



AZƏRBAYCAN ELM FONDU

**Azərbaycan Elm Fondunun
“Gənc Alim və Tədqiqatçıların 7-ci
qrant müsabiqəsi”nin (AEF-GAT-7-2023-2(44))
qalibi olmuş layihənin yerinə yetirilməsi üzrə aralıq
(rüblük olaraq 3-cü mərhələ)**

ELMİ-TEXNİKİ HESABAT

Layihənin adı: **Yeni keçid metal əsaslı xərçəng əleyhinə agentlərin in siliko və in vitro tədqiqatları**

Layihə rəhbərinin soyadı, adı və atasının adı: **Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu**

Layihənin nömrəsi: **AEF-GAT-7-2023-2(44)-10/08/4-M-08**

Müqavilənin imzalanma tarixi: **15 noyabr 2023-cü il**

Qrant layihəsinin yerinə yetirilmə müddəti: **12 ay**

Layihənin icra müddəti (başlama və bitmə tarixi): **01 dekabr 2023-cü il - 01 dekabr 2024-cü il**

Layihənin III mərhələ üzrə (rüb) məbləği:

Hesabatda aşağıdakı məsələlər işıqlandırılmalıdır:

1	<p>Layihənin həyata keçirilməsi üzrə cari rübdə yerinə yetirilmiş elmi işlər</p> <p>Son zamanlar xərçəngdən əziyyət çəkən insanların sayı kəskin şəkildə artıb və bununla da bəşəriyyətin yeni terapevtik yanaşmalar axtarmaqdan başqa alternativ yolu qalmayıb. Xərçəng qlobal miqyasda ən böyük ölüm səbəbi kimi qəbul edilsə də, eyni zamanda o, əksər mikrob infeksiyalarının yayılmasına qapı açmaqla ölüm ehtimallarını daha da artırır.</p> <p>Statistikaya görə, təkcə 2020-ci ildə dünyada xərçəng xəstəliyindən ölüm nisbəti təxminən 10 milyon nəfərə çatıb. 2021-ci ilin rəsmi rəqəmlərinə əsasən, 1.9 milyon yeni xərçəng xəstəsi qeydə alınıb ki, bu da əvvəlki illə müqayisədə 1 milyon nəfər çoxdur. Xərçəng növlərinin variasiyası və şiş hüceyrələrinin yerləşdiyi yerlər səbəbindən xərçəngin müalicəsi yanaşmasında böyük çətinliklər yaranır. Kimyaterapiya kursu keçdikdən sonra 5 il və ya daha çox yaşayan insanların sayının 80%-ə çatmasına baxmayaraq bu, insan orqanizmində ciddi izlər qoyur, xüsusən də genetik zədəyə səbəb olur. Bunun nəticəsində də xərçəngin müalicəsi üçün təcili innovativ üsula ehtiyac vardır. Bütün bunları nəzərə alaraq layihə azometin kompleksləri və ansamblları əsasında yeni xərçəng əleyhinə agentlərin sintezinə həsr olunub.</p> <p>Layihənin bu mərhələsi bioloji aktiv Şiff əsaslarının və onların supramolekulyar ansambllarının sintezinə həsr olunub.</p> <p>Şiff əsaslarının sintezi karbonil birləşmələrinin aminlərlə kondensasiya reaksiyası ilə həyata keçirilmişdir. Bu məqsədlə 5-nitrosalisialdehid (A11), 3-hidroksibenzaldehyd (A12) və 4-bromoasetofenon (A13) karbonilli birləşmələr kimi və amin qrupu daşıyan β-laktam (M1) isə ikinci</p>
----------	--

komponent kimi kondensasiya reaksiyasında istifadə edilmişdir. Aldehidlər metanolda həll edilmiş və ardınca amin törəməsi əlavə olunmuşdur. Reaksiya otaq temperaturunda müəyyən müddətdə qarışdırılmış. Növbəti addımda reaksiya məhlulundan həlledici buxarlandırılmışdır və əmələ gələn çöküntü qurudulmuşdur. Nəticə etibarlı ilə 3 yeni Şiff əsasının (E1-E3) sintezi həyata keçirilmişdir:

1. A11 və M1 əsasında E1
2. A12 və M1 əsasında E2
3. A13 və M1 əsasında E3

Reaksiyanın gedişatına və alınan azometinlərin təmizliyinə nəzarət Merck silika gel plitələrində NTX üsulu ilə UB işığı altında aparılmışdır. Sintez edilən birləşmələrin təmizlənməsi MPLC üsulu ilə aparılmışdır.

