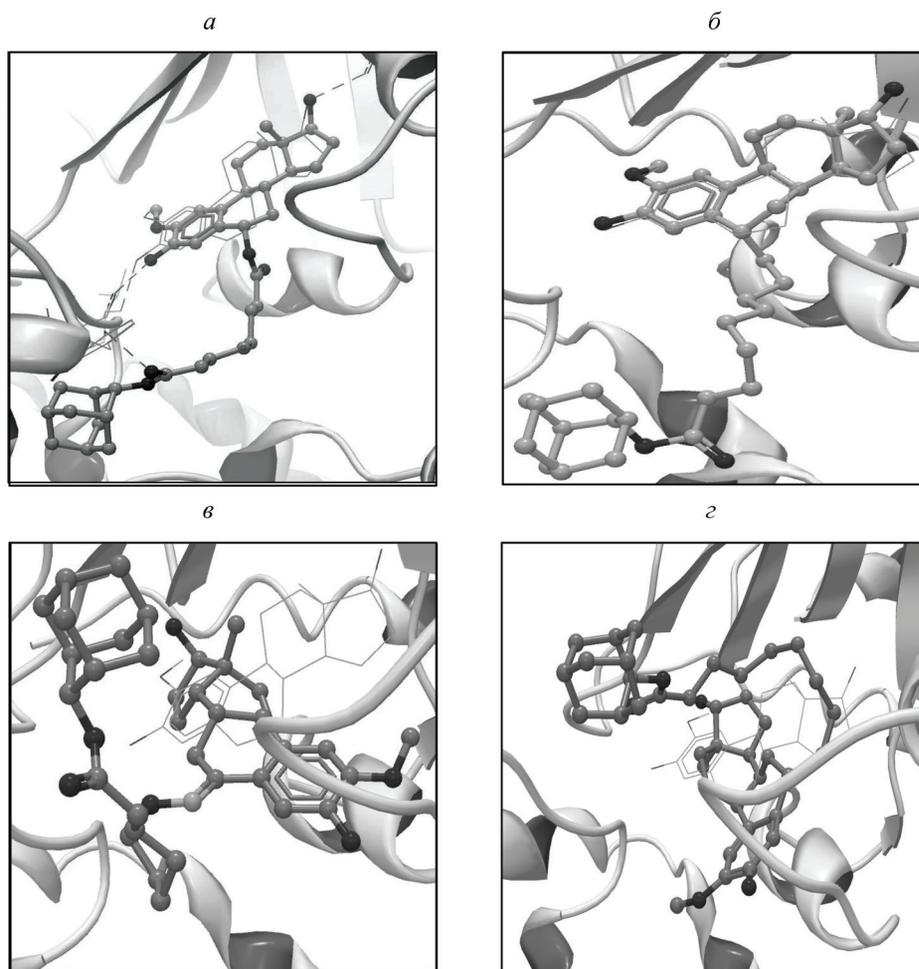


Рис. 3. Расположение структур **2b** (а), **2d** (б), **2e** (в), **2i** (г) в колхициновом сайте связывания с α,β -тубулиновым димером (β -субъединица представлена сверху, позиция 2-метоксиэстрадиола [12, 13] дана для сравнения, большинство атомов водорода не показано). Пояснения см. в тексте

аминирования с амином **5** и натрийцианоборгидридом в метаноле в нейтральной среде [20]. Однако после 24 ч нагревания при 50°C в атмосфере аргона из реакционной смеси были выделены только исходные вещества.

Попытка проведения восстановительного аминирования в слабокислой среде с натрийцианоборгидридом в метаноле или с триацетоксиборгидридом натрия в дихлорэтаноле привела к выделению из реакционной смеси исходного аминоэфира **5** и продукта **7**, в спектре ЯМР ^1H которого сигналы протонов при двойной связи наблюдаются при 5.86 и 6.39 м.д. [8]. Получение соединения **7**, по всей вероятности, является следствием восстановления кетона **6** до соответствующего спирта с последующим элиминированием по связи C^6-C^7 , что подтверждается данными литературы о способности натрийцианоборгидрида

