

УДК 547.7:547.792:547.655:632.952

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-126-133

**IN-SILICO И IN-VITRO ОЦЕНКА ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ
АМИНОМЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,2,4-ТРИАЗОЛА, 2-НАФТОЛА И ИНДОЛА**

© Н.С. Ахмадиев, Н.Ф. Галимзянова, Э.М. Галимова, Л.С. Максимов, В.Р. Хайруллина

Взаимодействием реагента *N,N,N',N'*-тетраметилдиаминометана с 1,2,4-триазолом и 2-нафтолом получены соединения, содержащие моноаминометилированный фрагмент. Последующее взаимодействие продуктов аминометилирования с метилиодидом привело к образованию кватернизированных солей. С использованием метода молекулярного докинга сделаны обоснованные предположения о комплементарности полученных соединений с активным центром ланостерол-14 α -деметилазы CYP51 из *Saccharomyces cerevisiae*. Первичный скрининг моноаминометилированных производных на фунгицидную активность в отношении фитопатогенных грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani* показал, что соединения, содержащие заместитель в виде кватернизированной формы азота, обладают большей фунгицидной активностью.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, 2-нафтол, 1*H*-индол, фунгицидная активность, молекулярный докинг.

Введение. В органическом синтезе сохраняется высокая потребность в создании селективных методов к получению малых молекул, содержащих гетероциклический фрагмент. В основе таких подходов широкое распространение получили принципы комбинаторной химии. Данная стратегия позволяет разработать «библиотеку» малых молекул с использованием методологии *one-pot* синтеза и оценить биологические свойства полученных соединений посредством высокопроизводительного скрининга [1]. В то же время существенными недостатками данной парадигмы являются своего рода поиск «идеальной молекулы», что влечет за собой значительные финансовые вложения в оборудование, синтез и утилизацию «ненужных» соединений, обработку большого объема экспериментальных данных и проведение тщательного скрининга.

В последнее десятилетие широкое распространение получила стратегия синтеза, ориен-

тированная на разнообразие, позволяющая минимизировать недостатки предыдущего подхода и в конечном итоге получить наборы структурно интересных малых молекул [2]. Используя эту методологию, выполняется поиск, в ходе которого хемотипы в библиотеках выбираются на основе скелетных и стереохимических различий, что приводит к большему разнообразию и более широкому охвату химического пространства. С другой стороны, соединения должны быть лекарственно-подобными, и любые неподходящие химические структуры отбрасываются на ранних этапах планирования, сокращая тем самым ложные попадания.

Одним из инструментов диверсификации соединений (структурной модификации) на первом уровне может быть введение *N,N*-диметиламинометилового фрагмента в протонные SH-, OH- и NH-кислоты [3]. Следует отметить, что данная функциональная группа в молекулах, способствует повышению

АХМАДИЕВ Наиль Салаватович – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: nail-ahmadiev@mail.ru

ГАЛИМЗЯНОВА Наиля Фауатовна – к.б.н., Уфимский Институт биологии УФИЦ РАН,
e-mail: galnailya@yandex.ru

ГАЛИМОВА Эльмира Минуровна, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: elmirabik_92@mail.ru

МАКСИМОВ Леонид Сергеевич, Уфимский университет науки и технологий,
e-mail: leomaxcer@ya.ru

ХАЙРУЛЛИНА Вероника Радиевна – д.х.н., Уфимский университет науки и технологий,
e-mail: veronika1979@yandex.ru

связывания с рецептором в виде стабилизированного солевого мостика между положительно заряженной аминогруппой и отрицательно заряженным С-концевым остатком фермента [4]. Среди природных малых молекул, имеющих в своей структуре аминометилированный фрагмент, следует отметить алкалоид грамин, представляющий интерес как исходный строительный блок, обладающий собственной биологической активностью [5].

Одним из удобных реагентов для формирования *N,N*-диметиламинометиленового фрагмента, является использование системы « $\text{CH}_2\text{O}-\text{HN}(\text{CH}_3)_2$ » или *N,N,N',N'*-тетраметилдиаминметана. Преимущество последнего заключается в возможности его использования в безводных средах и выделение легко удаляемого газообразного диметиламина в качестве побочного продукта в реакциях конденсации.