Alınan Şiff əsaslarının strukturlarının tədqiqi üçün ¹H və ¹³C NMR və kütlə spektrometriya üsullarından, həmçinin elemental analizindən istifadə olunmuşdur.

İlk öncə 5-nitrosalisialdehidi sintez edilmişdir. Bunun üçün salisil aldehidini nitrolaşdırmaqla 2 aldehid alındı: 5-nitro salisil və 3-nitro salisil aldehidi. Daha sonra hər iki aldehidin Na duzlarının fərqli cür kristallizasiyasını nəzərə alaraq, onların Na duzları alındı və bir neçə dəfə kristallaşdırmaqla 5-nitro salisil aldehidini 3-nitro salisil aldehidindən ayırmaq mümkün oldu. Sintez aşağıdakı şəraitdə yerinə yetirilmişdir:

85,7 ml salisil aldehidinin üzərinə 476,6 ml sirkə turşusu əlavə edildi. Daha sonra temperatur 5°C-yə qədər aşağı salındı və 1 saat müddətində 99,25 ml nitrat turşusu əlavə edildi (damcı qıfla). Bu müddət ərzində, reaksiya məhlulu 10-15°C arasında saxlanılmalıdır, reaksiyanın ekzotermikliyinə nəzərə alaraq buz hamamından istifadə edilir. 1 saat sonra buz hamamından çıxarılır və nəticə olaraq reaksiyanın temperaturu öz-özünə asta-asta artmağa başlayır. Temperatur 40°C- yə çatdıqda reaksiya məhlulu 2 kq buzun üzərinə tökülür. Əmələ gələn çöküntü buz əridikdən sonra filtrasiya olunur və qurudulur.

Çöküntü 5-nitro salisil və 3-nitro salisil aldehidinin qarışığıdır. Bu iki çöküntünü bir-birindən ayırmaq üçün NaOH məhlulu hazırlanır. Bunun üçün 40 q NaOH 1200 ml H₂O-da həll olunur və daha sonra üzərinə reaksiya zamanı əmələ gələn çöküntü əlavə edilir və qızdırılaraq həll olunur. Həll olunandan sonra həmin bu məhlul 15-20 saat otaq temperaturunda saxlanılır. Nəticə olaraq 20 saatdan sonra qabın dibində kristallar əmələ gəlir. Həmin kristallar filtrasiya olunur. Kristallar narıncı rəngdə olur və onlar qurumağa qoyulur.

Filtrasiya olunan çöküntü əsasən 5-nitro salisil aldehidin Na duzundan ibarətdir. Amma onda az miqdarda 3-nitrosalisil aldehidin Na duzuda var. Quruduqdan sonra, çöküntü çox az miqdar suda qızdırmaqla həll olunur. Həll olunandan sonra təzədən otaq temperaturunda saxlanılır və məhlul otaq temperaturunda soyudulanadək kristallar çökür.

Çökən kristallar yenidən filtrasiya olunur və quruduqdan sonra yenidən qızdırılmaqla suda həll olunur və üzərinə xlorid turşusu əlavə edilir. PH=2 qədər çətdirilir. Əmələ gələn açıq sarı çöküntü əsasən 5-nitro salisil aldehidindən ibarətdir. Həmin çöküntü yenidən filtrasiya olunur və qurumağa qoyulur. Növbəti gün isə 10%-li sirkə məhlulunda kristallizasiya olunur. Kristallizasiya zamanı təmiz 5-nitro salisil aldehidi alınır. 5-nitro salisil aldehidin çıxımı 33% təşkil edir, ə.t. 125-126°C. Sintez edilmiş aldehidin quruluşu ¹H və ¹³C NMR spektroskopiyasının köməyi ilə təsdiq edilmişdir.

5-nitro salisil aldehidi birləşməsinin ¹H NMR spektri: (CDCl₃, δ, m.h.), 7.12-7.15 d (1H, Ar, J=9 Hz), 8.40-8.44 d (1H, Ar, J=12 Hz), 8.59 s (1H, Ar), 10.02 s (1H, COH), 11.62 s (1H, OH).

