



Биологическая активность краун-эфиров и их металлокомплексов

Н. Ю. Садовская¹✉, В. Н. Глушко¹, Л. И. Блохина¹, В. М. Ретивов^{1,2}

¹Федеральное государственное унитарное предприятие «Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия, e-mail: sadovskaya-n@mail.ru

²НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Поступила в редакцию: 18.11.2020 г., после доработки: 02.12.2020 г., принята в печать: 06.12.2020 г.

Аннотация – В обзорной статье обобщена информация о научных исследованиях за последние 40 лет, в которых изучались различные виды биологической активности краун-эфиров и их комплексов с ионами металлов. Краун-эфиры широко применяются в различных областях науки и техники. На основе краун-эфиров создаются принципиально новые методы анализа и селективной экстракции различных неорганических ионов, разделения изотопов радиоактивных элементов, получения специальных мономеров, полимеров и мембран, созданных для охраны окружающей среды от губительного воздействия радиоактивных отходов. Велик поток работ по применению производных краун-эфиров для создания фото- и хемосенсоров, селективных к катионам металлов, для фотометрического и флуоресцентного анализа почв и воды. В то же время краун-эфиры все больше изучаются и используются в отличных от традиционных областях науки, например, активно ведутся исследования биологического и медицинского потенциала данных соединений и их комплексов с металлами. Являясь ионофорами, краун-эфиры способны проявлять антибактериальную, противогрибковую и противоопухолевую активность. Производные краун-эфиров исследуются в качестве активных действующих соединений для химиотерапии опухолей или носителей лекарственных средств против раковых клеток. Активно ведется поиск противоопухолевых соединений для химиотерапии как среди производных краун-эфиров, так и среди их комплексов с ионами металлов. Отмечено, что для многих производных краун-эфиров установлена антибактериальная активность, причем в большинстве случаев против грамположительных бактерий. Противогрибковая и противопаразитарная активность краун-эфиров изучена крайне мало, хотя в литературе присутствуют данные об успешном опыте исследования краун-подобных структур в качестве противогрибковых веществ. Сделано заключение, что наиболее актуальным направлением исследования краун-эфиров и их металлокомплексов является возможность их применения в качестве противоопухолевых средств.

Ключевые слова: краун-эфиры, макрогетероциклы, металлокомплексы, биологическая активность.

Biological activity of crown ethers and their metal complexes

*Natalia Yu. Sadovskaya¹✉, Valentina N. Glushko¹, Lidia I. Blokhina¹,
and Vasilii M. Retivov^{1,2}*

¹Institute for Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia, e-mail: sadovskaya-n@mail.ru

²National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

Received: November 18, 2020, Revised: December 2, 2020, Accepted: December, 6, 2020

Annotation – The article summarizes information on scientific research, devoted to biological activity of crown ethers and their complexes with metal ions, over the past 40 years. Crown ethers are extensively used in multiple fields of science and technology. These compounds are applied for creating conceptually new methods of analysis and selective extraction of various inorganic ions, separation of isotopes of radioactive elements, and producing special monomers, polymers, and membranes designed to protect the environment from the harmful effects of radioactive waste. A broad scope of research deals with the use of crown ether derivatives for creating photo- and chemosensors selective to specific metal cations for photometric and fluorescent analysis of soil and water. Currently, crown ethers are increasingly being studied and used in nontraditional fields of science, for example, studies are being actively conducted on biological and medical potential of these compounds and their complexes with metals. Being well-known ionophores, crown ethers are able to exhibit antibacterial, antifungal, and antitumor activity. Crown ether derivatives are being investigated as active ingredients for tumor chemotherapy, or as carriers for drug delivery to cancer cells, or photosensitizers. An active search is underway for candidates of chemotherapeutic agents both among crown ether derivatives and their complexes with metal ions. Antibacterial activity has been detected for many crown ether derivatives, in most cases against gram-positive bacteria. The antifungal and antiparasitic activity of crown ethers has been poorly studied, although there are known examples of successful experience of applying crown-like structures as antifungal substances. The conclusion is made that the most relevant trend of crown ether mediated biological activity research is studying the possibility of their use as antitumor agents.

Keywords: crown ethers, macroheterocycles, metal complexes, biological activity.

ВВЕДЕНИЕ

Краун-эфиры представляют огромный интерес в области химии, биохимии и наук о материалах. Эти соединения широко применяются в катализе, используются для экстракции, транспортировки и капсулирования. Кроме того, на их основе возможно создание различных синтетических систем с заданными свойствами, разнообразными возможностями и программируемыми функциями.

Классические краун-эфиры представляют собой макроциклические простые полиэфиры, содержащие от 3 до 20 атомов кислорода, которые отделены друг от друга двумя и более атомами углерода. Эти соединения способны селективно связывать целый ряд ионов металлов [1]. В настоящее время разработаны и оптимизированы методики синтеза краун-эфиров, которые позволяют получать данные соединения в достаточном количестве для их широкого применения [2–5].

В настоящее время краун-эфиры активно изучаются и их множественные применения выходят далеко за пределы традиционной химии этих соединений [6]. Доказано, что краун-соединения проявляют антибактериальную [7], цитотоксическую [8], противопаразитарную [9] и противовирусную [10] активность [11].

Целью настоящего обзора является обобщение данных в опубликованных на момент написания обзора исследованиях, посвященных биологической активности краун-эфиров, их производных и их металлокомплексов.

1. Антибактериальная активность краун-эфиров

Краун-эфиры обладают способностью соединяться с ионами щелочных металлов за счет ион-дипольных взаимодействий. Такие лиганды, называемые также ионофорами, в настоящее время хорошо изучены. К ним относится, например, антибиотик валиномицин (полипептидного типа), молекула которого представляет собой почти плоское кольцо. Его диаметр соответствует размерам иона калия. Такие комплексы способны переходить через липидно-белковые слои и, следовательно, валиномицин может обеспечить специфический перенос ионов калия через мембраны. Это имеет существенное значение в механизме действия антибиотиков. Ионы других щелочных металлов связываются валиномицином в меньшей степени. Антибиотик грамицидин может переносить и ионы калия, и ионы натрия. Аналогично своим структурным предшественникам, краун-эфиры нередко проявляют антибактериальные свойства.

Краун-эфиры как ионофоры нарушают поток ионов, направленный в клетку или из нее, а бактерии (особенно грамположительные) очень чувствительны к этому эффекту. В подтверждение этого свойства рассмотрим ряд работ по исследованию антибактериальных свойств краун-эфиров.

В работах [12, 13] было показано, что замещенный 18-краун-6 проявляет ингибирующий эффект роста кишечной палочки (*E. coli*), и этот эффект зависит от присутствия ионов калия и натрия в питательной среде. В ходе исследования были разработаны различные подходы для приготовления антимикробных агентов на основе краун-эфиров, определены минимальные ингибирующие концентрации нескольких алкилзамещенных лариат-эфиров для подавления кишечной палочки (*E. coli*), сенной палочки (*B. subtilis*) и дрожжей (рис. 1а).

Авторы предложили механизм токсичности этих соединений, который зависит от способности этих структур переносить ионы. Вероятнее всего, краун-эфиры встраиваются в мембранный бислой и проводят катионы. На этот процесс существенное влияние оказывают гидрофобность и длина боковых цепей. Чувствительность протестированных организмов зависела от структуры их мембран. Сенная палочка и дрожжи были более чувствительны к действию агентов.

Авторы статьи [7] разработали группу новых краун-эфирных лигандов по типу основания Шиффа, которые также продемонстрировали заметную активность против различных микроорганизмов. Некоторые микроорганизмы были более восприимчивы к новым макроциклическим соединениям, чем к

стандартным антибиотикам (рис. 1b). Эти соединения обладали различной активностью, а чувствительность протестированных микроорганизмов указывала на различия в строении клеточных мембран у грамположительных и грамотрицательных бактерий: первые защищены однослойной мембраной, тогда как клеточная стенка последних имеет многослойную структуру; клеточная стенка дрожжей также обладает довольно сложным строением [7].