Ранее нами было проведено исследование токсичности моноаминометилированных производных 1,2,4-триазола и нафталин-2-ола на тест-объекте *Chlorella vulgaris*. Установлено, что в концентрации 5 мг(мл)/100 мл производное триазола подавляло рост хлореллы, а производное нафтола с диметиламиногруппой оказывало острое токсическое действие, демонстрируя сверхвысокую токсичность [6].

В продолжение исследований по дизайну соединений, потенциально обладающих фунгицидной активностью, подобрана серия соединений, содержащих *N,N*-диметиламинометиленовый фрагмент и проведена их последующая функционализация с получением квартинизированных аддуктов. Для оценки эффективности фунгицидного действия соединений **1–6** был проведен первичный скрининг этих соединений по отношению к штаммам грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani* с целью установления зависимости «структура-активность».

Экспериментальная часть. Чистота соединений **1–3** подтверждена спектрами ЯМР ^1H , зарегистрированными на спектрометре Bruker Avance III HD 500 (500 МГц). Температура плавления соединений **2–6** измерена на малогабаритном нагревательном столике Боззиуса с наблюдательным устройством РНМК 05 (VEB MLW Analytik). 1,2,4-Триазол (98% чистота, Sigma Aldrich, T46108), 3-(диметиламинометил)индол (грамин) **5** (97.5% чистота, Sigma Aldrich, G10806), иодистый метил (99.5% чис-

тота, Sigma Aldrich, 289566), 2-нафтол (Реахим, ГОСТ 5835-79) и ДМСО – диметилсульфоксид (Реахим, ТУ 6-09-3818-89) были использованы в работе без дополнительной очистки. Растворители (этанол и хлористый метилен) очищали методом перегонки. Соединения **1** и **3** получены ранее описанными методами [7, 8].

Предполагаемый механизм связывания соединений **1–6** с СYP51 был определен методом молекулярного докинга этих лигандов в активный центр ланостерол-14 α -деметилазы *Saccharomyces cerevisiae*. Расчеты проводились с использованием программ AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.6. Кристаллическая структура цитохрома P450 14 α -стеролдеметилазы (СYP51) (с разрешением 2,05 Å) была загружена с сервера банка PDB (код макромолекулы PDB ID 4WMZ). Структура референтного препарата флуконазола была размещена в тот же активный центр. Преобразование структур лигандов **1–6** в формат файла PDBQT проведено с помощью программы AutoDockTools.

Далее производные 1,2,4-триазола, 2-нафтола и индола были позиционированы в кубическом пространстве в активном пуле фермента, центр которого определялся координатами $x = 27.63$, $y = 10.76$, $z = 19.19$. Центр этого пространства определяли по положению иона железа(III) в геме, которое принимает непосредственное участие во взаимодействии кетоназола с СYP51.

Размер сетки (x , y , z) был установлен на $50 \times 50 \times 50$ точек с шагом сетки 0.375 Å для AutoDock и $20 \times 20 \times 20$ точек с шагом сетки 1 Å для AutoDock Vina. В AutoDock поиск потенциально активных биоконформаций осуществлялся с использованием Ламарковского генетического алгоритма. При поиске потенциально биоактивных конформаций с использованием оценочной функции программы AutoDock 4.2 угол внутреннего вращения вокруг всех одинарных связей в лигандах составлял 30°, перемещение каждой из моделируемых молекул лигандов как целого в кубическом пространстве относительно их исходных конформаций проводили также с углом 30°. Решения докинга кластеризовали на основе значения среднеквадратического отклонения (RMSD) текущего положения лиганда от предыдущих (RMSD = 2 Å).

В AutoDock Vina расчеты проводились с параметрами по умолчанию на основе алгоритма локального поиска Бройдена–Флетчера–

Гольдфарба–Шанно. В докинге молекулы лигандов были подвижными, в то время как молекулы белков были жесткими. Аффинность лигандов с активным центром белка оценивали на основании численных значений энергии связывания E_{bind} [9].

Константу ингибирования рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{inh}} = \exp(E_{\text{bind}}/RT),$$

где $R = 1.98719$ кал/(моль · К) (константа Реньо) и $T = 298.15$ К = 25°C.

Эффективность ингибирования рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭИ} = E_{\text{bind}}/N_{\text{nonH}},$$

где N_{nonH} – число неводородных атомов.

