

Макроциклические и ациклические дибромиды 1,3-бис[5-(триалкиламмоний)пентил]-5(6)-замещенных урацилов: синтез, антимикробные свойства и связь структура—активность*

В. Э. Семенов,* А. Д. Волошина, Н. В. Кулик, А. С. Стробыкина, Р. Х. Гиниятуллин, Л. Ф. Сайфина,
А. Е. Николаев, Е. С. Крылова, В. В. Зобов, В. С. Резник

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук,
Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8.
Факс: (843) 273 2253. E-mail: sve@iopc.ru

Синтезированы ряды ациклических ониевых производных урацила — дибромидов 1,3-бис[5-(алкилдиэтиламмоний)пентил]-5(6)-замещенных урацилов — и изоструктурных им макроциклических соединений (изомерных *цис*- и *транс*-пиримидинофанов, несущих ониевые группировки в составе декаметиленовых цепочек). Полученные соединения проявляют значительную бактериостатическую и фунгистатическую активность. Выявлен специфический вклад в антимикробном действии ониевых производных урацила: бактериостатическая и фунгистатическая активности соединений определяются их топологией, природой заместителя при атоме С(5) урацилового цикла и заместителя в составе ониевых группировок. Исследованы механизм антимикробного действия и цитотоксичность ониевых производных урацила.

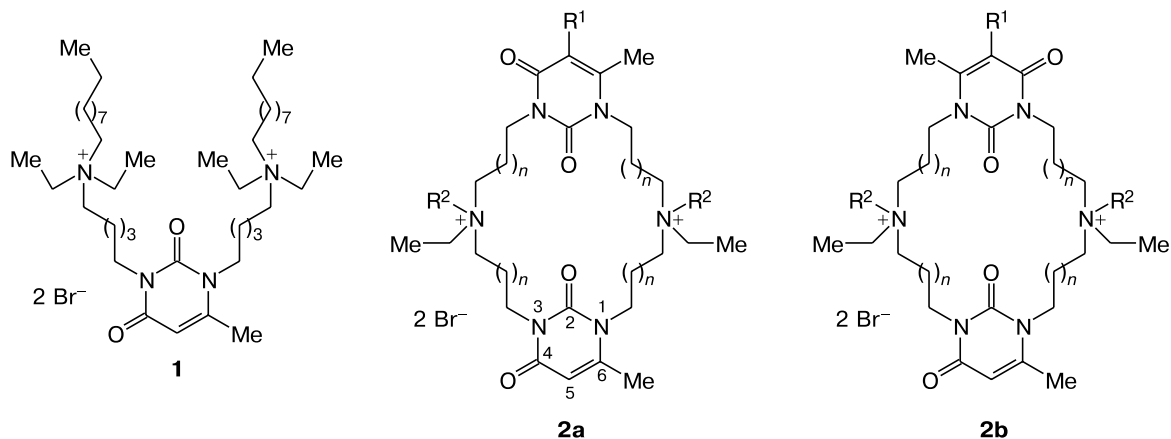
Ключевые слова: урацилы, аммониевые соединения, пиримидинофаны, антимикробная активность.

В последние годы в качестве противомикробных агентов вызывают интерес соединения амфифильной природы, в состав которых входят структурные фрагменты обладающих противомикробной активностью природных пептидов. В большинстве случаев эти соединения представляют собой олигомеры, например амфифильные полиметакрилаты^{1,2}, полинорборнены^{3–5}, поливинилспирты⁶, фениленэтинилены⁷, имеющие аммониевые группировки и обладающие весьма высокой антибактериальной активностью наряду с низкой токсичностью. Молекулярные веса олигомерных амфифилов варьируются в весьма широких пределах — от 137500 до 1000 г·моль⁻¹.⁸

Практически отсутствуют сведения о биологической активности, в частности, противомикробной ак-

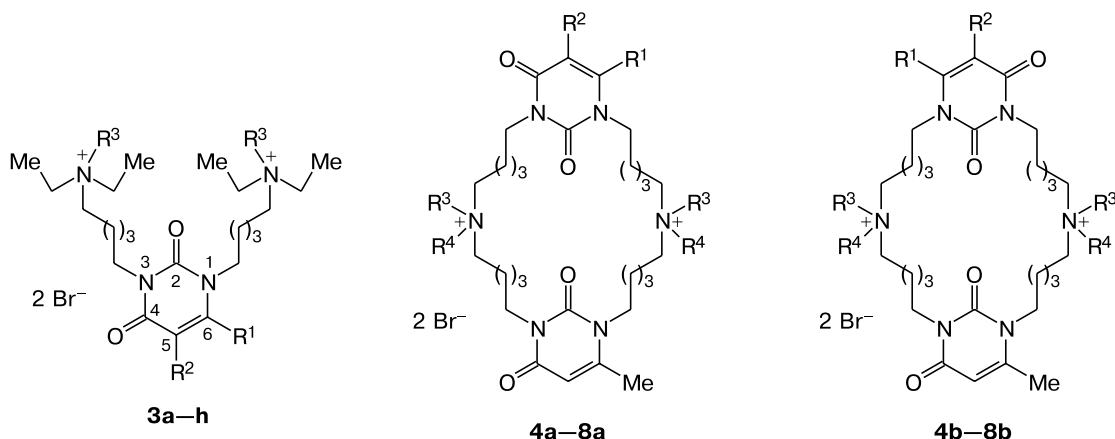
тивности макроциклических амфифилов; кроме того, чрезвычайно редки работы, посвященные изучению биологической активности амфифилов, содержащих нуклеотидные основания, в том числе производные урацилов. Между тем можно предположить, что циклическая структура амфифильного соединения может обуславливать специфический механизм его противомикробного действия, с одной стороны, а остаток урацила будет способствовать более прочному закреплению на биомембране — с другой.

Нами впервые синтезированы и протестированы на антимикробную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, а также грибам ониевые производные урацила — дибромид 1,3-бис[5-*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил]-



2a,b: $n = 2-4$; $R^1, R^2 = H, n-C_{10}H_{21}, Bn$

* Посвящается академику Российской академии наук Н. С. Зефинову в связи с его 80-летием.



3a–h				4a–8a				4b–8b						
3	R ¹	R ²	R ³	3	R ¹	R ²	R ³	3	R ¹	R ²	R ³			
a	Me	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	e	H	NO ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	e	H	NO ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁			
b	H	OMe	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	f	Me	H ₂ C=CHCH ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	f	Me	H ₂ C=CHCH ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁			
c	H	OMe	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	g	Me	HC≡CCH ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	g	Me	HC≡CCH ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁			
d	H	Me	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	h	Me	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	h	Me	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁			
Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
4a,b	H	Me	Et	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	7a,b	Me	HC≡CCH ₂	Et	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	4a,b	H	Me	Et	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁
5a,b	H	OMe	Et	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	8a,b	Me	H	H ₂ C=CHCH ₂	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	4b-8b	H	Me	Et	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁
6a,b	Me	H ₂ C=CHCH ₂	Et	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁										

6-метилурацила (**1**) и изоструктурные ему макроциклические амфифильные соединения — изомерные пиримидинофаны **2a,b**, которые представляют собой два 6-метилурациловых фрагмента, соединенных друг с другом через атомы N(1) и N(3) пиримидиновых колец полиметиленовыми цепочками, содержащими ониевые группировки^{9–11}. Изомерия этих макроциклов определяется различным *цис*- и *транс*-расположением карбонильных групп C(4)=O в составе урациловых циклов пиримидинофанов **2a** и **2b** соответственно. Эти макроциклы, на наш взгляд, можно рассматривать как амфифильные циклические олигомеры с низкой молекулярной массой.

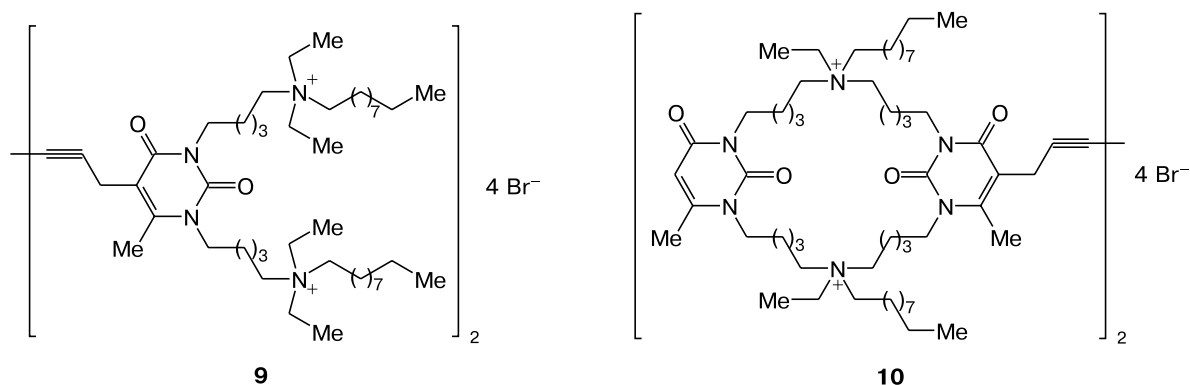
Обнаружено, что взаимное *цис*- или *транс*-расположение карбонильных групп при урациловых циклах пиримидинофанов не влияет на их антимикробную активность^{9,10}. Поэтому для исследования антимикробной активности пиримидинофанов не представляется целесообразным их разделение на индивидуальные изомеры.

Наибольшую активность по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus* продемонстрировали смеси *цис*- и *транс*-изомерных пиримидинофанов **2a,b** с $n = 3$, где R¹ = H, R² = *n*-C₁₀H₂₁ и R¹ = R² = *n*-C₁₀H₂₁.^{9,10} В данном сообще-

нии исследовано влияние структурных факторов, в частности топологии соединений, природы заместителя при атоме C(5) урацилового цикла и заместителя в составе ониевых группировок в полиметиленовых цепочках, на антимикробную активность ациклических и макроциклических ониевых производных урацила по отношению к различным микроорганизмам — бактериям и грибам.

