

А. Е. Николаев, В. Э. Семенов, А. Д. Волошина, Н. В. Кулик, В. С. Резник

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИМИДИНОФАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ УРАЦИЛОВЫЙ ФРАГМЕНТ И АТОМ СЕРЫ В МОСТИКЕ

Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Россия, E-mail: sve@iopc.ru

Синтезированы пиримидинофаны, содержащие один 5(6)-алкилзамещенный урациловый фрагмент и атом S в 10- или 12-метиленовом мостике. Взаимодействием с метиловым или нониловым эфиром *para*-толуолсульфокислоты мостиковые атомы S макроциклов переведены в сульфониевые группы. Полученные таким образом амфифильные пиримидинофаны испытаны на бактериостатическую и фунгистатическую активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, а также к грибам. Амфифильные пиримидинофаны с 5-децил-6-метилурациловым фрагментом проявляют высокую бактериостатическую активность по отношению к грамположительным бактериям. Минимальная ингибирующая концентрация макроцикла с метильной группой в составе сульфониевой группировки по отношению к *Staphylococcus aureus* составляет 0,75 мкг/мл. Полученные данные могут быть использованы для поиска новых высокоэффективных противомикробных агентов.

Ключевые слова: пиримидинофаны, урацилы, сульфониевая группа, антибактериальная активность

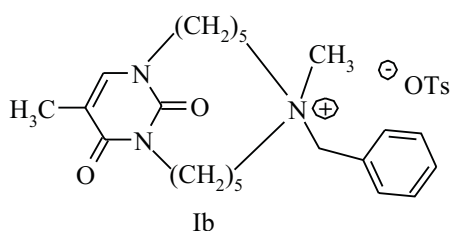
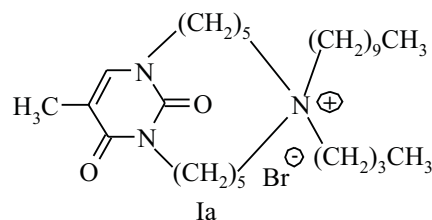
Противомикробная активность соединений амфифильной природы является предметом многочисленных публикаций [1 – 6]. Большинство рассматриваемых амфифильных соединений представляют собой олигомеры или полимеры с различной молекулярной массой. Отмечается, что биоцидная активность амфифильных соединений полимерной природы превышает активность низкомолекулярных мономеров [5].

Практически отсутствуют работы, посвященные биологической активности, и, в частности, противомикробной активности макроциклических амфифилов. Между тем можно предположить, что циклическая структура амфифильного соединения может обусловить специфический механизм его противомикробного действия.

Нами ранее был синтезирован ряд макроциклических соединений, содержащих один или два 5(6)-алкилзамещенных урациловых фрагмента — пиримидинофанов, в состав соединительных полиметиленовых мостиков которых введены 1 или 2 ониевые группировки. Синтезированные пиримидинофаны были исследованы на антимикробную и противогрибковую активность [7 – 9]. В частности, получены амфифильные пиримидинофаны (Ia) [7] и (Ib) [9] с одним тиминным фрагментом и кватернизированным бромистым *n*-децилом или метиловым эфиром *para*-толуолсульфокислоты мостиковым атомом N.

Данное сообщение посвящено синтезу и результатам тестирования на противомикробную активность пиримидинофанов со структурой, сходной с макроциклами (Ia, b), но в которых в качестве мостикового атома вводится атом S. Интерес представляют изменение бактериостатической активности макроциклов при переходе от ониевой к сульфониевой группировке, влияние на

активность макроциклов природы заместителей при урациловом цикле и мостиковом атоме S.

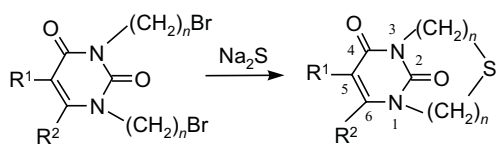


Также как и в случае синтеза пиримидинофанов с одним 5(6)-алкилзамещенным урациловым фрагментом и мостиковым атомом N [10] для синтеза пиримидинофанов с мостиковым атомом S в качестве исходных соединений использовались 1,3-бис(ω -бромалкил)урацилы, в частности, соединения (IIa – c), а в качестве циклизующего агента сульфид натрия (схема 1). Выходы пиримидинофанов (IIIa – c) в этих реакциях (40 %) значительно превышают выходы пиримидинофанов с мостиковым атомом N.

