

Результаты и обсуждение. Результаты изучения мутагенного действия исследуемых соединений приведены в табл. 1 и 2. Многие из этих соединений обладают в той или иной мере мутагенной активностью, степень которой зависит как от структуры вещества, так и от объекта, на котором изучались соединения.

Как видно из данных, большая часть исследуемых соединений оказывает сильное мутагенное действие на кишечную палочку и значительно более слабое на актиномицеты. Производные бензолсульфонилтиомочевин в целом оказались заметно активнее соответствующих бензолсульфонилмочевин.

Среди изученных соединений наиболее интересными оказались N-(2-метил-4-бутоксibenzenсульфонил)-N'-бутилтиомочевина (XIX) и N-(2-метил-4-изобутоксibenzenсульфонил)-N'-бутилтиомочевина (XX). Они индуцируют мутации по треониновому локусу кишечной палочки соответственно в 1143 и 3500 раз больше контроля (спонтанные мутации) и оказались заметно активнее известного мутагена этиленимина, изученного в идентичных условиях. В отношении лизинового локуса актиномицетов лишь несколько соединений оказались умеренно активными, в том числе и соединение XIX, которое индуцирует ревертанты в 219 раз больше контроля.

Если рассматривать полученные результаты с точки зрения обусловленности мутагенного действия исследуемых соединений их строением, можно заметить, что в группе производных бензолсульфонилмочевин в отношении треонинового локуса кишечной палочки мутагенная активность возрастает по мере удлинения алкоксирадикала, замещенного в бензольном кольце, достигая максимального значения у C₇ (XI).

На активность соединений заметное влияние оказывает наличие алкильной группы в бензольном кольце. Отсутствие метильной группы во втором (XII) или в четвертом положении (XIII) приводит к падению мутагенного эффекта исходного соединения (I).

В группе производных бензолсульфонилтиомочевин соединения с изо-строением на тот же объект (табл. 2) оказывают заметно более сильное мутагенное действие, чем соединения с нормальным строением алкоксирадикала. Среди бензолсульфонилмочевин (табл. 1) это правило отмечается лишь у соединения IX. Отсутствие заместителей в четвертом и во втором положениях бензольного кольца (XXV и XXVI) приводит к заметному снижению мутагенного эффекта исходного соединения (XV). Уменьшение алкильного радикала у атома азота тиомочевин (XXVII и XXVIII) также снижает этот показатель (XV и XIX).

На основании изложенного и данных предыдущих исследований [2, 3] можно заключить, что генетическая активность соединений зависит как от класса соединений, так и от незначительных структурных изменений в одном и том же гомологическом ряду. Причем генетическая активность при переходе от одного члена гомологического ряда к другому в каждом классе соединений имеет свою закономерность (свои различия).

Таблица 1

Мутагенное и летальное действие производных бензолсульфонилмочевны

Соединение	Значение радикала			Доза		E. coli P- 678 thr ⁻			Доза		Act. rimosus 222 lys ⁻		
	R	R ₁	R ₂	молярность	время, ч	выживаемость, %	частота встречаемости ревертантов на 10 ⁶ выживших клеток		молярность	время, ч	выживаемость, %	частота встречаемости ревертантов на 10 ⁵ выживших спор	
							число	% к контролю				число	% к контролю
I	CH ₃	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1		1±0,08	150±21,5	2500	0,2	24	67±5,5	15±1,1	370
II	CH ₃ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	3	22±1,19	19,8±1,7	330	0,2	24	20±1,6	15,2±0,8	380
III	C ₂ H ₅ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	4	53±3,7	8,4±0,72	140	0,2	24	16±1,2	18±1,2	450
IV	C ₃ H ₇ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	4	14±1,1	29,4±3,1	490	0,2	24	54±4,1	16±1,6	400
V	изо-C ₃ H ₇ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	2	21±1,6	21±2,2	350	0,2	24	33±2,3	12±0,7	300
VI	C ₄ H ₉ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	2	0,5±0,03	450±48,4	7500	0,2	24	0,5±0,04	200±16,5	5000
VII	изо-C ₄ H ₉ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	1 ²	1±0,06	270±30,5	4500	0,2	24	66±4,2	9±0,65	220
VIII	C ₅ H ₁₁ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	1	0,9±0,0,7	475,8±38,5	7930	0,2	24	42±3,9	6±0,4	150
IX	изо-C ₅ H ₁₁ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	1	0,06±0,01	1536±128,5	25600	0,2	24	60±5,1	10±0,8	250
X	C ₆ H ₁₃ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	1 ^{1,2}	0,05±0,01	1500±133,5	25000	0,2	24	40±3,2	20±1,4	500
XI	C ₇ H ₁₅ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	1 ^{1,2}	0,13±0,012	2574±210	42900	0,2	24	1±0,11	400±32,5	10000
XII	CH ₃	C ₄ H ₉	H	0,05	2	35±4,1	24±1,8	400	0,2	24	37±2,6	16±1,2	400
XIII	H	C ₄ H ₉	CH ₃	0,1	4	7±0,5	21±1,8	350	0,2	24	40±4,1	8±0,7	200
Этиленимин				0,1	1 2	0,1±0,01	2472±175,5	41200	0,1	2/3	0,2±0,01	1216±108,5	30400
Контроль						100	6±0,5	100	—	—	100	4±0,36	100