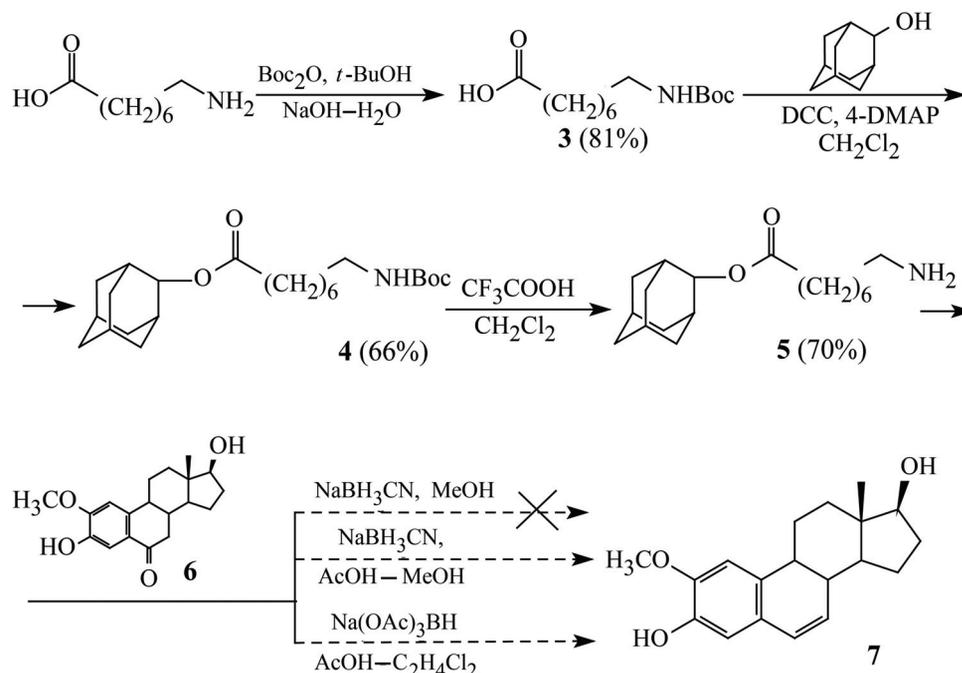
и триацетоксиборгидрида натрия восстанавливать кето-группу при pH 3–4 [20, 21]. Таким образом, продемонстрированная в работе сложность проведения реакции восстановительного аминирования 2-метокси-6-оксо-17 β -эстрадиола с аминоэфиром **5** требует подбора других условий или методик синтеза целевого конъюгата **2d**. Эти подходы в настоящее время изучаются.

Экспериментальная часть

Автоматический докинг в трехмерную модель комплекса тубулина с N-дезацетил-N-(2-меркаптоацетил)колхицином (PDB ID: 1SA0) выполняли с помощью программы CLC Drug Discovery Workbench (Version 1.5): Evaluation license (2014).

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии

Схема



на пластинах «Silufol-UV254». Хроматографическое разделение проводили на колонках с силикагелем Acros (40–60 мкм). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали в растворе CDCl₃ при 28°C на спектрометре «Bruker Avance 400» с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно, при температуре 28–30°C. Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.) относительно остаточного сигнала CDCl₃ (7.26 м.д. ЯМР ¹H; 77.0 м.д. ЯМР ¹³C). ИК-спектры регистрировали на приборе «IR-200» («Thermo Nicolet») в пластинах с KBr. Элементный анализ выполняли на CHN-анализаторе «Vario Micro Cube».

8-(Трет-бутоксикарбониламино)октановая кислота (3) получена по методике [18] из 0,296 г 8-аминооктановой кислоты (1,86 ммоль) в 3,7 мл трет-бутанола; 0,073 г NaOH (1,83 ммоль) в 0,4 мл воды и 0,447 г ди-трет-бутил дикарбоната (2,05 ммоль) в 3,5 мл трет-бутанола. После хроматографирования (элюент – этилацетат:толуол:уксусная кислота, 20:10:0,3) получено 0,400 г соединения **3** (выход 81%), белые кристаллы, $T_{\text{пл}} = 56\text{--}57^\circ\text{C}$ (по литературным данным [18], $T_{\text{пл}} = 56\text{--}57^\circ\text{C}$). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, d, м.д., J/Гц): 1.27–1.34 (м, 6H), 1.43 (с, 9H, C-(CH₃)₃), 1.51–1.54 (м, 2H), 1.58–1.65 (м, 2H), 2.32 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц, C²H₂),

3.08 (м, 2H, C⁸H₂) (совпадает с литературными данными [18]).