С этой целью синтезирован ряд ациклических ониевых производных урацила — дибромидов 1,3-бис[5-(алкилдиэтиламмонио)пентил]-5(6)-замещенных урацилов **3a–h** — и изоструктурных им смесей изомерных *цис*- и *транс*-пиримидинофанов **4a,b–8a,b**. В этих ациклических и макроциклических ониевых производных урацила при постоянном числе метиленовых групп в цепочке, соединяющей урациловый фрагмент с ониевой группировкой, варьируются заместители при атомах C(5) и C(6) урациловых циклов и атомах N в составе полиметиленовых цепочек. В соединениях **3a–h** соединительные цепочки пентаметиленовые, а в пиримидинофанах **4a,b–8a,b** — декаметиленовые. Такая длина цепочек выбрана на основании данных о высокой антимикробной активности пиримидинофанов **1** и **2a,b** ($n = 3$; R¹ = H, R² = *n*-C₁₀H₂₁; R¹ = R² = *n*-C₁₀H₂₁)¹⁰.

Кроме того, синтезированы и исследованы соединения **9** и **10**, в которых урациловые циклы мономер-



ных ациклических или макроциклических фрагментов связаны межмолекулярным диинновым мостиком. В данном случае интерес представляет влияние увеличения числа ониевых группировок и размеров соединений на антимикробную активность.

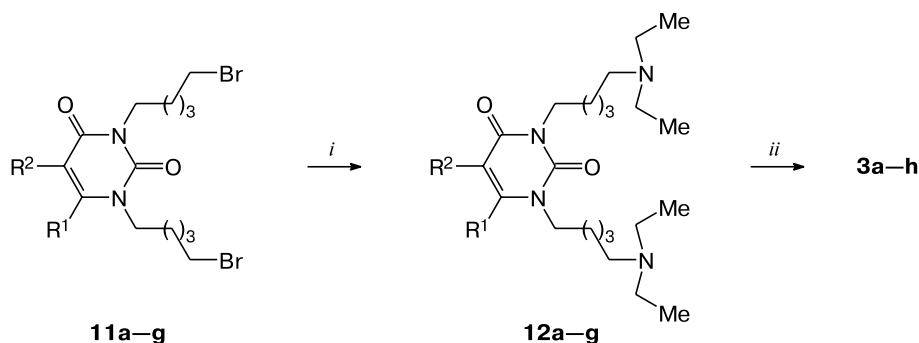
По нашему мнению, полученные данные позволят, с одной стороны, оптимизировать структуру урацилсодержащего амфифила с целью создания высокоэффективных антимикробных средств, а с другой — прояснить механизм действия этого нового класса соединений, обладающих антибактериальной и антигрибковой активностью.

Обсуждение полученных результатов

Синтез ониевых производных урацила. Для синтеза ониевых производных урацила как ациклического,

так и макроциклического строения использовали одни и те же исходные соединения, а именно 1,3-бис(5-бромпентил)-5(6)-замещенные урацилы **11a–g**. Дибромиды **11a–g** получали по известной методике¹² исходя из динатриевой соли соответствующего 5(6)-замещенного урацила и 1,5-дибромпентана в ДМФА. Далее дибромиды **11a–g** переводили либо в 1,3-бис(5-диэтиламинопентил)-5(6)-замещенные урацилы **12a–g** взаимодействием с диэтиламином (схема 1), либо в 1,3-бис(5-этиламинопентил)-5(6)-замещенные урацилы, в частности диамины **13a,b**, реакцией 1,3-бис(5-бромпентил)-6-метилурацила (**11a**) с этиламином или аллиламином (схема 2). Соединения макроциклического строения синтезировали по реакции диаминов **13a,b** с дибромидами **11a–f**. Такие реакции предполагают образование макроциклов с *цис*- и *транс*-расположением карбонильных групп

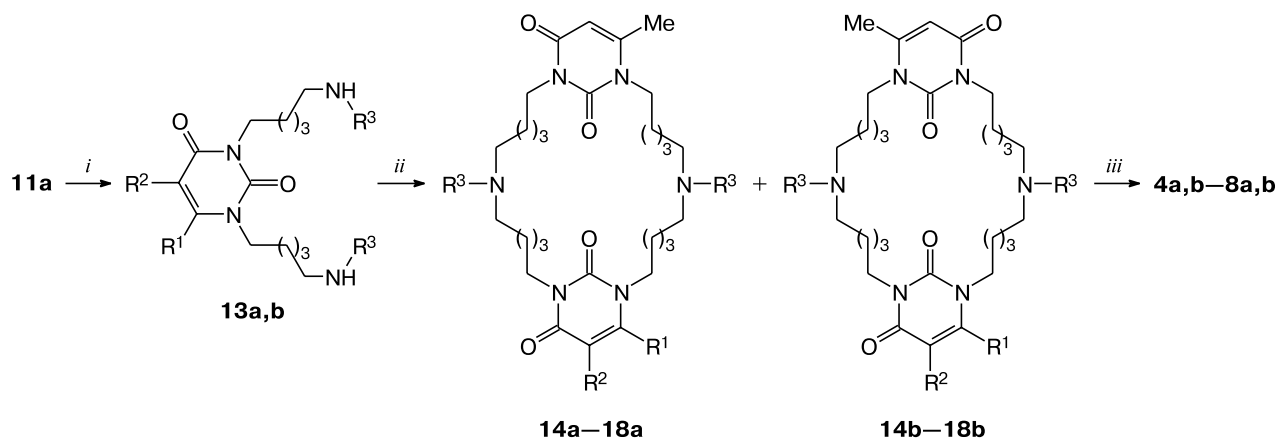
Схема 1



11, 12	R ¹	R ²	11, 12	R ¹	R ²	11, 12	R ¹	R ²
a	Me	H	d	Me	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	f	H	OMe
b	Me	H ₂ C=CHCH ₂	e	H	Me	g	H	NO ₂
c	Me	HC≡CCH ₂						

Реагенты и условия: *i*. NHEt₂, K₂CO₃, MeCN. *ii*. R³Br, MeCN.

Схема 2



13: R¹ = Me, R² = H, R³ = Et (**a**); R¹ = Me, R² = H, R³ = H₂C=CHCH₂ (**b**)

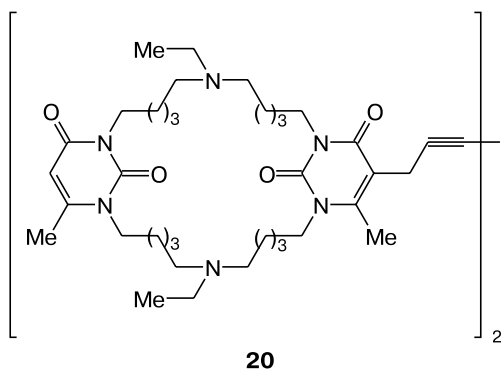
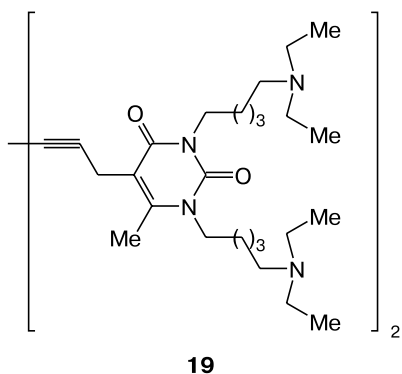
Соединение	R ¹	R ²	R ³	Соединение	R ¹	R ²	R ³
14a,b	H	Me	Et	17a,b	Me	HC≡CCH ₂	Et
15a,b	H	OMe	Et	18a,b	Me	H	H ₂ C=CHCH ₂
16a,b	Me	H ₂ C=CHCH ₂	Et				

Реагенты и условия: *i*. NH₂R³, PrⁱOH. *ii*. **11a–f**, K₂CO₃, MeCN. *iii*. R⁴Br, MeCN.

при атоме С(4) урациловых циклов — пиримидинофанов **14a,b**—**18a,b** (см. схему 2)¹³.

Как отмечалось выше, относительное расположение карбонильных групп не влияет на антимикробную активность пиримидинофанов, поэтому макроциклы **14a,b**—**18a,b** выделены нами в виде смесей изомеров и не разделялись на индивидуальные компоненты. Только в случае синтеза пиримидинофанов **17a,b**, несущих пропаргильную группу при атоме С(5) одного из урациловых циклов, в индивидуальном состоянии был выделен *транс*-изомер **17b**, который далее вводили в реакцию окислительного сочетания терминальных тройных связей в варианте реакции Эглинтон¹⁴.

Аналогичную реакцию использовали для окислительного сочетания тройных связей в составе соединения **12c**. В результате были выделены тетраамин **19** и мультипиримидинофан **20**, в которых урациловые фрагменты мономеров ациклического и макроциклического строения связаны между собой гекса-2,4-диновым мостиком.



Заключительной стадией, которая приводит к целевым ониевым производным урацила **3a**—**h**, **4a,b**—**8a,b**, **9** и **10**, является кватернизация атомов N в составе полиметиленовых цепочек диаминов **12a**—**g**, тетрамина **19**, пиримидинофанов **14a,b**—**18a,b** и мультипиримидинофана **20** 1-бромдеканом в MeCN.

Антимикробная активность ониевых производных урацила. Синтезированные соединения были протестированы по отношению к ряду грамположительных (*Staphylococcus aureus* 209-P, *Bacillus cereus* 8035, *Enterococcus faecalis* ATCC 8043) и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Escherichia coli* F-50) бактерий, а также грибов (*Trichophyton mentagrophytes* var.

gypseum 1773, *Aspergillus niger* ВКМФ-1119, *Candida albicans* 885-653). Результаты представлены в таблицах 1 и 2 в терминах минимальных ингибирующих концентраций (МИК) — концентраций, останавливающих рост бактерий и грибов, и минимальных бактерицидных и фунгицидных концентраций (МБК и МФК соответственно) — концентраций, вызывающих гибель клетки.

