

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ**  
**İNHİBİTÖRLERİNİN**  
**SENTEZİ**

**Aslıhan KARAER**

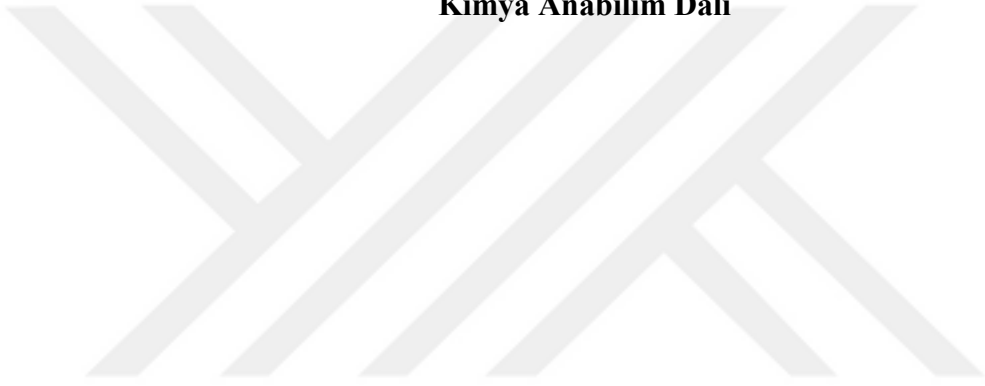
**Ekim, 2018**  
**İZMİR**

# **POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**



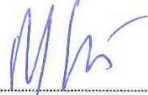
**Ashhan KARAER**

**Ekim, 2018**

**İZMİR**

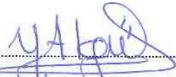
## YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

ASLIHAN KARAER, tarafından PROF. DR. M. YAVUZ ERGÜN yönetiminde hazırlanan “POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici



Doç. Dr. Murdanur AKGÜL

Jüri Üyesi



Jüri Üyesi



Prof. Dr. Kadriye ERTEKİN

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitiminin boyunca bana her konuda yardımcı olan, tecrübeleriyle yol gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN'e destek ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bana destek olan ve tecrübelerini benden esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŐ' e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca deneylerim sırasında bana tüm içtenlikleriyle yardım eden arkadaşlarım Araő. Gör. Volkan AKYILDIZ' a ve Serkan ÖNCÜOĞLU' na teşekkürlerimi sunarım.

Üniversitemiz Fen Fakültesi yönetimine manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her konuda benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen, yüksek lisans eğitiminin boyunca yanımda duran ve beni her konuda destekleyen değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Aslıhan KARAER

# POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ

## ÖZ

Dünyada yaygın olarak görülen günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olan kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla oluşan kötü huylu tümörlerdir. 2015 yılında 8,8 milyon ölümlle sonuçlanmıştır. Şu anda dünya çapında neredeyse her altı ölümden biri kanser nedeniyle olmaktadır.

Potansiyel telomeraz inhibitörleri, telomerik DNA'nın katlanmasıyla oluşan G-dörtlü yapıları stabilize eden, DNA ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi yapan; poliaromatik yapının üçüncü veya dördüncü halka üzerinde protonlanabilir bir aromatik azot veya aromatik yapıya bağlı bir alkil zincir ve sonrasında protonlanabilir bir yapı olarak tasarlanan düzlemsel küçük moleküllerdir.

Bu tez çalışmasında 1-indanon ve  $\alpha$ -tetralon bileşiklerinin Fischer İndol sentezi ile telomeraz inhibitörü olabilecek yeni tetrasiklik yapıdaki indol türevi ve tetrasiklik yapıdaki benzo(a)karbazol türevli anahtar bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları fourier transform infrared (FT-IR) ve proton ( $^1\text{H-NMR}$ ) nükleer magnetik rezonans spektroskopisi teknikleri ile aydınlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Karbazol, indol, telomeraz inhibitörleri

# SYNTHESIS OF POTENTIAL NEW TELOMERASE INHIBITORS

## ABSTRACT

Cancer that is one of the most important recent health problems widely seen in the world, is malignant tumors formed by the abnormal division and proliferation of cells in an organ or tissue. In 2015, it is resulted by 8.8 million deaths. At the present time, almost one of every six deaths is caused by cancer in the world.

Potential telomerase inhibitors are planar small molecules that stabilize G-quadruplex structures formed by the folding of telomeric DNA, make the  $\pi$ - $\pi$  interaction with DNA; are designed as a protonable aromatic nitrogen on the third or fourth ring of the polyaromatic structure or an alkyl chain attached to aromatic structure and after then as a protonable structure.

In this thesis, 1-indanone and  $\alpha$ -tetralone compounds have been synthesized with the new tetracyclic structured indole derivative and the tetracyclic structured benzo(a)carbazole derivatized key compounds that may be a telomerase inhibitor, by Fischer Indole synthesis. The structures of the synthesized compounds were clarified by fourier transform infrared (FT-IR) and proton ( $^1\text{H-NMR}$ ) nuclear magnetic resonance spectroscopy techniques.

**Keywords:** Carbazole, indole, telomerase inhibitors

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ .....	iv
ABSTRACT .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
<b>BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Kanser .....	1
1.1.1 Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar .....	2
1.1.1.1 Cerrahi.....	2
1.1.1.2 Radyoterapi .....	2
1.1.1.3 Kemoterapi.....	3
1.2 Antineoplastik İlaçlar .....	3
1.2.1 Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması .....	4
1.2.1.1 Antimetabolitler .....	4
1.2.1.2 Mikrotubul İnhibitörleri .....	5
1.2.2 Antineoplastiklerin Sınıflandırılması.....	6
1.3 Telomerler ve Telomeraz .....	7
1.3.1 Antikanser İlaç Tasarımına Yönelik Hedefler Olarak G-kuadropoller .....	7
1.3.2 Telomeraz İnhibitörü Olarak Kullanılması Hedeflenen İlaçlar .....	8
1.3.3 Antitümör Tedavisinde Karbazol ve İndol Tabanlı Bileşiklerin Rolü.....	10
1.4 Telomeraz Enzim İnhibitörleri .....	11
1.4.1 N-Metillenmiş Ligandlar .....	12
1.4.2 Protonlanabilir Yan Kollara Sahip Ligandlar .....	13
1.4.3 Alkaloid Bazlı Ligandlar .....	14
1.4.4 Etidyum Türevli Ligandlar .....	15
1.4.5 Metallorganik Kompleks Ligandlar.....	16
1.4.6 Nötral Ligandlar.....	16

1.5 Telomeraz İnhibitörü Olarak Sentezlenen Moleküllerle İlgili Çalışmalar ..... 17

## **BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM..... 24**

2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı .....	24
2.1.1 Sentez Planı 1 .....	24
2.1.2 Sentez Planı 2 .....	25
2.1.3 Sentez Planı 3 .....	25
2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar .....	26
2.3 Deneysel Kısım .....	27
2.3.1 9-etil-9H-karbazol (2) Bileşiğinin Sentezi.....	27
2.3.2 9-etil-3-nitro-9H-karbazol (3) Bileşiğinin Sentezi .....	27
2.3.3 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin(4) Bileşiğinin Sentezi	28
2.3.4 1,9-dietil-6-metil-1,9-dihidro-6 $\Lambda^4$ -diindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (5)	
Bileşiğinin Sentezi.....	28
2.3.5 6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (7) Bileşiğinin Sentezi .....	29
2.3.6 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiğinin Sentezi .....	29
2.3.7 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (10) Bileşiğinin Sentezi .....	30
2.3.8 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (11) Bileşiğinin Sentezi.....	30
2.3.9 11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiğinin Sentezi.....	31
2.3.10 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) Bileşiğinin	
Sentezi .....	31
2.3.11 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) Bileşiğinin Sentezi.....	32

## **BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL BULGULAR ..... 33**

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları.....	33
3.1.1 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (4) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR	
Spektrumu .....	34
3.1.2 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	35
3.1.3 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR	
Spektrumu.....	36



3.1.4	2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (11) Bileşiminin FT-IR Spektrumu.....	37
3.1.5	2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (11) Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	38
3.1.6	11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiminin FT-IR Spektrumu.....	39
3.1.7	11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiminin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu ....	40
3.1.8	11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) FT-IR Spektrumu.....	41
3.1.9	11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	42
3.1.10	11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) FT-IR Spektrumu.....	43
3.1.11	11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	44
<b>BÖLÜM DÖRT - TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....</b>		<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>		<b>48</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması.....	4
Şekil 1.2 Bir DNA G-dörtlü ve DNA G-kuadropol yapısı .....	7
Şekil 1.3 DNA G-dörtlülerin bağlanma modları.....	8
Şekil 1.4 Telomeraz inhibitörü olarak kullanılması hedeflenen ilaçlar .....	9
Şekil 1.5 Telomerlerin yapısı ve biyolojik rolleri .....	11
Şekil 1.6 N-metillenmiş ligand olan TMPyP4 yapısı .....	12
Şekil 1.7 Protonlanabilir ligandlardan bazıları .....	14
Şekil 1.8 Alkaloid bazlı ligandlardan bazıları.....	15
Şekil 1.9 Etidyum türevli ligandlardan bazıları .....	15
Şekil 1.10 Metallorganik kompleks ligandlardan bazıları .....	16
Şekil 1.11 Nötral ligand olan telomestatin yapısı .....	17
Şekil 1.12 2,7-diamidofluorenol bileşiklerinin sentezi .....	18
Şekil 1.13 3,6-diamidoakridin bileşiklerinin sentezi.....	19
Şekil 1.14 10 <i>H</i> -indol [3,2- <i>b</i> ]kinolin bileşiklerinin sentezi .....	20
Şekil 1.15 Bir moleküler modelleme çalışması.....	21
Şekil 1.16 BAD1, BAD2 ve BAD3 bileşiklerinin sentezi .....	21
Şekil 1.17 Metalloporfirin türevlerinin sentezi .....	22
Şekil 2.1 Sentez planı 1 .....	24
Şekil 2.2 Sentez planı 2 .....	25
Şekil 2.3 Sentez Planı 3.....	25
Şekil 2.4 9-etil-9 <i>H</i> -karbazol bileşiğinin sentez basamağı.....	27
Şekil 2.5 9-etil-3-nitro-9 <i>H</i> -karbazol bileşiğinin sentez basamağı.....	27
Şekil 2.6 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2- <i>a</i> :3',2'- <i>h</i> ]fenazin bileşiğinin sentez basamağı .....	28
Şekil 2.7 1,9-dietil-6-metil-1,9-dihidro-6 <i>κ</i> <sup>4</sup> -diindol[3,2- <i>a</i> :3',2'- <i>h</i> ]fenazin bileşiğinin sentez basamağı .....	28
Şekil 2.8 6-nitro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on bileşiğinin sentez basamağı .....	29
Şekil 2.9 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2- <i>b</i> ]indol bileşiğinin sentez basamağı .....	29
Şekil 2.10 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2 <i>H</i> )-on bileşiğinin sentez basamağı .....	30
Şekil 2.11 2-nitro-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol bileşiğinin sentez basamağı .....	30

Şekil 2.12 11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol-2-amin bileşiğinin sentez basamağı.....	31
Şekil 2.13 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol bileşiğinin sentez basamağı .....	31
Şekil 2.14 11-metil-11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol-2-amin bileşiğinin sentez basamağı.....	32
Şekil 3.1 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2- <i>a</i> :3',2'- <i>h</i> ]fenazinin (4) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	34
Şekil 3.2 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2- <i>b</i> ]indol (8) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu...	35
Şekil 3.3 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2- <i>b</i> ]indol (8) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	36
Şekil 3.4 2-nitro-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol (11) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	37
Şekil 3.5 2-nitro-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol (11) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	38
Şekil 3.6 11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol-2-amin (12) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	39
Şekil 3.7 11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol-2-amin (12) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	40
Şekil 3.8 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol (13) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	41
Şekil 3.9 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol (13) Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	42
Şekil 3.10 11-metil-11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol-2-amin (14) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	43
Şekil 3.11 11-metil-11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]karbazol-2-amin (14) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu .....	44

# BÖLÜM BİR

## GİRİŞ

### 1.1 Kanser

Kanser, milattan önce 460 lı yıllarda Hipokrat tarafından tanımlanan, kelime anlamı Yunanca "karkinos" (yengeç) kelimesinden türetilen bir hastalık türüdür. Bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla ölümcül etkiye yol açan kötü huylu tümörlere sebep olmaktadır. Bir tümör mutlaka kanserdir denilemeyeceği gibi; tümör "benign" (iyi huylu) denilen basit bir kitle iken, kanser "malin" (kötü huylu) olarak adlandırılan tehdit edici bir tümör türüdür.

Kanser ve tümör terimleri bilimsel olarak "neoplazm" olarak tanımlanmaktadır. Neoplazm hücreleri genellikle normal hücrelerden daha hızlı büyür ve tedavi edilmez ise daha da büyümeye devam eder. Tümör ise, bir neoplazma için yaygın olarak kullanılan fakat spesifik olmayan bir terimdir.

Antineoplastikler oluşan neoplazmın gelişimini önlemek, engellemek veya durdurmak amacıyla kullanılan antikanserojen ajanlardır. İyi huylu bir tümör sadece ortaya çıktığı dokuda büyürken, kötü huylu tümörler metastaz yaparak uzaktaki dokulara yayılırlar. Kanser hücrelerinin ilk oluştuğu yer olan "primer tümör"den ayrılıp, kan veya lenf sistemi içinden geçerek vücudun diğer bölgelerinde yeni tümörler olan "metastatik tümör" oluştururlar.