Перевод мостикового атома S пиримидинофанов (IIIa – c) в сульфониевый ион осуществлен взаимодействием пиримидинофанов (IIIa – c) с метиловым или нониловым эфирами *n*-толуолсульфокислоты, которые использовались и как реагенты, и как растворители. Таким образом были синтезированы амфифильные пиримидинофаны (IVa – e) с группировками

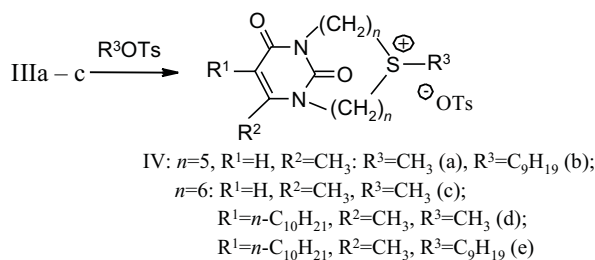
S^+CH_3 и $S^+C_9H_{19}$ в составе макроциклов с 10- и 12-метиленовыми цепочками (схема 2).

Схема 1



- II: $n=5$; $R^1=H$, $R^2=CH_3$ (a)
 $n=6$; $R^1=H$, $R^2=CH_3$ (b)
 $n=6$; $R^1=n-C_{10}H_{21}$, $R^2=CH_3$ (c)
- III: $n=5$; $R^1=H$, $R^2=CH_3$ (a)
 $n=6$; $R^1=H$, $R^2=CH_3$ (b)
 $n=6$; $R^1=n-C_{10}H_{21}$, $R^2=CH_3$ (c)

Схема 2



Синтезированные пиримидинофаны в растворах ДМСО протестированы на бактериостатическую и фунгистатическую активность.

Экспериментальная химическая часть

Исследование соединений выполнено в отделении ЯМР Федерального коллективного спектро-аналитического центра физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов (ЦКП САЦ) и Федерального ЦКП физико-химических исследований веществ и материалов (ФЦКП ФХИ) (государственные контракты Министерства образования и науки РФ № 02.451.11.7036 и 02.451.11.7019). Спектры ЯМР регистрировались на ЯМР спектрометре Avance-600 (Bruker) (600 МГц (1H)) при температуре 30 °С в $CDCl_3$. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Масс-спектры электронного удара получены на масс-спектрометре MAT-212 фирмы "Finnigan" при разрешении 1000, с использованием системы обработки информации MSS MASPEC II³². Условия съемки: прямой ввод образца, температура испарителя изменялась от 20 °С до 300 °С, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, ток эмиссии электронов 1,0 мА. Определение содержания C, H, N в синтезированных соединениях проводили на анализаторе CHN-3. Температуры плавления измерены на нагревательном столике "Voetius" и не корректировались. Хроматографирование в тонком слое проводили на пластинах Silufol-254. Пластины проявляли в УФ-свете. Колоночную хроматографию проводили, используя в качестве адсорбента SiO_2 (0,06 – 0,2 мм).

Способы получения 1,3-бис(5-бромпентил-1)-6-метилурацила (IIIa) [11], 1,3-бис(6-бромгексил-1)-6-метилурацила (IIIb) [7], 1,3-бис(6-бромгексил-1)-5-децил-6-метилурацила (IIIc) [8] описаны ранее.

Использовали метиловый эфир *n*-толуолсульфонокислоты, приобретенный в свободной продаже, нониловый эфир *n*-толуолсульфонокислоты синтезировали взаимодействием *n*-толуолсульфохлорида с нониловым спиртом в условиях межфазного катализа [12].