Исследованные соединения размещены в таблице 1 в таком порядке, чтобы наглядно показать изменение их активности с изменением структурных фрагментов. Так, соединения, которые несут одни и те же заместители при урациловом цикле, например СН₃-группу при атоме С(6) урацилового цикла (соединения **3a**, **1** и **2a,b** с $n = 3$, R¹ = H, R² = n -C₁₀H₂₁), аллильный радикал (соединения **3f**, **6a,b**, **8a,b**) или тройные связи (соединения **3g**, **9**, **7a,b**, **10**), расположены друг под другом. В заключение приведены данные для соединения, моделирующего ониевую группировку, — триэтил-*n*-дециламмонийбромид (ТЭ-ДАБ), и данные для стандартных высокоэффективных антимикробных препаратов.

Анализ данных, представленных в таблице 1, позволяет сделать ряд выводов.

Смеси изомерных амфифильных пиримидинофанов в большинстве случаев слабо активны по отношению к грибам (МИК 125—500 мкг·мл⁻¹), антибактериальная активность по отношению к грамотрицательным бактериям практически отсутствует (активность наблюдается только по отношению к *E. Coli* (МИК 15.6—62.5 мкг·мл⁻¹)). Амфифильные пиримидинофаны демонстрируют хорошую антибактериальную активность по отношению к грамположительным бактериям *S. aureus* и *B. cereus* (но не к *E. faecalis*): МИК составляет 0.2—15.6 мкг·мл⁻¹.

Очевидно влияние заместителя при атомах С(5) или С(6) урацилового цикла пиримидинофанов на их антимикробную активность. Так, переход от пиримидинофанов **2a,b** с двумя 6-метилурациловыми фрагментами к пиримидинофанам **4a,b** с тиминовым (5-метилурациловым) и 6-метилурациловым фрагментами сопровождается 2—15-кратным увеличением значений МИК по отношению ко всему ряду тестируемых микроорганизмов. В свою очередь, введение в положение С(5) урацилового цикла ОСН₃-группы (пиримидинофаны **5a,b**) уменьшает значения МИК, хотя они и остаются выше значений для пиримидинофанов **2a,b** с двумя 6-метилурациловыми фрагментами. Высокую активность по отношению к *S. aureus* (МИК 0.2 мкг·мл⁻¹) и, что весьма примечательно, к грибам *T. mentagrophytes* и *C. albicans*, сравнимую с эталонными препаратами, демонстрируют изомерные пиримидинофаны **6a,b**, несущие в составе одного из урациловых фрагментов аллильный заместитель. При этом введение аллильного радикала в ониевые группировки полиметиленовых цепочек (пиримидинофаны **8a,b**) не приводит к такому драматическому увеличению активности. Ненасыщенный пропаргильный заместитель при атоме С(5) урацилового цикла (пиримидинофаны **7a,b**) не оказывает су-

Таблица 1. Бактериостатическая и фунгистатическая активности ониевых производных урацила, выраженные через минимальные ингибирующие концентрации (МИК)

Соединение	МИК/мкг·мл ⁻¹							
	<i>Sa</i>	<i>Ba</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Ef</i>	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
3a	—	—	—	—	—	—	—	—
1 ^a	1.6	2.5	12.5	—	312	62.5	31.3	31.3
2a,b ^b	1.0	2.0	62.5	—	—	250	125	125
3b	250	—	—	—	—	—	—	—
3c	2.0	2.5	15.6	—	125	31.3	12.9	3.9
5a,b	2.0	7.8	15.6	—	—	—	—	—
3d	1.0	6.3	15.6	—	125	125	12.5	1.0
4a,b	15.6	15.6	62.5	—	—	—	250	250
3g	1.9	1.9	3.9	125	—	—	50	3.9
7a,b	1.9	15.6	62.5	—	—	—	—	7.8
9	1.9	3.9	15.6	31.3	—	—	31.3	1.0
10	125	—	—	—	—	—	—	250
3f	1.9	1.9	3.9	250	—	250	31.3	1.9
6a,b	0.2	3.9	15.6	250	390	250	6.3	1.9
8a,b	3.9	15.6	62.5	—	390	—	—	—
3e	1.0	15.6	15.6	—	125	—	31.3	1.0
3h	1.0	0.5	62.5	250	125	—	62.5	1.0
2a,b ^c	2.5	5.0	62.5	—	250	—	125	125
ТЭДАБ	2.5	50	156	—	—	—	—	62.5
Клотримазол	—	—	—	—	—	—	3.1	0.4
Норфлоксацин	2.4	7.8	1.5	3.0	3.9	—	—	—
Амфотерицин Б	—	—	—	—	—	20	—	—

Примечание. Здесь и в таблице 2 *Sa* — *Staphylococcus aureus*, *Ba* — *Bacillus cereus*, *Ec* — *Escherichia coli*, *Pa* — *Pseudomonas aeruginosa*, *Ef* — *Enterococcus faecalis*, *An* — *Aspergillus niger*, *Tm* — *Trichophyton mentagrophytes*, *Ca* — *Candida Albicans*. Прочерк относится к МИК ≥ 500 мкг·мл⁻¹. ^a См. лит.⁹ ^b $n = 3$, $R^1 = H$, $R^2 = n-C_{10}H_{21}$ (см. лит.⁹). ^c $n = 3$, $R^1 = R^2 = n-C_{10}H_{21}$ (см. лит.¹⁰).

Таблица 2. Бактерицидная и фунгицидная активности ониевых производных урацила, выраженные через минимальные бактерицидные (МБК) и фунгицидные (МФК) концентрации

Соединение	МБК (МФК)/мкг·мл ⁻¹							
	<i>Sa</i>	<i>Ba</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Ef</i>	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
3d	50.0	—	—	—	—	—	—	50.0
6a,b	5.0	50.0	—	—	—	—	50.0	50.0
7a,b	50.0	—	—	—	—	—	—	—
3e	5.0	—	—	—	—	—	—	—
3h	5.0	—	—	—	—	—	—	50.0
9	5.0	—	—	—	—	—	125	15.6

Примечание. Прочерк относится к МБК (МФК) ≥ 500 мкг·мл⁻¹.

шественного влияния на величины МИК, хотя и наблюдается их значительное снижение по отношению к *C. albicans* в сравнении с МИК пиримидинофанов **2a,b**.

Изоструктурные пиримидинофанам ациклические ониевые производные урацила **3a–h**, в отличие от соответствующих им макроциклов, активны по отношению как к грамотрицательным (*E. Coli*: МИК 12.5–62.5 мкг·мл⁻¹), так и к грамположительным бактериям (*S. aureus* и *B. Cereus*: МИК 1.0–12.5 мкг·мл⁻¹); кроме того, присутствует значительная фунгистати-

ческая активность, сравнимая с эталонными препаратами. В отличие от пиримидинофанов, в ряду ациклических ониевых производных урацила отсутствует выраженная зависимость антимикробной активности от природы заместителя при атомах С(5) или С(6) урацилового цикла — все исследуемые соединения с *n*-децильным радикалом в составе ониевых группировок весьма активны. Наименьшие значения МИК достигаются при введении в состав урацилового цикла нитрогруппы или *n*-децильного заместителя (соединения **3e,h**). Важным структурным фактором, определяющим антимикробную активность ациклических соединений, является наличие в составе ониевых группировок *n*-децильного радикала — соединения **3a,b** с *n*-пентильным заместителем практически неактивны.

Переход от ациклического соединения **3g** с пропаргильным заместителем при атоме С(5) урацилового цикла к соединению **9**, которое представляет связанные между собой гекса-2,4-диинновым мостиком 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил}-6-метилурацил-5-иловые фрагменты, сопровождается уменьшением значений МИК по отношению ко всему ряду тест-микроорганизмов. Напротив, переход от пиримидинофанов **7a,b** к мультипиримидинофану **10** вызывает практически полное исчезновение антимикробной активности. Такой различный биологический эффект от связывания мономерных ониевых

производных урацила гекса-2,4-диинновым мостиком, по-видимому, является следствием различий в топологии этих соединений.

Соединение ТЭДАБ, моделирующее ониевые группировки пиримидинофанов и изоструктурных им ациклических соединений, проявляет весьма умеренную активность по отношению ко всему спектру используемых тест-микробов — у него отсутствует выраженная эффективность и селективность к определенным микроорганизмам.

Для соединений с наименьшими значениями МИК (ациклические ониевые производные урацила **3d,e,h**, **9**, пиримидинофаны **6a,b**, **7a,b** (см. табл. 1)) определяли бактерицидную и фунгицидную активности в терминах МБК и МФК. Результаты приведены в таблице 2. Как видно из данных, представленных в таблице 2, пиримидинофаны **6a,b** и соединения **3e,h**, **9** обладают бактерицидным действием по отношению к *S. aureus* (МБК 5 мкг·мл⁻¹), тогда как фунгицидная активность практически отсутствует. Только пиримидинофаны **6a,b** и соединение **9** проявляют фунгицидные свойства по отношению к грибам *T. mentagrophytes* и *C. Albicans* (МФК 15.6—125 мкг·мл⁻¹).

Приведенные выше данные об антимикробных свойствах ациклических и макроциклических ониевых производных урацила, по нашему мнению, не согласуются со схемой антимикробного действия классических поверхностно-активных веществ (ПАВ): считают¹⁵, что оно обусловлено исключительно их солюбилизирующей способностью. Несомненно, что в механизм действия рассмотренных амфифильных соединений вносит вклад механизм действия известных дезинфектантов. Для ониевых биоцидов, в частности для бензалкония и родственных ему соединений, это предполагаемая адсорбция ПАВ на клеточную мембрану и ее солюбилизация. Наличие такого вклада подтверждается солюбилизирующей способностью исследуемых амфифилов по отношению к нерастворимым в воде красителям, например гидрофобному красителю Orange OT (1-(*o*-толилдиазенил)-2-нафтол). Этот краситель используется при определении агрегационных характеристик амфифильных соединений^{8,16}. Но этот вклад не является доминирующим — по-видимому, имеет место вклад специфического механизма действия, обусловленный урациловым фрагментом и топологией соединения. Об этом свидетельствуют большая разница в величинах МИК для ониевых производных урацила макроциклического и ациклического строения — от одного до трех порядков, а также влияние природы заместителя при урациловом фрагменте на противомикробную активность. Кроме того, обращает на себя внимание существенная разница между значениями МИК для ониевых производных урацила и величинами критической концентрации агрегации (ККА), определенными методами тензиометрии и кондуктометрии. Агрегаты, образующиеся в водных растворах урацилсодержащих амфифильных соединений ациклического и макроциклического строения, являлись объектом детальных исследований^{11,17–21}. Так, например, МИК пиримидинофанов **2a,b** с двумя 6-метилурациловыми

фрагментами и соединений **1**, **3h** по отношению к *S. aureus* находятся в диапазоне 1—1.6 мкг·мл⁻¹ (см. табл. 1) или 0.001—0.0018 ммоль·л⁻¹, тогда как ККА этих соединений составляют 0.85 (см. лит.¹⁷), 3 (см. лит.¹⁸) и 0.4 ммоль·л⁻¹ (см. лит.²⁰) соответственно, т.е. разница между МИК и ККА составляет три и более порядков. Приведенные данные также свидетельствуют о вкладе специфического механизма действия в антимикробную активность пиримидинофанов, поскольку эти соединения останавливают рост бактерий в концентрациях, при которых не происходит образования агрегатов.