Дополнительные характеристики: Спектр ЯМР ¹³C (d, м.д., CDCl₃): 24.56 (C³), 26.48 (C⁶), 28.35 (C-(CH₃)₃), 28.82 (C⁵), 28.89 (C⁴), 29.86 (C⁷), 34.00 (C²), 40.49 (C⁸), 79.08 (C-(CH₃)₃), 156.02 (NH-C=O), 179.31 (C¹). ИК спектр (KBr, v/cm⁻¹): 944, 985, 1045, 1105, 1170, 1243, 1313, 1365, 1415, 1481, 1519, 1685–1722 (C=O), 2360, 2692, 2854–2985 (CH, NH), 3367 (NH).

Адамантан-2-ил-8-(трет-бутоксикарбониламино)октаноат (4). К раствору 0,380 г кислоты **3** (1,47 ммоль) в 10 мл CH₂Cl₂ добавили 0,453 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) (2,20 ммоль), 0,223 г адамантан-2-ола (1,47 ммоль) и каталитическое количество 4-ДМАП (0,01 г). Перемешивали 24 ч при 25°C, упарили, добавили 20 мл EtOAc и оставили при –5° на 2–3 ч. Выпавшие кристаллы N,N'-дициклогексилмочевины отфильтровали, промыли охлажденным EtOAc, упарили, остаток хроматографировали (элюент – этилацетат:петролейный эфир (40–60°C), 1:9). Получено 0,390 г соединения **4** (выход 66%), прозрачная маслянистая жидкость.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, d, м.д., J/Гц): 0.82 (м, 2H); 1.19–1.30 (м, 6H); 1.39 (с, 9H, C-(CH₃)₃); 1.51–1.54 (м, 2H); 1.61 (м, 2H); 1.69–1.82 (м, 8H); 1.92–2.00 (м,

4Н); 2.28 (т, 2Н, C^2H_2 , $J = 7.4$); 3.06 (к, 2Н, C^8H_2 , $J = 6.3$); 4.60 (уш с, 1Н, NH); 4.88 (м, 1Н, $C^{2Ad}H$).

Спектр ЯМР ^{13}C (d, м.д., $CDCl_3$): 25.39 (C^3), 26.48 (C^6), 26.94, 27.31, 28.72 ($C-(CH_3)_3$), 29.25 (C^4), 29.35 (C^5), 30.31 (C^7), 32.10 ($2CH_2^{Ad}$), 32.19 (C^{1Ad} , C^{3Ad}), 34.75 (C^2), 36.24 ($2CH_2^{Ad}$), 37.31, 40.48 (C^8), 76.68 (C^{2Ad}), 78.91 ($C-(CH_3)_3$), 156.28 (NH-C=O), 173.50 (C^1).

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 966, 985, 1043, 1101, 1174, 1249, 1365, 1390, 1452, 1519, 1716 (C=O), 2856–2929 (CH, NH), 3374 (NH). Найдено (%): C 70,22; H 10,01; N 3,55; $C_{23}H_{39}NO_4$. Вычислено (%): C 70,19; H 9,99; N 3,56.

Адамант-2-ил-8-аминооктаноат (5). К раствору 0,347 г соединения 4 (0,882 моль) в 1,0 мл CH_2Cl_2 добавили 0,25 мл CF_3COOH и перемешивали 1 ч при 25°C. Растворитель упарили, добавили 10 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл), объединенные органические вытяжки упарили. Получено 0,180 г соединения 5 (выход 70%), прозрачная маслянистая жидкость.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, d, м.д., $J/Гц$): 1.26–1.45 (м, 10Н); 1.53–1.56 (м, 2Н); 1.64 (м, 2Н); 1.72–1.82 (м, 8Н); 1.96–2.00 (м, 4Н); 2.30 (т, 2Н, C^2H_2 , $J = 7.4$); 2.65 (т, 2Н, C^8H_2 , $J = 6.1$); 4.90 (м, 1Н, $C^{2Ad}H$).