Общая методика получения пиримидинофана (IIIa – c). К раствору 5,0 ммоль дибромида (IIIa – c) в 80 мл ДМФА при 60 °С добавляли каталитическое количество $[NBu_4]HSO_4$ и 0,51 г (6,5 ммоль) безводного Na_2S . Реакционную массу перемешивали при 100 – 110 °С до исчезновения дибромида из реакционной среды (12 – 16 ч). Ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент смесь этилацетат – петролейный эфир, 1:1). По охлаждении растворитель отгоняли, в остаток добавляли 150 мл хлороформа, отфильтровывали, фильтрат концентрировали до 10 – 20 мл и хроматографировали через колонку с SiO_2 . Колонку элюировали последовательно петролейным эфиром и смесью этилацетат – петролейный эфир, 1:1. Из фракций смеси этилацетат – петролейный эфир выделены пиримидинофаны (IIIa – c).

16-Метил-7-тиа-1,13-диазабицикло[11.3.1]гептадец-15-ен-14,17-дион (IIIa). Получено 0,46 г пиримидинофана (IIIa). Т. пл. 119,5 – 121,5 °С. Масс-спектр (ЭУ, m/z , $I_{отн}$, %): 297 (18) $[M+1]^+$, 296 (100) $[M]^+$, 281 (18) $[M-15]^+$; 229 (23), 227 (12), 197 (33); 195 (40); 181 (18), 153 (13), 141 (19), 140 (21), 127 (61); 110 (11), 101 (26), 100 (16), 96 (25), найдено: m/z 296.1556 $[M]^+$, $C_{15}H_{24}N_2O_2S$, рассчитано: М 296,1558.

18-Метил-8-тиа-1,15-диазабицикло[13.3.1]гептадец-17-ен-16,19-дион (IIIb). Получено 0,39 г пиримидинофана (IIIb). Т. пл. 85,5 – 86,5 °С. Масс-спектр (ЭУ, m/z , $I_{отн}$, %): 325 (27) $[M+1]^+$, 324 (99) $[M]^+$, 309 (39) $[M-15]^+$, 307 (21), 291 (27), 243 (39), 241 (26), 224 (14), 211 (51), 209 (50), 195 (32), 167 (20), 154 (20), 140 (43), 127 (100), найдено: m/z 324,1869 $[M]^+$, $C_{17}H_{28}N_2O_2S$, рассчитано: М 324,1872.

17-Децил-18-метил-8-тиа-1,15-диазабицикло[13.3.1]нонадека-17-ен-16,19-дион (IIIc). Получено 0,44 г пиримидинофана (IIIc). Т. пл. 60 – 61 °С. Масс-спектр (ЭУ, m/z , $I_{отн}$, %): 465 (31) $[M+1]^+$, 464 (100) $[M]^+$, 449 (23) $[M-15]^+$, 351 (19), 338 (23), 337 (53), 267 (21), 115 (17), найдено: m/z 464,3432 $[M]^+$, $C_{27}H_{48}N_2O_2S$, рассчитано: М 464,34366.

Общая методика получения амфифильных пиримидинофанов (IVa – e). К 1 ммоль пиримидинофана (IIIa – c) добавляли 4 г метилового или нонилового эфира *n*-толуолсульфонокислоты и реакционную смесь перемешивали 6 ч при 80 – 85 °С. Реакционную смесь охлаждали, добавляли диэтиловый эфир, образовавшийся осадок или масло отделяли трехкратной декантацией диэтилового эфира и сушили в вакууме.

7,14-Диметил-16,17-диоксо-1,13-диаза-7-тиониабицикло[11.3.1]гептадец-14-ен толуол-4-сульфонат (IVa). Получено 0,31 г пиримидинофана (IVa). Масло.

14-Метил-7-нонил-16,17-диоксо-1,13-диаза-7-тиониабицикло[11.3.1]гептадец-14-ен толуол-4-сульфонат (IVb). Получено 0,49 г пиримидинофана (IVb). Т. пл. 139 – 140 °С.