Ölüme neden olan hastalıkların başında kardiyovasküler hastalıklar gelirken, ikinci sırada kanserler ve ardından da solunum hastalıkları gelmektedir. 2015 yılında 8,8 milyon ölümlle sonuçlanmıştır. Şu anda dünya çapında neredeyse altı ölümden biri kanser nedeniyle olmaktadır (WHO, 2018).

### ***1.1.1 Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar***

Kanserde geleneksel tedavi yöntemleri; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

#### ***1.1.1.1 Cerrahi***

Kanser tedavisinde, cerrahın vücuttaki kanseri temizlediği bir prosedürdür. Cerrahi müdahale kanser tedavi planının bir parçası olarak; kanseri önleme, evresini öğrenme, tekrarlama şansını azaltma ve hasarlı dokuyu onarma gibi durumları içerir. Kanseri tedavi etmenin ana amacı, tümörü veya kanserli dokuyu vücuttaki belirli bir yerden tamamen çıkarmaktır. Vücudun diğer bölgelerine yayılan sekonder (metastatik) tümörü tedavi etmek için de kullanılabilir. Fakat cerrahi müdahale, erken aşamada teşhisi konulan kanserin sadece başladığı yerde ve vücudun diğer bölgelerine yayılmadığı durumlarda tamamen ortadan kaldırmak için kullanılan durumlarda en etkilidir.

#### ***1.1.1.2 Radyoterapi***

Radyoterapi, kanser hücrelerini öldürmek ve tümörleri küçültmek için yüksek dozda radyasyon kullanılan bir kanser tedavi yöntemidir. DNA sını hasar gören kanser hücrelerinin bölünmesinin durması ile hasarlı hücreler vücut tarafından parçalanarak atılırlar. Kullanılan radyasyon iyonlaştırıcı radyasyon olarak adlandırılır. Elektrik yüklü parçacıklar içinden geçtiği doku hücrelerinde enerji biriktirir. Bu biriken enerji, kanser hücrelerini öldürebilir veya hücrelerin genetik materyallerine (DNA) zarar verir ve böylelikle daha fazla bölünüp çoğalma kabiliyetlerini engeller.

Radyasyon, hem normal hücreleri hem de kanser hücrelerine zarar verse de, radyasyon tedavisinin amacı, radyasyon dozunu anormal kanser hücrelerine maksimize etmek ve kanser hücrelerine veya radyasyon bölgesine bitişik olan normal hücrelere maruz kalmayı en aza indirmektir. Cerrahi müdahaleden önce kullanılırsa,

radyasyon tümörü küçültmeyi hedefleyecektir; eğer sonrasında kullanılırsa, radyasyon geride kalmış olabilecek mikroskobik tümör hücrelerini yok edecektir.

### *1.1.1.3 Kemoterapi*

Kemoterapi, kanser tedavisinde mevcut olan çeşitli yöntemlerden biridir. Antineoplastik ilaçlar kemoterapik tedavide kullanılmaktadır. Neoplastik hücreler, ilk olarak cerrahi müdahale veya radyasyon tedavisi ile azaltıldıktan sonra devamında kemoterapi, immünoterapi veya bu tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılmasını takip eder. Kanser kemoterapisinin amacı, oluşan tümörün ilaç tedavisi ile büyümesini engellemek ve diğer bölgelerde tekrardan gelişmesini ve son olarak tümörün tamamen yok edilmesini sağlayacak sitotoksik etkiyi yaratmaktır.

## **1.2 Antineoplastik İlaçlar**

Antineoplastik tedavi, hücrel büyüme ve gelişmeyi doğrudan etkileyen, çeşitli ajanları kullanarak malin hücrelerin olgunlaşmasını ve proliferasyonunu (hücre çoğalmasını) kontrol eden kemoterapi içeren bir tedavidir. Radyoterapi gibi antineoplastik ilaçlar da normal hücreler ve malin hücreler üzerinde etkilidir.

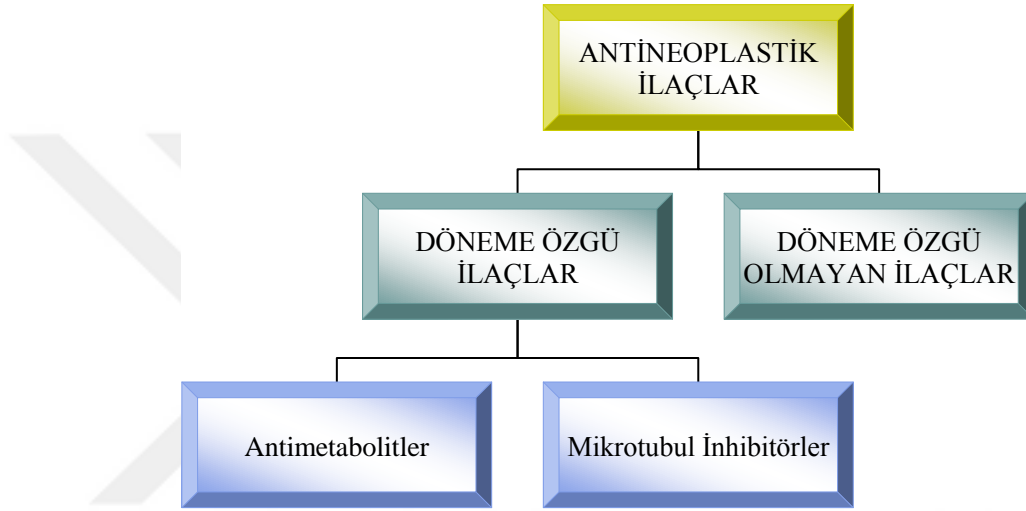
Antineoplastik ilaçlar, bazı kanser türlerini tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Piyasadaki çoğu ilaç sadece belirli bir bakteri veya virüs türünü öldürmek için tasarlanmıştır, ancak antineoplastik ajanlar bazen çok sayıda vücut sistemi üzerinde çok çeşitli hücreleri hedeflemektedir. Sonuç olarak, antikanserojen ilaçlar kanser hücrelerini öldürme girişimi sırasında genellikle sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Bu nedenle antineoplastik ilaçların kanser hücrelerine karşı selektiflikleri azdır. Bu tür ilaçların mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkileri vardır.

Antineoplastik ilaçların başlıca sistematik yan etkileri radyoterapi ile aynı olan; kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma ve alopesidir. Spesifik antineoplastik

ajanına bağılı olarak, hastanın kalp, akciğerler, sinir dokusu, böbrekler, üreme hücreleri ve mesane bölgeleri toksik risk altındadır.

### 1.2.1 Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması

Antineoplastik ilaçlar döneme özgü olanlar ve döneme özgü olmayanlar olarak iki grupta sınıflandırılır (Şekil 1.1). Döneme özgü ilaçlar ise kendi arasında ikiye ayrılır.



Şekil 1.1 Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması

#### 1.2.1.1 Antimetabolitler

Antimetabolit ilaçlar, keşfedilen ilk etkili kemoterapötik ajanlar olan folik asit, pürinler ve pirimidinlerin yapısal analogları olan ilaçlardır. Nükleik asit sentezinde kullanılan moleküllere benzer yapıya sahiptirler. Genellikle antimetabolitler, RNA ve DNA ya dahil edildiğinde hücre büyümesi (S fazı) sırasında hücre ölümüne neden olur veya nükleik asit üretimi için gerekli enzimleri inhibe eder. Bu ajanlar, lösemi, meme, pankreatik, yumurtalık ve mide-bağırsak kanserleri gibi çeşitli kanser tedavileri için kullanılır. Kanser ile savaşmak için kullanılan antimetabolit ilaçlar, örneğin metotreksat, S fazındaki hücrelerin yeni DNA molekülleri oluşturmak için kullandıkları pirimidin ve pürin sentezini yavaşlatır.

Folik asit analogları:

- Metotreksat; lösemi tedavisinde kullanılır.
- Pemetreksed; akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

Pirimidin analogları:

- Floksuridin; mide-bağırsak kanseri tedavisinde kullanılır.
- Kapesitabin; kolon kanseri tedavisinde kullanılır.
- Desitabin; akut miyelojen lösemi tedavisinde kullanılır.
- 5-fluorourasil; kolon kanseri tedavisinde kullanılır.

Pürin analogları:

- Fludarabin; lenfoma tedavisinde kullanılır.
- 6-Merkaptopürin (6-MP); akut lenfositik lösemi tedavisinde kullanılır.
- Pentostatın; kronik lenfositik lösemi tüylü hücreli lösemi tedavisinde kullanılır.

#### *1.2.1.2 Mikrotubul inhibitörleri:*

Mitoz inhibitörleri, hücre bölünmesini durdurarak hücre büyümesini engelleyen ilaçlardır. Mitotik inhibitörler meme, akciğer kanserleri, miyelom, lösemi ve lenfoma tedavisinde kullanılır.

- Vindesin; Hodgkin lenfoma ve AIDS tedavisinde kullanılır.
- Vinorelbin; küçük hücreli akciğer kanseri, göğüs kanseri ve yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılır.
- Taksanlar (dozetaksel); prostat kanseri, meme kanseri ve mide kanseri tedavisinde kullanılır. (Paklitaksel); meme kanseri ve cilt kanseri tedavisinde kullanılır.
- Vinkristin; lenfoma ve lösemi tedavisinde kullanılır.



## 1.2.2 Antineoplastiklerin Sınıflandırılması

Sitotoksik ilaçlar:

- Alkilleyici ajanlar
- Mitoz inhibitörler (vinka alkaloidleri, kolşisin, taksanlar)
- Antitümör antibiyotikler
- Antimetabolitler
- Topoizomeraz inhibitörleri
- Platin bileşikler
- Protein kinaz inhibitörleri
- Monoklonal antikorlar (MAb)
- Çeşitli sitotoksik ilaçlar

Hormonlar ve Hormon antagonistleri:

- Glukokortikoidler
- Androjenler
- Gonadotropin salgılatıcı hormon analogları
- Estrojenler
- Estrojen reseptor antagonistler
- Antiestrojenler
- Progestinler
- Aromataz inhibitörler

İmmünoterapi ve İmmünotimulanlar (Biyolojik yanıt modifiye ediciler):

- Monoklonal antikorlar

Radyoterapi

- Radyoizotoplar

### 1.3 Telomerler ve Telomeraz

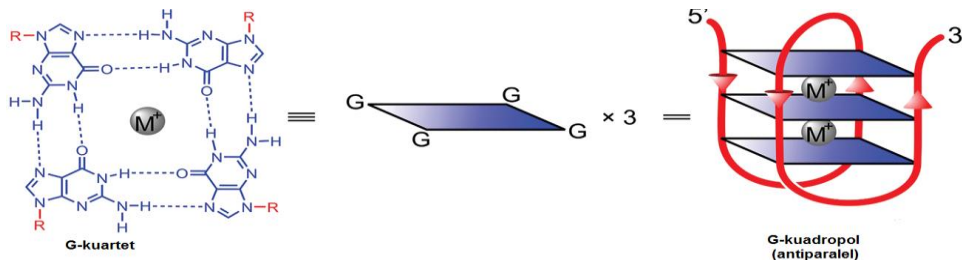
DNA telomerleri doğrusal ökaryotik kromozomların ucunda bulunan, kromozomun kararlılığını ve çoğalmasını sağlayan tek iplikli DNA bölgesidir. İnsan telomerik DNA sı, çift iplikli bir DNA (5' TTAGGG 3'/3' AATCCC 5') 150-300 nükleotidlik diziyi takip eden, guanince zengin, tek iplikli 3' çıkıntısından oluşur (Wright ve diğerleri, 1997).

Telomer bölgedeki DNA zincirlerinin 3' ucuna DNA dizisi tekrarları ekleyen enzim olan ribonükleoprotein, telomeraz ile kanser ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. Telomeraz enzimi ise RNA kalıbını baz olarak sentezlediği telomerik tekrar dizilerini kromozomun sonuna ekleyerek telomerin kılmasını önler. Telomerazın aktivitesi, guanince zengin karakteristik bir sekansa sahip olan kromozomların (telomerik DNA) lineer uçlarıyla ilişkilidir.

1930 yılında Barbara McClintock ve Hermann Muller tarafından araştırmalar gerçekleştirilmiştir ve kromozom uçlarının telomerlerle korunduğu hipotezine varılmıştır. Telomerlerin kılması yani "hücre yaşlanması" ise 1961 yılında ilk kez Leonard Hayflick tarafından tanımlanmıştır.