Значение RMSD, оцененное по результатам сравнения координации флуконазола, рассчитанной методом молекулярного докинга, с его нативным положением в активном пуле CYP51, находилось в диапазоне 1.6–1.8 Å, что свидетельствует о применимости оценочных функций программ AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.6 для моделирования ингибиторов этого белка (энергия связывания $\Delta E_{\text{bind}} = 2.5$ ккал/моль).

Оценку фунгицидной активности соединений проводили по стандартному протоколу, описанному ранее [10]. В чашки Петри диаметром 90 мм разливали по 25 мл картофельно-глюкозной среды. После застывания среды каждая чашка была засеяна 100 мкл суспензии соответствующей тест-культуры. В качестве тест-культур использовали микроскопические грибы из коллекции Уфимского института биологии УФИЦ РАН (*Bipolaris sorokiniana* (UIB F-9), *Fusarium oxysporum* (UIB F-15, ВКМ F-137) и *Rhizoctonia solani* (UIB F-38, ВКМ F-895)). Соединения испытаны в концентрации 0.5%, растворитель – ДМСО. В качестве положительного контроля использовали 0.2% раствор флуконазола в стерильной воде.

***N,N*-Диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метанамин (1).** Выход 81%, прозрачное масло. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.25 (с, 6H, CH₃), 5.36 (с, 2H, CH₂), 7.05 и 8.51 (с, 1H, CH), физико-химические характеристики соответствуют литературным данным [7].

***N,N,N*-Триметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метанаминий иодид (2).** Выход 76%, порошок белого цвета, $T_{\text{пл.}} = 202\text{--}204^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.14 (с, 9H, CH₃), 5.836 (с, 2H, CH₂), 7.31 и 8.91 (с, 2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 51.26 (CH₃), 72.03 (CH₂), 148.58 (CH), 153.88 (CH).

1-[(Диметиламино)метил]нафталин-2-ол (3). Выход 91%, порошок розового цвета, $T_{\text{пл.}} = 72\text{--}74^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл.}} = 74\text{--}76^\circ\text{C}$, лит. [8]). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.04 (с, 6H, CH₃), 3.73 (с, 2H, CH₂), 7.21–7.49 (м, 6H, CH_{Ar}), 8.57 (с, 1H, OH), физико-химические характеристики соответствуют литературным данным.

1-(2-Гидроксиафталин-1-ил)-*N,N,N*-триметилметанаминий иодид (4). Выход 46%, порошок белого цвета, $T_{\text{пл.}} = 136\text{--}138^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл.}} = 135\text{--}137^\circ\text{C}$, лит. [11]). Аддукт **4** получен по методике [12].

1-(1*H*-Индол-3-ил)-*N,N,N*-триметилметанаминий иодид (6). Выход 71%, порошок белого цвета, $T_{\text{пл.}} = 180\text{--}182^\circ\text{C}$ ($T_{\text{пл.}} = 178.2\text{--}179.4^\circ\text{C}$, лит. [13]).

Результаты и их обсуждение. Известно, что многие фунгицидные препараты содержат соединения, в структуре которых встречаются триазольные фрагменты, а 2-нафтол используется в качестве компонента в смеси с нитропроизводными толуола. Грамин, является индольным алкалоидом, играющий защитную роль в растениях [5]. В связи с этим, предметом данной статьи является поиск новых молекул с выраженной противогрибковой активностью, содержащих 1,2,4-триазольные, нафтольные и индольные ядра.

Получение целевых соединений **1** и **3** проводили реакцией аминотетраметилирования 1,2,4-триазола или 2-нафтола с *N,N,N',N'*-тетраметилдиаминметаном в присутствии каталитического количества K_2CO_3 в среде этанола [6]. Известно, что водорастворимый *N*-координированный 3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октан с метилиодидом в концентрации 0.09% проявил высокий фунгистатический эффект по отношению к тест-культурам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus niger* [14]. С целью повышения биологической активности моноаминотетраметилированных производных триазола **1**, 2-нафтола **3** и 1*H*-индола **5** проведена функционализация этих соединений с метилиодидом в хлористом метиле при комнатной температуре. Выход аддуктов **2** и **6** составил 76 и 71% соответственно. В случае получения 1-(2-гидроксиафталин-1-ил)-*N,N,N*-триметилметанаминий иодида **4** наблюдалось осмоление реакционной массы. Промывание полученной смолы охлажденным метанолом позволило выделить соединение **4** в виде порошка с выходом 46%. На рис. 1 представлены структуры исследуемых соединений.