Таблица 2

Мутагенное и летальное действие производных бензолсульфонилтномочевны

Соединение	значение радикала			Доза		E. coli P-678 thr ⁻			Доза		Act. rimosus 222 lys ⁻		
	R	R ₁	R ₂	молярность	время, ч	выживаемость, %	частота встречаемости ревертантов на 10 ⁶ выживших клеток		молярность	время, ч	выживаемость, %	частота встречаемости ревертантов на 10 ⁹ выживших спор	
							число	% к контролю				число	% к контролю
XIV	CH ₃	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	15	0,3±0,02	1500±141	25000	0,2	24	3±0,4	120±16	3000
XV	CH ₃ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	20	0,1±0,01	5250±327	87500	0,2	24	6±0,5	72±6,5	1800
XVI	C ₂ H ₅ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	40	0,08±0,01	2812±300	46870	0,2	24	5±0,82	48±4,2	1200
XVII	C ₃ O ₇ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	10	1±0,08	525±46,5	8750	0,2	24	6±0,65	48±4,8	1200
XVIII	нзо-C ₃ H ₇ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	80	0,02±0,006	11250±675	187500	0,2	24	18±1,4	28±1,9	700
XIX	C ₄ H ₉ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	80	0,05±0,01	6858±475	114300	0,2	24	0,8±0,02	876±7,9	21900
XX	нзо-C ₄ H ₉ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	60	0,04±0,006	21000±1625	350000	0,2	24	6±0,45	80±6,5	2000
XXI	C ₅ H ₁₁ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	10	0,25±0,02	1200±89,5	20000	0,2	24	0,2±0,01	400±32,5	10000
XXII	нзо-C ₅ H ₁₁ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	20	0,08±0,01	5357±411	89280	0,2	24	1±0,1	114±10,5	2860
XXIII	C ₆ H ₁₃ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	15	0,04±0,006	4284±398	71400	0,2	24	7±0,6	22,4±1,6	560
XXIV	C ₇ H ₁₅ O	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	160	1,3±0,1	1110±112	18500	0,2	24	2±0,25	85,6±7,7	2140
XXV	H	C ₄ H ₉	CH ₃	0,05	90	0,1±0,01	1710±184	28500	0,2	24	40±3,75	8±0,65	200
XXVI	CH ₃ O	C ₄ H ₉	H	0,1	30	0,4±0,03	858±76,5	14300	0,2	24	14±0,9	14±0,9	350
XXVII	CH ₃ O	C ₃ H ₇	CH ₃	0,05	40	0,15±0,012	3426±288	57100	0,2	24	20±1,7	8,4±0,7	210
XXVIII	C ₄ H ₉ O	CH ₃	CH ₃	0,05	10	0,1 ±0,01	3600±410	60000	0,2	24	0,4±0,03	500±49	12500

Два соединения—XIX и XX, оказавшие наиболее сильное мутагенное действие на ауксотрофные штаммы кишечной палочки и актиномицеты, были изучены на штамме *Salm. typhimurium* TA-1950. Изученные обычным способом, при невысокой выживаемости клеток, они оказывают заметное мутагенное действие, индуцируют обратные мутации по гистидиновому локусу сальмонелл максимум в 160 и 204 раза больше контроля соответственно.

В условиях метаболического превращения метаболиты этих двух соединений оказывают более слабое токсическое действие и проявляют невысокую мутагенную активность. При высоком проценте выживаемости клеток сальмонелл (38,5 и 46,0) они индуцировали мутации соответственно в 2,3 и 2,6 раза больше контроля.

Соединения XIX и XX индуцировали различные морфологические мутации у колонии актиномицетов. Соединение XIX вызывает мутации по всем исследуемым признакам и превосходит контроль более чем в 2,5 раза, а XX—индуцирует морфологические мутации только по трем признакам, превосходя контроль в 1,57 раза (табл. 3).