#### 1.3.1 Antikanser İlaç Tasarımına Yönelik Hedefler Olarak G-Kuadropoller

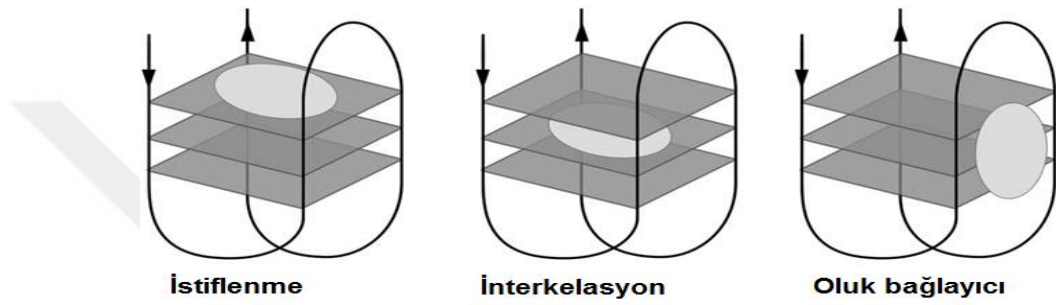
DNA G-dörtlüleri, noktalı çizgilerle gösterilen 8 adet Hoogsteen hidrojen bağı ile bağlanan, dört guaninin düzlemsel olarak sıralanmasıyla oluşur. Kuadropol oluşturmak için G-dörtlüler birbirinin üzerine yığılmıştır ve anti paralel basket tipindedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 Bir DNA G-dörtlü ve DNA G-kuadropol yapısı (Dhamodharan ve diğer., 2012)

Bu G-dörtlü yapılarının kararlılığı, hidrojen bağlarına ve G-dörtlü yapıların arasında yer alan metal-ligand komplekslerinin koordinasyonu ile gerçekleşir (Dhamodharan ve diğer., 2012).

G-kuadropoller üzerine uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda yapılan modelleme çalışmaları, G-dörtlü etkileşimli bir molekülün üç farklı bağlanma modunun gözlemlenebileceğini ortaya koymuştur: 1) interkalasyon; 2) istiflenme; 3) oluk bağlayıcı (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 DNA G-dörtlülerin bağlanma modları (Ou ve diğer., 2008)

Anyonik iskelet veya G-kuadropolun negatif elektrostatik merkezi arasındaki elektrostatik etkileşimler, katyonik ligandlar ile bağlanma afinitelerini geliştirmek için çok önemlidir (Ou ve diğer., 2008).

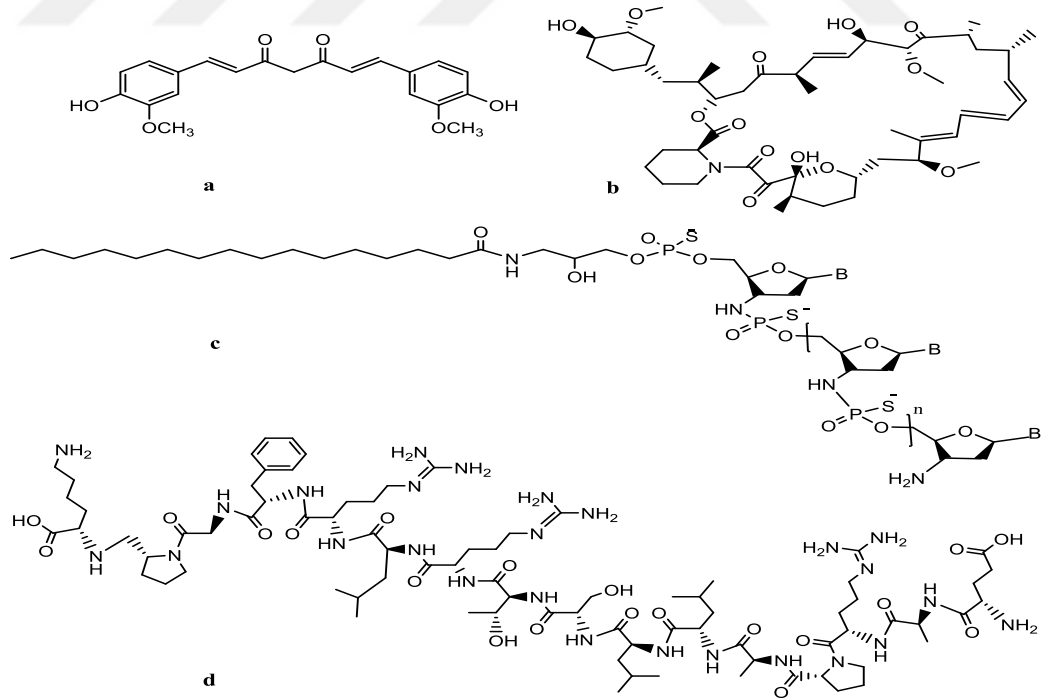
### ***1.3.2 Telomeraz İnhibitörü Olarak Kullanılması Hedeflenen İlaçlar***

Kanser tedavisinde çok sayıda küçük molekül, DNA G-dörtlü sarmalın bağlanma afinitesini en üst düzeye çıkarmak için seçicilik göstermek üzere tasarlanmaktadır (Ananya ve Santanu, 2012).

Antikanserojen içerikli ilaçlar olarak, hücre bölünmesi sırasında ve DNA'nın kendini eşlemesi sırasında kullanılan topoizomerez I ve topoizomerez II enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Fakat bu enzimler hem normal hücrelerde hem de kanser hücrelerinde aktif olduğu için tedavi süresinde normal sağlıklı hücreler de risk altındadır. Telomeraz enzimi ise kanser hücrelerinde yüksek aktivite gösterirken, somatik hücrelerin çoğunda aktif değildir (Holt ve Shay, 1999). Bu nedenle DNA'nın

G-dörtlü yapısı hedeflenerek seçicilikleri yüksek, sadece kanser hücrelerinin apoptosisini gerçekleştirecek telomeraz enzim inhibitörleri geliştirilmektedir. Bu G-dörtlü yapıların stabilizasyonu azot atomuna bağlı olan yan zincirin bazikliğine ve uzunluğuna bağlıdır.

- Kurkumin; meme kanseri, lösemi, pankreas kanseri gibi çeşitli kanserlerde telomeraz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Beyin tümörü hücreleri üzerinde de apoptozu uyarır (Şekil 1.4-a).
- Rapamisin; rahim kanseri ve lösemi kanserinde telomeraz aktivitesini inhibe ettiği ve karsinojenezi önlediği gösterilmiştir (Şekil 1.4-b).
- İmetelstat (GRN163L); glioblastoma, hematolojik malin hastalıkların (lösemi, lenfoma ve multipl miyelom) tedavisinde telomerazın katalitik bölgesine bağlanarak hTERT için RNA şablonunu hedefler. İmetelstat güçlü ve spesifik bir telomeraz inhibitörüdür ve şu ana kadar klinik denemelerde sınıfının tek ilacıdır (Şekil 1.4-c).
- GV1001; pankreas kanserinde telomeraz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 1.4-d).



Şekil 1.4 Telomeraz inhibitörü olarak kullanılması hedeflenen ilaçlar a) Kurkumin yapısı

b) Rapamisin yapısı c) İmetelstat (GRN163L) yapısı d) GV1001 yapısı

Telomeraz aktivitesi, tüm insan tümörlerinin % 85-90'ında bulunurken, normal hücrelerde aktif değildir (Kim ve diğer., 1994).

Telomeraz inhibitörleri önceki yıllarda kapsamlı olarak araştırılmasına rağmen, sadece bir terapötik aşı olan GV1001 in klinik çalışmaları sürmektedir. 2014 yılında geliştirilen imetelstat ise hala klinik çalışmalarda yer almaktadır (Kathrin ve Michael, 2016).

### ***1.3.3 Antitümör Tedavisinde Karbazol ve İndol Tabanlı Bileşiklerin Rolü***

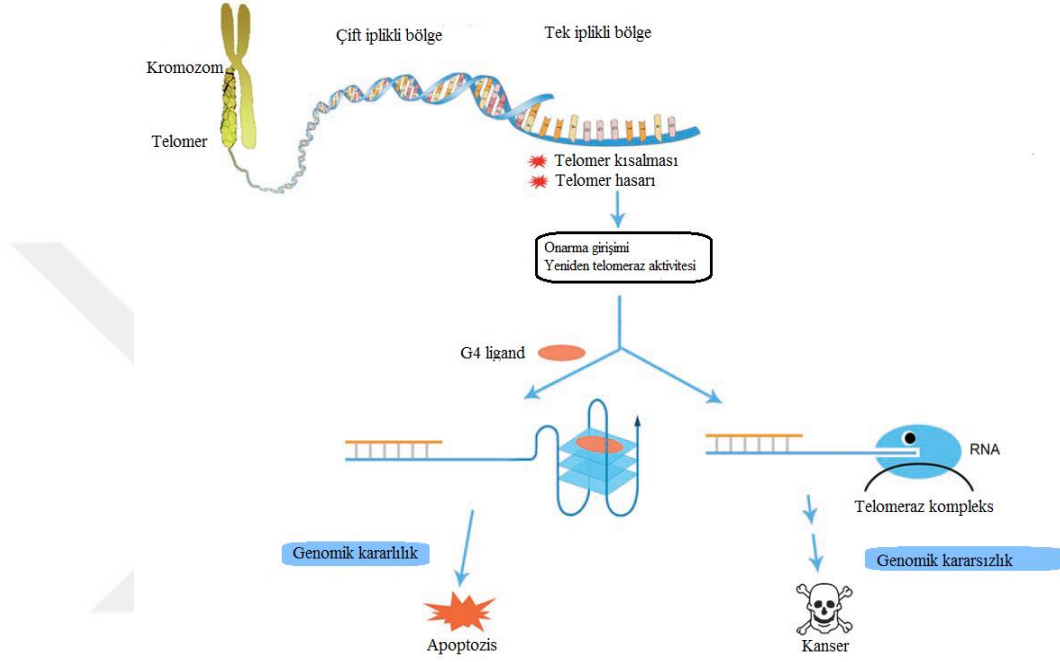
Karbazol halkası düzlemsel aromatik bir sistemdir ve farklı DNA formlarıyla bağlanma kabiliyeti gösterir. Karbazoller Alzheimer hastalığında potansiyel önleme ajanları olarak kullanılmaktadır. Bazı karbazol türevleri spesifik G-kuadropol yapılarını, özellikle insan telomer dizisi d(TTAGGG)<sub>4</sub> kuadropolünü tanır ve telomerazı inhibe eder (Huang ve diğer., 2008). Karbazol yapılı bileşikler ayrıca topoizomeraz I ve II'yi de inhibe eder.

İndol tabanlı Cryptolepine'in analogu insan yumurtalık kanser hücreleri üzerinde SKOV-3 kanser hücre çizgisine karşı inaktif çıktı ve sırasıyla, 25.5 µM ve 17 µM'lik bir konsantrasyonda hem A2780 hem de CH1 hücreleri % 50 büyüme inhibisyonu üretti. Ayrıca bu değerlerden önemli ölçüde farklı olmayan konsantrasyonlarda (sırasıyla 27 ve 19 µM) ilaç dirençli A2780 ve CH1 hücreleri % 50 büyüme inhibisyonuna neden oldu. Bu sitotoksikite değerleri sitotoksik ajan olarak geliştirilmek üzere Cryptolepine için çok ılımlıdır (Caprio ve diğer., 2000).

Huang ve arkadaşları 2008 yılında, DNA G-kuadropol yapısını stabilize eden karbazol türevleri sentezledi. Bunlar arasında, 3,6-bis(1-metil-4-vinilpiridinyum)karbazoldiyodür (BMVC), G-kuadropol erime sıcaklığında 13°C'lik bir artış gösterdi ve telomeraz aktivitesi üzerinde güçlü bir inhibitör etki yarattı. H1299 kanser hücrelerinin 0.5 µmol/L BMVC ile tedavisi akut toksisiteye neden olmamış ve DNA replikasyonunu etkilememiştir; bununla birlikte, BMVC kanser hücrelerinin tümör ile ilgili özelliklerini de baskılayarak, BMVC nin hücrel etkilerinin telomerlerle sınırlı olmadığını gösterdi. (Huang ve diğer., 2008).

## 1.4 Telomeraz Enzim İnhibitörleri

Yeni telomeraz inhibitörlerinin keşfi ve sentezi yapılan araştırmalarda yer almaktadır. Telomerik DNA'nın katlanmasıyla oluşan G-dörtlü yapıları stabilize edilerek telomerazların inhibisyonu gerçekleştirilir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 Telomerlerin yapısı ve biyolojik rolleri (Ou ve diğer., 2008)

Bu yapıyı stabilize eden G-dörtlü ligandları, bir guanin kuartetinin yüzeyinde kümelenen  $\pi$ -delokalize olan heteroatom içeren bir sistemi ve guanin kuartetinin merkezinde konumlanan kısmi pozitif yüklü bir yük, son olarak alkil amino grupları (DNA-dörtlü yapılarının döngüleri (loop) ve olukları (groove) ile etkileşirler) olarak pozitif yüklü sübstitüentler (fizyolojik pH'ta protonlanabilir) ve negatif yüklü fosfat omurgaları (bu pozitif yüklü sübstitüentler, genellikle dörtlü kompleks DNA stabilizatörlerinin çözünürlüğünü artırır) içermektedir (Anonim, bt). Bütün bu ligandların ortak özelliği, bir veya daha fazla pozitif yük(ler) içeren, üç veya dört kaynaşmış halkadan oluşan genişletilmiş poliaromatik (çoğunlukla heteroaromatik) düzlemsel kromofor yapıda olmalarıdır.

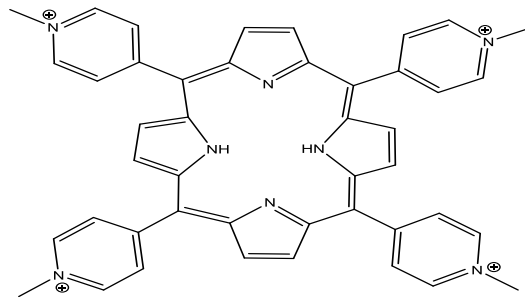
Şu ana kadar potansiyel telomeraz inhibitörleri olarak birçok molekül sentezi literatürde yer almaktadır. Antrakinonlar (Sun ve diğer., 1997) ve disüstitüe edilmiş akridinler (Read ve diğer., 1999; Harrison, Gowan, Kelland ve Neidle, 1999) ilk ajanlardan olup, devamında, fluorenonlar (Perry ve diğer., 1999), katyonik porfirinler (Han, Wheelhouse ve Hurley, 1999) ve perilenlerin (Federoff ve diğer., 1998) telomeraz aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur.