Спектр ЯМР ^{13}C (d, м.д., $CDCl_3$): 25.06 (C^3), 26.71 (C^6), 26.98, 27.22, 29.05 (C^4), 29.06 (C^5), 31.72 ($2CH_2^{Ad}$), 31.81 (C^{1Ad} , C^{3Ad}), 33.63 (C^7), 34.78 (C^2), 36.25 ($2CH_2^{Ad}$), 37.32, 42.10 (C^8), 76.74 (C^{2Ad}), 173.18 (C^1).

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 985, 1043, 1176, 1250, 1359, 1452, 1560, 1656–1729 (C=O), 2674, 2854–2927 (CH, NH), 3293–3363 (NH). Найдено (%): C

73,63; H 10,69; N 4,74; $C_{18}H_{31}NO_2$. Вычислено (%): C 73,67; H 10,65; N 4,77.

Взаимодействие соединения 5 с 2-метокси-6-оксо-17β-эстрадиолом (6)

Вариант А. Проведен аналогично варианту Б (время реакции 24 ч, температура 50°C, атмосфера аргона) без добавления кислоты. Из реакционной смеси выделены только исходные вещества.

Вариант Б. К раствору 0,039 г эфира 5 (0,13 ммоль) в 1 мл CH_3OH прибавили 0,021 г 2-метокси-6-оксо-17β-эстрадиола 6 (0,07 ммоль) в 2 мл CH_3OH , 2,5 мкл CH_3COOH (0,04 ммоль) и 0,012 г $NaNH_3CN$ (0,20 ммоль); перемешивали 12 ч при 50°C в атмосфере аргона.

Вариант В. К раствору 0,039 г эфира 5 (0,13 ммоль) в 1 мл дихлорэтана прибавили 0,019 г 2-метокси-6-оксо-17β-эстрадиола 6 (0,06 ммоль) в 2 мл 1,2-дихлорэтана, 2,5 мкл CH_3COOH (0,04 ммоль) и 0,021 г $Na(OAc)_3VH$ (0,10 ммоль); перемешивали 20 ч в атмосфере аргона. Выделение продукта в ходе реализации методик Б и В осуществляли однотипно: реакционную смесь нейтрализовали 1 М раствором $NaOH$ и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (элюент – этилацетат:петролейный эфир (40–60°C), 1:9). В обоих вариантах 2-адамантил-8-[(2-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол-6-ил)амино]октаноат (2d) не выделен; получены две основные фракции:

- 1) исходный аминокэфир 5,
- 2) 2-метокси-6,7-дегидроэстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол (7) [8].

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (проекты № 15-03-04894 и № 13-03-12460) и ОХНМ РАН (№ 9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zefirova O. N., Lemcke H., Lantow M., Nurieva E. V., Wobith B., Onishchenko G. E., Hoenen A., Griffiths G., Zefirov N. S., Kuznetsov S. A. // ChemBioChem. 2013. **14**. P. 1444.
2. Zefirova O. N., Nurieva E. V., Shishov D. V., Baskin I. I., Fuchs F., Lemcke H., Weiss D. G., Schröder F., Zefirov N. S., Kuznetsov S. A. // Bioorg. Med. Chem. 2011. **19**. P. 5529.
3. Zefirova O. N., Nurieva E. V., Lemcke H., Ivanov A. A., Shishov D. V., Weiss D. G., Kuznetsov S. A., Zefirov N. S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. **18**. P. 5091.
4. Zefirova O. N., Nurieva E. V., Lemcke H., Ivanov A. A., Zyk N. V., Weiss D. G., Kuznetsov S. A., Zefirov N. S. // Mendeleev Commun. 2008. **18**. P. 183.
5. Зефирова О. Н., Зефиоров Н. С. // Известия Академии наук. Сер. хим. 2013. С. 329.
6. Нуриева Е. В., Белоглазкина А. А., Шишов Д. В., Гоголь В. В., Глазкова Я. С., Вобит Б., Зефиоров Н. С., Кузнецов С. А., Зефирова О. Н. // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Хим. 2013. **54**. P. 45.
7. Зефирова О. Н., Глазкова Я. С., Нуриева Е. В., Зефиоров Н. А., Мамаева А. В., Вобит Б., Зефиоров Н. С., Кузнецов С. А. // Известия Академии наук. Сер. хим. 2014. P. 1126.
8. Зефирова О. Н., Нуриева Е. В., Глазкова Я. С., Зефиоров Н. А., Мамаева А. В., Вобит Б., Романенко В. И., Лесная Н.