5-nitro salisil aldehidi birləşməsinin ¹³C NMR spektri: (CDCl₃, δ, m.h.), 114.43 (CH, Ar), 114.81 (C, Ar), 125.2 (CH, Ar), 127.11 (CH, Ar), 136.1 (C, Ar), 161.55 (C, Ar), 190.98 (COH).

Daha sonra sintez olunan 5-nitro salisil aldehidin β-laktam həlgəsi daşıyan aminlə kondensləşmə reaksiyası aparılmışdır. β-laktam həlgəsi daşıyan amin kimi (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsi

götürülmüşdür. 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehyd əsasında Şiff əsasının sintezi aşağıdakı üsulla aparılmışdır:

10 ml yumrudibli kolbaya 15 ml qurudulmuş metanol əlavə olunur. Daha sonra üzərinə 0.286 mmol (0.1 gr) (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsi əlavə olunur və qızdırılaraq 20 dəqiqə ərzində həll olunur. β-laktam həlgəsi daşıyan amin tam həll olunduqdan sonra üzərinə öncədən 10 ml metanolda həll olunmuş 0.286 mmol (0.047 gr) 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehydin məhlulu əlavə olunur. Aldehyd məhlulu kolbaya əlavə olunanda çöküntü əmələ gəlsə tam həll olunana gədər qızdırılmalıdır. Daha sonra reaksiya məhlulu 30 saat otaq temperaturunda qarışdırılır. Reaksiya müddəti bitdikdən sonra məhlul rotor buxarlandırıcıda çöküntü əmələ gələnə gədər qovulur. Əmələ gələn çöküntü filtrasiya olunur və qurudulur. Quruduqdan sonra ilk öncə soyuq dietil efiri ilə (30 ml) , daha sonra isə soyuq metanol ilə (25 ml) yuyulur və yenə də otaq temperaturunda qurudulur. Quruduqdan sonra açıq sarımtıl rəngdə (2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-2-hidroksi-5-nitrobenzylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid çöküntüsü əmələ gəlir. Çıxım 58%, ə.t. = 219-220°C.

(2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-2-hidroksi-5-nitrobenzylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsinin ¹H NMR spektri: (DMSO-d₆, δ, m.h.):

OH 13,31	spirt	1 -1C*C*C(N(=O)(=O))*C*C*1
OH 12,39	karboksil qrupu	1 -C
NH 8,32	ikili amid	1 -C
CH 4,54	metin	1 alpha -N-C=O 1 alpha -C(=O)O 1 beta -SR 2 beta -C
CH 7,05	benzilidenimin	1 -C 1 -O benzola birləşmiş 1 -N(=O)=O benzola birləşmiş
CH 8,05	benzilidenimin	1 -C 1 -O benzola birləşmiş 1 -N(=O)=O benzola birləşmiş
CH 8,44	benzilidenimin	1 -C 1 -O benzola birləşmiş 1 -N(=O)=O benzola birləşmiş
CH 7,44	benzol	1 -CC=R
CH 7,44	benzol	1 -CC=R
CH 7,30	benzol	1 -CC=R
CH 7,30	benzol	1 -CC=R
CH 7,32	benzol	1 -CC=R
CH 8,54	benzilidenimin	1 -C
CH 5,36	metin	1 alpha -1:C*C*C*C*C*1 1 alpha -N=C-1:C*C*C*C*C*1 1 alpha -C(=O)N

CH3 1,55	metil 1 beta -S-C 1 beta -C-R 1 beta -C
CH3 1,55	metil 1 beta -S-C 1 beta -C-R 1 beta -C
H 4,86	propiolaktam 1 alpha -SR metin qrupundan 1 beta -N-C=O metin qrupundan 1 -C
H 5,19	propiolaktam 1 alpha -N-C=O metin qrupundan 1 beta -SR metin qrupundan 1 -C

Daha sonra sintez olunan 3-hidroksibenzaldehydin β -laktam həlgəsi daşıyan aminlə kondensləşmə reaksiyası aparılmışdır. β -laktam həlgəsi daşıyan amin kimi (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsi götürülmüşdür. 3-hidroksibenzaldehyd əsasında Şiff əsasının sintezi aşağıdakı üsulla aparılmışdır:

10 ml yumrudibli kolbaya 15 ml qurudulmuş metanol əlavə olunur. Daha sonra üzərinə 0.286 mmol (0.1 gr) (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsi əlavə olunur və qızdırılaraq 20 dəqiqə ərzində həll olunur. β -laktam həlgəsi daşıyan amin tam həll olunduqdan sonra üzərinə öncədən 10 ml metanolda həll olunmuş 0.286 mmol (0.047 gr) 3-hidroksibenzaldehyd məhlulu əlavə olunur. Aldehyd məhlulu kolbaya əlavə olunanda çöküntü əmələ gəlsə tam həll olunana gədər qızdırılmalıdır. Daha sonra reaksiya məhlulu 30 saat otaq temperaturunda qarışdırılır. Reaksiya müddəti bitdikdən sonra məhlul rotor buxarlandırıcıda çöküntü əmələ gələnə gədər qovulur. Əmələ gələn çöküntü filtrasiya olunur və qurudulur. Quruduqdan sonra ilk öncə soyuq dietil efiri ilə (30 ml) , daha sonra isə soyuq metanol ilə (25 ml) yuyulur və yenə də otaq temperaturunda qurudulur. Quruduqdan sonra açıq sarımtıl rəngdə (2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-3-hydroxybenzylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid çöküntüsü əmələ gəlir. Çıxım 58%, ə.t. = 219-220°C.

(2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-3-hydroxybenzylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsinin ¹H NMR spektri: (DMSO-d₆, δ , m.h.):

OH 9,45	spirt 1 -C*R
OH 12,39	karboksil turşusu 1 -C
NH 8,32	ikili amid 1 -C 1 -C ikili amiddəki C
CH 4,54	metin 1 alpha -N-C=O 1 alpha -C(=O)O 1 beta -SR 2 beta -C
CH 7,25	benzylidenimin 1 -C 1 -O benzoldan
CH 7,32	benzilidenimin 1 -C 1 -O benzoldan
CH 7,44	1-benzol 1 -CC=R
CH 6,92	benzilidenimin 1 -C

	1 -O benzoldan
CH 7,44	1-benzol 1 -CC=R
CH 7,14	benzilidenimin 1 -C 1 -O benzoldan
CH 7,30	1-benzol 1 -CC=R
CH 7,30	1-benzol 1 -CC=R
CH 7,32	1-benzol 1 -CC=R
CH 8,54	benzilidenimin 1 -C
CH 5,36	metin 1 alpha -1:C*C*C*C*C*1 1 alpha -N=C-1:C*C*C*C*C*1 1 alpha -C(=O)N
CH3 1,55	metil 1 beta -S-C 1 beta -C-R 1 beta -C
CH3 1,55	metil 1 beta -S-C 1 beta -C-R 1 beta -C
H 4,86	propiolaktam 1 alpha -SR metindən 1 beta -N-C=O metindən 1 -C
H 5,19	propiolaktam 1 alpha -N-C=O metindən 1 beta -SR metindən 1 -C

Daha sonra 4-bromoasetofenonun β -laktam həlgəsi daşıyan aminlə kondensləşmə reaksiyası aparılmışdır. β -laktam həlgəsi daşıyan amin kimi (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsi götürülmüşdür. 4-bromoasetofenon əsasında Şiff əsasının sintezi aşağıdakı üsulla aparılmışdır:

10 ml yumrudibli kolbaya 15 ml qurudulmuş metanol əlavə olunur. Daha sonra üzərinə 0.286 mmol (0.1 gr) (2S,5R,6R)-6-((R)-2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid birləşməsi əlavə olunur və qızdırılaraq 20 dəqiqə ərzində həll olunur. β -laktam həlgəsi daşıyan amin tam həll olunduqdan sonra üzərinə öncədən 10 ml metanolda həll olunmuş 0.286 mmol (0.047 gr) 4-bromoasetofenon məhlulu əlavə olunur. Karbonilli birləşmə məhlulu kolbaya əlavə olunanda çöküntü əmələ gəlsə tam həll olunana gədər qızdırılmalıdır. Daha sonra reaksiya məhlulu 30 saat otaq temperaturunda qarışdırılır. Reaksiya müddəti bitdikdən sonra məhlul rotor buxarlandırıcıda çöküntü əmələ gələnə gədər qovulur. Əmələ gələn çöküntü filtrasiya olunur və qurudulur. Quruduqdan sonra ilk öncə soyuq dietil efiri ilə (30 ml) , daha sonra isə soyuq metanol ilə (25 ml) yuyulur və yenə də otaq temperaturunda qurudulur. Quruduqdan sonra açıq sarımtıl rəngdə (2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-1-(4-bromophenyl)ethylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid çöküntüsü əmələ gəlir. Çıxım 58%, ə.t. = 251-252°C.