Bu ligandların çoğu DNA ya interkelyasyon olayı ile bağlanmaktadır. Düzlemsel heteroatom içeren halka sistemine sahip olan antikanserojenik ilaçlar, DNA baz çiftleri arasında girerek kuvvetli bir şekilde bağlanırlar. İnterkelyasyon, DNA nın replikasyonu sırasında zincir kırılmasına yol açarak DNA polimerazın hata yapmasına yol açar.

#### 1.4.1 N-Metillenmiş Ligandlar

Aromatik halka azotları üzerinde kuaternize olmuş N-metillenmiş ligandlar, düşük elektron yoğunluğu nedeniyle, katyonik yan zincirlere ihtiyaç duymadan, suda çözünebilirliğin yanı sıra aromatik bölümlerde artan  $\pi$ -istiflenmesine yol açarlar (Arora, Kumar, Agarwal ve Maiti, 2010).

TMPyP4; bu ligand ailesinin en önemli bileşigidir (Şekil 1.6). Tetra katyonik porfirin olan TMPyP4 ün telomeraz aktivitesini etkili bir şekilde inhibe ettiği ve G-kuadropol yapıları içinde yüksek afiniteye sahip olduğu gözlenmiştir (Dexheimer, Sun ve Hurley, 2006; Sun, Guo, Rusche ve Hurley, 2005).



Şekil 1.6 N-metillenmiş ligand olan TMPyP4 yapısı

### ***1.4.2 Protonlanabilir Yan Kollara Sahip Ligandlar***

Bu ligandlar, molekülü suda çözünür hale getiren, hidrofobik merkezden uzaktaki yük(ler) ile bir aromatik çekirdek etrafında protonlanabilir yan kolları (örn., amin grupları) oluşturan bileşiklerdir (Arora, Kumar, Agarwal ve Maiti, 2010).

İlk olarak Sun ve arkadaşları 1997 yılında süstitüe edilmiş diamidoantrakinin türevlerinin telomer inhibitörü gibi davrandığını gösterdi ve bu bileşik türünün telomeraz enzimini G-kuadropol yapısı ile etkileşerek inhibe ettiğini kanıtladı (Sun ve diğer., 1997).

Niedle ve arkadaşları seçicilik problemini ele almak için antrakininon dan fluorenona (Perry ve diğer., 1999), daha sonra akridon (Harrison ve diğer., 2004) ve akridin (Harrison, Gowan, Kelland ve Neidle, 1999) ligandlarının çekirdek ve yan kollarını modifiye etti.

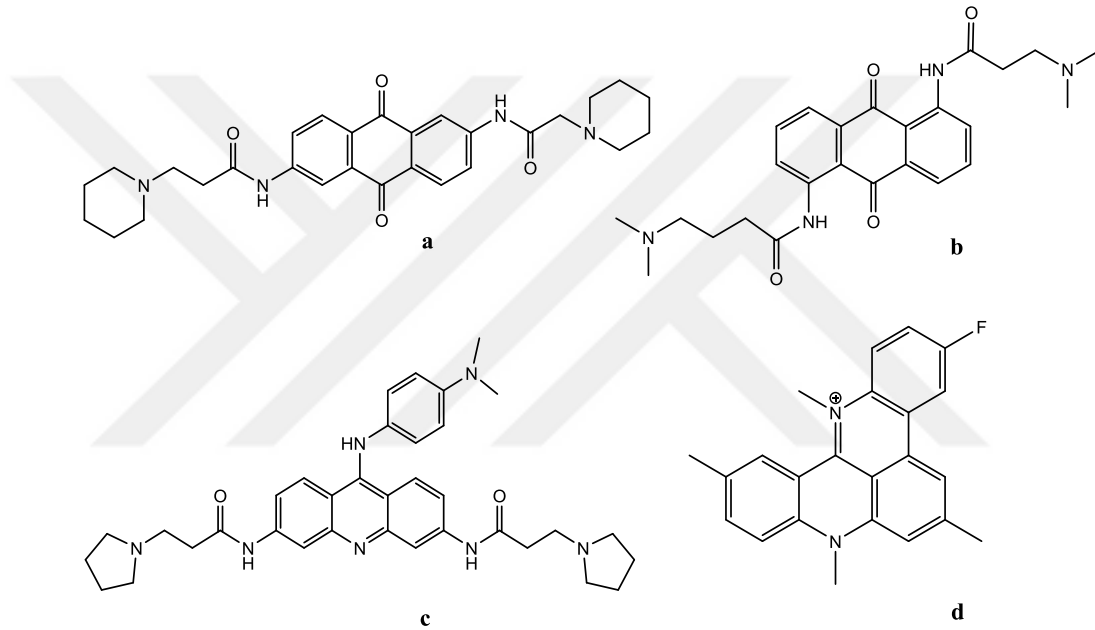
Perry ve arkadaşları 1998 yılında, bir dizi izomerik 1,4- ve 2,6-diamidoantrakininon (Şekil 1.7-a) türevlerini hazırladı ve yapı aktivite çalışmaları yaptı. Son grup olarak piperidin ile süstitüe edilmiş bileşiklerin daha güçlü inhibitörler olduğunu buldu. Ayrıca yapısal gereklilikleri incelemek için bir dizi rejyioizomerik 1,5-, 1,8- ve 2,7-antrakininon türevleri de sentezlendi ve telomeraz inhibitör aktivitesi için değerlendirildi. Üç izomerik bileşik serisi arasında 1,5-antrakininon türevli bileşik (Şekil 1.7-b) en güçlü telomeraz inhibitörü olarak bulunmuştur (Perry ve diğer., 1998).

Ligand ve kuadropol arasındaki  $\pi$ -istiflenme etkileşimleri ve elektrostatik etkileşimler kavramına dayanarak BRACO19 tasarlandı (Şekil 1.7-c). 3,6,9-trisüstitüe akridin molekülü olarak bilinen BRACO19 telomereaz inhibitörlerinden biridir. BRACO19 un kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Taetz ve diğer., 2006). BRACO19 Analog Dimer (BAD) ligandlarının insan telomer DNA sına bağlandığı ve monovalent katyonların yokluğunda molekül içi G-kuadropollerinin oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir. BAD ligandları 1:1



stokiyometri ile telomer DNA'ya bağlanırken, bir monomer olan ana bileşik BRACO19, 2:1 stokiyometri ile bağlanmıştır (Fu, Keppler, Soares ve Jarstfer, 2009).

G-kuartetinin guaninleri ile üst üste gelme olasılığı yüksek olan RHPS4, pentasiklik akridin tabanlı G-kuadropol etkileşimli bir ligandın örneğidir (Şekil 1.7-d). Bir dizi çalışmalar sonucunda, telomer uçlarında G-kuadropol yapılarını hedeflediğinden, RHPS4 ün kanser tedavisi için potansiyel bir molekül olduğu görülmektedir. Bu molekül son zamanlarda katı tümörler için klinik öncesi çalışmalarda kullanılmıştır (Leonetti ve diğer., 2008).

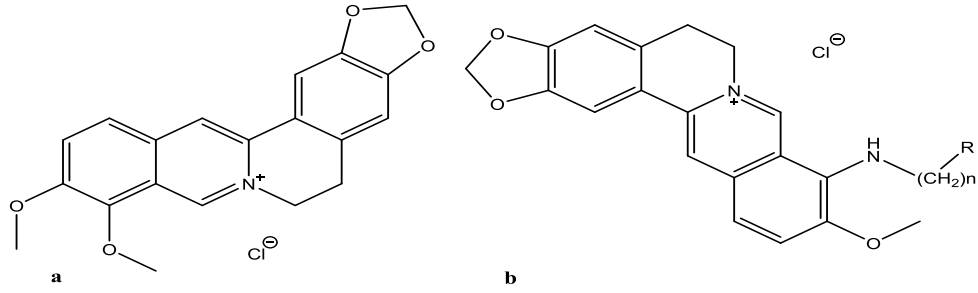


Şekil 1.7 Protonlanabilir ligandlardan bazıları a) 2,6-diamidoantrakinon türevi b) 1,5-diamidoantrakinon türevi c) BRACO19 yapısı d) RHPS4 yapısı

### 1.4.3 Alkaloid Bazlı Ligandlar

Berberin (Şekil 1.8-a) gibi alkaloid bazlı ligandlar ve onun sentetik türevlerinin (Şekil 1.8-b), telomerazı inhibe etme yetenekleri ve G-kuadropol bağlanması incelenmiştir. Sonuçlar, bu moleküller dubleks DNA ile kıyaslandığında G-kuadropol DNA için seçiciliğe sahip olduklarını ve aromatik kısımlarının kuadropol bağlanmada baskın bir rol oynadıklarını göstermektedir. 9 konumundan süstitüe edilmiş berberin türevinin G-kuadropole bağlanmasının artması ve telomeraz

üzerinde daha yüksek inhibisyon göstermesi ile sonuçlanmıştır (Franceschin ve diğer., 2006) .

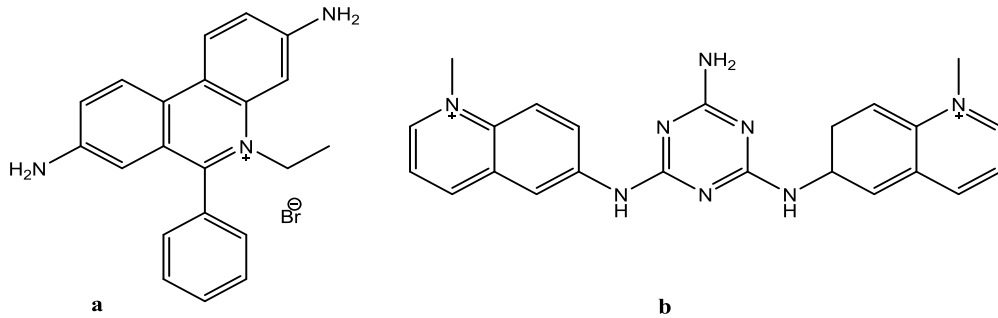


Şekil 1.8 Alkaloid bazlı ligandlardan bazıları a) Berberin yapısı b) 9-N süstitüe edilmiş berberin türevi

9-N-süstitüeli türevlerinin c-myc'nin (DNA bağlayıcı protein) promotör bölgesindeki G-kuadropol DNA ile etkileşimi detaylı olarak araştırılmıştır. 9-N-süstitüeli berberin türevleri, kanser hücresi çizgisinde c-myc'nin transkripsiyonu üzerinde belirgin inhibitör etki ve tümör hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksosite göstermiştir (Ma ve diğer., 2008).

#### 1.4.4 Etidyum Türevli Ligandlar

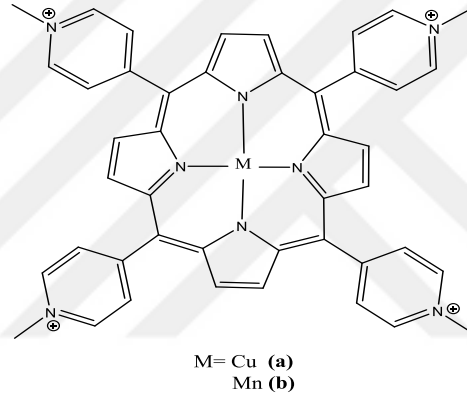
Etidyum türevleri, G-kuadropol kararlılığı ve telomereaz aktivitesini inhibe etmesinin yanında dubleks DNA ya karşı da seçicilik göstermiştir. Etidyum bromür (Şekil 1.9-a) türevinin toksik ve mutajenik özelliklerinden dolayı, araştırmacılar tirazin türevi olan 12459 (Şekil 1.9-b) olarak bilinen daha güvenli bir G-kuadropol ligandı geliştirmişlerdir. Bu molekül, G-kuadropolün seçici kararlılığını gösterdi ve aynı zamanda kuvvetli bir şekilde telomerazi inhibe etti (Gomez ve diğer., 2003).



Şekil 1.9 Etidyum türevli ligandlardan bazıları a)Etidyum bromür yapısı b) Triazin tabanlı 12459 yapısı

### 1.4.5 Metallorganik Kompleks Ligandlar

Metal-organik kompleksleri, G-kuadropole bağlanma özellikleri nedeniyle çok sayıda molekül sentezlenmesine öncü olmuştur. Merkezi metal çekirdeğin, kuadropolün kation kanalı üzerinde konumlandırılabilmesi, böylece G-dörtlü ve şelatlama ajanı arasındaki  $\pi$ -etkileşimlerinin optimize edilebileceği hipotezine dayanmaktadır (Read ve diğer., 1999). Negatif yüklenmiş G-kuadropol DNA'nın kationik veya yüksek oranda polarize edilmiş bir ligandın varlığı ile desteklenmesi avantaj sağlamaktadır. Cu-TMPyP4 (Şekil 1.10-a) ve Mn-TMPyP4 (Şekil 1.10-b) komplekslerinin her ikisi de mikromolar aralık içinde telomeraz enzimini inhibe etti (Kieltyka, 2009).