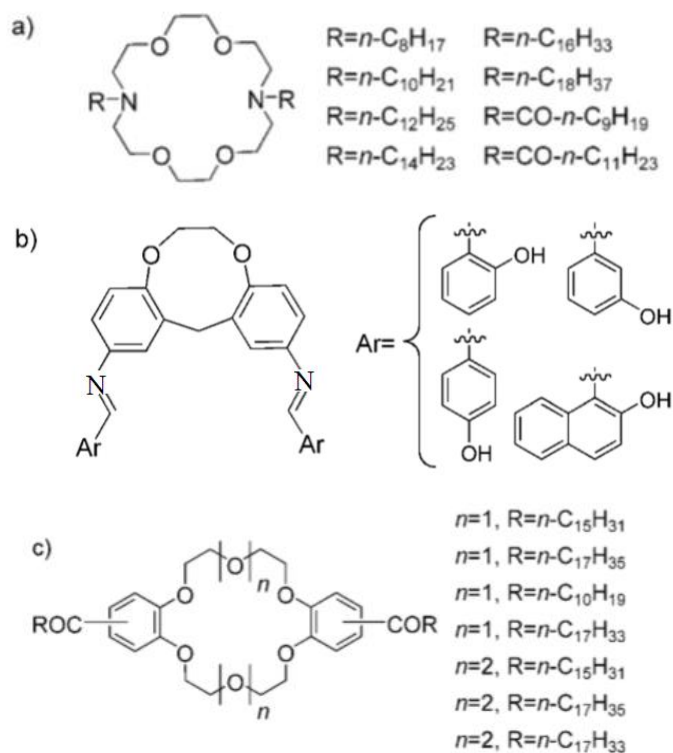


Рис. 1. Примеры различных потенциальных противомикробных препаратов на основе краун-эфиров: а) алкилзамещенные лариат-эфиры [14]; б) производные краун-эфиров по типу оснований Шиффа [7]; в) ацилзамещенные бензо-18-краун-6, дибензо-18-краун-6 и дибензо-24-краун-8 [15].

Fig. 1. Representative crown ether-based potential antimicrobial drugs: a) alkyl-substituted lariat ethers [14]; b) derivatives of crown ethers of Schiff base type [7]; c) acyl-substituted benzo-18-crown-6, dibenzo-18-crown-6, and dibenzo-24-crown-8 [15].

Однако не все работы увенчались успехом, так, например, авторы [15] описали синтез и комплексообразующие свойства пальмитил-, стеарил-, олеил- и ундеценоилзамещенных бензо-18-краун-6, дибензо-18-краун-6 и дибензо-24-краун-8, а также протестировали их антимикробную активность (рис. 1с). Тем не менее, никакой активности не наблюдалось против восьми стандартных бактериальных и грибковых штаммов.

В работе [16] были изучены азамacroциклы и их комплексы, выявлена их активность против ВИЧ посредством связывания с хемокиновым рецептором CXCR4, который действует как ключевой рецептор при ВИЧ-инфекции и множественных формах рака. На сегодняшний день существует несколько препаратов, прошедших клинические испытания, на основе азакраун-соединений [17]. Недавно [18] был разработан ингибитор CXCR4 на основе

комплекса пиридинсодержащего азраун-эфира с Mn^{2+} , который показал хорошие перспективы для использования против ВИЧ-инфекции [11].

В работе [19] изучались макроциклы, представляющие собой основания Шиффа, имеющие свойства синтетических нуклеаз, а позже были разработаны комплексы азраун-соединений с Cu^{2+} , Zn^{2+} и лантаноидами, способные расщеплять ДНК [20, 21]. Эти агенты могут быть сконструированы таким образом, чтобы блокировать генспецифическую транскрипцию для применения как в качестве антибиотиков, так и в химиотерапии.

Авторы [22] сообщили об исследовании антимикробной активности ряда краун-эфиров (рис. 2) против грамотрицательной *E. coli* и грамположительных *B. subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus lysodeikticus*. Из испытанных соединений производные дибензо-18-краун-6 были наиболее активны против грамотрицательной *E. coli*, а ди-*трет*-бутилдибензо- и дициклогексано-18-краун-6, показали хорошую активность против четырех грамположительных штаммов и небольшую активность против *E. coli*.

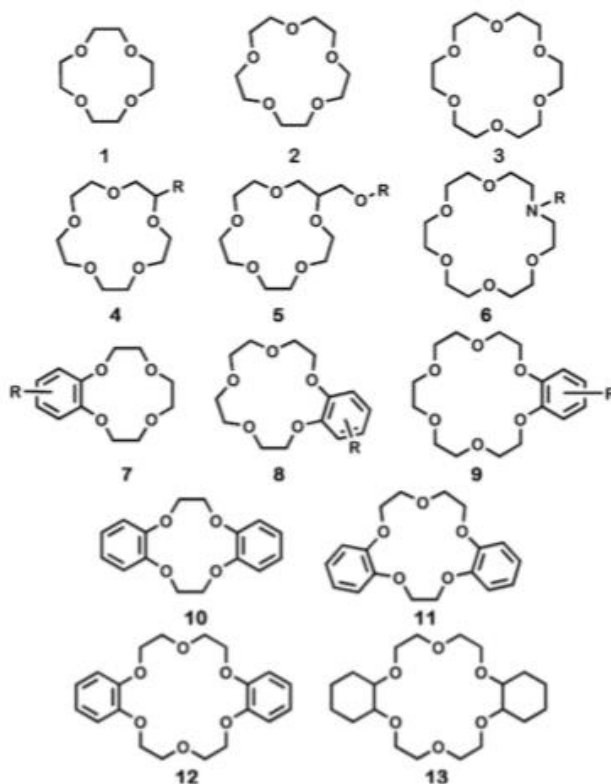


Рис. 2. Структуры краун-эфиров, исследованные в работе [22].

Fig. 2. Structures of crown ethers investigated in [22].

Анализ структур, исследованных в описанных работах, показывает, что природа заместителей оказывает значительное влияние на проявление антибактериальной активности краун-соединений. Существенное влияние оказывают гидрофобность и длина боковых цепей. Механизм токсичности основан на способности этих структур переносить ионы. Вероятнее всего, краун-эфиры встраиваются в мембранный слой и проводят катионы металлов. Чувствительность протестированных организмов зависит от структуры их

мембран, грамположительные бактерии защищены однослойной мембраной, тогда как клеточная стенка грамотрицательных бактерий имеет многослойную структуру, поэтому антибактериальные свойства краун-эфиров в отношении грамположительных бактерий проявляются довольно часто.

2. Антипаразитарная активность

Было показано, что некоторые ионофоры обладают антипаразитарной активностью (например, противомаларийной или противококцидальной) [9], на основании чего были предприняты попытки разработать эффективные структуры краун-эфиров для использования их в качестве антипаразитарных препаратов. Так, например, Браун (Brown) и Фубистер (Foubister) синтезировали краун-соединения с размером колец от 14 до 30 атомов, которые продемонстрировали противококцидальную активность *in vitro* против *Eimeria tenella*. Но, к сожалению, эти соединения не проявили активности в экспериментах на животных (*in vivo*) [23]. Вследствие малого количества публикаций можно заключить, что краун-эфиры и их производные либо не обладают антипаразитарной активностью, либо недостаточно исследованы в данном направлении.

3. Противогрибковая активность

Некоторые краун-эфиры проявляют значительную противогрибковую активность против некоторых видов грибов, разрушающих древесину (фитопатогенные грибы), а также некоторых видов трихофитонов (*Trichophyton*), вызывающих дерматомикоз. Яги (Yagi) и соавторы показали, что среди 26 испытанных краун-эфиров относительно высокую активность продемонстрировал 3,5-ди-*тпет*-бутилбензо-15-краун-5. Незамещенные аналоги или краун-эфиры с полярными заместителями были неактивны относительно *Tyromyces palustris*, *Picnoporous coccineus*, *Coriolous versicolor*, *Pyricularia filamentosa*, *Fusarium* sp., *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton* sp. [24].

Краун-эфиры, производные кумарина были синтезированы в работе [25] реакциями 4',5'-бис(бромметил)-бензо-15-краун-5(3) с 4-гидроксикумарином и 7-гидроксикумарином. Соединения хромон-краун-эфира были синтезированы реакциями конденсации 4'-амино-бензо-15-краун-5 с 3-формилхромоном и 6-метил-3-формилхромоном в различных средах. Соединения проявили значительную противогрибковую активность относительно *Candida albicans*. Кроме того, все эти вещества были исследованы на антибактериальную активность в отношении патогенных штаммов *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* H, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Shigella dysenteriae* type 2, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia* sp., *Serratia marcescens* sp. и показали удовлетворительную антибактериальную активность (рис. 3).