Таблица 3

Индуцирование морфологических мутаций

Соединение	Доза		Число просмотренных колоний	Спектр изменений морфологических признаков колоний <i>Act. rimosus</i> 222 по:					% к числу просмотренных колоний	превышение над контролем
	молярность	время, ч		форме	размеру	цвету	отсутствию пигмента	сумма		
XIX	0,2	24	1716	419	299	31	12	761	44,3	2,53
XX	0,2	24	1471	171	220	8	0	407	27,6	1,57
Контроль			1218	126	73	14	1	214	17,5	1

Таким образом, исследуемые соединения обладают в разной степени мутагенной активностью, более выраженной в отношении троеклонового локуса кишечной палочки; производные бензосульфонила мочевины по генетическому действию заметно превосходят бензолсульфонилмочевины; соединения XIX и XX оказывают очень сильное мутагенное действие и в качестве химических мутагенов могут найти применение в селекционной работе.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 24.XII 1979 г.

**N-(2-ՄԵԹԻԼ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆՉԵՆՍՈՒԼՖՈՆԻԼ)-N'-ԱԼԿԻԼՄԻԶԱՆՅՈՒԹԵՐԻ
ԵՎ ԹԻՌՄԻԶԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ՄՈՒՏԱԳԵՆ ԱՎՏՎՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ**

Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Գ. Ա. ԴԱՐԲԻՆԿՅԱՆ, Վ. Ա. ՇԿՈՒԼՅՈՎ

Ուսումնասիրվել է 28 նոր բենզենսուլֆոնիլմիզանյութերի և թիրմիզանյութերի գենետիկական ազդեցությունը կենսաքիմիական մուտանտների՝ *E. coli*—678 thr⁻, *Act. rimosus* 222 lys⁻ և *Salm. typhimurium* TA—1950 his⁻ վրա:

Նշված միացությունները ցուցաբերել են տարբեր աստիճանի մուտագեն ազդեցություն, որն ավելի ուժեղ է արտահայտվում *E. coli*-ի թրեոնինի լուկոսի հանդեպ: Բենզենսուլֆոնիլթիրմիզանյութերի ածանցյալների խումբը մուտագեն ակտիվությամբ զերազանցում է համապատասխան միզանյութ պարունակող ածանցյալների խմբին: Առավելապես ակտիվ գտնվեցին N-(2-մեթիլ-4-բութօքսիբենզենզենսուլֆոնիլ)-N'-բութիլթիրմիզանյութը և N-(2-մեթիլ-4-իզոբութօքսիբենզենզենսուլֆոնիլ)-N'-բութիլթիրմիզանյութը, որոնք մեծ հաճախականությամբ ինդուկցում են հետադարձ մուտացիաներ և իրենց ակտիվությամբ զերազանցում էթիլենիմիդին:

ESTIMATION OF MUTAGENIC EFFECT OF
N-(2-METHYL-4-ALKOXYBENZENESULPHONYL) N'-ALKYLUREAS

G. M. PARONIKIAN, G. A. DARBINIAN, V. A. SHKULYOV

The benzenesulphonylthioureas have been found to be more efficient than the corresponding benzenesulphonylurea derivatives. The investigated compounds displayed different degree of mutagenic activity, which was more strongly manifested upon threonine locus of *E. coli* P-678 than upon lysine locus of *Act. rimosus* 222.

The relationship between the structure of the studied compounds and their mutagenic activity is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Дарбинян Г. А., Тумасян Э. А. Генетика, 13, 9, 1621, 1977.
2. Пароникян Г. М., Акопян Л. Г. Генетика, 9, 4, 78, 1973.
3. Пароникян Г. М., Калдрикян М. А., Дарбинян Г. А., Тумасян Э. А. Биолог. ж. Армении, 29, 12, 16, 1976.
4. Фонштейн Л. М., Алибев С. К., Захнов А. М., Шапиро А. А. Генетика, 12, 5, 119, 1976.
5. Шкулев В. А., Кочаров С. А., Степанян Н. О., Бунатян Ж. М., Минджоян О. Л. Арм. хим. ж., 31, 8, 621, 1978.
6. Шкулев В. А., Абовян Л. С., Степанян Н. О., Сапонджян Л. Г., Минджоян О. Л. Арм. хим. ж., 31, 8, 621, 1978.
7. Franke H. Fuchs J. Dtsch. med. Wsch., 80, 1949, 1955.
8. Gandhi T. P., Jindal M. N. Arzneimittel-Forsch, 7, 968, 1971.