Специфический вклад ониевых производных урацила может быть связан с их влиянием на функционирование ферментных систем бактерий. Мы оценили воздействие ациклических ониевых производных урацила **3d,e,h**, **9**, пиримидинофанов **6a,b**, **7a,b** на дегидрогеназы глюкозы и экзогенные липазы *S. aureus* 209-Р и *C. albicans* 885-653. Выбор тестерных штаммов был связан с тем, что эти микроорганизмы оказались наиболее чувствительными ко всем исследованным соединениям.

Полученные результаты (табл. 3) показали, что в отличие от ТЭДАБ, все исследованные соединения начинают ингибировать дегидрогеназу *S. aureus* 209-Р в диапазоне малых концентраций (0.05—5 мкг·мл⁻¹). Наиболее эффективно угнетают этот фермент ацик-

Таблица 3. Угнетение активности дегидрогеназы глюкозы (ДГ) и экзогенных липаз (ЛЗ) *S. aureus* 209-Р и *C. albicans* 885-653 *in vitro* ониевыми производными урацила

Соединение	Концентрация /мкг·мл ⁻¹	Угнетение активности (%)			
		ДГ		ЛЗ	
		<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
2a,b^d	500	100	100	85	88
	50	71	78	68	65
	5	35	37	17	21
	0.5	28	— ^b	— ^b	9
6a,b	500	100	100	88	85
	50	78	77	61	64
	5	37	32	40	31
	0.5	21	12	16	16
9	500	100	100	— ^b	98
	50	100	72	— ^b	94
	5	35	44	— ^b	94
	0.5	5	7	— ^b	83
3d	500	100	100	95	90
	50	71	100	45	90
	5	58	51	15	29
	0.5	46	— ^b	10	13
3h	500	100	100	93	89
	50	70	94	70	83
	5	41	51	45	31
	0.5	26	— ^b	10	11
ТЭДАБ	500	90	28	38	54
	50	44	— ^b	28	32
	5	— ^b	— ^b	7	28
	0.5	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b

^a $n = 3$, $R^1 = H$, $R^2 = n-C_{10}H_{21}$. ^b Угнетение фермента отсутствует.

лические ониевые производные урацила **3d,h** (максимальный процент ингибирования 58% в концентрации 5 мкг·мл⁻¹). Дегидрогеназу *C. albicans* 885-653 также наиболее эффективно угнетают соединения **3d,h** (максимальный процент ингибирования 51% в концентрации 5 мкг·мл⁻¹). ТЭДАБ незначительно ингибирует дегидрогеназу *C. albicans* 885-653 только в высокой концентрации (500 мкг·мл⁻¹). На основании этих данных можно предположить, что механизм действия этих соединений связан с ингибированием ферментных систем дыхательной цепи микроорганизмов на ранних стадиях взаимодействия с клеточными мишенями, что приводит к нарушению нормального течения синтеза жизненно необходимых соединений в клетке микроорганизма.

На липазу *S. aureus* 209-Р ониевые производные урацила не оказывают значительного влияния. Более выраженный эффект исследуемые соединения оказывают на липазу *C. albicans* 885-653; например тетрамин **9** практически полностью угнетает фермент уже в концентрации 5 мкг·мл⁻¹. Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие ониевых производных урацила приводит к нарушению энергетического обмена в клетках тест-микроорганизмов.

Важной характеристикой веществ амфифильной природы является их цитотоксическое действие по отношению к клеткам млекопитающих, в частности, их гемолитическая активность³. Для наиболее активных ациклических и макроциклических ониевых производных урацила — соединений **3d,e,h** и пиримидинофанов **6a,b**, **7a,b** — была определена вызываемая ими степень гемолиза эритроцитов крови человека. Результаты представлены в таблице 4. Гемолиз ониевых производных урацила в концентрациях 1.0—15.6 мкг·мл⁻¹, вызывающих остановку роста тест-микроорганизмов (см. табл. 1 и 2), не превышает 1%. Соединения становятся гемолитически активными (степень гемолиза ≥2%) в концентрациях свыше 125 мкг·мл⁻¹. При этом следует отметить, что пиримидинофаны **6a,b** и **7a,b** с МИК по отношению к *S. aureus* 0.2 и 1.9 мкг·мл⁻¹ соответственно в диапазоне концентраций 1—5 мкг·мл⁻¹ вообще не вызывают гемолиз. Напротив, ациклические соединения **3d,e,h** в этом диапазоне концентраций вызывают гемолиз до 0.6%.

Таблица 4. Гемолитическая активность ониевых производных урацила

Соединение	Степень гемолиза (%) при С/мкг·мл ⁻¹							
	1.0	1.9	3.9	7.8	15.6	31.3	62.5	125
3d	0.43	0.52	0.52	0.80	0.88	1.20	1.70	2.00
2a,b^a	— ^b	— ^b	— ^b	0.20	0.76	0.83	1.00	1.50
6a,b	— ^b	— ^b	— ^b	0.10	0.53	0.74	0.97	1.96
7a,b	— ^b	— ^b	— ^b	0.28	0.86	1.00	1.60	2.00
3e	0.40	0.55	0.55	0.80	0.90	1.20	1.70	2.00
3h	0.47	0.50	0.50	0.78	0.88	1.00	1.70	2.30

^a n = 3, R¹ = H, R² = n-C₁₀H₂₁. ^b Гемолиз отсутствует.

Таким образом, синтезированные нами ациклические и макроциклические ониевые производные урацила обладают значительной бактериостатической активностью. В частности, по отношению к бактериям *S. aureus* наименьшие значения минимальных бактериостатических концентраций водных растворов соединений составляют 0.2 мкг·мл⁻¹, а по отношению к грибам *C. Albicans* наименьшие значения минимальных фунгистатических концентраций составляют 1.0 мкг·мл⁻¹. Если соединения ациклического строения неизбирательны и активны по отношению ко всему ряду тест-микроорганизмов, то пиримидинофаны активны по отношению к стафилококкам и дрожжеподобным грибам. Выявлен специфический вклад в антимикробном действии ониевых производных урацила: бактериостатическая и фунгистатическая активности соединений определяются их топологией, природой заместителя при атоме С(5) урацилового цикла и заместителя в составе ониевых группировок. Введением заместителей в состав урацилового цикла и ониевых группировок, варьированием топологии соединения, связыванием производных урацила межмолекулярными мостиками можно регулировать антимикробную активность по отношению к определенному микроорганизму. Механизм антимикробного действия ониевых производных урацила, по-видимому, связан с ингибированием ферментных систем дыхательной цепи и энергообмена микроорганизмов. В диапазоне концентраций, останавливающих рост бактерий и грибов, ониевые производные урацила не обладают цитотоксичностью по отношению к эритроцитам крови человека.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записывали в CDCl₃ на фурье-спектрометре «AVANCE-400» («Bruker») с рабочей частотой 400 МГц при 30 °С, в качестве внутреннего стандарта использовали Me₄Si. Масс-спектры MALDI-TOF регистрировали на приборе «ULTRAFLEX III» («Bruker»), металлическая мишень, матрица — *n*-нитроанилин; условия регистрации масс-спектра — лазер Nd:YAG, λ = 355 нм, линейный режим без накопления масс-спектров. Содержание С, Н, N в синтезированных соединениях определяли на анализаторе CHN-3. Для оценки гемолитической активности соединений использовали цифровой фотоэлектроколориметр AP-101 («Apel»).

5-Аллилурацил²² и 5-пропаргилаурацил^{23,24} получали по известным методикам. Синтез 1,3-бис(5-бромпентил)-6-метилурацила (**11a**)²⁵, 1,3-бис(5-бромпентил)-5-метилурацила (**11e**)²⁵, 1,3-бис(5-бромпентил)-5-метоксиурацила (**11f**)²⁰, 1,3-бис(5-бромпентил)-5-нитроурацила (**11g**)¹², 1,3-бис(5-диэтиламинопентил)-6-метилурацила (**12a**)⁹, 1,3-бис(5-диэтиламинопентил)-5-метоксиурацила (**12f**)²⁰, 1,3-бис(5-этиламинопентил)-6-метилурацила (**13a**)¹³, дибромида 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил}-5-*n*-децил-6-метилурацила (**3h**)²⁰ и пиримидинофанов **4a,b**, **14a,b**¹¹ описан ранее.

Синтез 1,3-бис(5-бромпентил)-5(6)-замещенных урацилов **11a—g** (общая методика). Суспензию 1 экв. 5(6)-замещенного урацила и 2 экв. NaN в ДМФА перемешивали 2 ч при 40—45 °С. К суспензии при перемешивании по каплям добавляли раствор 8 экв. 1,5-дибромпентана в ДМФА и полу-

ченную смесь перемешивали при 55–60 °С до нейтральной реакции водного раствора пробы (8–10 ч). Растворитель и избыток 1,5-дибромпента на отгоняли в вакууме, в остаток добавляли CHCl_3 и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали до 10–15 мл и хроматографировали на колонке с SiO_2 . Колонку последовательно элюировали петролейным эфиром, смесью растворителей петролейный эфир–диэтиловый эфир (1 : 1). Из фракций смеси растворителей получали целевые дибромиды **11a–g**.