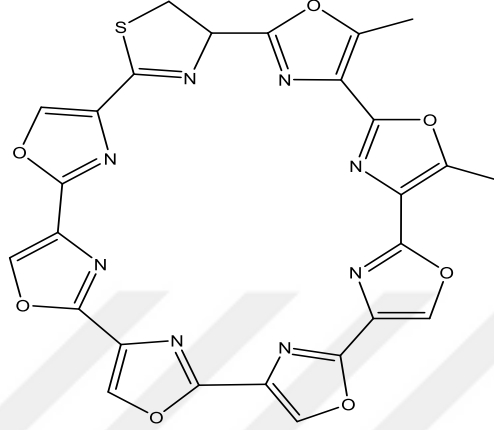
Şekil 1.10 Metallorganik kompleks ligandlardan bazıları a) Cu-TMPyP4, b) Mn-TMPyP4

TMPyP4 ayrıca hücrelerde de test edildi ve Ramos tümör hücre çizgisinde ve K562 lösemik hücre çizgisinde c-myc'nin baskılandığını gösterdi. BCL-2 promotörünün de TMPyP4 ile etkileştiği bulundu ve ligand retinoblastoma hücre çizgilerinde antitümör aktivite gösterdi (Seyfried, 2011).

### 1.4.6 Nötral Ligandlar

Nötral karakteri ve siklik yapısı ile telomestatin, telomerazın en güçlü inhibitörlerinden biridir (Şekil 1.11). Bu molekül, G-kuadropolü büyük ölçüde stabilize eder ve en seçici G-kuadropol ligandlarından biri olarak bilinmektedir (Arora, Kumar, Agarwal ve Maiti, 2010). Telomerlerin konformasyonunu ve uzunluğunu değiştirerek, telomerlerle ilgili proteinlerin telomerlerden ayrılmasını ve

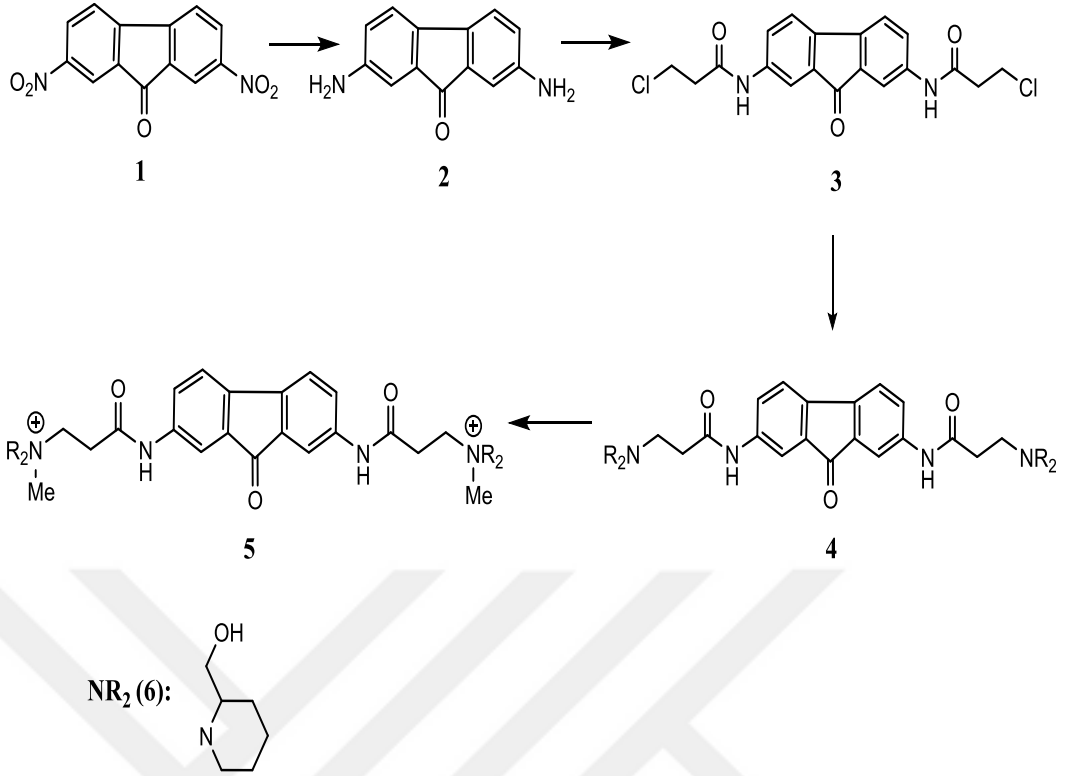
telomeraz-pozitif hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, telomestatinin iki büyük dezavantajı, elde edilmesi zor olduğu ve suda çözünürlüğü zayıf olduğu yönündedir. Telomestatinin tam sentezi oldukça karmaşık gözükmetedir (Arora, Kumar, Agarwal ve Maiti, 2010).



Şekil 1.11 Nötral ligand olan telomestatin yapısı

## 1.5 Telomeraz İnhibitörü Olarak Sentezlenen Moleküllerle İlgili Çalışmalar

Perry ve arkadaşları 1999 yılında, indanon tabanlı 2,7-dinitrofluorenondan (1) yola çıkarak dört basamakta bisamit yapıları olan 2,7-disübstitüe edilmiş amidofluorenon türevini (5) sentezledi (Şekil 1.12). Bis(amino) türevlerinin kuarterner dimetiliyodür tuzları iyodometan ile muamele edilmiştir. Bu fluorenon serisi bileşikler, diğer G-kuadropol etkileşimli ajanlar ile kıyaslandığında geniş bir telomeraz inhibitör aktivitesi aralığı ( $^{tel}IC_{50}$  8-12  $\mu$ M) sergiler. NR<sub>2</sub> grubu 1-(2-hidroksimetil)piperidinil (6) içeren bileşiğin telomeraz inhibitör aktivite değeri ( $^{tel}IC_{50}$  değeri 8  $\mu$ M) hepsinden büyük bulunmuştur. Antrakinin tabanlı bileşikler ile yapılan kıyaslamada, hücresel sitotoksisite seviyesinde 2 ila 10 kat arasında genel bir düşüş olduğu gözlenmiştir (Perry ve diğer., 1999).

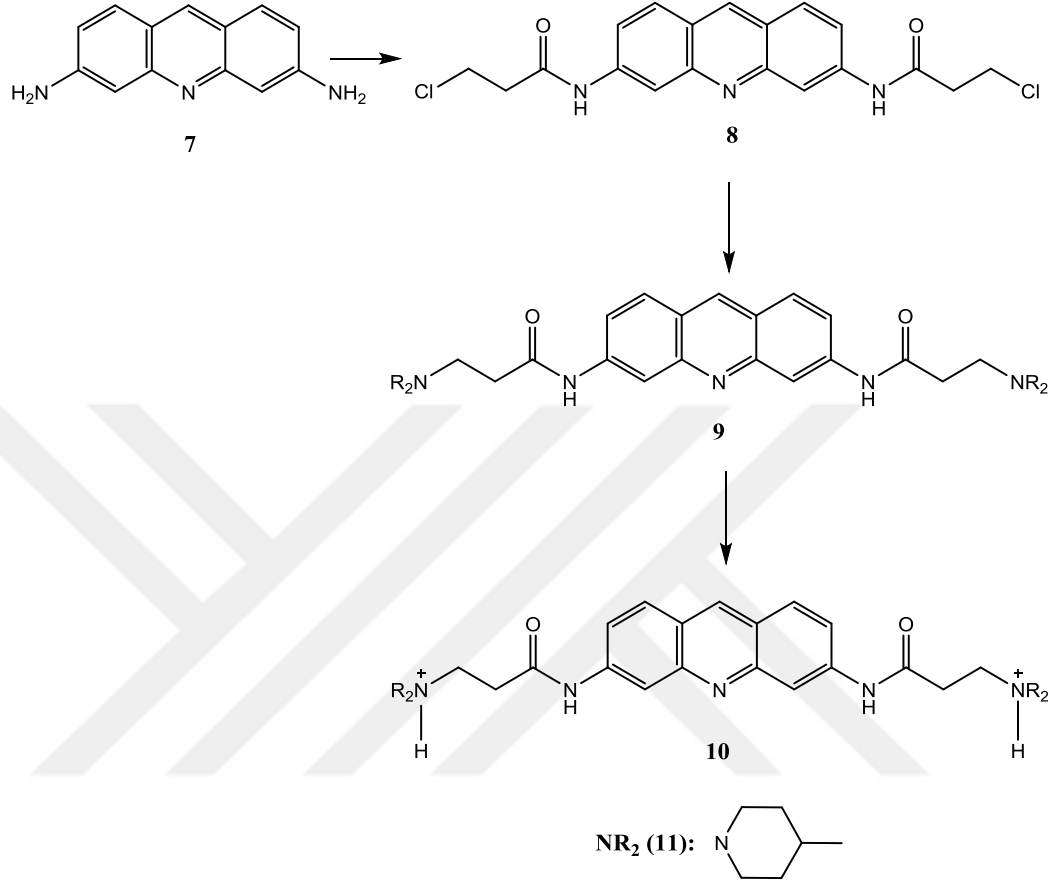


Şekil 1.12 2,7-diamidofluorenon bileşiklerinin sentezi

Bununla birlikte, fluorenon türevleri, antrakinon türevlerinden nispeten daha az etkilidir. Bunun nedeni, aromatik çekirdeğin altı üyeli ile beş üyeli merkezi halkasının değişmesi olabilir. Bu değişiklik, kromoforun elektron eksikliğini azaltır ve bu da  $\pi$ -istifleme etkileşimlerinin kuvvetini zayıflatır. Böylece G-kuadropol yapısı için fluorenon analogunun düşük afinitesine katkıda bulunur. (Perry ve diğer., 1999).

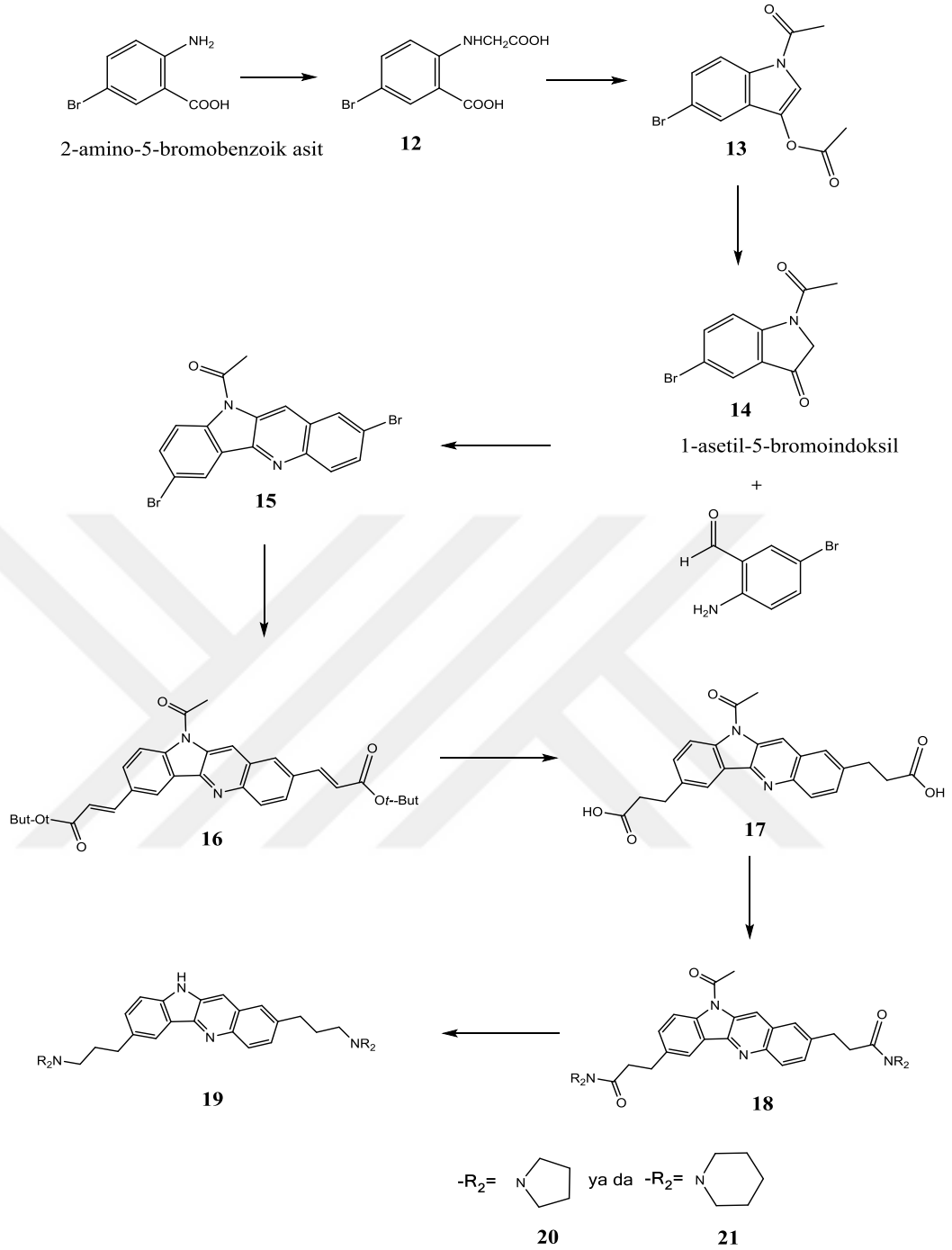
Harrison ve arkadaşları 1999 yılında, proflavinden (7) yola çıkarak üç basamakta bis(aminopropionamit)akridin türevini (10) sentezledi (Şekil 1.13). Prosedür, daha önce tanımlanan difonksiyonel antrakinonlar ve fluorenonların sentezine benzerdir. Suda çözünürlüğünü geliştirmek için bileşikler biyokimyasal ve biyolojik değerlendirmede kullanılan hidroklorik tuzlarına dönüştürüldü. 3,6-disüstitüe akridin türevlerinden amidoalkil süstitüentlerine bağlı  $\text{NR}_2$  grubu olan 4-metil piperidin (11) sentezlenen bileşikler arasında en güçlü telomeraz inhibitör aktivitesi ( $^{\text{tel}}\text{IC}_{50}$  değeri 1.35  $\mu\text{M}$ ) gösterdi ve hücre çizgisindeki sitotoksisite  $\text{IC}_{50}$  2-2.5  $\mu\text{M}$  olarak bulundu. Bu akridin bileşiklerinin, benzer 2,7-disüstitüe edilmiş antrakinon ve fluorenon türevleri ile doğrudan karşılaştırmaları, benzer (ve bazen daha düşük)

seviyelerde sitotoksisite ile telomeraz inhibisyonu seviyelerinde genel bir artış sergilediklerini ortaya koymaktadır (Harrison, Gowan, Kelland ve Neidle, 1999).