- A., Трещалина Е. М., Кузнецов С. А.* // Хим.-фарм. журнал. 2014. **48**. С. 19.
9. *Cushman M., He H.-M., Katzenellenbogen J. A., Varma R. K., Hamel E., Lin C. M., Ram S., Sachdeva Y. P.* // J. Med. Chem. 1997. **40**. P. 2323.
10. *Adamczyk M., Johnson D. D., Reddy R. E.* // Bioconjugate Chem. 1998. **9**. P. 403.
11. *Cadot Ch., Laplante Y., Kamal F., Luu-The V., Poirier D.* // Bioorg. Med. Chem. 2007. **15**. P. 714.
12. *Nguyen T. L., McGrath C., Hermone A. R., Burnett J. C., Zaharevitz D. W., Day B. W., Wirf P., Hamel E., Gussio R.* // J. Med. Chem. 2005. **48**. P. 6107.
13. *Зефирова О. Н., Дийков А. Г., Зык Н. В., Зефиоров Н. С.* // Известия Академии наук. Сер. хим. 2007. С. 655.
14. *Taylor S. D., Harris J.* // Steroids. 2011. **76**. P. 1098.
- Kim H.-S., Khan Sh. N., Jadhav J. R., Jeong J.-W., Jung K., Kwak J.-H.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. **21**. P. 3861.
15. *Wang Z., Yang D., Mohanakrishnan A. K., Fanwick P. E., Nampoothiri P., Hamel E., Cushman M.* // J. Med. Chem. 2000. **43**. P. 2419.
16. *Itoh Sh., Yamauchi A., Itoh Y., Takagi H., Yoshizawa I.* // Chem. Pharm. Bull. 1996. **44**. P. 1754.
17. *Jakobsen C. M., Denmeade S. R., Isaacs J. T., Gady A., Olsen C. E., Christensen S. B.* // J. Med. Chem. 2001. **44**. P. 4696.
18. *Fang Zh., Agoston G. E., Ladouceur G., Treston A. M., Wang L. Q., Cushman M.* // Tetrahedron. 2009. **65**. P. 10535.
19. *Lane C. F.* // Synthesis. 1975. **3**. P. 135.
- Saksena A. K., Mangiaracina P.* // Tetrahedron Lett. 1983. **24**. P. 273.

Поступила в редакцию 19.06.14

MOLECULAR DESIGN AND AN ATTEMPT OF SYNTHESIS OF 2-METHOXYESTRADIOL CONJUGATE WITH ADAMANTANE

N.A. Zefirov, Y.S. Glazkova, I.V. Kuznetsova, E.V. Nurieva, O.N. Zefirova

(Division of medicinal chemistry and advanced organic synthesis)

2-Adamantyl-8-[(2-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-6 α -yl)-amino] octanoate (2d) was proposed as a structural analogue of highly cytotoxic N-(8-(adamant-2-yloxi)-8-oxooctanoyl)-N-deacetylcolchicine based on molecular modeling data. The three-step synthesis of adamant-2-yl-8-amino octanoate (5) is described. The reductive amination of 2-methoxy-6-oxo-17 β -estradiol in the presence of compound 5, NaBH₃CN or Na(OAc)₃BH in slightly acidic media afforded not the conjugate 2d, but the product of elimination at the C⁶-C⁷ bond of the steroid 7.

Key words: tubulin, colchicine, adamantane, 2-methoxyestradiol, reductive amination.

Сведения об авторах: *Зефиоров Николай Алексеевич* – студент химического факультета МГУ (kolaz92@gmail.com); *Глазкова Яна Сергеевна* – аспирант химического факультета МГУ (janglaz@bk.ru); *Кузнецова Ирина Викторовна* – студентка химического факультета МГУ (kagami4@rambler.ru); *Нуриева Евгения Владимировна* – науч. сотр. кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ, канд. хим. наук (E.Selunina@org.chem.msu.ru); *Зефирова Ольга Николаевна* – доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ, ст. науч. сотр. Института физиологически активных веществ РАН, докт. хим. наук (olgaz@org.chem.msu.ru).