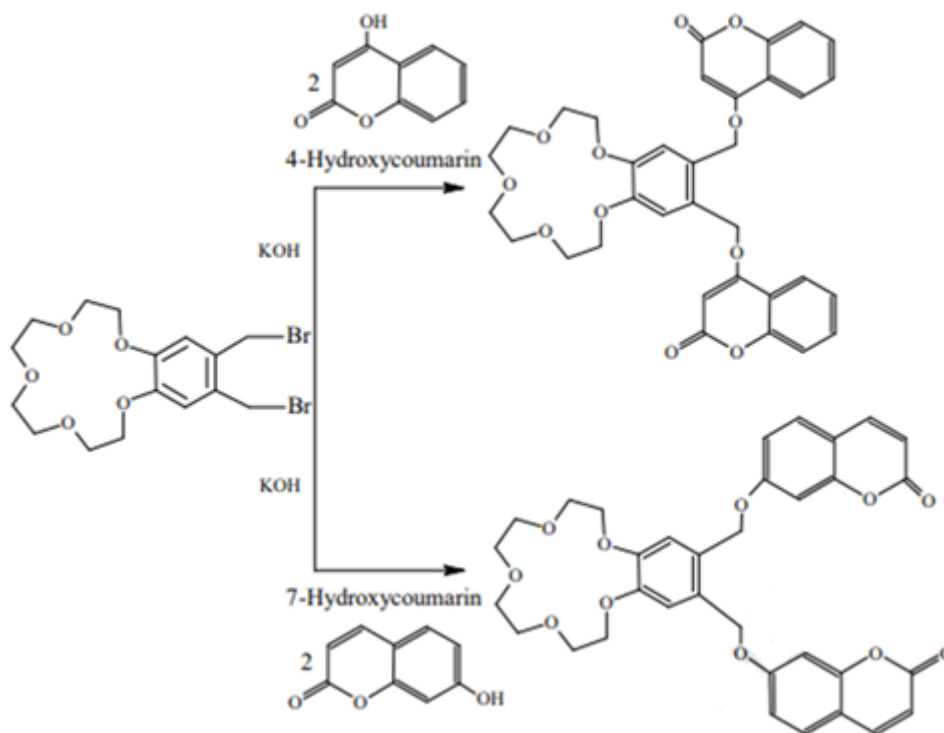


Рис. 3. Синтез новых кумарин-краун-эфирных соединений [25].

Fig. 3. Synthesis of new coumarin based crown ether compounds [25].

Производные краун-эфиров, содержащие заместители нафтохинона (рис. 4) в кольце, проявили противогрибковую активность в отношении *Candida* [26]. В работах [27, 28] другие сульфопроизводные краун-эфиров (рис. 5) были определены как потенциальные противогрибковые соединения.

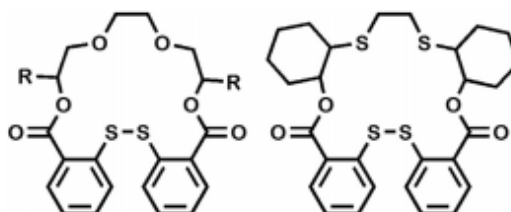


Рис. 4. Представители тиамacroциклов, проявляющие активность против бактерий и грибов [26].

Fig. 4. Representative thiamacrocycles, which are active against bacteria and fungi [26].

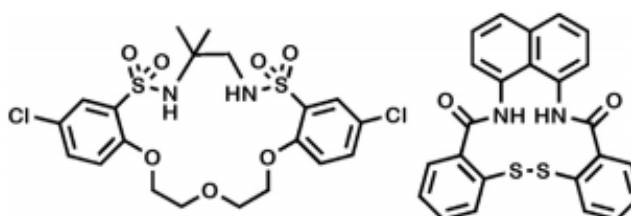


Рис. 5. Серосодержащие макроциклы, обладающие токсичностью против бактерий и грибов [28].

Fig. 5. Sulfur-containing macrocycles exhibiting toxicity against bacteria and fungi [28].

4. Противоопухолевая активность

В связи с ростом онкологических заболеваний, особенно важным и интересным направлением изучения краун-эфиров является оценка возможности их применения для лечения опухолей. Производные краун-эфиров исследуются в качестве активных действующих соединений для химиотерапии опухолей, носителей лекарственных препаратов к раковым клеткам.

Созданы амфифильные производные краун-эфиров, которые осуществляют контролируемую доставку к опухоли 5-флуорацита, известного противоопухолевого соединения [29].

Конъюгаты порфиринов и краун-эфиров могут быть использованы в качестве объектов для фотодинамической терапии рака, которая заключается в том, что вводимый в организм краун-содержащий порфирин способен накапливаться в опухоли, после чего при действии лазерного излучения происходит разрушение раковых клеток [30–32].

Активно ведется поиск противоопухолевых соединений для химиотерапии как среди производных краун-эфиров [33, 34], так и среди их комплексов с ионами металлов [35].

Авторы [36] изучали потенциальную антипролиферативную/противоопухолевую активность незамещенных краун-эфиров и их производных *in vitro*, а также сравнивали полученные результаты с активностью валиномицина. Для проведения экспериментов были выбраны следующие производные: 18-краун-6, дибензо-24-краун-8 и дибензо-30-краун-10 и некоторые азакрауны. Все эти соединения, кроме краун-эфира **9** (рис. 6), обладают преимущественной селективностью по отношению к калию, но не натрию. Полученные результаты ясно показали, что краун-эфиры обладают выраженной ингибирующей активностью роста опухолевых клеток. Согласно полученным результатам наиболее активными соединениями были: ди-*трет*-бутилдициклогексано-18-краун-6 (соединение **3**), цитотоксичность которого проявлялась в субмикромольном диапазоне (то есть активность этого соединения все еще более низкая, чем активность валиномицина); ди-*трет*-бутилдибензо-18-краун-6 (соединение **5**), значение IC_{50} которого примерно составляет 2 ммоль (рис. 7).

Эти эксперименты четко демонстрируют, что заместители оказывают значительное влияние на активность краун-эфиров, поскольку увеличивают их гидрофобность, что, вероятно, помогает этим соединениям встраиваться в мембраны. Тем не менее, ни липофильность, ни константы связывания ионов K^+ , не демонстрируют линейную корреляцию с антипролиферативной активностью, указывая на то, что только сочетание различных молекулярных свойств определяют биологическую активность всей химической структуры.

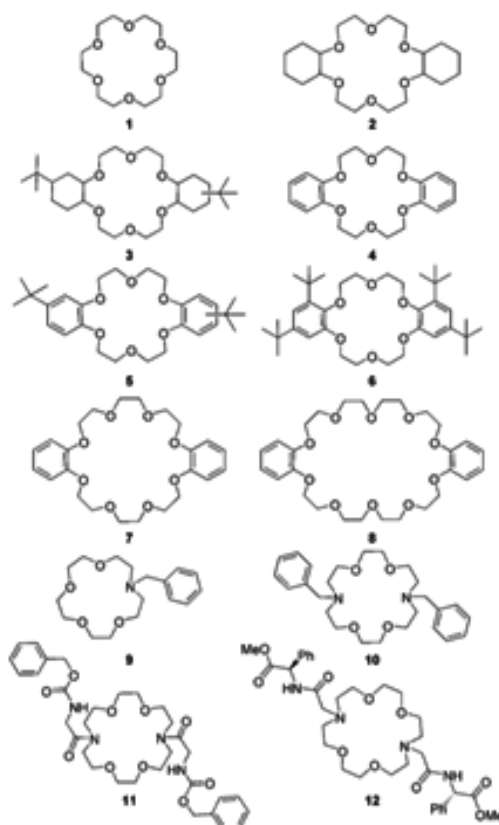


Рис. 6. Структурные формулы различных краун-эфирных соединений, протестированных на антипролиферативную активность в работе Марьянович и др. [36].

Fig. 6. Structural formulas of various crown ether compounds tested for antiproliferative activity in the work of Marjanovic et al. [36].

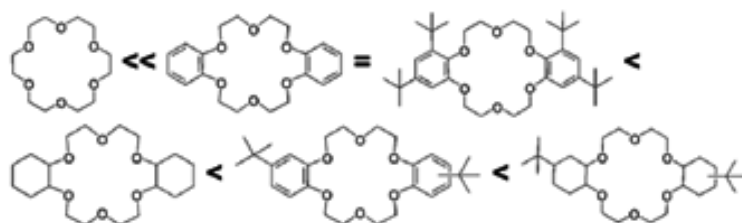


Рис. 7. Сравнение ингибирующей активности роста опухолевых клеток, измеренной в значениях IC_{50} , для разных краун-эфиров [36].

Fig. 7. Comparison of tumor cell growth inhibitory activity, measured as IC_{50} values, for different crown ethers [36].

Мирходжаев (Mirkhodjaev) и его коллеги изучили механизм противоопухолевого действия диацетил-, дивалерил- и динаноноилдибензо-18-краун-6 *in vivo*. Они пришли к выводу, что диацетилдибензо-18-краун-6 ингибировал рост опухоли, блокируя кальциевые каналы, тогда как дивалерилдибензо-18-краун-6, напротив, действовал как ионофор Ca^{2+} и даже стимулировал рост саркомы у крыс [37].