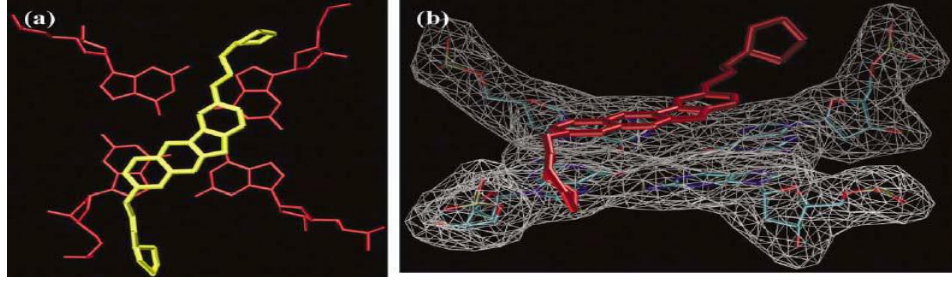
Şekil 1.13 3,6-diamidoakridin bileşiklerinin sentezi

Guyen ve arkadaşları 2004 yılında, 5-bromo-2-(karboksimetilamin)benzoik asitten (12) yola çıkarak sekiz basamakta 10H-indol[3,2-b]kinolin türevini (19) sentezledi (Şekil 1.14). Bu bileşiklerden 20 ve 21 sırasıyla telomeraz inhibitör aktivitesi <sup>tel</sup>IC<sub>50</sub> değeri 6.3 µM ve 11.8 µM olarak gözlemlendi (Guyen ve diğer., 2004).



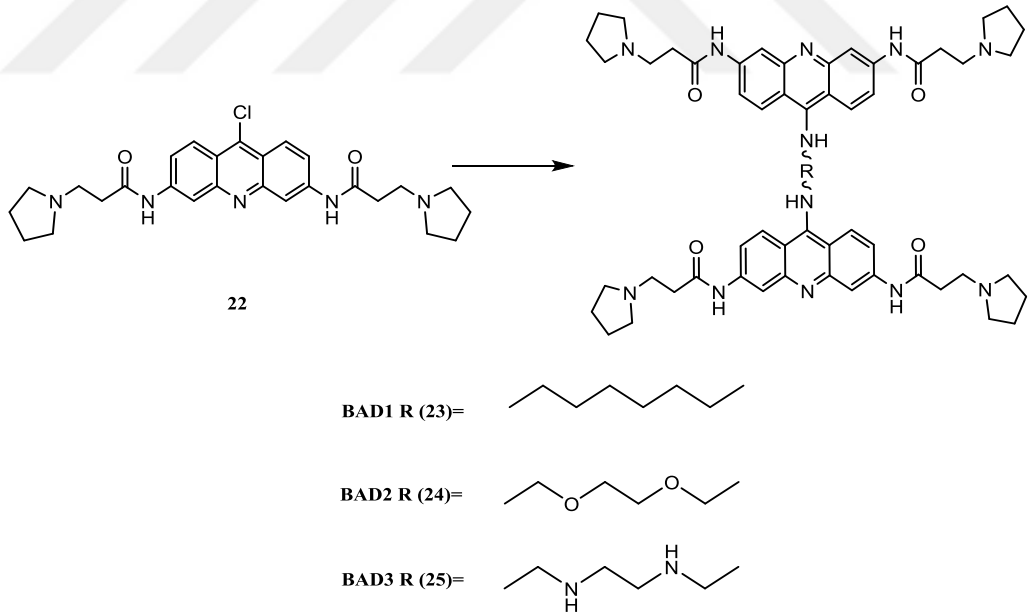
Şekil 1.14 10*H*-indol [3,2-*b*]kinolin bileşiklerinin sentezi

Moleküler modelleme çalışması ile (Şekil 1.15), **20** bileşiğinin G-dörtlü ile arasındaki örtüşmeyi gösteren kromofor düzlemi ve G-kvadropolünün yan zincir etkileşimlerini ve istiflenmesini gösteren modelleme gösterilmektedir (Guyen ve diğer., 2004).



Şekil 1.15 Bir moleküler modelleme çalışması a) Bağlanma alanının platformunu oluşturan **20** ve G-dörtlüsü arasındaki örtüşmeyi gösteren kromofor düzlemi b) G-kvadropolun yan zincir etkileşimleri ve istiflenmesini gösteren modelleme (Guyen ve diğer., 2004)

Fu ve arkadaşları 2009 yılında, 3,6-disüstitüe akidin türevinden (**22**) yola çıkarak tek basamakta BAD1(**23**), BAD2 (**24**) ve BAD3 (**25**) (BRACO19 Analog dimerleri) dimer serilerini sentezledi (Şekil 1.16). BRACO19 un  $^{tel}IC_{50}$  değeri  $5.4 \mu M$  telomeraz inhibitör aktivitesi gösterirken, BAD1(**23**) bileşiği  $^{tel}IC_{50}$  değeri  $4 \mu M$  göstererek en güçlü telomeraz inhibitörü olarak bulundu. Dimerik bileşiklerden **23**, monomerik bileşiklere **22** kıyasla G-kvadropole olan afinitesinin ve özgülüğünün arttığı belirtildi (Fu, Keppler, Soares ve Jarstfer, 2009).

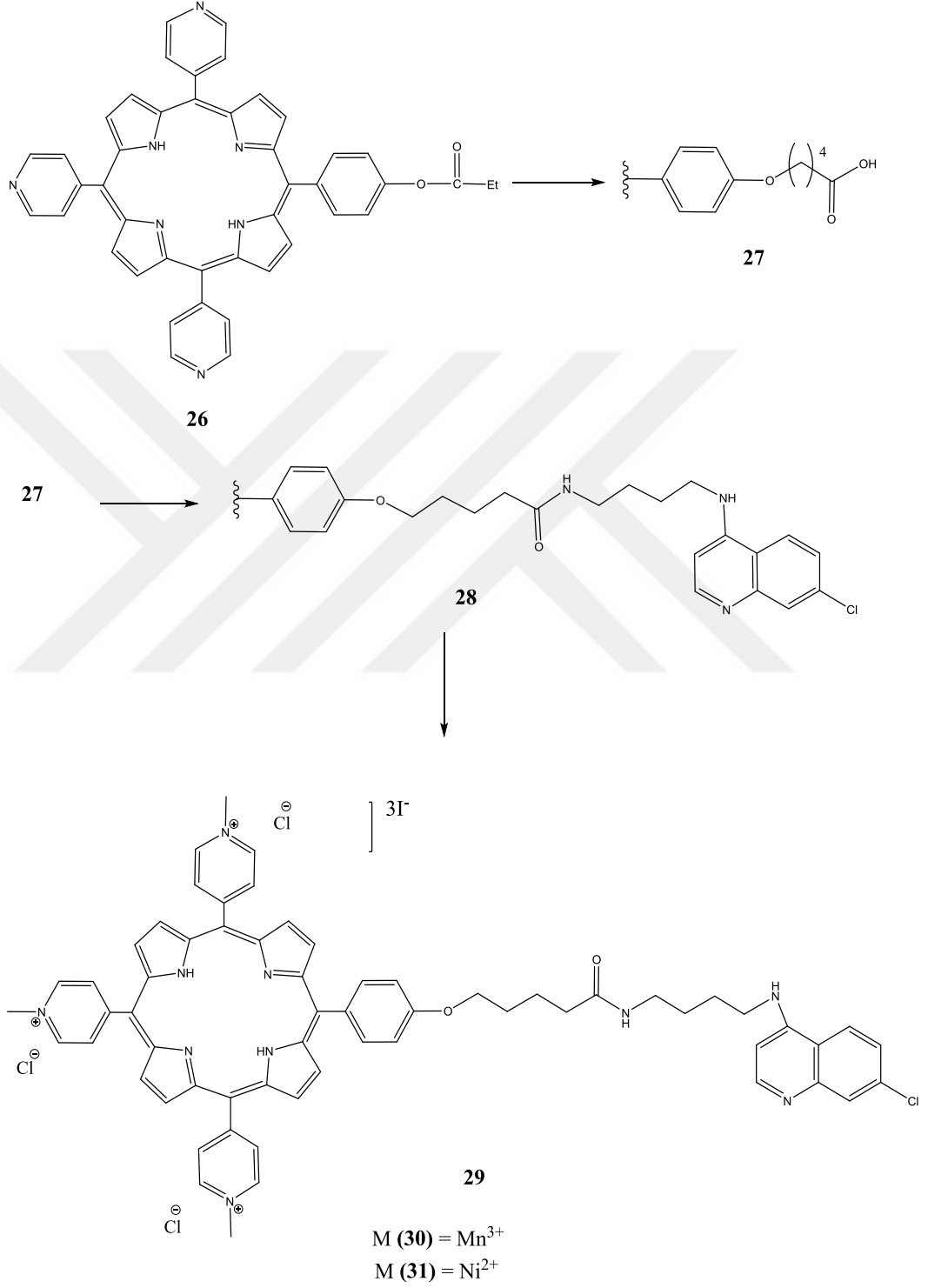


Şekil 1.16 BAD1, BAD2 ve BAD3 bileşiklerinin sentezi

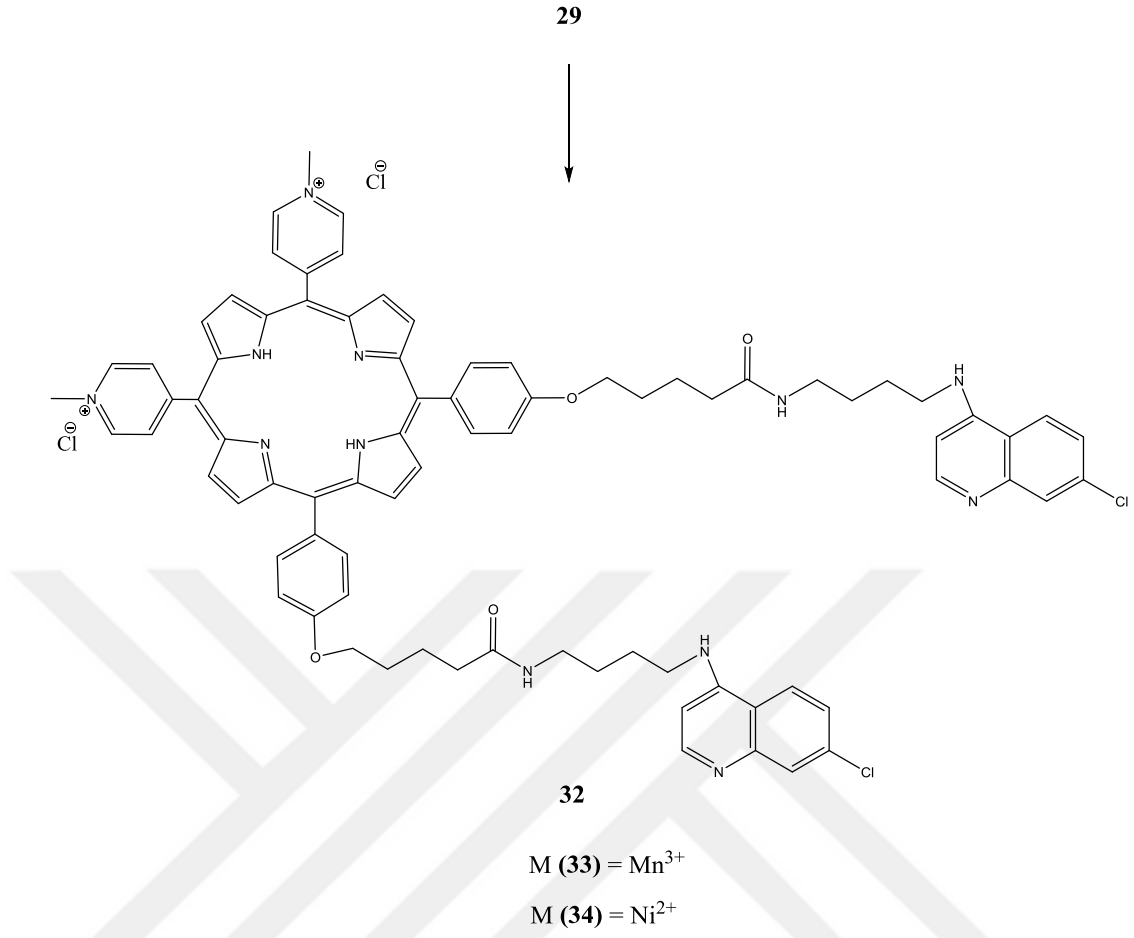
Maraval ve arkadaşları 2003 yılında, G-kvadropol hedefli telomeraz inhibitörleri olarak bir dizi metalloporfirin sentezledi. Porfirin türevinden (**26**) yola çıkarak dört



basamakta metalloporfirin türevleri (**30**, **31**, **33**, **34**) sentezlendi (Şekil 1.17) (Maraval ve diğer., 2003).