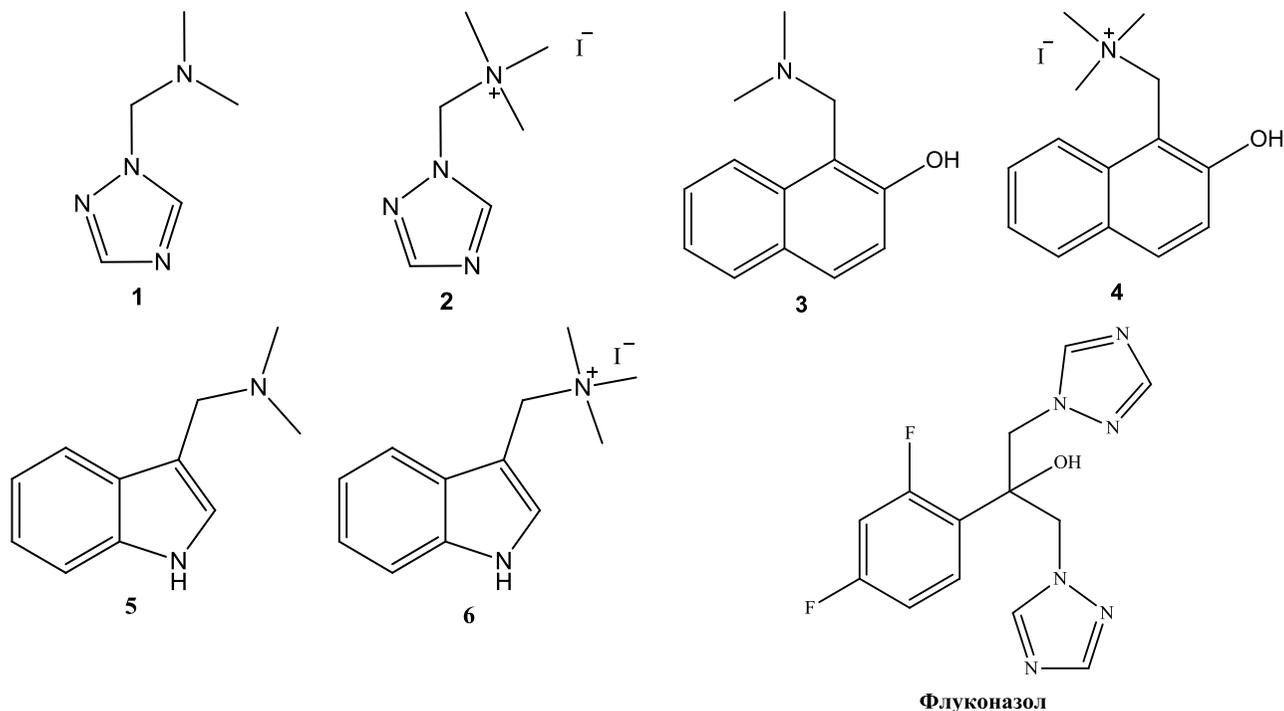


Рис. 1. Структуры соединений 1–6 и препарата сравнения флуконазола

Известно, что основной мишенью, ответственной за активность грибов, на которую действует флуконазол в организме эукариот, включая микобактерии, грибы, растения, животные и люди, является ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51). Это изофермент цитохрома P450(51), который представляет собой семейство филогенетически хорошо сохранившихся монооксигеназ. CYP51 катализирует окислительное удаление 14 α -метильной группы (C-32) ланостерола с образованием ненасыщенных промежуточных продуктов во время биосинтеза эргостерола в мембране гриба. Таким образом, ингибирование CYP51 предотвращает превращение ланостеро-

ла в эргостерол, который играет важную роль в метаболической активности грибов [15].