Производные 4,13-диаза-18-краун-6 (рис. 8), имеющие различные противоионы, были проанализированы и проявили антипролиферативную активность у мышей [38].

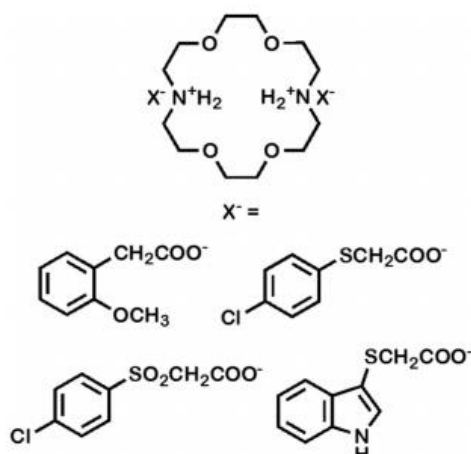


Рис. 8. Депротонированные соли 4,13-диаза-18-краун-6, имеющие различные противоионы, проанализированные на иммуносупрессивную и антипролиферативную активность у мышей [38].

Fig. 8. Deprotonated salts of 4,13-diaza-18-crown-6 with different counterions, analyzed for immunosuppressive and antiproliferative activity in mice [38].

Другим примером выявленной антипролиферативной активности краун-эфиров являются исследования, отраженные в патенте США [39], в котором описаны лариат-эфиры на основе 18-краун-6 с адамантиловыми боковыми заместителями (рис. 9).

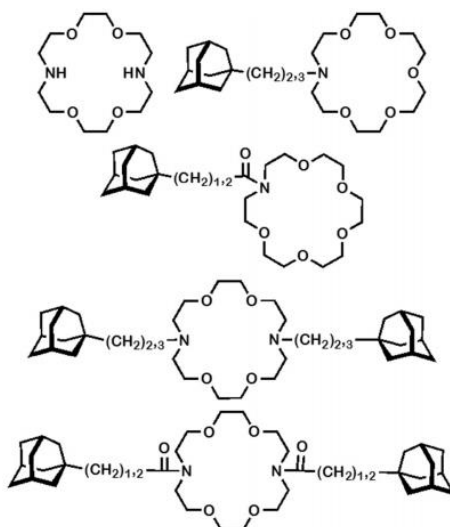


Рис. 9. Лариат-эфиры на основе 18-краун-6 с адамантиловыми боковыми заместителями, проявляющие антипролиферативную активность и цитотоксичность для нескольких линий опухолевых клеток [39].

Fig. 9. Lariat ethers based on 18-crown-6 with adamantyl substituted side chains, exhibiting antiproliferative activity and cytotoxicity for several tumor cell lines [39].

Тестирование показанных соединений проводилось на клеточных линиях человека. Были использованы линии MCF-7 (рак молочной железы), SW 620 (рак толстой кишки), HCT 116 (рак толстой кишки), MOLT-4 (острый лимфобластный лейкоз), H 460 (рак легких), HeLa (шейка матки карцинома), рак поджелудочной железы. В патенте приводится подробное описание

процедуры проведения биологической оценки. Представлены табличные данные IC_{50} относительно указанных выше клеточных линий. Активность 4,13-диаза-18-краун-6 была крайне низкой, а высокая активность против клеточных линий была получена с помощью двухцепочечных лариат-эфиров [39].

Бирон (Biron) с коллегами разработали и создали пептидные наноструктуры, содержащие несколько макроциклических колец, обладающие биологической активностью (рис. 10). Антимикробной активности для этих пептидных наноструктур обнаружено не было. Тем не менее, наблюдалась значительная цитотоксичность этих краун-пептидов против опухолевых клеток молочной железы и лейкозных клеток. При этом подчеркивается, что длина такой наноструктуры должна быть 3–4 нм, чтобы встраиваться и эффективно формировать поры в клеточной мембране, вызывая, таким образом, цитотоксичность [8].

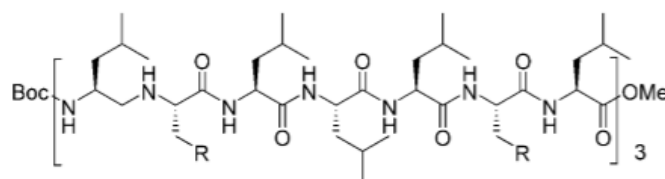


Рис. 10. Наноструктура краун-пептида [8].

Fig. 10. Crown peptide nanostructure [8].

В работе [40] функционализированные краун-эфиры были разработаны для взаимодействия с ДНК, с целью алкилировать и расщепить ее, чтобы индуцировать противоопухолевую активность. Акцент был сделан на совместное воздействие двух различных функциональных частей: одна из них выполняла ДНК-интеркалирующую функцию, а другая связывала ионы металлов. Были проведены исследования по изучению способности связывания ДНК и интеркаляции различных краун-соединений с вариантными боковыми цепями (рис. 11 а, б) [41].



Рис. 11. Структуры краун-эфиров, синтезированные для взаимодействия с ДНК, где субъединица: а) антрахинон или б) акридин [41, 42].

Fig. 11. Structures of crown ethers synthesized for interaction with DNA with a subunit based on: а) anthraquinone, or б) acridine [41, 42].

Интеркаляторы ДНК, связанные с краун-эфиром, такие как производные акридина и антрахинона, действительно продемонстрировали усиленное связывание с ДНК в присутствии определенных ионов металлов, благодаря

координационным свойствам краун-эфирных фрагментов, которые связывали эти катионы, стабилизируя, таким образом, комплекс [41].

В работе [42] описан синтез флуоресцентных лигандов акридоно- и тиакридоно-18-краун-6 с химиотерапевтическим применением (рис. 12).

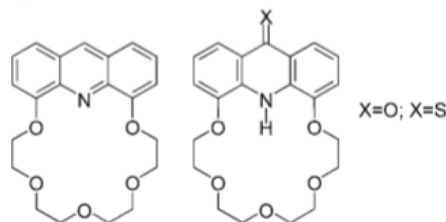


Рис. 12. Флуоресцентные лиганды акридино- и (тио)акридоно-18-краун-6 [42].

Fig. 12. Fluorescent ligands of acridine- and (thio)acridone-18-crown-6 [42].

В работах [43–45] авторы смогли создать соединения, которые алкилируют и расщепляют ДНК, а также останавливают рост раковых клеток, их структуры приведены на рисунке 13.

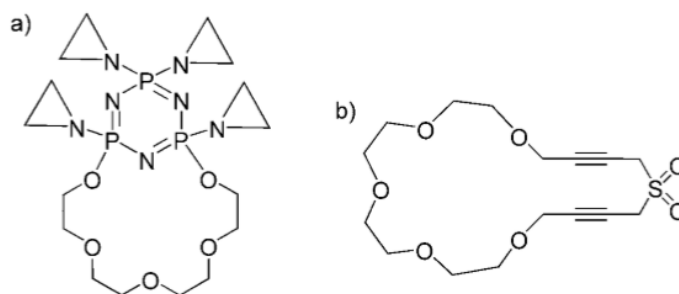


Рис. 13. Краун-эфирные соединения, предназначенные для ковалентной модификации (алкилирования) и расщепления ДНК: а) тетра(азиридирил)лариатный эфир [43]; б) бис(пропаргил)сульфонкраун-эфир [44].

Fig. 13. Crown ether-based compounds designed for covalent modification (alkylation) and DNA cleavage: a) tetra(aziridinyl) lariat ether [43]; b) bis(propargyl) sulfone crown ether [44].

Азиридинпроизводные алкилирующие агенты являются сильными противоопухолевыми препаратами, однако их действие сопряжено с нежелательными побочными эффектами, такими как токсичность для костного мозга. Поэтому множество исследований было направлено на то, чтобы свести к минимуму этот существенный недостаток путем присоединения различных заместителей с противоопухолевыми фрагментами. Работа [43] посвящена разработке соединений, содержащих азиридиновые группы, связанные с краун-содержащим циклотрифосфазеном, что должно было улучшить терапевтические свойства азиридилилциклофосфазенов. Для этого был синтезирован тетра(азиридирил)лариатный эфир и была протестирована его противоопухолевая активность *in vitro*, а также проведен скрининг связанной со СПИДом лимфомы. Это соединение продемонстрировало высокую цитостатическую активность в результате взаимодействия с ДНК, посредством синергического эффекта взаимодействующего с металлом центра и алкилирующей способности азиридиновой группы. В результате повреждения

ДНК происходит остановка пролиферации клеток, что позволяет считать данное соединение цитостатическим препаратом (рис. 14) [43].