Физико-химические характеристики синтезированных пиримидинофанов

Макроцикл	Выход, %	Брутто-формула	¹ H ЯМР спектр, δ, м.д. *:
IIIa	31	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	(CDCl ₃): 5,59 с (1H, C(5) _{yp} H), 4,29 – 3,90 м (4H, 2-N _{yp} CH ₂), 2,60 – 2,40 м (4H, 2-SCH ₂), 2,23 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 1,80 – 1,70 м (4H, 2-NCH ₂ CH ₂), 1,65 – 1,40 м (8H, 2-NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)
IIIb	24	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	(CDCl ₃): 5,57 с (1H, C(5) _{yp} H), 4,02 т (2H, N(3) _{yp} CH ₂ , J = 6,6 Гц), 3,93 т (2H, N(1) _{yp} CH ₂ , J = 6,6 Гц), 2,47 – 2,43 м (4H, 2-SCH ₂), 2,24 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 1,70 – 1,55 м (8H, 2-NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ S), 1,43 – 1,22 м (8H, 2-NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)
IIIc	19	C ₂₇ H ₄₈ N ₂ O ₂ S	(CDCl ₃): 4,04 м (2H, N(3) _{yp} CH ₂ , J = 6,3 Гц), 3,98 т (2H, N(1) _{yp} CH ₂ , J = 6,3 Гц), 2,46 – 2,41 м (6H, 2-SCH ₂ , C(5) _{yp} CH ₂), 2,25 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 1,68 – 1,62 м (10H, 5CH ₂), 1,56 – 1,26 м (22H, 11-CH ₂), 0,87 т (3H, CH ₃ , J = 6,8 Гц)
IVa	63	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₅ S ₂	(CDCl ₃): 7,73 д (2H, 2-ArH, J = 7,3 Гц), 7,15 д (2H, 2-ArH, J = 7,3 Гц), 5,60 с (1H, C(5) _{yp} H), 4,28 м (1H, N _{yp} CH), 4,14 м (1H, N _{yp} CH), 3,97 м (1H, N _{yp} CH), 3,84 м (1H, N _{yp} CH), 3,57 – 3,50 м (4H, 2-CH ₂ S ⁺), 3,18 с (3H, S ⁺ CH ₃), 2,35 с (3H, ArCH ₃), 2,23 с (3H, C(5) _{yp} CH ₃), 2,00 – 1,40 м (12H, CH ₂)
IVb	82	C ₃₁ H ₅₀ N ₂ O ₅ S ₂	(CDCl ₃): 7,75 д (2H, 2-ArH, J = 7,8 Гц), 7,14 д (2H, 2-ArH, J = 7,3 Гц), 5,61 с (1H, C(5) _{yp} H), 4,26 м (1H, NCH), 4,14 м (1H, NCH), 4,02 м (1H, NCH), 3,82 м (1H, NCH), 3,73 – 3,61 м (4H, 2-CH ₂ S ⁺), 3,55 – 3,52 м (2H, S ⁺ CH ₂), 2,34 с (3H, ArCH ₃), 2,25 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 2,02 – 1,95 м (4H, 2-CH ₂), 1,90 – 1,65 м (6H, 3-CH ₂), 1,55 – 1,20 м (16H, 8-CH ₂), 0,88 т (3H, CH ₃ , J = 6,8 Гц)
IVc	85	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₅ S ₂	(CDCl ₃): 7,71 д (2H, 2-ArH, J = 7,7 Гц), 7,14 д (2H, 2-ArH, J = 7,7 Гц), 5,58 с (1H, C(5) _{yp} H), 4,00 – 3,71 м (4H, 2-NCH ₂), 3,48 с (3H, S ⁺ CH ₃), 3,15 – 2,80 м (4H, 2CH ₂ S ⁺), 2,34 с (3H, ArCH ₃), 2,23 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 1,90 – 1,25 м (16H, 8-CH ₂)
IVd	89	C ₃₅ H ₅₈ N ₂ O ₅ S ₂	(CDCl ₃): 7,73 д (2H, 2-ArH, J = 7,3 Гц), 7,14 д (2H, 2-ArH, J = 7,3 Гц), 4,00 – 3,35 м (8H, 2NCH ₂ , 2CH ₂ S ⁺), 3,09 с (3H, S ⁺ CH ₃), 2,41 т (2H, C(5) _{yp} CH ₂ , J = 7,6 Гц), 2,34 с (3H, ArCH ₃), 2,24 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 1,90 – 1,50 м (8H, 4-CH ₂), 1,45 – 1,20 м (24H, 12-CH ₂), 0,88 т (3H, CH ₃ , J = 7,0 Гц)
IVe	46	C ₄₃ H ₇₄ N ₂ O ₅ S ₂	(CDCl ₃): 7,76 д (2H, 2-ArH, J = 7,5 Гц), 7,13 д (2H, 2-ArH, J = 7,4 Гц), 4,00 – 3,42 м (10H, 2NCH ₂ , 3CH ₂ S ⁺), 2,45 – 2,40 м (2H, C(5) _{yp} CH ₂), 2,33 с (3H, ArCH ₃), 2,25 с (3H, C(6) _{yp} CH ₃), 1,90 – 1,20 м (46H, CH ₂), 0,89 – 0,87 м (6H, 2-CH ₃)

* Нумерация урацилового цикла приведена на схеме 1.