5-Аллил-1,3-бис(5-бромпентил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (11b). Выход 46%. Масло. Найдено (%): С, 46.61; Н, 6.11; Вр, 34.47; N, 6.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 46.57; Н, 6.08; Вр, 34.42; N, 6.03. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 1.48–1.55 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.64–1.70 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.88–1.94 (м, 4 Н, 2 CH_2); 2.24 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.22 (д, 2 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 5.8$); 3.39–3.44 (м, 4 Н, 2 CH_2Br); 3.84–3.88 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.9$); 3.94–3.98 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.5$); 4.98–5.03 (м, 2 Н, $\text{CH}_2=$); 5.76–5.80 (м, 1 Н, $\text{CH}=\text{)$. Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 465.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 487.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; вычислено: 465.1, 487.0.

1,3-Бис(5-бромпентил)-6-метил-5-пропаргилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (11c). Выход 54%. Масло. Найдено (%): С, 46.68; Н, 5.72; Вр, 34.49; N, 6.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 46.77; Н, 5.67; Вр, 34.57; N, 6.06. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 1.48–1.55 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.64–1.70 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.88–1.94 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.97 (т, 1 Н, CH , $J = 2.7$); 2.38 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.38–3.45 (м, 6 Н, 2 CH_2Br , $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 3.85–3.89 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.9$); 3.93–3.97 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.5$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 463.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 485.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$; вычислено: 463.0, 485.0.

Синтез 1,3-бис(5-диэтиламинопентил)-5(6)-замещенных урацилов 12a–g (общая методика). К раствору 3.0 ммоль 1,3-бис(5-бромпентил)-5(6)-замещенного урацила и 15 ммоль диэтиламина в 150 мл MeCN добавляли 10 ммоль K_2CO_3 и реакцию массу перемешивали 10 ч при 70–75 °С. Осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали до 10–15 мл и хроматографировали на колонке с 100 г SiO_2 . Колонку последовательно элюировали петролейным эфиром, смесями растворителей петролейный эфир–диэтиловый эфир (1 : 1) и диэтиловый эфир–диэтиламин (10 : 1). Из фракций смеси растворителей диэтиловый эфир–диэтиламин получали целевые диамины **12a–g**.

5-Аллил-1,3-бис(5-диэтиламинопентил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12b). Выход 78%. Масло. Найдено (%): С, 69.48; Н, 10.93; N, 12.50. $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 69.60; Н, 10.98; N, 12.46. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.98–1.02 (м, 12 Н, 4 CH_3); 1.36–1.40 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.54–1.57 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.64–1.68 (м, 4 Н, 2 CH_2); 2.24 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.41–2.46 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 2.50–2.55 (м, 8 Н, 4 NCH_2); 3.21 (д, 2 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 5.8$); 3.83–3.87 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.9$); 3.91–3.94 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.6$); 4.98–5.02 (м, 2 Н, $\text{CH}_2=$); 5.77–5.82 (м, 1 Н, $\text{CH}=\text{)$. Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 449.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_2$; вычислено: 449.4.

1,3-Бис(5-диэтиламинопентил)-6-метил-5-пропаргилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12c). Выход 75%. Масло. Найдено (%): С, 70.00; Н, 10.41; N, 12.57. $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 69.91; Н, 10.38; N, 12.54. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 1.00–1.04 (м, 12 Н, 4 CH_3); 1.33–1.39 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.48–1.53 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.62–1.69 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.97 (т, 1 Н, CH , $J = 2.7$); 2.37 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.41–2.44 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 2.50–2.55 (м, 8 Н, 4 NCH_2); 3.41 (д, 2 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 2.6$); 3.83–3.87 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.9$); 3.92–3.96 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.6$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 447.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$; вычислено: 447.4.

1,3-Бис(5-диэтиламинопентил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12e). Выход 82%. Масло. Найдено (%): С, 67.68; Н, 10.79; N, 13.62. $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 67.61; Н, 10.85; N, 13.71. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.00–1.04 (м, 12 Н, 4 CH_3); 1.32–1.37 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.45–1.49 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.61–1.65 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.92 (с, 3 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.38–2.43 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 2.48–2.56 (м, 8 Н, 4 NCH_2); 3.70–3.74 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.2$ Гц); 3.90–3.94 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.2$ Гц); 6.96 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 409.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2$; вычислено: 409.4.

1,3-Бис(5-диэтиламинопентил)-5-нитропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (12g). Выход 95%. Масло. Найдено (%): С, 59.98; Н, 9.34; N, 16.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 60.11; Н, 9.40; N, 15.93. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.04–1.10 (м, 12 Н, 4 CH_3); 1.40–1.45 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.53–1.57 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.66–1.72 (м, 4 Н, 2 CH_2); 2.55–2.66 (м, 12 Н, 6 NCH_2); 3.89–3.93 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.3$ Гц); 3.97–4.00 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.6$ Гц); 8.67 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 440.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$; вычислено: 440.3.

1,3-Бис(5-аллиламинопентил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (13b). К раствору 0.6 г (10.5 ммоль) аллиламина и 1.50 г (10.9 ммоль) K_2CO_3 в 100 мл *n*-бутанола при 100 °С добавили раствор 2.0 г (4.7 ммоль) дибромида **11a** в 100 мл *n*-бутанола. Реакционную смесь перемешивали 7 ч при 110 °С. Осадок отфильтровывали, раствор сконцентрировали до 10–20 мл и хроматографировали через колонку с SiO_2 . Колонку промыли последовательно диэтиловым эфиром, смесью растворителей диэтиловый эфир–диэтиламин (40 : 1). Из фракций смеси диэтиловый эфир–диэтиламин получили 1.67 г (95%) маслообразного соединения **13b**. Найдено (%): С, 67.04; Н, 9.73; N, 15.00. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 66.99; Н, 9.64; N, 14.88. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.30–1.40 (м, 4 Н, 2 CH_2); 1.58–1.72 (м, 8 Н, 4 CH_2); 2.23 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.43–2.50 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 2.66–2.70 (м, 2 Н, 2 NH); 2.87–2.95 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 3.77–3.81 (т, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{C}_2$, $J = 7.4$ Гц); 3.88–3.92 (т, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, $J = 7.9$); 5.04–5.15 (м, 4 Н, 2 $\text{CH}_2=$); 5.56 (с, 1 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{H}$); 5.73–5.80 (м, 2 Н, 2 $\text{CH}=\text{)$. Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 376.7 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$; вычислено: 376.3.

Синтез изомерных транс- и цис-пиримидинофанов 4a,b–8a,b (общая методика). К раствору смеси 1 экв. 1,3-бис(5-бромалкил)-5(6)-замещенного урацила **11a–f** и 1 экв. 1,3-бис(5-алкиламинопентил)-6-метилурацила **13a,b** в 130–150 мл MeCN добавляли 3.5 экв. K_2CO_3 и реакцию массу перемешивали 7–10 ч при температуре кипения растворителя. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По охлаждении растворитель отгоняли, к остатку добавляли 150–200 мл CHCl_3 , отфильтровывали, фильтрат концентрировали до 10–20 мл и хроматографировали на колонке с 100–120 г SiO_2 . Колонку промывали последовательно диэтиловым эфиром, этилацетатом и смесью растворителей этилацетат–диэтиламин (10 : 1). Смесью растворителей этилацетат–диэтиламин (10 : 1) элюировали смесь целевых изомерных транс- и цис-пиримидинофанов. Для выделения транс-изомера **17b** смесь изомеров **17a,b** повторно хроматографировали на колонке с 100–120 г SiO_2 , элюент – смесь этилацетат–диэтиламин (20 : 1).

1⁴-Метил-13⁵-метокси-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (15a) и 1⁴-метил-13⁵-метокси-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (15b) получали из дибромида **11f** и диамина **13a**. Выход 23%. Порошок белого цвета. Найдено (%): С, 64.82; Н, 9.33; N, 13.24. $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 64.73; Н, 9.27; N, 13.32. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.05–1.01 (м, 6 Н,

2 CH₃); 1.31—1.35 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.43—1.51 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.63—1.75 (м, 8 H, 4 CH₂); 2.23 (с, 3 H, C(6)_{ур}CH₃); 2.40—2.45 (м, 8 H, 4 NCH₂); 2.51—2.54 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.75 (с, 3 H, OCH₃); 3.74—3.80 (м, 4 H, 2 N_{ур}CH₂); 3.88—3.92 (с, 2 H, N_{ур}CH₂); 3.95—3.99 (м, 2 H, N_{ур}CH₂); 5.56 (с, 1 H, C(5)_{ур}H); 6.72 (с, 1 H, C(6)_{ур}H). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 630.7 [M]⁺; C₃₄H₅₈N₆O₅; вычислено: 630.4.

13⁵-Аллил-1⁴,13⁴-диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (16a) и 13⁵-аллил-1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (16b) получали из дибромиды **11b** и диамина **13a**. Выход 17%. Масло. Найдено (%): C, 67.91; H, 9.59; N, 12.80. C₃₇H₆₂N₆O₄. Вычислено (%): C, 67.85; H, 9.54; N, 12.83. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 0.97—1.02 (м, 6 H, 2 CH₃); 1.30—1.37 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.43—1.49 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.64—1.68 (м, 8 H, 4 CH₂); 2.23 (уш.с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 2.35—2.40 (м, 8 H, 4 NCH₂); 2.42—2.50 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.21—3.23 (м, 2 H, C(5)_{ур}CH₂); 3.78—3.96 (м, 8 H, 4 N_{ур}CH₂); 4.98—5.03 (м, 2 H, NCH₂); 5.56 (с, 1 H, C(5)_{ур}H); 5.77—5.80 (м, 1 H, CH=). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 654.8 [M]⁺; C₃₇H₆₂N₆O₄; вычислено: 654.5.