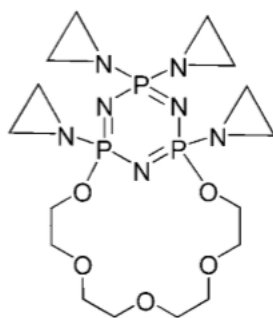


Рис. 14. Тетра(азиридинил)лариатный эфир [43].

Fig. 14. Tetra(aziridinyl) lariat ether [43].

В работе [46] синтезировали и исследовали биологическую активность ряда этилацильных производных на основе 18-краун-6 (рис. 15). Антипролиферативное действие *in vitro* продемонстрировало значительную активность в отношении клеточных линий человека HBL-100, HeLa, SW1573 и WiDr. Антимикробная оценка показала, что три полиароматических соединения были активны против золотистого стафилококка (значения MIC₉₀ от 8,3 мкм до 50 мкм).

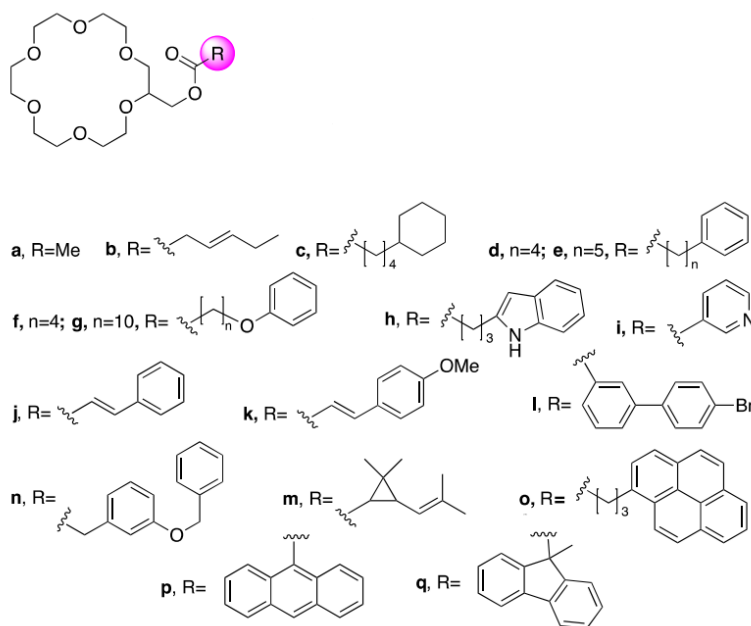


Рис. 15. Строение этилацильных производных на основе 18-краун-6 [46].

Fig. 15. Structure of 18-crown-6 ethyl acyl derivatives [46].

Открытие противоопухолевой активности цисплатина дало толчок к исследованию цитотоксических свойств против раковых клеток комплексов органических соединений с другими металлами. Доказано, что комплексы меди, кобальта, никеля, палладия, рутения с органическими лигандами вызывают апоптоз раковых клеток [47–49]. Считается, что противоопухолевый

эффект соединений платины обусловлен реакцией между платиновым центром и нуклеофильными участками ДНК. В случае цисплатина, например, основные аддукты генерируются внутрицепочечными поперечными связями, соединяющими цисплатин с двумя соседними гуанинами [50].

Так, например, известны недавние разработки комплексов платины на основе азакраун-эфиров, аналогов цисплатина. Авторы отмечают меньшую цитотоксичность по сравнению с цисплатином, однако лучшее проникновение и связывание с ДНК [35, 51].

Синтезированы связывающие и алкилирующие агенты на основе платины, содержащие краун-эфирные фрагменты, с целью проверки их потенциальной противоопухолевой активности. Структуры соединений содержат сложные краун-эфиры и бипиридиловые комплексы с платиной, а также от 3 до 5 этиленгликольных звеньев. Эти соединения показали умеренную цитотоксичность в отношении лейкозных клеток (рис. 16) [52]. Другим примером препарата на основе платины с потенциальным противоопухолевым эффектом является комплекс 18-краун-6-тетракарбокси-бис-диаминплатины(II) (рис. 17).

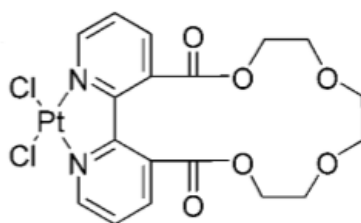


Рис. 16. Бипиридилплатиновый комплекс [52].

Fig. 16. Bipyridyl platinum complex [52].

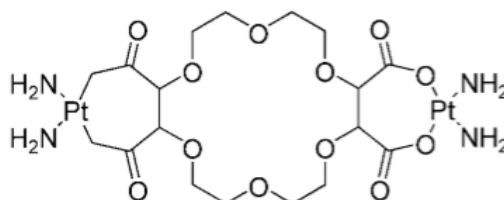


Рис. 17. Комплекс 18-краун-6-тетракарбоксибис-диаминплатины(II) [53].

Fig. 17. 18-Crown-6-tetracarboxybis-diamineplatinum(II) complex [53].

Противоопухолевую активность этого комплекса проверили на различных опухолевых моделях. В целом, полученные результаты были сопоставимы с соответствующей активностью цисплатина. Чувствительность к новому препарату проявили даже клетки, устойчивые к цисплатину. Кроме того, токсичность представленного платинового комплекса *in vivo* была значительно ниже [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования краун-эфиров в отношении их биологической активности показывают весьма неплохие результаты. Антибактериальная активность

определена у многих производных краун-эфиров и определяется в большинстве случаев для грамположительных бактерий. Противогрибковая и противопаразитарная активность краун-эфиров, судя по литературным данным, изучена крайне мало, хотя в литературе присутствуют данные об успешном опыте исследования краун-подобных структур в качестве противогрибковых активных веществ.

Самым актуальным направлением исследования краун-эфиров и их металлокомплексов является возможность применения этих соединений в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Производные краун-эфиров исследуются в качестве как активных действующих соединений для химиотерапии опухолей, так и носителей лекарственных препаратов к раковым клеткам.

Особый успех достигнут в исследовании комплексов платины и меди на основе азкараун-эфиров, аналогов известного цисплатина. Новые соединения имеют высокую цитотоксичность и высокую степень связывания с ДНК раковых клеток.

Список литературы:

1. Хираока М. (1986). *Краун-соединения. Свойства и применения*. М.: Мир.
2. Педерсен Ч.Дж., Крам Д.Дж. (1989). *Открытие краун-эфиров. Получение молекулярных комплексов типа хозяин-гость: Нобелевская лекция*. М.: Знание.
3. Dmitrieva S.N., Churakova M.V., Vedernikov A.I., Kuz'mina L.G., Gromov S.P. (2011). New approach to the synthesis of dibenzodiazacrown ethers by ring transformation of dibenzocrown ether. *Tetrahedron*, 67(14), 2530 - 2535. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.02.038>
4. Глушко В.Н., Блохина Л.И., Садовская Н.Ю., Певцова Л.А., Белусь С.К. (2014). Особенности получения бензоаза-12-крауна-4 методом конденсации о-аминофенола с дихлоридом триэтиленгликоля. *Журнал общей химии*, 84(11), 1780 - 1785.
5. Глушко В.Н., Цирульников Н.В., Блохина Л.И., Певцова Л.А., Садовская Н.Ю., Фетисова Т.С., Подмарева О.Н. (2013). Технология получения макроциклического полиэфира дибензо-18-крауна-6 – эффективного реагента многоцелевого назначения. *Наукоемкие технологии*, 14(3), 005 - 010.
6. Садовская Н.Ю., Глушко В.Н., Барышникова М.А., Афанасьева Д.А., Жила М.Ю., Белусь С.К. (2019). Синтез и исследование медных комплексов некоторых азометиновых производных монобензокраун-эфиров. *Журнал общей химии*, 89(3) 412 - 418. <https://doi.org/10.1134/S0044460X19030120>
7. Yildiz M., Kiraz A., Dülger B. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of Schiff base type. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(3), 215 - 224. <https://doi.org/10.2298/JSC0703215Y>
8. Biron E., Otis F., Meillon J.-C., Robitaille M., Lamothe J., Van Hove P., Cormier M.E., Voyer N. (2004). Design, synthesis, and characterization of peptide nanostructures having ion channel activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 12(6), 1279 - 1290. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.08.037>
9. Gumila C., Ancelin M.L., Delort A.M., Jeminet G., Vial H.J. (1997). Characterization of the potent in vitro and in vivo antimalarial activities of ionophore compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(3), 523 - 529. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.3.523>
10. Зубенко А.Д., Бахарева А.А., Федорова О.А. (2018). Разработка компонентов радиофармпрепаратов на основе пиридинсодержащих азкараун-соединений. *Успехи в химии и химической технологии*, 32(5), 35 - 37.
11. Зубенко А.Д. Дисс. ... канд. хим. наук. М.: ИНЭОС РАН, 2019.