8,16-Диметил-18,19-диоксо-1,15-диаза-8-тиони-абицикло[13.3.1]нонадец-16-ен толуол-4-сульфонат (IVc). Получено 0,43 г пиримидинофана (IVc). Масло.

17-Децил-8,16-диметил-18,19-диоксо-1,15-диаза-8-тиониабицикло[13.3.1]нонадец-16-ен толуол-4-сульфонат (IVd). Получено 0,58 г пиримидинофана (IVd). Масло.

17-Децил-16-метил-8-нонил-18,19-диоксо-1,15-диаза-8-тиониабицикло[13.3.1]нонадец-16-ен толуол-4-сульфонат (IVe). Получено 0,35 г пиримидинофана (IVe). Масло.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений [13] в жидкой питательной среде по отношению к штаммам *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Escherichia coli* F-50, *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus cereus* 8035, *Enterococcus faecalis* ATCC 8043. При разведении пиримидинофанов использовали ДМСО в концентрациях, не ингибирующих рост микроорганизмов. Бактериальная нагрузка составляла $3,0 \cdot 10^5$ микробных тел/мл. Учет результатов проводили через каждые 24 ч в течение 5 сут при температуре 37 °С. Эксперимент повторяли

Таблица 2

Бактериостатическая и фунгистатическая активность пиримидинофанов (IVa – e), минимальные ингибирующие концентрации, мкг/мл^a

Соединения	Sa	Ba	Ec	Pa	Ef	An	Tm	Ca
Ia ^b	78	625	> 1000					
Ib	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
IIIb	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
IVa	1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1000	500	500
IVb	50	150	> 1000	> 1000	> 1000	250	100	100
IVc	250	500	1000	> 1000	> 1000	1000	500	500
IVd	0,75	2,9	190	500	250	100	50	50
IVe	3	15	> 1000	> 1000	> 1000	100	50	50
Ампициллин	0,13	625	3,13					
Клотримазол							3,13	0,39
Ципрофлоксацин				0,12	3,9			
Амфотерицин Б						20		

^a Sa, *Staphylococcus aureus*; Ba, *Bacillus cereus*; Ec, *Escherichia coli*; Pa, *Pseudomonas aeruginosa*; Ef, *Enterococcus faecalis*; An, *Aspergillus niger*; Tm, *Trichophyton mentagrophytes*; Ca, *Candida Albicans*;

^b Данные взяты из публикации [7].

2 раза. Фунгистатическую активность по отношению к грибам *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773, *Aspergillus niger* ВКМФ-1119 и *Candida Albicans* 885 – 653 определяли методом серийных разведений [14] на жидкой среде Сабуро. Время экспозиции в термостате при 26 °С с соответствующим соединением составляло 14 сут. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) веществ, задерживающую рост соответствующего тест-микроба.

Как видно из табл. 2, макроцикл (IIIb), в составе которого отсутствует заряженная сульфониевая группировка, неактивен по отношению к используемым тест-микробам. Также практически неактивен пиримидинофан (IVa) с сульфонируемым метиловым эфиром *n*-толуолсульфонокислоты мостиковым атомом S. Введение в состав сульфониевой группировки более липофильного нонилового заместителя (макроцикл (IVb)) приводит к повышению противомикробной активности (снижение МИК) по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*.

Увеличение длины мостика до 12 метиленовых групп (пиримидинофан IVc) обуславливает снижение МИК по сравнению с макроциклом (IVa) с 10 метиленовыми группами в мостике. Однако активность пиримидинофана (IVc) очень невелика и значительно уступает эталонным препаратам.