Стерическая комплементарность соединений 1–6 с активным центром ланостерол-14 α -деметилазы *Saccharomyces cerevisiae* была изучена методом молекулярного докинга с использованием AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.6. На основании результатов расчетов была оценена аффинность этих лигандов с активным центром модельного белка, выраженная в виде энергии связи E_{bind} (ккал/моль), эффективности ингибирования (ЭИ) и константы ингибирования K_{inh} (мкМ). Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Энергии связывания, эффективность и константы ингибирования для соединений 1–6 по данным молекулярного докинга

Соединение	Autodock 4.2.6			Autodock Vina 1.2.6		
	E_{bind} , ккал/моль	ЭИ	K_{inh} , мкМ	E_{bind} , ккал/моль	ЭИ	K_{inh} , мкМ
1	-2.66	-0.30	11195.01	-4.2	-0.47	830.83
2	-2.96	-0.30	6745.12	-4.4	-0.44	592.64
3	-6.37	-0.42	21.49	-6.7	-0.445	12.19
4	-6.67	-0.42	12.87	-7	-0.44	7.34
5	-5.24	-0.40	145.14	-6.9	-0.53	8.69
6	-5.42	-0.39	106.09	-7.2	-0.51	5.24
Флуконазол	-5.25	-0.24	141.85	-7.4	-0.34	3.74

Как видно из данных, представленных в табл. 1, энергии связывания, рассчитанные с использованием программ AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.6 для соединений **1–6**, отличаются друг от друга в пределах допустимой погрешности. При этом программа AutoDock Vina 1.2.6 позволяет получить более оптимистичные прогнозы относительно их противогрибковой активности. Однако в целом численные значения энергии связывания и константы ингибирования, рассчитанные для аминотетрациклиновых производных **1–6** при их позиционировании в активном центре CYP51 не позволяют делать однозначные выводы о их противогрибковой активности в отношении грибов

Bipolaris sorokiniana, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*. В частности, одно из наиболее эффективных в экспериментальных условиях соединений **2** демонстрировало по результатам расчетов в двух программах низкое сродство с активным центром CYP51. Довольно высоким сродством с активным центром CYP51 по результатам расчетов в тех же двух программах отличалось соединение **4**. Определение факторов стабилизации аддуктов с метилиодидом **2**, **4** и **6**, в активном центре цитохрома с PDB кодом 4wmz, представляющего собой модель белка CYP51, проводили с использованием BIOVIA Discovery Studio 2024 Visualizer. Данные представлены в табл. 2 и на рис. 2.

Таблица 2

Факторы стабилизации соединений **2**, **4** и **6** в активном центре модельного белка с PDB кодом 4wmz по результатам анализа взаимодействий

Код лиганда	Контакты				
	Водородные связи	Электростатические	Гидрофобные взаимодействия		
			Pi-Sigma	Pi-Pi Stacked	Pi-Alkyl
2 Ldv107	A:GLY314:O A:THR318:OG1 A:GLY310:O A:VAL311:O	HEM601	–	–	–
4 Ldv109	A:TYR140:OH	HEM601 A:TYR126	A:TYR126	HEM601	HEM601
6 Ldv111	A:TYR140:OH A:GLY314:O	HEM601	HEM601	HEM601	HEM601 A:ILE139 A:VAL311