12. Tso W.W., Fung W.-P., Tso M.Y. (1981). Variability of crown ether toxicity. *Journal Inorg. Biochem.*, 14(3), 237 - 244. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(00\)80003-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(00)80003-3)
13. Tso W.W., Fung W.-P. (1980). Intracellular potassium level: possible trigger for bacterial logarithmic growth. *Inorg. Chim. Acta*, 46, L33 - L34. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)84130-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)84130-4)
14. Leevy W.M., Weber M.E., Gokel M.R., Hughes-Strange G.B., Daranciang D.D., Ferdani R., Gokel G.W. (2005). Correlation of bilayer membrane cation transport and biological activity in alkyl-substituted lariat ethers. *Org. Biomol. Chem.*, 9(3), 1647 - 1652. <https://doi.org/10.1039/B418194H>
15. Ugras H.I., Cakir U., Azizoglu A., Kilic T., Erk C. (2006). Theoretical and biological activity study on the acyl-substituted benzo-18-crown-6, dibenzo-18-crown-6 and dibenzo-24-crown-8. *Journal Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 55, 159 - 165. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570430639>
16. Timmons J.C., Hubin T.J. (2010). Preparations and applications of synthetic linked azamacrocyclic ligands and complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254, 1661 - 1685. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.018>
17. Steen A., Rosenkilde M.M. (2012). *Molecular pharmacology of CXCR4 inhibition. Novel Developments in Stem Cell Mobilization*. Boston, MA: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1960-0_2
18. Hamal S., Dhuys T., Rowley W.F., Vermeire K., Aquaro S., Frost B.J., Bell T.W. (2015). Metal complexes of pyridine-fused macrocyclic polyamines targeting the chemokine receptor CXCR4. *Organic & biomolecular chemistry*, 13, 10517 - 10526. <https://doi.org/10.1039/C5OB01557J>
19. Franklin S.J. (2001). Lanthanide-mediated DNA hydrolysis. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5, 201 - 208. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00191-5](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00191-5)
20. Laine M., Lonnberg T., Helkearo M., Lonnberg H. (2016). Cleavage of short oligoribonucleotides by a Zn^{2+} binding multi-nucleating azacrown conjugate. *Inorganica Chimica Acta*, 452, 111 - 117. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.12.030>
21. Khoramdareh Z.K., Hosseini-Yazdi S.A., Spingler B., Khandar A.A. (2014). Copper(II) and zinc(II) complexes of mono- and tri-linked azacrown macrocycles: Synthesis, characterization, X-ray structure, phosphodiester hydrolysis and DNA cleavage. *Inorganica Chimica Acta*, 415, 7 - 13. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.02.022>
22. Konup L.A., Konup I.P., Sklyar V.E., Kosenko K.N., Gorodnyuk V.P., Fedorova G.V., Nazarov E.I., Kotlyar S.A. (1989). Antimicrobial activity of aliphatic and aromatic crown ethers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 23, 402 - 408. <https://doi.org/10.1007/BF00758292>
23. Brown G.R., Foubister A.J. (1983). Anticoccidial activity of crown polyethers. *Journal Med. Chem.*, 26(4), 590 - 592. <https://doi.org/10.1021/jm00358a025>
24. Yagi K., Garcia V., Rivas M.E., Salas J., Camargo A., Tabata T. (1984). Antifungal activity of crown ethers. *Journal Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2, 179 - 184. <https://doi.org/10.1007/BF00663254>
25. Gül D.S., Ogutcu H., Hayvali Z. (2020). Investigation of photophysical behaviours and antimicrobial activity of novel benzo-15-crown-5 substituted coumarin and chromone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1204, 127569. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127569>
26. Huang S.T., Kuo H.S., Hsiao C.L., Lin Y.-L. (2002). Efficient synthesis of 'redox-switched' naphthoquinone thiol-crown ethers and their biological activity evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, 10(6), 1947 - 1952. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00004-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00004-4)
27. Sadeghian A., Seyedi S.M., Sadeghian H., Hazrathoseyni A., Sadeghian M. (2007). Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of some new thioether-ester crown ethers. *Journal Sulfur Chem.*, 28, 597 - 605. <https://doi.org/10.1080/17415990701670718>
28. Eshghi H., Rahimizadeh M., Zokaei M., Eshghi S., Eshghi S., Faghihi Z., Tabasi E., Kihanyan M. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of some new macrocyclic bis-sulfonamide and disulfides. *Eur. J. Chem.*, 2(1), 47 - 50. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.2.1.47-50.260>

29. Muzzalupo R., Nicoletta F.P., Trombino S., Cassano R., Iemma F., Picci N. (2007). A new crown ether as vesicular carrier for 5-fluoruracil: Synthesis, characterization and drug delivery evaluation. *Coll. and Surf. B: Biointerfaces*, 58(2), 197 - 202.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.03.010>
30. Jahan M., Safari N., Khosravi H. (2005). Crown ether-appended porphyrins and metalloporphyrins: Synthesis, characterization and metal ions interaction. *Polyhedron*, 24(13), 1682 - 1688. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2005.04.033>
31. Liu Y.-C., Kuo M.-C., Lee C.-W., Liang Y.-R., Lee G.-H., Peng S.-M., Yeh C.-Y. (2008). Synthesis, structure, and cation complexation of a novel crown ether porphyrin. *Tetrahedron Letters*, 49(50), 7223 - 7226. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.014>
32. Li X.D., Zhu Y.C., Yang L.J. (2012). Crown ether-appended Fe(III) porphyrin: Synthesis, characterization and catalytic oxidation of cyclohexene with molecular oxygen. *Chinese Chem. Lett.*, 23(3), 375 - 378. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2011.12.011>
33. Supek F., Ramljak T.S., Marjanovi M. (2011). Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns. *Eur. J. of Med. Chem.*, 46(8), 3444 - 3454.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.009>
34. Karawajew L., Glibin E.N., Maleev V.Ya., Czerwony G., Dorken B., Davies D.B., Veselkov A.N. (2000). Role of crown-like side chains in the biological activity of substituted-phenoxazone drugs. *Anticancer Drug Des.*, 15(5), 331 - 338.
35. Jansen B.A., Wielaard P., Dulk H., Brouwer J., Reedijk J. (2002). Oxa-aza crown ethers as ligands for mixed-ligand cisplatin derivatives and dinuclear platinum anticancer drugs. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 9, 2375 - 2379. [https://doi.org/10.1002/1099-0682\(200209\)2002:9<2375::AID-EJIC2375>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1099-0682(200209)2002:9<2375::AID-EJIC2375>3.0.CO;2-B)
36. Marjanovic M., Kralj M., Supek F., Frkanec L., Piantanida I., Smuc T., Tusek-Bozic L. (2007). Antitumor potential of crown ethers: structure-activity relationships, cell cycle disturbances, and cell death studies of a series of ionophores. *Journal Med. Chem.*, 50(5), 1007 - 1018.
<https://doi.org/10.1021/jm061162u>
37. Mirkhodjaev U.Z., Boldyrev V.A., Yarishkin O.V., Tashmukhamedov B.A. (2005). Antitumor potential of crown ethers: structure-activity relationships, cell cycle disturbances, and cell death studies of a series of ionophores. *Journal Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 53, 191 - 196.
<https://doi.org/10.1007/s10847-005-2021-z>
38. Adamovich S.N., Mirskova A.N., Mirskov R.G., Perminova O.M., Chipanina N.N., Aksamentova T.N., Voronkov M.G. (2010). New quaternary ammonium salts and metal complexes of organylheteroacetic acids with diaza-18-crown-6 ether. *Russ. J. Gen. Chem.*, 80, 1007 - 1010. <https://doi.org/10.1134/S1070363210050269>
39. Пат. 8389505 CIIIA, 2011.
40. Vogel S., Rohr K., Dahl O., Wengel J. (2003). A substituted triaza crown ether as a binding site in DNA conjugates. *Chem. Commun.*, 1006 - 1007. <https://doi.org/10.1039/B301100C>
41. Fukuda R., Takenaka S., Takagi M. (1990). Metal ion assisted DNA-intercalation of crown ether-linked acridine derivatives. *Journal Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1028 - 1030.
<https://doi.org/10.1039/C39900001028>
42. Huszthy P., Kontos Z., Vermes B., Pinter A. (2001). Synthesis of novel fluorescent acridono- and thioacridono-18-crown-6 ligands. *Tetrahedron*, 57(23), 4967 - 4975.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00408-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00408-2)
43. Brandt K., Kruszynski R., Bartczak T.J., Porwollik-Czomperlik I. (2001). AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action. *Inorg. Chim. Acta*, 322(1-2), 138 - 144. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00557-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00557-6)
44. McPhee M.M., Kern J.T., Hoster B.C., Kerwin S.M. (2000). Propargylic sulfone-armed lariat crown ethers: alkali metal ion-regulated DNA cleavage agents. *Bioorg. Chem.*, 28(2), 98 - 118.
<https://doi.org/10.1006/bioo.1999.1167>