Şekil 1.17 Metalloporfirin türevlerinin sentezi



Şekil 1.17 devamı

Daha önceden sentezlenmiş olan Mn-TMPyP, Ni-TMPyP bileşikleri ile **30**, **31**, **33** ve **34** bileşiklerinin sırasıyla <sup>tel</sup>IC<sub>50</sub> değeri 25.9, 5, 11.5, 7.3, 8.6 ve 39 µM telomeraz inhibitör aktivitesi gösterdi (Maraval ve diğer., 2003). Porphirin çekirdeği üzerinde bir 4-aminokinolin grubunun veya metalin kovalent bağlanmasının etkisi, önemli ölçüde, bu metalloporfirinlerin telomeraz inhibitörleri olarak etkinliğini etkilemiyor gibi görünmektedir. Bu veriler, bu tip telomeraz inhibitörlerinin tasarımını modifiye etmek ve aktivitelerini iyileştirmek için DNA ile etkileşimli porfirin-kinolin hakkında daha fazla araştırma için bilgi sağlamaktadır.

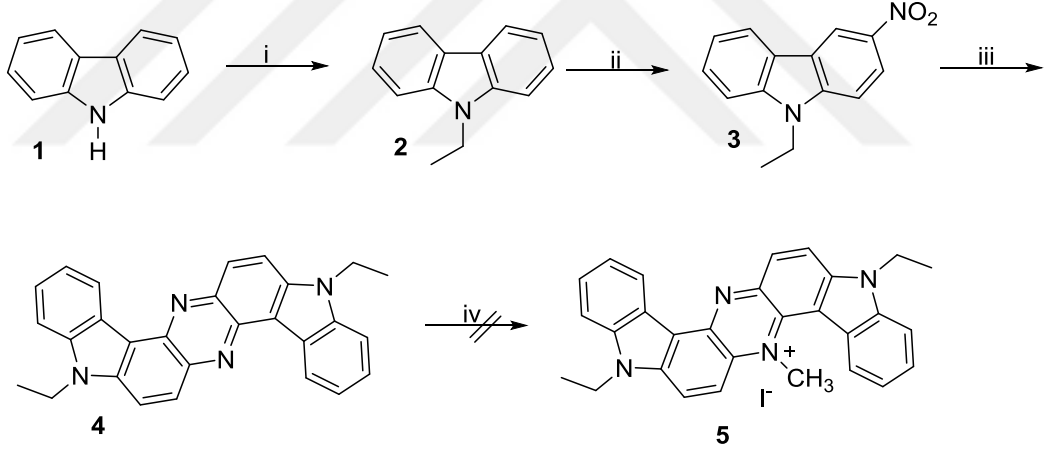
## BÖLÜM İKİ

### MATERYAL VE YÖNTEM

#### 2.1 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

Bu çalışmada ilk olarak karbazol **1** bileşiğinden yola çıkarak literatüre göre **2** numaralı etil karbazol bileşiği sentezlendi (Bai ve diğer., 2007) ve nitrolama reaksiyonu ile **3** numaralı nitro karbazol bileşiği elde edildi (Kyziol, 2007). Daha sonra indirgeme reaksiyonu ile **4** numaralı indol tabanlı fenazin bileşiği sentezlendi. **4** numaralı bileşiğe, azot atomunun elektron yoğunluğunu azaltmak için metilleme yapılarak tuzu oluşturulması istendi. Fakat kuaterner amonyum tuzu oluşturulamadı (Sentez Planı-1) (Kyziol, 2007).

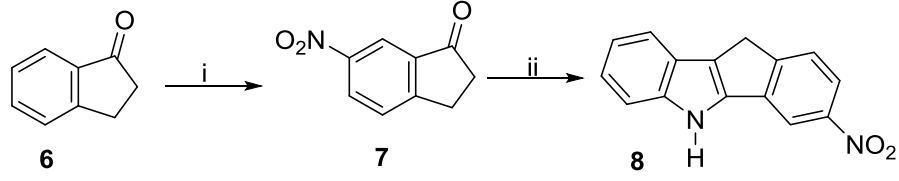
##### 2.1.1 Sentez Planı 1



Şekil 2.1 Sentez planı 1 i) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br, KOH, etanol, oda sıcaklığı, 24 saat; ii) CH<sub>3</sub>COOH, C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O oda sıcaklığında, 3 saat; iii) KOH<sub>(aq)</sub>, çinko tozu, etanol, reflaks, 24 saat

Daha sonra şimdiye kadar temel halka olarak düşünülmemiş 1-indanon bileşiği ilk olarak nitrolanarak **7** numaralı nitro indanon türevi sentezlendi (Lizos ve diğer., 2004). Ardından Fischer İndol sentezi ile telomeraz inhibitörü olabilecek yeni tetrasiklik yapıdaki **8** numaralı nitro indol türevi anahtar bileşiği sentezlendi (Sentez Planı-2).

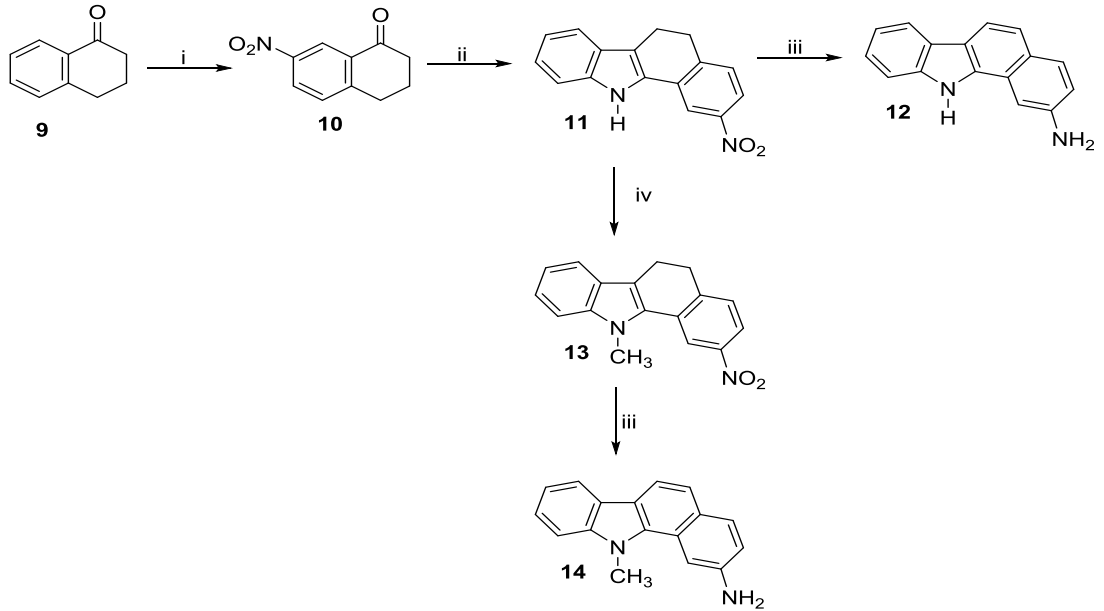
### 2.1.2 Sentez Planı 2



Şekil 2.2 Sentez planı 2 i)  $H_2SO_4$ ,  $KNO_3$ , 1 saat buz banyosu; ii)  $C_6H_5NHNH_2.HCl$ , etanol,  $N_2$ , reflaks, 24 saat

Son çalışmada ise **9** numaralı  $\alpha$ -tetralon bileşiğinden yola çıkarak nitrolama reaksiyonu ile **10** numaralı nitro tetralon bileşiği sentezlendi (Lizos ve diğer., 2004). Daha sonra Fischer İndol sentezi kullanılarak tetrasiklik yapıdaki **11** numaralı benzo(a)kabazol yapısı sentezlendi (Hökelek, Ergün, 2008). Nitro benzo(a)karbazol **11** bileşiği indirgenerek ve aromatikleştirilerek **12** bileşiği sentezlendi. Daha sonra **11** bileşiği azot atomundan alkilendikten sonra **13** numaralı bileşik elde edildi. Son olarak **13** numaralı bileşik indirgenip, yeni telomeraz inhibitörü sentezleyebilmek için gerekli olan **14** numaralı anahtar bileşik elde edildi (Sentez Planı-3).

### 2.1.3 Sentez Planı 3



Şekil 2.3 Sentez planı 3 i)  $H_2SO_4$ ,  $KNO_3$ , 1,5 saat buz banyosu; ii)  $C_6H_5NHNH_2.HCl$ , etanol,  $N_2$ , reflaks, 24 saat; iii)  $Pd/C$ , etanol,  $NH_2NH_2.H_2O$ , reflaks, 24 saat; iv)  $CH_3I$ ,  $KOH$ , aseton, oda sıcaklığı, 24 saat

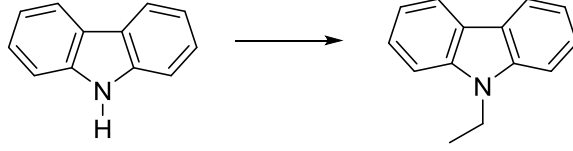
## 2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Çalışmalarda kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler Merck, Fluka, ve Riedel firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde silika jel 60 F<sub>254</sub> (Merck), kolon kromatografisinde 70-230 mesh silika jel (0.063-0.2 mm, Merck) kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları; elektrotermal dijital erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları, PERKINELMER FTIR infrared spektrometre (spectrum BX-II) ile; <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ise yüksek çözünürlüklü fourier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresi ile kaydedilmiştir.

## 2.3 Deneysel Kısım

### 2.3.1 9-etil-9H-karbazol (2) Bileşiğinin Sentezi

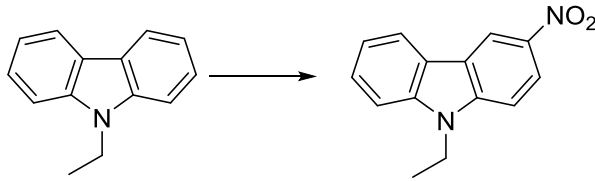


Şekil 2.4 9-etil-9H-karbazol bileşiğinin sentez basamağı

9H-karbazol (50 g, 0,30 mol) bileşiğinin etanoldeki (250 mL) çözeltisine ilk olarak bromoetan (195 g, 1,8 mol) ve potasyum hidroksit (83,9 g, 1,5 mol) eklendi ve oda sıcaklığında gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı koroform ile seyreltilerek su (200 mL) ve hidroklorik asit (200 mL, %10) ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün metanolden kristallendirildi (46,3 g) (Bai ve diğer., 2007).

Verim: %80

### 2.3.2 9-etil-3-nitro-9H-karbazol (3) Bileşiğinin Sentezi

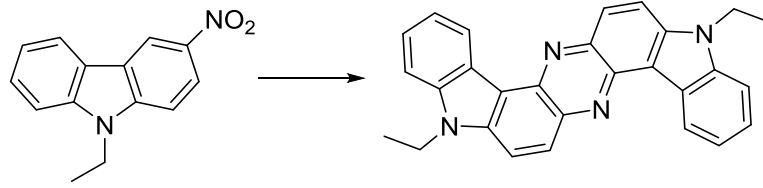


Şekil 2.5 9-etil-3-nitro-9H-karbazol bileşiğinin sentez basamağı

Bakır (II) nitrat trihidrat (6,06 g, 0,025 mol) bileşiğine asetik asit (50 mL) ve asetik anhidrit (100 mL) karışımı eklenerek karıştırıldı. 9-etil-9H-karbazol (10 g, 0,05 mol) bileşiği soğuk su banyosunda eklendi. Soğuk su banyosu kaldırıldıktan sonra asetik asit (50 mL) ilavesi ile reaksiyon karışımı oda sıcaklığında üç saat boyunca karıştırıldı. Karışıma soğuk su eklendi ve vakumlu süzme düzeneği ile süzüldü. Asitliği giderilmesi için bol suyla yıkandı (5,8 g) (Kyziol, 2007).