2	Layihənin həyata keçirilməsi üzrə planda nəzərdə tutulmuş işlərin yerinə yetirilmə dərəcəsi (cari rüb üçün, faizlə qiymətləndirməli)
	100%
3	Hesabat dövründə alınmış elmi nəticələr , onların yenilik dərəcəsi

	<p>Hesabat dövründə aşağıdakı yeni birləşmələr sintez olunmuşdur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-1-(4-bromophenyl)ethylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid • (2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-3-hydroxybenzylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid • (2S,5R,6R)-6-((R)-2-(((E)-2-hydroxy-5-nitrobenzylidene)amino)-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid
4	<p>Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı istifadə olunan üsul və yanaşmalar</p> <p>Sintez zamanı kondensləşmə üsulu istifadə olunub.</p> <p>Maddələrin quruluşu NMR, kütlə və element analizi metodları ilə tədqiq olunublar.</p>
5	<p>Layihə üzrə elmi nəşrlər (məqalələr, monoqrafiyalar, icmallar, konfrans materialları, tezislər) (dərç olunmuş, çapa qəbul olunmuş və çapa göndərilmişləri ayrılıqda qeyd etməklə) <i>(surətlərini əlavə etməli!)</i></p>
6	<p>İxtira və patentlər, səmərələşdirici təkliflər</p>
7	<p>Layihə üzrə ezamiyyətlər</p> <p>Ələkbər Hüseynzadə - Sivas Cümhuriyyət Universiteti, Sivas, Türkiyə 19-23 avqust</p>
8	<p>Layihə üzrə elmi ekspedisiyalarda iştirak</p>
9	<p>Layihə üzrə digər tədbirlərdə iştirak</p>
10	<p>Layihə mövzusu üzrə elmi məruzələr (seminarlar, konfranslar, dəyirmi masalar və s. çıxışlar)</p>
11	<p>Layihə üzrə əldə olunmuş cihaz, avadanlıq və qurğular, mal və materiallar</p>
12	<p>Yerli həmkarlarla əlaqələr</p> <p>Azərbaycan Tibb Universiteti: Eldar Qasımov Fuad Rzayev</p> <p>Elm və Təhsil Nazirliyinin Radiasiya Problemləri İnstitutu: Hacı Vahid Axundzadə</p> <p>Elm və Təhsil Nazirliyinin Akademik Yusif Məmmədəliyev adına Neft-Kimya Prosesləri İnstitutu: Vəqif Abbasov Fərqanə Əlizadə Ülviyyə Yolçuyeva</p>
13	<p>Xarici həmkarlarla əlaqələr</p> <p>Türkiyənin Sivas Cümhuriyyət Universiteti: Koray Sayın Mustafa Demiralp Halil Çetintaş Hilmi Ataseven</p> <p>Türkiyənin Yıldız Texnik Universiteti: Sevil Yücel</p> <p>İtaliyanın Pavia Universiteti: Mauro Freccero Valentina Pirotta Filippo Doria</p> <p>İtaliyanın Milan Universiteti: Fiorella Meneghetti Matteo Mori</p>
14	<p>Layihə mövzusu üzrə kadr hazırlığı</p> <p>Layihənin yerinə yetirilməsi zamanı doktorantlar və magistrantlar aktiv cəlb olunmuşdular.</p>

15	Sərgilərdə iştirak
	-
16	Təcrübəartırmada iştirak və təcrübə mübadiləsi
	-
17	Layihə mövzusu ilə bağlı elmi-kütləvi nəşrlər, kütləvi informasiya vasitələrində çıxışlar, yeni yaradılmış internet səhifələri və s.
	-

Layihə rəhbərinin imzası _____ **Hüseyn-zadə Ələkbər Elman oğlu**

Tarix _____

QEYD: bütün hallarda uyğun olan bəndlər doldurulmalıdır.