45. McPhee M.M., Kerwin S.M. (2001). Synthesis, DNA cleavage, and cytotoxicity of a series of bis(propargylic) sulfone crown ethers. *Bioorg. Med. Chem.*, 9(11), 2809 - 2818.
[https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00150-X)
46. Febles M., Montalvão S., Crespín G.D., Norte M., Padrón J.M., Tammela P., Fernández J.J., Daranas A.H. (2016). Synthesis and biological evaluation of crown ether acyl derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(22), 5591 - 5593.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.09.066>
47. Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A.V., Azhibek D.M., Krasnovskaya O.O., Gerasimov V.M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Agron L., Mikhina L.V., Tretyakova A.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Kabanov A.V., Dontsova O.A. (2014). Mixed valence copper(I,II) binuclear complexes with unexpected structure: synthesis, biological properties and anticancer activity. *Journal Med. Chem.*, 57(14), 6252 - 6258.
<https://doi.org/10.1021/jm500154f>
48. Iakovidis I., Delimaris I., Piperakis S.M. (2011). Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach. *Mol. Bio. Int.*, 594529. <https://doi.org/10.4061/2011/594529>
49. Marzano C., Pellei M., Tisato F., Santini C. (2009). Copper complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(2), 185 - 211.
<https://doi.org/10.2174/187152009787313837>
50. Gund A., Keppler B.K. (1993). Synthesis and characterization of new anti-tumor platinum bipyridyl crown ether complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 51(1-2), 437.
[https://doi.org/10.1016/0162-0134\(93\)85466-L](https://doi.org/10.1016/0162-0134(93)85466-L)
51. Gokel G.W., Negin S., Cantwell R. (2017). *Crown Ethers.*, St. Louis, MO, United States: Elsevier.
52. Yoo J., Sohn Y.S., Do Y. (1999). Synthesis, structures and antitumor activity of the first crown ester-linked bipyridyl platinum complexes. *Journal Inorg. Biochem.*, 73(3), 187 - 193.
[https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(99\)00016-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(99)00016-1)
53. Frühauf S., Zeller W.J. (1991). New platinum, titanium, and ruthenium complexes with different patterns of DNA damage in rat ovarian tumor cells. *Cancer Res.*, 51(11), 2943 - 2948.

References:

1. Hiraoka, M. (1982). *Crown compounds: their characteristics and applications*. Amsterdam-Oxford-New York: Elsevier.
2. Pedersen, C.J. (1988). The discovery of crown ethers. *Science*, 241, 536 - 540.
<https://doi.org/10.1126/science.241.4865.536>
3. Dmitrieva, S.N., Churakova, M.V., Vedernikov, A.I., Kuz'mina, L.G., & Gromov, S.P. (2011). New approach to the synthesis of dibenzodiazacrown ethers by ring transformation of dibenzocrown ether. *Tetrahedron*, 67(14), 2530 - 2535.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.02.038>
4. Glushko, V.N., Blokhina, L.I., Sadovskaya, N.Yu., Pevtsova, L.A., & Belus, S.K. (2014). Special features of preparing benzoaza-12-crown-4 by condensation of o-aminophenol with triethylene glycol dichloride. *Russian Journal of General chemistry*, 84(11), 2079 - 2083.
<https://doi.org/10.1134/S107036321411005X>
5. Glushko, V.N., Tsurulnikova, N.V., Blokhina, L.I., Pevtsova, L.A., Sadovskaya, N.Yu., Fetisova, T.S., & Podmareva, O.N. (2013). Production technology of macrocyclic polyether dibenzo-18-crown-6 – multipurpose effective reagent. *Naukoemkie tekhnologii = Science Intensive Technologies*, 14(3), 005 - 010 (in Russ.).
6. Sadovskaya, N.Yu., Glushko, V.N., Baryshnikova, M.A., Afanasyeva, D.A., Zhila, M.Yu., & Belus, S.K. (2019). Synthesis and investigation of copper complexes of some derivatives of azomethinic monobenzene-esters. *Russian Journal of General Chemistry*, 89(3), 440 - 445.
<https://doi.org/10.1134/S1070363219030125>

7. Yildiz, M., Kiraz, A., & Dülger, B. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of Schiff base type. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(3), 215 - 224. <https://doi.org/10.2298/JSC0703215Y>
8. Biron, E., Otis, F., Meillon, J.-C., Robitaille, M., Lamothe, J., Van Hove, P., Cormier, M.E., & Voyer, N. (2004). Design, synthesis, and characterization of peptide nanostructures having ion channel activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 12(6), 1279 - 1290. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.08.037>
9. Gumila, C., Ancelin, M.L., Delort, A.M., Jeminet, G., & Vial, H.J. (1997). Characterization of the potent in vitro and in vivo antimalarial activities of ionophore compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(3), 523 - 529. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.3.523>
10. Zubenko, A.D., Bakhareva, A.A., & Fedorova O.A. (2018). Development of components of radiopharmaceuticals based on pyridine-containing azacrown compounds. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii = Advances in Chemistry and Chemical Technology*, 32(5), 35 - 37 (in Russ.).
11. Zubenko, A.D. (2019). Synthesis and complexing properties of benzo - and pyridineazacrown compounds and their derivatives (Ph.D. dissertation). Moscow: INEOS RAS (in Russ.).
12. Tso, W.W., Fung, W.-P., & Tso, M.Y. (1981). Variability of crown ether toxicity. *Journal Inorg. Biochem.*, 14(3), 237 - 244. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(00\)80003-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(00)80003-3)
13. Tso, W.W., & Fung, W.-P. (1980). Intracellular potassium level: possible trigger for bacterial logarithmic growth. *Inorg. Chim. Acta*, 46, L33 - L34. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)84130-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)84130-4)
14. Leevy, W.M., Weber, M.E., Gokel, M.R., Hughes-Strange, G.B., Daranciang, D.D., Ferdani, R., & Gokel, G.W. (2005). Correlation of bilayer membrane cation transport and biological activity in alkyl-substituted lariat ethers. *Org. Biomol. Chem.*, 9(3), 1647 - 1652. <https://doi.org/10.1039/B418194H>
15. Ugras, H.I., Cakir, U., Azizoglu, A., Kilic, T., & Erk, C. (2006). Theoretical and biological activity study on the acyl-substituted benzo-18-crown-6, dibenzo-18-crown-6 and dibenzo-24-crown-8. *Journal Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 55, 159 - 165. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570430639>
16. Timmons, J.C., & Hubin, T.J. (2010). Preparations and applications of synthetic linked azamacrocyclic ligands and complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 254, 1661 - 1685. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.018>
17. Steen, A., & Rosenkilde, M.M. (2012). *Molecular pharmacology of CXCR4 inhibition. Novel Developments in Stem Cell Mobilization*. Boston, MA: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1960-0_2
18. Hamal, S., Dhuys, T., Rowley, W.F., Vermeire, K., Aquaro, S., Frost, B.J., & Bell, T.W. (2015). Metal complexes of pyridine-fused macrocyclic polyamines targeting the chemokine receptor CXCR4. *Organic & biomolecular chemistry*, 13, 10517 - 10526. <https://doi.org/10.1039/C5OB01557J>
19. Franklin, S.J. (2001). Lanthanide-mediated DNA hydrolysis. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5, 201 - 208. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00191-5](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00191-5)
20. Laine, M., Lonnberg, T., Helkearo, M., & Lonnberg, H. (2016). Cleavage of short oligoribonucleotides by a Zn²⁺ binding multi-nucleating azacrown conjugate. *Inorganica Chimica Acta*, 452, 111 - 117. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.12.030>
21. Khoramdareh, Z.K., Hosseini-Yazdi, S.A., Spingler, B., & Khandar, A.A. (2014). Copper(II) and zinc(II) complexes of mono- and tri-linked azacrown macrocycles: Synthesis, characterization, X-ray structure, phosphodiester hydrolysis and DNA cleavage. *Inorganica Chimica Acta*, 415, 7 - 13. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.02.022>
22. Konup L.A., Konup I.P., Sklyar V.E., Kosenko K.N., Gorodnyuk V.P., Fedorova G.V., Nazarov E.I., Kotlyar S.A. (1989). Antimicrobial activity of aliphatic and aromatic crown ethers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 23, 402 - 408. <https://doi.org/10.1007/BF00758292>