1⁴,13⁴-Диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-13⁵-пропаргил-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (17a) и 1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-13⁵-пропаргил-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (17b) получали из 2.50 г (5.4 ммоль) дибромиды **11c**, 1.90 г (5.4 ммоль) диамина **13a** и 2.62 г (19.0 ммоль) K₂CO₃ в 150 мл MeCN. Выход смеси изомеров 0.80 г (23%). Масло. Найдено (%): C, 67.09; H, 9.21; N, 12.92. C₃₇H₆₀N₆O₄. Вычислено (%): C, 68.06; H, 9.26; N, 12.87. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.00—1.04 (м, 6 H, 2 CH₃); 1.30—1.37 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.43—1.49 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.64—1.68 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.97 (м, 1 H, CH); 2.23 (с, 3 H, C(6)_{ур}CH₃); 2.37 (с, 3 H, C(6)_{ур}CH₃); 2.40—2.45 (м, 8 H, 4 NCH₂); 2.49—2.52 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.41 (м, 2 H, C(5)_{ур}CH₂); 3.78—3.94 (м, 8 H, 4 N_{ур}CH₂); 5.56 (с, 1 H, C(5)_{ур}H). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 652.5 [M]⁺; C₃₇H₆₀N₆O₄; вычислено: 652.5. Смесь макроциклов **17a,b** хроматографировали на колонке с SiO₂. Получили 0.34 г *транс*-изомера **17b**. Масло. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.99—1.02 (м, 6 H, 2 CH₃); 1.32—1.35 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.46—1.49 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.63—1.63 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.97 (м, 1 H, CH, J = 3.1); 2.23 (с, 3 H, C(6)_{ур}CH₃); 2.37 (с, 3 H, C(6)_{ур}CH₃); 2.38—2.42 (м, 8 H, 4 NCH₂); 2.48—2.52 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.41 (д, 2 H, C(5)_{ур}CH₂, J = 2.8); 3.76—3.80 (т, 2 H, N_{ур}CH₂, J = 7.4); 3.83—3.87 (т, 2 H, N_{ур}CH₂, J = 7.4); 3.91—3.96 (м, 4 H, 2 N_{ур}CH₂); 5.57 (с, 1 H, C(5)_{ур}H).

7,19-Диаллил-1⁴,13⁴-диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (18a) и 7,19-диаллил-1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан (18b) получали из дибромиды **11a** и диамина **13b**. Выход 9%. Порошок белого цвета. Найдено (%): C, 67.52; H, 9.26; N, 13.29. C₃₆H₅₈N₆O₄. Вычислено (%): C, 67.68; H, 9.15; N, 13.15. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.27—1.35 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.40—1.51 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.52—1.62 (м, 8 H, 4 CH₂); 2.23 (уш.с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 2.34—2.45 (м, 8 H, 4 NCH₂); 3.02—3.10 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.76—3.81 (м, 4 H, 2 N_{ур}CH₂); 3.88—3.93 (м, 4 H, 2 N_{ур}CH₂); 5.08—5.17 (м, 4 H, 2 CH₂=); 5.53 (с, 2 H, 2 C(5)_{ур}H); 5.79—5.87 (м, 2 H, 2 CH=). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 638.7 [M]⁺; C₃₆H₅₈N₆O₄; вычислено: 638.5.

Введение межмолекулярных гекса-2,4-диинных мостиков (общая методика). К раствору 4 экв. Cu(OAc)₂ в 25—35 мл пиридина добавляли 1 экв. диамина **12c** или *транс*-изомера **17b** и перемешивали 20 ч при 80—85 °С. Растворитель отго-

няли, остаток растворяли в 15—20 мл CHCl₃ и хроматографировали на колонке с 40—60 г SiO₂. Колонку промывали последовательно CHCl₃ и смесью CHCl₃—NH₂Et (50 : 1). Смесью растворителем элюировали целевые соединения.

1,6-Бис[1,3-бис(5-диэтиламинопентил)-6-метилурацил-5-ил]гекса-2,4-диин (19). Выход 57%. Найдено (%): C, 69.97; H, 10.31; N, 12.65. C₅₂H₉₀N₈O₄. Вычислено (%): C, 70.07; H, 10.18; N, 12.57. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.00—1.04 (м, 24 H, 8 CH₃); 1.32—1.36 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.47—1.52 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.62—1.66 (м, 8 H, 4 CH₂); 2.32 (с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 2.40—2.44 (м, 8 H, 4 NCH₂); 2.50—2.55 (м, 16 H, 8 NCH₂); 3.46 (уш.с, 4 H, 2 C(5)_{ур}CH₂); 3.81—3.85 (м, 4 H, 2 N(1)_{ур}CH₂); 3.90—3.94 (м, 4 H, 2 N(3)_{ур}CH₂). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 890.1 [M]⁺; C₅₂H₉₀N₈O₄; вычислено: 890.7.

1,6-Бис(1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диаза-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан-13⁵-ил)гекса-2,4-диин (20). Выход 74%. Найдено (%): C, 68.03; H, 9.24; N, 13.01. C₇₄H₁₁₈N₁₂O₈. Вычислено (%): C, 68.17; H, 9.12; N, 12.89. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1.04—1.07 (м, 12 H, 4 CH₃); 1.31—1.39 (м, 16 H, 8 CH₂); 1.48—1.56 (м, 16 H, 8 CH₂); 1.60—1.70 (м, 16 H, 8 CH₂); 2.23 (с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 2.34 (с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 2.44—2.47 (м, 16 H, 8 NCH₂); 2.54—2.57 (м, 8 H, 4 NCH₂); 3.47 (с, 4 H, 2 C(5)_{ур}CH₂); 3.79—3.84 (м, 8 H, 4 N_{ур}CH₂); 3.88—3.92 (м, 8 H, 4 N_{ур}CH₂); 5.56 (с, 2 H, 2 C(5)_{ур}H). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 1301.6 [M - H]⁺; C₇₄H₁₁₈N₁₂O₈; вычислено: 1301.9.

Синтез ациклических и макроциклических ониевых производных урацила 3a—h, 4a,b—8a,b, 9 и 10 (общая методика). Раствор 0.3 ммоль диамина **12a—g**, смеси изомерных пиридинофанов **14a,b—18a,b**, тетрамина **19**, мультипиридинофана **20** и 4-кратного избытка 1-бромпентана или 1-бромдекана в 50 мл MeCN кипятили в течение 40 ч. Растворитель отгоняли. Остаток тщательно растирали в безводном диэтиловом эфире, эфир декантировали. Процедуру повторяли несколько раз, остаток сушили в вакууме (1 Торр).

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-пентил(диэтил)аммонио]пентил}-6-метилурацила (3a). Выход 88%. Масло. Найдено (%): C, 55.91; H, 9.24; Br, 22.42; N, 8.01. C₃₃H₆₆Br₂N₄O₂. Вычислено (%): C, 55.77; H, 9.36; Br, 22.49; N, 7.88. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 0.92—0.95 (м, 6 H, 2 CH₃); 1.19—1.24 (м, 12 H, 4 CH₂); 1.39—1.45 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.71—1.75 (м, 8 H, 4 CH₂); 1.78—1.83 (м, 8 H, 4 CH₂); 2.33 (с, 3 H, C(6)_{ур}CH₃); 3.25—3.36 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.47—3.54 (м, 12 H, 6 NCH₂); 3.87—3.89 (м, 2 H, N(1)_{ур}CH₂); 3.91—3.94 (м, 2 H, N(3)_{ур}CH₂); 5.55 (с, 1 H, C(5)_{ур}H).

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-пентил(диэтил)аммонио]пентил}-5-метоксиурацила (3b). Выход 91%. Масло. Найдено (%): C, 54.41; H, 9.04; Br, 22.11; N, 7.81. C₃₃H₆₆Br₂N₄O₃. Вычислено (%): C, 54.54; H, 9.15; Br, 21.99; N, 7.71. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 0.92—0.94 (м, 6 H, 2 CH₃); 1.25—1.44 (м, 20 H, 4 CH₃ + 4 CH₂); 1.68—1.92 (м, 16 H, 8 CH₂); 3.26—3.34 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.43—3.56 (м, 12 H, 6 NCH₂); 3.83 (с, 3 H, OCH₃); 3.90—3.93 (м, 2 H, N(1)_{ур}CH₂); 3.96—3.99 (м, 2 H, N(3)_{ур}CH₂); 7.44 (с, 1 H, C(6)_{ур}H).

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммонио]пентил}-5-метоксиурацила (3c). Выход 86%. Масло. Найдено (%): C, 59.71; H, 10.14; Br, 18.28; N, 6.56. C₄₃H₈₆Br₂N₄O₃. Вычислено (%): C, 59.57; H, 10.00; Br, 18.43; N, 6.46. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 0.86—0.90 (м, 6 H, 2 CH₃); 1.26—1.41 (м, 40 H, 4 CH₃ + 14 CH₂); 1.72—1.90 (м, 16 H, 8 CH₂); 3.23—3.36 (м, 4 H, 2 NCH₂); 3.47—3.56 (м, 12 H, 6 NCH₂); 3.83 (с, 3 H, OCH₃); 3.89—3.92 (м, 2 H, N(1)_{ур}CH₂); 3.97—4.00 (м, 2 H, N(3)_{ур}CH₂); 7.47 (с, 1 H, C(6)_{ур}H).

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммонио]пентил}-5-метилурацила (3d). Выход 90%. Масло. Найдено (%): C, 60.81; H, 10.07; Br, 18.80; N, 6.49. C₄₃H₈₆Br₂N₄O₂. Вы-

числено (%): С, 60.69; Н, 10.19; Вг, 18.78; N, 6.58. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.89 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26–1.40 (м, 40 Н, 4 CH_3 + 14 CH_2); 1.70–1.85 (м, 16 Н, 8 CH_2); 1.93 (с, 3 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.24–3.36 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 3.48–3.55 (м, 12 Н, 6 NCH_2); 3.82–3.86 (м, 2 Н, $\text{N}(1)_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 3.96–3.99 (м, 2 Н, $\text{N}(3)_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 7.42 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$).

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил}-5-нитроурацила (3e). Выход 84%. Масло. Найдено (%): С, 57.06; Н, 9.58; Вг, 18.00; N, 8.03. $\text{C}_{42}\text{H}_{83}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 57.20; Н, 9.49; Вг, 18.12; N, 7.94. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.90 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.30–1.55 (м, 40 Н, 4 CH_3 + 14 CH_2); 1.72–1.94 (м, 16 Н, 8 CH_2); 3.05–3.25 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 3.40–3.51 (м, 12 Н, 6 NCH_2); 4.00–4.20 (м, 4 Н, 2 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 9.21 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$).