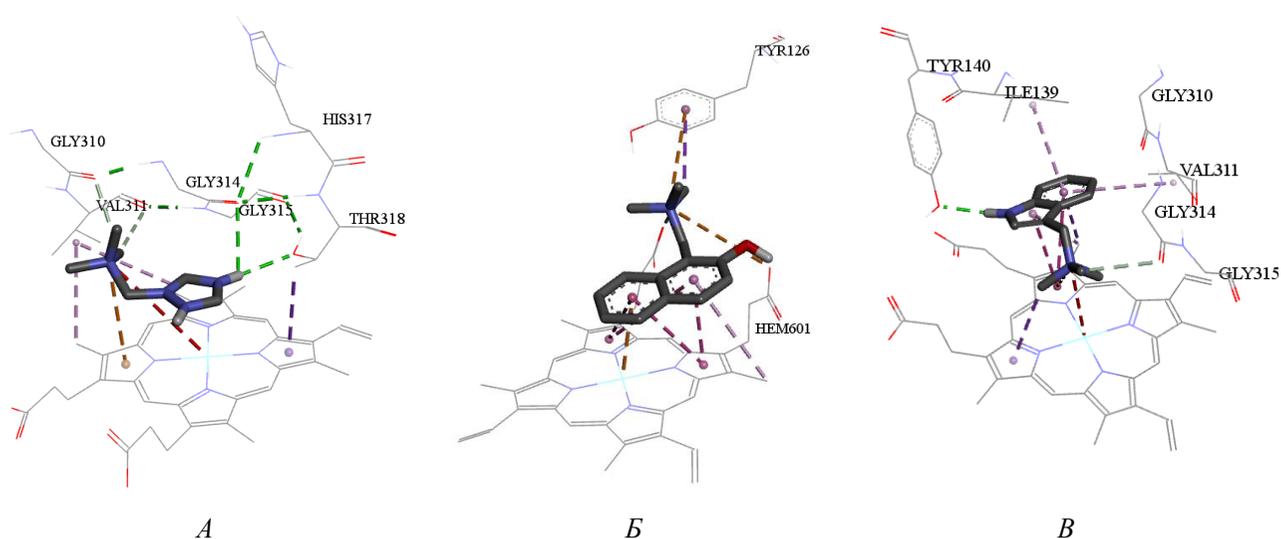


Рис. 2. Позиционирование соединений **2** (А), **4** (Б) и **6** (В) в активном центре модельного белка с PDB кодом 4wmz (модель молекулы ланостерол-14 α -деметилазы *S. cerevisiae*) по данным программы AutoDock 4.2.6

Фунгицидная активность соединений 1–6 и препарата флуконазол в отношении микроскопических грибов

Соединение	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
1	Нет зоны действия	Нет зоны действия	Нет зоны действия
2	Нет зоны действия	Нет зоны действия	27.3±1.1*
3	Нет зоны действия	Нет зоны действия	Нет зоны действия
4	Нет зоны действия	13.1±2.52*	15.1±9.31*
5	Нет зоны действия	Нет зоны действия	Нет зоны действия
6	28.12±2.37*	Нет зоны действия	29.5±12.7*
Флуконазол-Вертекс	Нет зоны действия	Нет зоны действия	17.8±6.13*
Контроль	Спорообразование	Спорообразование	Образование хламидоспор

Примечание. * – диаметр зоны отсутствия роста, мм.

В продолжение исследований проведен первичный скрининг аминотилированных производных 1,2,4-триазола, 2-нафтола и индола 1–6 на фунгицидную активность методом *in vitro* в отношении грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani*. Выбор данных тест-культур обусловлен тем, что они являются вредоносными фитопатогенами, вызывающими заболевания сельскохозяйственных культур, декоративных и лесных видов растений, и, несомненно, представляют угрозу продовольственной безопасности.

В качестве растворителя для тестирований был выбран ДМСО, который не оказывал фунгицидного действия на тестируемые культуры. Первичный скрининг полученных соединений 1–5 показал, что вещества в концентрации 0.5%, в том числе и препарат сравнения флуконазол в испытанной концентрации, не оказывали негативного воздействия на *Bipolaris sorokiniana* (табл. 3). Соединение 6 проявило преимущественно фунгистатическую активность против этого гриба.

Аминотилированные производные 1–3, 5, 6 и препарат флуконазол не оказывали отрицательного влияния на развитие *F. oxysporum*. Аддукт с метилиодидом 4 обладал слабым фунгистатическим действием по отношению к *Rhizoctonia solani*. В то же время соединения 2 и 6 оказали более сильное влияние на рост данного гриба, приводя не только к морфологическим изменениям мицелия, но и к угнетению формирования хламидоспор, причем по сравнению с действием флуконазола и соединения 4 их эффект распространялся на большую площадь. Остальные испытанные соединения 1, 3 и 5 не оказывали отрицательного влияния на развитие *R. solani*. Таким образом, наиболее пер-

спективными соединениями, способными подавлять или существенно замедлять развитие фитопатогенных грибов по данным экспериментов *in vitro*, являются *N*-координированные аддукты 4 и 6.