23. Brown, G.R., & Foubister, A.J. (1983). Anticoccidial activity of crown polyethers. *Journal Med. Chem.*, 26(4), 590 - 592. <https://doi.org/10.1021/jm00358a025>
24. Yagi, K., Garcia, V., Rivas, M.E., Salas, J., Camargo, A., & Tabata, T. (1984). Antifungal activity of crown ethers. *Journal Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2, 179 - 184. <https://doi.org/10.1007/BF00663254>
25. Gül, D.S., Ogutcu, H., & Hayvali, Z. (2020). Investigation of photophysical behaviours and antimicrobial activity of novel benzo-15-crown-5 substituted coumarin and chromone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1204, 127569. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127569>
26. Huang, S.T., Kuo, H.S., Hsiao, C.L., & Lin, Y.-L. (2002). Efficient synthesis of 'redox-switched' naphthoquinone thiol-crown ethers and their biological activity evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, 10(6), 1947 - 1952. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00004-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00004-4)
27. Sadeghian, A., Seyedi, S.M., Sadeghian, H., Hazrathoseyni, A., & Sadeghian, M. (2007). Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of some new thioether-ester crown ethers. *Journal Sulfur Chem.*, 28, 597 - 605. <https://doi.org/10.1080/17415990701670718>
28. Eshghi, H., Rahimizadeh, M., Zokaei, M., Eshghi, S., Eshghi, S., Faghihi, Z., Tabasi, E., & Kihanyan, M. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of some new macrocyclic bis-sulfonamide and disulfides. *Eur. J. Chem.*, 2(1), 47 - 50. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.2.1.47-50.260>
29. Muzzalupo, R., Nicoletta, F.P., Trombino, S., Cassano, R., Iemma, F., & Picci, N. (2007). A new crown ether as vesicular carrier for 5-fluorouracil: Synthesis, characterization and drug delivery evaluation. *Coll. and Surf. B: Biointerfaces*, 58(2), 197 - 202. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.03.010>
30. Jahan, M., Safari, N., & Khosravi, H. (2005). Crown ether-appended porphyrins and metalloporphyrins: Synthesis, characterization and metal ions interaction. *Polyhedron*, 24(13), 1682 - 1688. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2005.04.033>
31. Liu, Y.-C., Kuo, M.-C., Lee, C.-W., Liang, Y.-R., Lee, G.-H., Peng, S.-M., & Yeh, C.-Y. (2008). Synthesis, structure, and cation complexation of a novel crown ether porphyrin. *Tetrahedron Letters*, 49(50), 7223 - 7226. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.014>
32. Li, X.D., Zhu, Y.C., & Yang, L.J. (2012). Crown ether-appended Fe(III) porphyrin: Synthesis, characterization and catalytic oxidation of cyclohexene with molecular oxygen. *Chinese Chem. Lett.*, 23(3), 375 - 378. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2011.12.011>
33. Supek, F., Ramljak, T.S., & Marjanovi, M. (2011). Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns. *Eur. J. of Med. Chem.*, 46(8), 3444 - 3454. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.009>
34. Karawajew, L., Glibin, E.N., Maleev, V.Ya., Czerwony, G., Dorken, B., Davies, D.B., & Veselkov, A.N. (2000). Role of crown-like side chains in the biological activity of substituted-phenoxazone drugs. *Anticancer Drug Des.*, 15(5), 331 - 338.
35. Jansen, B.A., Wielaard, P., Dulk, H., Brouwer, J., & Reedijk, J. (2002). Oxa-aza crown ethers as ligands for mixed-ligand cisplatin derivatives and dinuclear platinum anticancer drugs. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 9, 2375 - 2379. [https://doi.org/10.1002/1099-0682\(200209\)2002:9<2375::AID-EJIC2375>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1099-0682(200209)2002:9<2375::AID-EJIC2375>3.0.CO;2-B)
36. Marjanovic, M., Kralj, M., Supek, F., Frkanec, L., Piantanida, I., Smuc, T., & Tusek-Bozic, L. (2007). Antitumor potential of crown ethers: structure-activity relationships, cell cycle disturbances, and cell death studies of a series of ionophores. *Journal Med. Chem.*, 50(5), 1007 - 1018. <https://doi.org/10.1021/jm061162u>
37. Mirkhodjaev, U.Z., Boldyrev, V.A., Yarishkin, O.V., & Tashmukhamedov, B.A. (2005). Antitumor potential of crown ethers: structure-activity relationships, cell cycle disturbances, and cell death studies of a series of ionophores. *Journal Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 53, 191 - 196. <https://doi.org/10.1007/s10847-005-2021-z>

38. Adamovich, S.N., Mirskova, A.N., Mirskov, R.G., Perminova, O.M., Chipanina, N.N., Aksamentova, T.N., & Voronkov, M.G. (2010). New quaternary ammonium salts and metal complexes of organylheteroacetic acids with diaza-18-crown-6 ether. *Russ. J. Gen. Chem.*, 80, 1007 - 1010. <https://doi.org/10.1134/S1070363210050269>
39. Patent 8389505, USA, 2011.
40. Vogel, S., Rohr, K., Dahl, O., & Wengel, J. (2003). A substituted triaza crown ether as a binding site in DNA conjugates. *Chem. Commun.*, 1006 - 1007. <https://doi.org/10.1039/B301100C>
41. Fukuda, R., Takenaka, S., & Takagi, M. (1990). Metal ion assisted DNA-intercalation of crown ether-linked acridine derivatives. *Journal Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1028 - 1030. <https://doi.org/10.1039/C39900001028>
42. Huszthy, P., Kontos, Z., Vermes, B., & Pinter A. (2001). Synthesis of novel fluorescent acridono- and thioacridono-18-crown-6 ligands. *Tetrahedron*, 57(23), 4967 - 4975. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00408-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00408-2)
43. Brandt, K., Kruszynski, R., Bartczak, T.J., & Porwolik-Czomperlik, I. (2001). AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action. *Inorg. Chim. Acta*, 322(1-2), 138 - 144. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00557-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00557-6)
44. McPhee, M.M., Kern, J.T., Hoster, B.C., & Kerwin, S.M. (2000). Propargylic sulfone-armed lariat crown ethers: alkali metal ion-regulated DNA cleavage agents. *Bioorg. Chem.*, 28(2), 98 - 118. <https://doi.org/10.1006/bioo.1999.1167>
45. McPhee, M.M., & Kerwin, S.M. (2001). Synthesis, DNA cleavage, and cytotoxicity of a series of bis(propargylic) sulfone crown ethers. *Bioorg. Med. Chem.*, 9(11), 2809 - 2818. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00150-X)
46. Febles, M., Montalvão, S., Crespin, G.D., Norte, M., Padrón, J.M., Tammela, P., Fernández, J.J., & Daranas, A.H. (2016). Synthesis and biological evaluation of crown ether acyl derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(22), 5591 - 5593. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.09.066>
47. Majouga, A.G., Zvereva, M.I., Rubtsova, M.P., Skvortsov, D.A., Mironov, A.V., Azhibek, D.M., Krasnovskaya, O.O., Gerasimov, V.M., Udina, A.V., Vorozhtsov, N.I., Beloglazkina, E.K., Agron, L., Mikhina, L.V., Tretyakova, A.V., Zyk, N.V., Zefirov, N.S., Kabanov, A.V., & Dontsova, O.A. (2014). Mixed valence copper(I,II) binuclear complexes with unexpected structure: synthesis, biological properties and anticancer activity. *Journal Med. Chem.*, 57(14), 6252 - 6258. <https://doi.org/10.1021/jm500154f>
48. Iakovidis, I., Delimaris, I., & Piperakis, S.M. (2011). Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach. *Mol. Bio. Int.*, 594529. <https://doi.org/10.4061/2011/594529>
49. Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., & Santini, C. (2009). Copper complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(2), 185 - 211. <https://doi.org/10.2174/187152009787313837>
50. Gund, A., & Keppler, B.K. (1993). Synthesis and characterization of new anti-tumor platinum bipyridyl crown ether complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 51(1-2), 437. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(93\)85466-L](https://doi.org/10.1016/0162-0134(93)85466-L)
51. Gokel, G.W., Negin, S., & Cantwell, R. (2017). *Crown Ethers.*, St. Louis, MO, United States: Elsevier.
52. Yoo, J., Sohn, Y.S., & Do, Y. (1999). Synthesis, structures and antitumor activity of the first crown ester-linked bipyridyl platinum complexes. *Journal Inorg. Biochem.*, 73(3), 187 - 193. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(99\)00016-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(99)00016-1)
53. Frühauf, S., & Zeller, W.J. (1991). New platinum, titanium, and ruthenium complexes with different patterns of DNA damage in rat ovarian tumor cells. *Cancer Res.*, 51(11), 2943 - 2948.