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил}-5-аллил-6-метилурацила (3f). Выход 86%. Масло. Найдено (%): С, 62.11; Н, 10.28; Вг, 18.05; N, 6.40. $\text{C}_{46}\text{H}_{90}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 62.01; Н, 10.18; Вг, 17.93; N, 6.29. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.90 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26–1.39 (м, 40 Н, 4 CH_3 + 14 CH_2); 1.70–1.83 (м, 16 Н, 8 CH_2); 2.31 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.20–3.22 (м, 2 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 3.25–3.34 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 3.47–3.57 (м, 12 Н, 6 NCH_2); 3.93–3.98 (м, 4 Н, $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 4.98–5.02 (м, 2 Н, $\text{CH}_2=$); 5.76–5.81 (м, 1 Н, $\text{CH}=\text{}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 809.7 $[\text{M} - \text{Br}]^+$; $\text{C}_{46}\text{H}_{90}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$; вычислено: 809.6.

Дибромид 1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил}-6-метил-5-пропаргилурацила (3g). Выход 86%. Масло. Найдено (%): С, 62.05; Н, 10.11; Вг, 17.89; N, 6.33. $\text{C}_{46}\text{H}_{88}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 62.15; Н, 9.98; Вг, 17.98; N, 6.30. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.90 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26–1.38 (м, 40 Н, 4 CH_3 + 14 CH_2); 1.67–1.80 (м, 16 Н, 8 CH_2); 2.00 (м, 1 Н, CH); 2.38 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.26–3.29 (м, 2 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 3.33–3.53 (м, 16 Н, 8 NCH_2); 3.90–3.98 (м, 4 Н, $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 807.8 $[\text{M} - \text{Br}]^+$; $\text{C}_{46}\text{H}_{90}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$; вычислено: 807.6.

Дибромид 7,19-дидецил-1⁴,13⁵-диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (4a) и дибромид 7,19-дидецил-1⁴,13⁵-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (4b). Выход 97%. Гигроскопичное вещество с т.пл. >190 °С (разл.). Найдено (%): С, 61.12; Н, 9.36; Вг, 15.34; N, 7.86. $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 61.35; Н, 9.53; Вг, 15.12; N, 7.95. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.89 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26–1.45 (м, 40 Н, 2 CH_3 + 17 CH_2); 1.68–1.87 (м, 22 Н, 11 CH_2); 1.94 (с, 3 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.25 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.12–3.45 (м, 16 Н, 8 NCH_2); 3.83–3.95 (м, 8 Н, 4 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 5.56 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$); 7.01 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 897.0 $[\text{M} - 2\text{Br}]^+$; $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$; вычислено: 896.8.

Дибромид 7,19-дидецил-1⁴-метил-13⁵-метокси-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (5a) и дибромид 7,19-дидецил-1⁴-метил-13⁵-метокси-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (5b). Выход 90%. Гигроскопичное вещество с т.пл. >55 °С (разл.). Найдено (%): С, 60.55; Н, 9.31; Вг, 15.01; N, 7.78. $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 60.43; Н, 9.39; Вг, 14.89; N, 7.83. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.90 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26 (м, 16 Н, 2 CH_3 + 5 CH_2); 1.37–1.50 (м, 18 Н, 9 CH_2); 1.70–1.83 (м, 22 Н, 11 CH_2); 1.88–1.94 (м, 6 Н, 3 CH_2); 2.31 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.34–3.55 (м, 16 Н, 8 NCH_2); 3.83 (с, 3 Н, OCH_3); 3.87–4.02 (м, 8 Н, 4 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 5.56 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$); 7.04 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 912.9 $[\text{M} - 2\text{Br}]^+$; $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_5$; вычислено: 912.8.

Дибромид 13⁵-аллил-7,19-дидецил-1⁴,13⁴-диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (6a) и дибромид 13⁵-аллил-7,19-дидецил-1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (6b). Выход 60%. Гигроскопичное вещество с т.пл. >78 °С (разл.). Найдено (%): С, 62.27; Н, 9.64; Вг, 14.45; N, 7.73. $\text{C}_{57}\text{H}_{104}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 62.39; Н, 9.55; Вг, 14.56; N, 7.66. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.89 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26 (м, 18 Н, 2 CH_3 , 6 CH_2); 1.37–1.51 (м, 22 Н, 11 CH_2); 1.70–1.80 (м, 22 Н, 11 CH_2); 2.25 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.32 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.20 (м, 2 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 3.26–3.56 (м, 16 Н, 8 NCH_2); 3.88–3.95 (м, 8 Н, 4 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 4.99–5.03 (м, 2 Н, $\text{CH}_2=$); 5.56 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$); 5.76–5.83 (м, 1 Н, $\text{CH}=\text{}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 1015.5 $[\text{M} - \text{Br}]^+$; $\text{C}_{57}\text{H}_{104}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$; вычислено: 1015.7.

Дибромид 7,19-дидецил-1⁴,13⁴-диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-13⁵-пропаргил-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (7a) и дибромид 7,19-дидецил-1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-13⁵-пропаргил-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (7b). Выход 60%. Гигроскопичное вещество с т.пл. >80 °С (разл.). Найдено (%): С, 62.40; Н, 9.48; Вг, 14.46; N, 7.61. $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 62.51; Н, 9.39; Вг, 14.59; N, 7.67. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.89 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26 (м, 18 Н, 2 CH_3 , 6 CH_2); 1.38–1.50 (м, 22 Н, 11 CH_2); 1.65–1.80 (м, 22 Н, 11 CH_2); 1.99 (м, 1 Н, CH); 2.26 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 2.32 (с, 3 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.20–3.52 (м, 18 Н, $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, 8 NCH_2); 3.89–3.99 (м, 8 Н, 4 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 5.56 (с, 1 Н, $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{H}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 1013.3 $[\text{M} - \text{Br}]^+$; $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$; вычислено: 1013.7.

Дибромид 7,19-диаллил-7,19-дидецил-1⁴,13⁴-диметил-1²,1⁶,13²,13⁶-тетраоксо-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (8a) и дибромид 7,19-диаллил-7,19-дидецил-1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафана (8b). Выход 70%. Масло. Найдено (%): С, 62.09; Н, 9.22; Вг, 14.78; N, 7.66. $\text{C}_{56}\text{H}_{100}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 62.21; Н, 9.32; Вг, 14.59; N, 7.77. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.92–0.95 (м, 6 Н, 2 CH_3); 1.26 (м, 12 Н, 6 CH_2); 1.38–1.51 (м, 22 Н, 11 CH_2); 1.63–1.77 (м, 22 Н, 11 CH_2); 2.23 (с, 6 Н, 2 $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.08–3.12 (м, 4 Н, 2 NCH_2); 3.27–3.50 (м, 12 Н, 8 NCH_2); 3.77–3.86 (м, 4 Н, 2 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 3.88–3.95 (м, 4 Н, 2 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$); 5.11–5.19 (м, 4 Н, 2 $\text{CH}_2=$); 5.56 (с, 2 Н, 2 $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{H}$); 5.80–5.86 (м, 2 Н, 2 $\text{CH}=\text{}$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 920.6 $[\text{M} - 2\text{Br}]^+$; $\text{C}_{56}\text{H}_{100}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_4$; вычислено: 920.8.

Тетрабромид 1,6-бис(1,3-бис{5-[*n*-децил(диэтил)аммоний]пентил}-6-метилурацил-5-ил)гекса-2,4-диамина (9). Выход 70%. Масло. Найдено (%): С, 62.12; Н, 10.00; Вг, 18.12; N, 6.36. $\text{C}_{92}\text{H}_{174}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 62.22; Н, 9.87; Вг, 18.00; N, 6.31. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.86–0.90 (м, 12 Н, 4 CH_3); 1.26 (м, 48 Н, 8 CH_3 , 12 CH_2); 1.38 (м, 42 Н, 21 CH_2); 1.70–1.90 (м, 22 Н, 11 CH_2); 2.44 (с, 6 Н, 2 $\text{C}(6)_{\text{ур}}\text{CH}_3$); 3.28–3.55 (м, 36 Н, 2 $\text{C}(5)_{\text{ур}}\text{CH}_2$, 16 NCH_2); 3.92–3.96 (м, 8 Н, 4 $\text{N}_{\text{ур}}\text{CH}_2$). Масс-спектр MALDI-TOF, m/z , найдено: 1696.1 $[\text{M} - \text{Br}]^+$; $\text{C}_{92}\text{H}_{174}\text{Br}_4\text{N}_8\text{O}_4$; вычислено: 1695.1.

Тетрабромид 1,6-бис(7,19-дидецил-1⁴,13⁶-диметил-1²,1⁶,13²,13⁴-тетраоксо-7,19-диэтил-7,19-диазония-1(1,3),13(1,3)-дипиримидинациклотетракозафан-13⁵-ил)гекса-2,4-диамина (10). Выход 75%. Гигроскопичное вещество с т.пл. >84 °С (разл.). Найдено (%): С, 40.36; Н, 6.14; Вг, 9.57; N, 5.03. $\text{C}_{114}\text{H}_{202}\text{Br}_4\text{N}_{12}\text{O}_8$. Вычислено (%): С, 40.22; Н, 5.98; Вг, 9.39; N, 4.94. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.79–0.84 (м, 12 Н,

4 CH₃); 1.22 (м, 56 H, 8 CH₃ + 16 CH₂); 1.38 (м, 48 H, 24 CH₂); 1.60–1.85 (м, 28 H, 14 CH₂); 2.24 (с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 2.32 (с, 6 H, 2 C(6)_{ур}CH₃); 3.00–3.35 (м, 36 H, 2 C(5)_{ур}CH₂ + 16 NCH₂); 3.80–3.95 (м, 8 H, 4 N_{ур}CH₂); 5.54 (с, 2 H, C(6)_{ур}H). Масс-спектр MALDI-TOF, *m/z*, найдено: 3242.8 [M – Br]⁺; C₁₁₄H₂₀₂Br₄N₁₂O₈₄; вычислено: 3244.0.