Замена 6-метилурацилового фрагмента в составе макроцикла на 5-децил-6-метилурациловый фрагмент (пиримидинофаны IVd, e) резко увеличивает бактериостатическую активность. Так, МИК пиримидинофанов (IVd, e) по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* в десятки раз меньше МИК пиримидинофана (IVc). Увеличение активности по отношению к другим тест-микробам, в частности *Enterococcus faecalis*, грамотрицательным бактериям *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, а также грибам — не так значительно. Это дает основания говорить о селективности пиримидинофанов (IVd, e) по отношению к грамположительным бактериям и, в частности, к *Staphylococcus aureus*.

Таким образом, введение сульфониевой группировки в состав мостика пиримидинофанов с одним 6-метилурациловым фрагментом не приводит к увеличению бактериостатической и фунгистатической активности по сравнению с пиримидинофанами с ониевой группировкой в составе мостика [7]. Однако введение в урациловый фрагмент липофильного заместителя резко увеличивает бактериостатическую активность данного типа пиримидинофанов по отношению к грамположительным бактериям.

Работа поддержана грантами РФФИ (07-03-00392 и 10-03-00365), программой № 9 ОХНМ РАН и грантом Президента РФ для молодых ученых МК-64480.2010.3.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Kuroda, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**(12), 4128 – 4129 (2005).
2. M. F. Ilker, K. Nusslein, G. N. Tew, E. B. Coughlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**(48), 15870 – 15875 (2004).
3. M. A. Gelman, B. Weisblum, D. M. Lynn, S. H. Gellman, *Org. Lett.*, **6**(4), 557 – 560 (2004).
4. B. Dizman, M. O. Elasmri, L. Mathias, *J. Appl. Polym. Sci.*, **94**(2), 635 – 642 (2004).
5. El-R. Kenawy, S. D. Worley, R. Broughton, *Biomacromolecules*, **8**(5), 1359 – 1384 (2007).
6. R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.*, **101**(10), 3219 – 3232 (2001).
7. V. E. Semenov, A. D. Voloshina, E. M. Toroptzova, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **41**(9), 1093 – 1101 (2006).
8. В. Э. Семенов, А. Д. Волошина, Н. В. Кулик и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(8), 21 – 26 (2009).
9. В. Э. Семенов, А. Е. Николаев, А. В. Козлов и др., *Ж. орган. химии*, **44**(6), 890 – 898 (2008).
10. В. Э. Семенов, А. Е. Николаев, Л. Ф. Галиуллина и др., *Изв. АН, Сер. хим.*, **55**(3), 539 – 547 (2006).
11. В. С. Резник, И. Ш. Салихов, Ю. С. Швецов и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, **29**(11), 11. — 2568 – 2574 (1980).
12. W. Szeja, *Synthesis*, **11**, 822 – 823(1979).
13. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицинская литература, Москва (1971), сс. 100, 109 – 117.
14. С. Н. Милованова, З. Г. Степанищева, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицинская литература, Москва (1971), сс. 318 – 321.

Поступила 29.07.08

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PYRIMIDINOPHANES WITH ONE URACIL MOIETY AND BRIDGING SULFUR ATOM

A. E. Nikolaev, V. E. Semenov*, A. D. Voloshina, N. V. Kulik, and V. S. Reznik

A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Tatartstan, 420088 Russia

* e-mail: sve@iopc.ru

Pyrimidinophanes containing one 5(6)-alkyl-substituted uracil unit and sulfur atom in 10- or 12-methylene bridges have been synthesized. Reactions of the macrocycles with methyl or nonyl *p*-toluenesulfonate were used to introduce the bridging S atoms into sulfonium groups. The synthesized amphiphilic pyrimidinophanes were tested for their bacteriostatic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria and for fungistatic activity with respect to standard fungal species. It has been found that the amphiphilic pyrimidinophanes with 5-decyl-6-methyluracil unit exhibit high bacteriostatic activity against Gram-positive bacteria. The minimum inhibiting concentration of pyrimidinophane with methyl group in sulfonium moiety against *Staphylococcus aureus* is 0.75 µg/mL. The obtained results can be used in the search for new highly effective antimicrobial agents.

Key words: pyrimidinophanes, uracils, sulfonium moiety, antibacterial activity