Заключение. По результатам докин-расчетов с использованием программ AutoDock 4.2.6 и AutoDock Vina 1.2.6 наибольшим средством к активному центру СYP51 обладает соединение 4. В то же время при экспериментальном определении противогрибковой активности аддукт 4 проявил фунгистатическое действие в отношении штаммов *F. oxysporum* и *R. solani*. Удовлетворительное согласование экспериментальных и расчетных данных по тестированию получено только для соединения 6, которое продемонстрировало *in vitro* фунгистатическую активность в отношении штаммов *B. sorokiniana* и *R. solani*, также сопоставимую с активностью препарата сравнения флуконазол. В целом метод молекулярного докинга позволяет корректно оценить только факторы стабилизации соединений 2, 4 и 6 с активным центром СYP51, показавших в экспериментальных условиях различную степень противогрибковой активности. Полученные *N*-координированные аддукты продемонстрировали повышенную фунгицидную активность по сравнению с соединениями с диметиламиногруппой. Корреляция между расчетными и экспериментальными данными исследования фунгицидной активности, показала, что аминотилированные производные 1,2,4-триазола, 2-нафтола и индола, как строительные блоки первого уровня диверсификации, могут быть использованы для дальнейших трансформаций под действием различных нуклеофильных реагентов.

Эта работа посвящена профессору Ибрагимову Асхату Габдрахмановичу, нашему наставнику, скоропостижно скончавшемуся в 2021 г. Под руководством А.Г. Ибрагимова в лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН был инициирован цикл работ по каталитическому аминометилированию *N,S*-нуклеофилов с использованием реагента *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина. Данная тематика, как наследие и источник вдохновения, продолжает находить отражение в исследованиях его учеников и коллег, а также мирового научного сообщества. Следует отметить, что его “химические идеи” нашли практическое воплощение в программе: «Создание селекционно-семеноводческих и селекционно-племенных центров в области сельского хозяйства для создания и внедрения в агропромышленный комплекс современных технологий на основе собственных разработок научных и образовательных организаций» грант № 2021-0291-ФП5-0001. Все авторы выражают признательность и воздают дань памяти профессору Асхату Габдрахмановичу!

Междисциплинарное исследование проводилось в соответствии с планом научных исследований Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (FMRS-2025-0037).