Бактериостатическую активность водных растворов соединений определяли методом двукратных серийных разведений²⁶ в жидкой питательной среде по отношению к штаммам *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Escherichia coli* F-50, *Staphylococcus aureus* 209-Р, *Bacillus cereus* 8035 и *Enterococcus faecalis* АТСС 8043. Бактериальная нагрузка составляла 3.0 · 10⁵ микробных тел · мл⁻¹. Учет результатов проводили через каждые 24 ч в течение 5 суток при температуре 37 °С. Эксперимент повторяли 2 раза. Фунгистатическую активность водных растворов соединений по отношению к грибам *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum* 1773, *Aspergillus niger* ВКМФ-1119 и *Candida Albicans* 885-653 определяли методом серийных разведений²⁷ на жидкой среде Сабуро. Время экспозиции в термостате при 26 °С с соответствующим соединением составляло 14 суток. За действующую дозу принимали МИК веществ, задерживающую рост соответствующего тест-микроба. Регистрировали наличие роста бактерий или гриба либо отсутствие его за счет бактериостатического или фунгистатического действия соединения. Бактерицидную и фунгицидную активности определяли описанным ранее методом²⁸.

Гемолитическое действие водных растворов соединений оценивали методом, основанным на сравнении оптической плотности раствора исследуемого вещества с кровью с оптической плотностью крови при 100%-ном гемолизе. В качестве объектов исследований использовали 10%-ную взвесь эритроцитов человека (I«+»): эритроцитарную массу с гепарином три раза отмывали физиологическим раствором (0.9%-ный NaCl) при центрифугировании в течение 10 мин при 800 об · мин⁻¹ и ресуспендировали в физиологическом растворе до концентрации 10%. Концентрации исследуемых веществ готовили в физиологическом растворе и 4.5 мл разведения добавляли к 0.5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов. Пробы инкубировали 1 ч при 37 °С, а затем центрифугировали 10 мин при 2000 об · мин⁻¹. Высвобождение гемоглобина контролировали путем измерения оптической плотности надосадочной жидкости при λ = 540 нм. Параллельно готовили контрольные пробы: гемолиз (пустой) — 0.5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов суспендировали в 4.5 мл физиологического раствора; 100%-ный гемолиз — 0.5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов суспендировали в 4.5 мл дистиллированной воды.

Дегидрогеназную активность *S. aureus* 209-Р и *C. albicans* 885-653 определяли в анаэробных условиях по времени обесцвечивания метиленовой сини методом Тунберга^{28–30}.

Липазную активность *S. aureus* 209-Р и *C. albicans* 885-653 исследовали методом, основанным на титрометрическом определении свободных жирных кислот, образовавшихся в результате гидролиза липидов^{28,31,32}.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00014).

Список литературы

1. K. Kuroda, W. F. DeGrado, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4128.
2. K. Kuroda, G. A. Caputo, W. F. DeGrado, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 1123.
3. M. Firat Ilker, K. Nusslein, G. N. Tew, E. B. Coughlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 15870.

4. G. J. Gabriel, J. G. Pool, A. Som, J. M. Dabkowski, *Langmuir*, 2008, **24**, 12489.
5. A. Som, A. O. Tezgel, G. J. Gabriel, G. N. Tew, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 6147.
6. F. Baudrion, A. Perichaud, S. Coen, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1998, **70**, 2657.
7. L. Yang, V. D. Gordon, A. Mishra, A. Som, K. R. Purdy, M. A. Davis, G. N. Tew, G. C. L. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12141.
8. M. A. Gelman, B. Weisblum, D. M. Lynn, S. H. Gellman, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 557.
9. V. E. Semenov, A. D. Voloshina, E. M. Toroptzova, N. V. Kulik, V. V. Zobov, R. Kh. Giniyatullin, A. S. Mikhailov, A. E. Nikolaev, V. D. Akamsin, V. S. Reznik, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 1093.
10. В. Э. Семенов, А. Д. Волошина, Н. В. Кулик, С. Ю. Уралева, Р. Х. Гиниятуллин, А. С. Михайлов, В. Д. Акамын, Ю. Я. Ефремов, В. С. Резник, *Хим.-фарм. журн.*, 2009, **43**, 21 [V. E. Semenov, A. D. Voloshina, N. V. Kulik, S. Yu. Urалева, R. Kh. Giniyatullin, A. S. Mikhailov, V. D. Akamsin, Yu. Ya. Efremov, V. S. Reznik, *Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.)*, 2009, **43**, 448].
11. L. Ya. Zakharova, V. E. Semenov, V. V. Syakaev, M. A. Voronin, D. R. Gabdrakhmanov, F. G. Valeeva, A. S. Mikhailov, A. D. Voloshina, V. S. Reznik, Sh. K. Latypov, A. I. Konovalov, *Mater. Sci. Eng. C*, 2014, **38**, 143.
12. В. Э. Семенов, А. Е. Николаев, А. В. Козлов, Ю. Я. Ефремов, Ш. К. Латыпов, В. С. Резник, *Журн. орган. химии*, 2008, **44**, 890 [V. E. Semenov, A. E. Nikolaev, A. V. Kozlov, Yu. Ya. Efremov, Sh. K. Latypov, V. S. Reznik, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2008, **44**, 882].
13. Р. Х. Гиниятуллин, А. С. Михайлов, В. Э. Семенов, В. Д. Акамын, В. С. Резник, А. В. Чернова, Г. М. Дорожкина, А. А. Нафикова, Ш. К. Латыпов, Ю. Я. Ефремов, Д. Р. Шарафутдинова, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2003, 1511 [R. Kh. Giniyatullin, A. S. Mikhailov, V. E. Semenov, V. D. Akamsin, V. S. Reznik, A. V. Chernova, G. M. Doroshkina, A. A. Nafikova, Sh. K. Latypov, Yu. Ya. Efremov, D. R. Sharafutdinova, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2003, **52**, 1595].
14. G. Eglinton, *J. Chem. Soc.*, 1959, 889.
15. W. Gump, *Disinfectants and Antiseptics*, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed., Eds M. Grayson, D. Eckroth, Wiley, New York, 1979, 7, 793.
16. H. Schott, *J. Phys. Chem.*, 1966, **70**, 2966.
17. L. Ya. Zakharova, V. E. Semenov, M. A. Voronin, F. G. Valeeva, A. R. Ibragimova, R. Kh. Giniyatullin, A. V. Chernova, S. V. Kharlamov, L. A. Kudryavtseva, S. K. Latypov, V. S. Reznik, A. I. Konovalov, *J. Phys. Chem. B*, 2007, **111**, 14152.
18. L. Ya. Zakharova, V. E. Semenov, M. A. Voronin, F. G. Valeeva, L. A. Kudryavtseva, R. Kh. Giniyatullin, V. S. Reznik, A. I. Konovalov, *Mendelev Commun.*, 2008, **18**, 158.
19. М. А. Воронин, Ф. Г. Валеева, Л. Я. Захарова, Р. Х. Гиниятуллин, В. Э. Семенов, В. С. Резник, *Коллоид. журн.*, 2010, **72**, 314 [M. A. Voronin, F. G. Valeeva, L. Y. Zakharova, R. K. Giniyatullin, V. E. Semenov, V. S. Reznik, *Colloid. J. (Engl. Transl.)*, 2010, **72**, 323].
20. L. Zakharova, M. Voronin, V. Semenov, D. Gabdrakhmanov, V. Syakaev, Y. Gogolev, R. Giniyatullin, S. Lukashenko, V. Reznik, S. Latypov, A. Konovalov, Y. Zuev, *ChemPhysChem*, 2012, **3**, 788.
21. Д. Р. Габдрахманов, Д. А. Самаркина, Ф. Г. Валеева, Л. Ф. Сайфина, В. Э. Семенов, В. С. Резник, Л. Я. Захарова, А. И. Коновалов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2015, 573 [D. R. Gabdrakhmanov, D. A. Samarkina, F. G. Valeeva, L. F.

- Saifina, V. E. Semenov, V. S. Reznik, L. Y. Zakharova, A. I. Konovalov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2015, **64**, No. 3].
22. T. V. Johnson, A. J. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, 1914, **36**, 364.
23. А. Е. Николаев, В. Э. Семенов, В. С. Резник, *Журн. орган. химии*, 2011, **42**, 316 [A. E. Nikolaev, V. E. Semenov, V. S. Reznik, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2011, **47**, 312].
24. R. C. Reynolds, T. W. Trask, W. D. Sedwick, *J. Org. Chem.*, 1991, **26**, 2391.
25. В. Э. Семенов, А. Е. Николаев, Л. Ф. Галиуллина, О. А. Лодочникова, И. А. Литвинов, А. П. Тимошева, В. Е. Катаев, Д. Р. Шарафутдинова, Ю. Я. Ефремов, А. В. Чернова, Ш. К. Латыпов, В. С. Резник, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2006, 539 [V. E. Semenov, A. E. Nikolaev, L. F. Galiullina, O. A. Lodochnikova, I. A. Litvinov, A. P. Timosheva, V. E. Kataev, D. R. Sharafutdinova, Y. Y. Efremov, A. V. Chernova, S. K. Latypov, V. S. Reznik, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2006, **55**, 559].
26. *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility. Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 6th ed., Approved Standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, USA, 2000.
27. *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-forming Filamentous Fungi*, Proposed Standard, M38-P, NCCLS, Wayne, USA, 1998.
28. V. E. Semenov, A. S. Mikhailov, A. D. Voloshina, N. V. Kulik, A. D. Nikitashina, V. V. Zobov, S. V. Kharlamov, S. K. Latypov, V. S. Reznik, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4715.
29. R. Kumar, A. K. Banerjee, *Cell. Mol. Life Sci.*, 1979, **35**, 160.
30. N. Rajvaidya, D. K. Markandey, *Microbiology*, S. B. Nangia APH Publ. Corp., New Delhi, 2006.
31. G. A. Macedo, Y. K. Park, *Rev. Microbiol.*, 1997, **28**, 90.
32. M. A. Kashmiri, A. Adnan, B. W. Butt, *Afr. J. Biotechnol.*, 2006, **5**, 878.

Поступила в редакцию 5 мая 2015;
после доработки — 27 августа 2015