Литература

- Ma X., Zhang W. Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules // *iScience*. 2022. V. 25. No 9. P. 105005.
- Burke M.D., Schreiber S.L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004. V. 43. P. 46–58.
- Ахметова В.Р., Хайруллина Р.Р. Катализ органических реакций в разработках уфимского химика А.Г. Ибрагимова // *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2022. № 4. С. 113–120 [Akhmetova V.R., Khairullina R.R. Kataliz organicheskikh reaktsii v razrabotkakh ufimskogo khimika A.G. Ibragimova // *Izvestiia Ufimskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2022, no. 4, pp. 113–120].
- Spasov D.S., Atanasova M., Doytchinova I. A role of salt bridges in mediating drug potency: A lesson from the *N*-myristoyltransferase inhibitors // *Front. Mol. Biosci.* 2023. V. 9. P. 1066029.
- Zhang J., Jia Q., Li N., Gu L., Dan W., Dai J. Recent developments of Gramine: chemistry and biological activity // *Molecules*. 2023. V. 28. No 15. P. 5695.
- Лубянов А.А., Яхин О.И., Ахмадиев Н.С., Зайнуллин Р.А., Валишина А.И., Заманова Р.Ф. Оценка токсичности аминометилированных производных 1,2,4-триазола и 2-нафтола с использованием тест-объекта *Chlorella vulgaris* // *Башкирский химический журнал*. 2024. Т. 31. № 4. С. 43–49 [Lubyanov A.A., Yakhin O.I., Akhmadiev N.S., Zainullin R.A., Valishina A.I., Zamanova R.F. Assessment of the toxicity of aminomethylated derivatives of 1,2,4-triazole and 2-naphthol using the *Chlorella vulgaris* test object // *Bashkirskii khimicheskii zhurnal*, 2024, vol. 31, no 4, pp. 43–49].
- Способ получения *N*-(диметиламинометилена)-1,2,4-триазола: пат. 2157369. Рос. Федерация. № 99121051/04, заявл. 05.10.1999; опубл. 10.10.00. 5 с. [Sposob polucheniya *N*-(dimetilaminometilen)-1,2,4-triazola [Method of preparing *N*-(dimethylaminomethylene)-1,2,4-triazole]: pat. 2157369. Ros. Federatsiia. № 99121051/04, zaiavl. 05.10.1999; opubl. 10.10.00. 5 s.]
- Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Akhmadiev N.S., Abdullin M.F., Ibragimov A.G. Synthesis of novel *N*- and *S*-derivatives of 2-naphthol – promising ligands for the binuclear copper complexes // *Polyhedron*. 2020. V. 187. P. 114678.
- Akhmadiev N.S., Mescheryakova E.S., Khairullina V.R., Akhmetova V.R., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. Synthesis, crystal structure and docking studies as potential anti-inflammatory agents of novel antipyrine sulfanyl derivatives // *J. Mol. Struct.* 2021. V. 1228. P. 129734–129747.
- Ахмадиев Н.С., Галимзянова Н.Ф., Ахметова В.Р. Синтез новых бис(арилсульфанилдикетон) – перспективных строительных блоков с фунгицидной активностью // *Журн. прикл. химии*. 2023. Т. 96. № 5. С. 594–601 [Akhmadiev N.S., Galimzyanova N.F., Akhmetova V.R. Synthesis of novel bis(arylsulfanyl diketones) as promising building blocks with fungicidal activity // *Russ. J. Appl. Chem.*, 2023, vil. 96, no. 5, pp. 528–536].
- Blade-Font A., de Mas Rocabayera T. Synthesis of dihydrobenzofurans from phenolic Mannich bases and their quaternized derivatives // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1982. P. 841–848.
- Vojacek S., Beese K., Alhalabi Z., Swyter S., Bodtke A., Schulzke C., Jung M., Sippl W., Link A. Three-component aminoalkylations yielding dihydronaphthoxazine-based sirtuin inhibitors: scaffold modification and exploration of space for polar side-chains // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2017. V. 350. No 7. P. e1700097.
- Netz N., Opatz T. A modular formal total synthesis of (±)-cycloclavine // *J. Org. Chem.* 2016. V. 81. No 4. P. 1723–1730.
- Ахметова В.Р., Мурзакова Н.Н., Хабибуллина Г.Р., Галимзянова Н.Ф. Синтез *N*- и *N,N'*-координированных производных 3,7-дитиа-1,5-дизабацикло[3.3.0]октанов и их фунгицидная активность // *Журн. прикл. химии*. 2011. Т. 84. № 2. С. 229–233 [Akhmetova V.R., Murzakova N.N., Khabibullina G.R., Galimzyanova N.F. Synthesis of *N*- and *N,N'*-coordinated derivatives of 3,7-dithia-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octanes and their fungicidal activity // *Russ. J. Appl. Chem.*, 2011, vol. 84, pp. 225–229].
- Rosam K., Monk B.C., Lackner M. Sterol 14 α -demethylase ligand-binding pocket-mediated acquired and intrinsic azole resistance in fungal pathogens // *J. Fungi*. 2021. V. 7. No 1. P. 1–22.



**IN-SILICO AND IN-VITRO EVALUATION OF FUNGICIDAL ACTIVITY
OF AMINOMETHYLATED DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE,
2-NAPHTHOL AND INDOLE**

© N.S. Akhmadiev¹, N.F. Galimzyanova², E.M. Galimova¹, L.S. Maksimov³, V.R. Khairullina³

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

² Ufa Institute of Biology – Subdivision of the Ufa Federal Research Center
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

³ Ufa University of Science and Technology,
32, ulitsa Zaki Validi, 450076, Ufa, Russian Federation

The interaction of the reagent *N,N,N',N'*-tetramethyldiaminomethane with 1,2,4-triazole and 2-naphthol yielded compounds containing a monoaminomethylated fragment. Subsequent interaction of the aminomethylation products with methyl iodide led to the formation of quaternized salts. Using the molecular docking method, reasonable assumptions were made about the complementarity of the obtained series of compounds with the active center of lanosterol-14 α -demethylase CYP51 from *Saccharomyces cerevisiae*. Primary screening of monoaminomethylated derivatives for fungicidal activity against the phytopathogenic fungi *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* and *Rhizoctonia solani* showed that compounds containing a substituent in the form of a quaternized form of nitrogen have greater fungicidal activity.

Keywords: 1,2,4-triazole, 2-naphthol, 1*H*-indole, fungicidal activity, molecular docking.