Verim: %96

### 2.3.3 1,9-dietil-1,9-dihidrodiindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (4) Bileşiğinin Sentezi

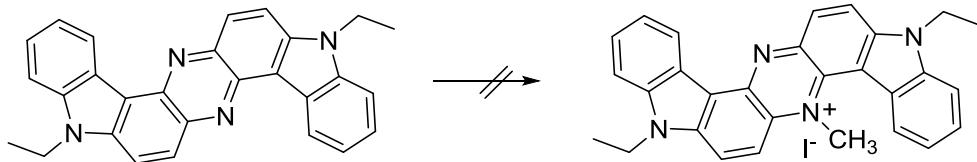


Şekil 2.6 1,9-dietil-1,9-dihidrodiindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin bileşiğinin sentez basamağı

Kaynamakta olan etanole 9-etil-3-nitro-9H-karbazol (5,8 g, 0,024 mol) bileşiği ilave edildikten hemen sonra birden potasyum hidroksitin (%30, 0,24 mol) sulu çözeltisi eklendi. Ardından çinko tozu (12,80 g, 0,20 mol) küçük parçalar halinde reaksiyon karışımına ilave edildi. Karışım renksizleşinceye kadar gün boyu geri soğutucu altında kaynatıldı. Elde edilen parlak yeşil solüsyon süzöldükten sonra iki gün boyunca oda sıcaklığında bekletildi. Tekrardan vakumlu süzme düzeneği ile süzöldü ve ksilenden kristalleştirildi (3,51 g) (Kyziol, 2007).

Verim: %35

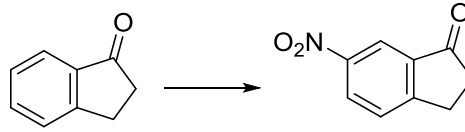
### 2.3.4 1,9-dietil-6-metil-1,9-dihidro-6<sup>Δ</sup>-diindol[3,2-a:3',2'-h]fenazinium iyodür (5) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.7 1,9-dietil-6-metil-1,9-dihidro-6<sup>Δ</sup>-diindol[3,2-a:3',2'-h]fenazinium iyodür bileşiğinin sentez basamağı

1,9-dietil-1,9-dihidrodiindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (3,51g, 0,008 mol) bileşiğinin dimetil formamitteki çözeltisine iyodometan ilave edildi ve üç gün boyunca geri soğutucuda kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. İlk eter daha sonra metanolden kristallendirildi. Elde edilen bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu alındığında bileşiğin 1,9-dietil-1,9-dihidrodiindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin olduğu ve alkilleme reaksiyonunun gerçekleşmediği anlaşıldı.

### 2.3.5 6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (7) Bileşiminin Sentezi

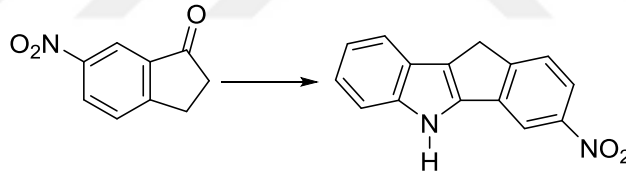


Şekil 2.8 6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiminin sentez basamağı

2,3-dihidro-1H-inden-1-on (12,40 g, 0,09 mol) bileşiği buz banyosunda sülfirik asitte (85 mL) çözüldü. Sülfirik asitte (35 mL) çözünen potasyum nitrat (10,43 g, 0,10 mol) çözeltisi ise damlatma hunisi ile 15 °C'yi geçmeyecek şekilde reaksiyon karışımına eklendi. Ekleme işlemi bittikten sonra bir saat boyunca 0 °C buz banyosunda karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı buza eklendi ve otuz dakika boyunca karıştırıldı. Silika jel kullanılarak toluen:etilasetat (95:5) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı (6,9 g) (Lizos ve diğer., 2004).

Verim: %41

### 2.3.6 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiminin Sentezi



Şekil 2.9 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol bileşiminin sentez basamağı

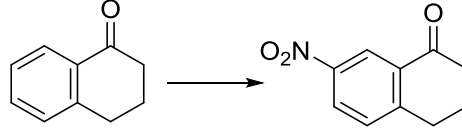
6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (6,9 g, 0,03 mol) ve fenilhidrazin hidroklorür (4,77 g, 0,033 mol) bileşiminin etanoldeki (250 mL) çözeltisi, azot atmosferi altında gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra madde soğutuldu. Fenilhidrazin hidroklorürün aşırısı su ile uzaklaştırıldıktan sonra karışım kloroform ile seyreltildi, hidroklorik asit (250 mL) ve sodyumbikarbonat (250 mL, %10) çözeltileri ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika jel kullanılarak etilasetat:n-hekzan (1:2) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı (4 g).

Verim: %36

E.N: 263 °C



### 2.3.7 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (10) Bileşiminin Sentezi

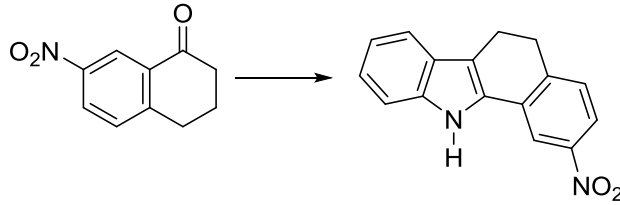


Şekil 2.10 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on bileşiminin sentez basamağı

Konsantre sülfürik asit (75 mL) 0 °C buz banyosunda soğutuldu. 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (10 g, 0,068 mol) bileşiği parça parça karıştırılarak eklendi. Konsantre sülfürik asitte (22,5 mL) çözünen potasyum nitrat (7,5 g, 0,07 mol) çözeltisi 15 °C'yi geçmeyecek şekilde reaksiyon karışımına damlatma hunisi ile eklendi. Bir buçuk saat boyunca buz banyosunda karıştırıldı ve soğuk suya eklendi. Çökelek suyla yıkanarak asitliği giderildi. Silika jel kullanılarak etilasetat:n-hekzan (1:2) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı (6,9 g) (Lizos ve diğer., 2004).

Verim: %52

### 2.3.8 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[*a*]karbazol (11) Bileşiminin Sentezi

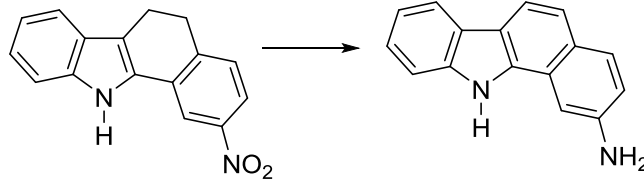


Şekil 2.11 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[*a*]karbazol bileşiminin sentez basamağı

7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (6,9 g, 0,036 mol) ve fenilhidrazin hidroklorür (5,73 g, 0,04 mol) bileşiminin etanoldeki (250 mL) çözeltisi, azot atmosferi altında gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Çöken reaksiyon karışımı etanolle yıkandı ve süzüldü. Sıvı kısmı ise kloroform ile seyreltildi, hidroklorik asit (250 mL) ve sodyumbikarbonat (250 mL, %10) çözeltileri ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün etanolden kristallendirildi (9,32 g) (Hökelek ve Ergün, 2008).

Verim: %97,8

### 2.3.9 11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiminin Sentezi



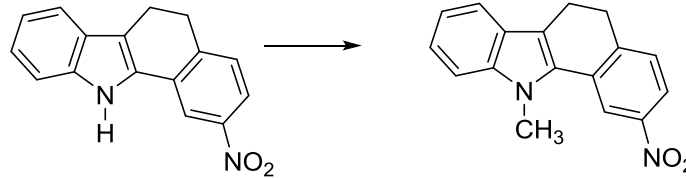
Şekil 2.12 11H-benzo[a]karbazol-2-amin bileşiminin sentez basamağı

2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (9,32 g, 0,035 mol) bileşiminin etanoldeki (100 mL) çözeltisi geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra paladyum karbon (3 g) ilavesi ile sıcaklığın 80 °C'ye gelmesi beklendi. Daha sonra geri soğutucu üzerinden hidrazin hidrat (15 mL) ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve sıcak olacak şekilde süzüldü. Süzüntü evaporatörde çekildi ve ürün su ile yıkandı. Vakumlu süzme düzeneği ile tekrardan süzüldü (7,81 g).

Verim: %95,24

E.N: 232 °C

### 2.3.10 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) Bileşiminin Sentezi



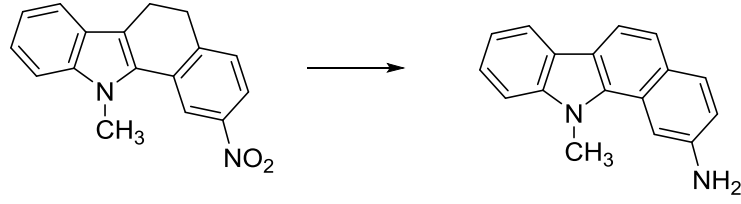
Şekil 2.13 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol bileşiminin sentez basamağı

2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (9,37 g, 0,035 mol) bileşimine ilk olarak iyodometan (29,80 g, 0,21 mol) daha sonra potasyum hidroksit (9,81 g, 0,17 mol) eklenerek, 200 mL saf asetonda çözüldü. Oda sıcaklığında gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile seyreltilerek 200 mL su ve hidroklorik asit (200 mL, %10) çözeltisi ile yıkandı. Organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün etanolden kristallendirildi (2,53 g).

Verim: %26

E.N: 122 °C

### 2.3.11 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) Bileşiminin Sentezi



Şekil 2.14 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin bileşiminin sentez basamağı

11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (2,53 g, 9,1 mmol) bileşiminin etanoldeki (150 mL) çözeltisi geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra paladyum karbon (3 g) ilavesi ile sıcaklığın 80 °C'ye gelmesi beklendi. Daha sonra geri soğutucu üzerinden hidrazin hidrat (40 mL) ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve sıcak olacak şekilde süzüldü. Süzüntü evaporatörde çekildi ve ürün su ile yıkandı ve vakum altında tekrar süzüldü. Silika jel kullanılarak etilasetat:n-hekzan (1:1) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı (1,2 g).

Verim: %54

E.N: 150 °C

## BÖLÜM ÜÇ

### DENEYSEL BULGULAR

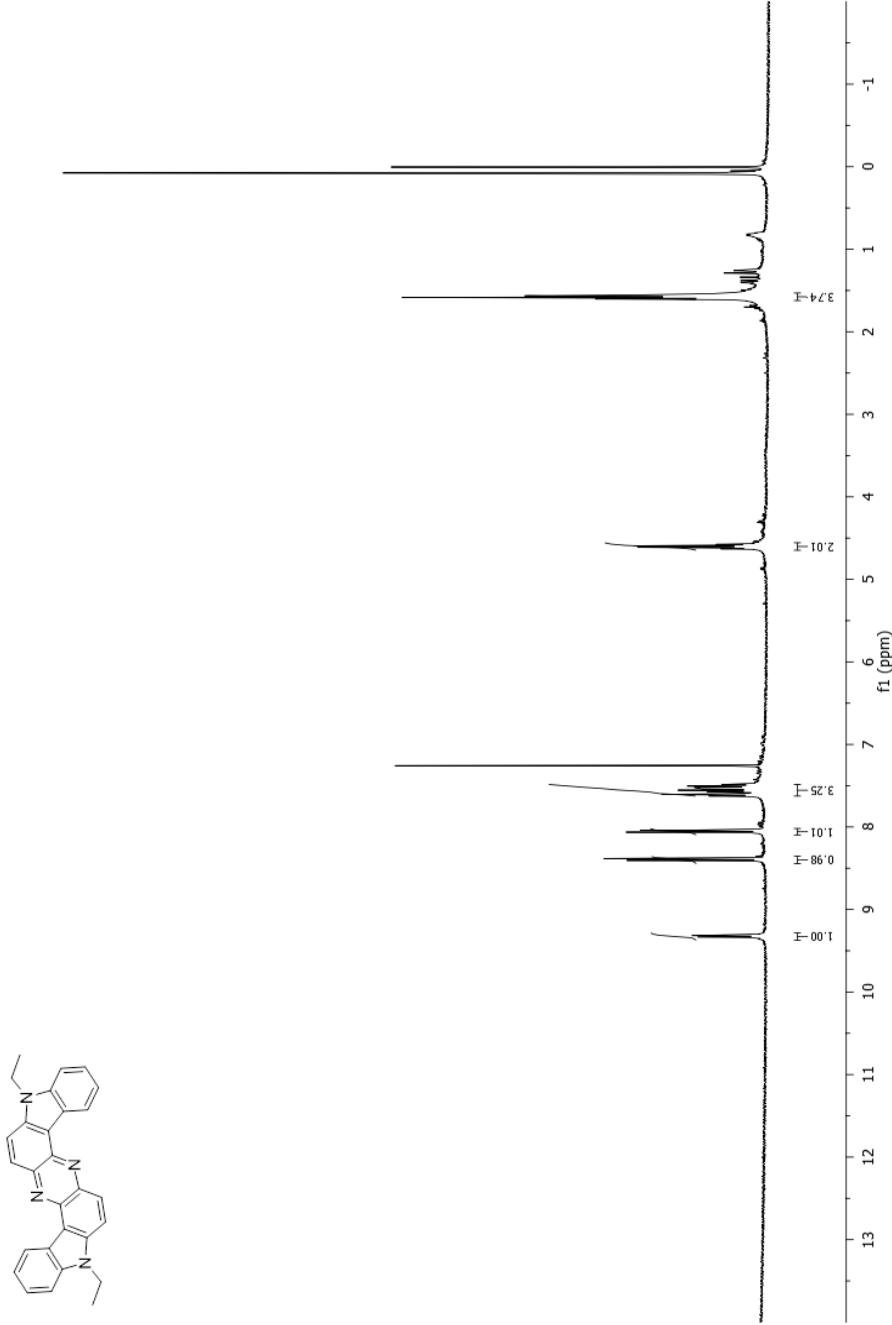
#### 3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Sentezlenen indol ve karbazol tabanlı bileşik türevlerinin yapıları FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR ile aydınlatılarak elde edilen veriler sunulmuştur.



### 3.1.1 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (4) Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

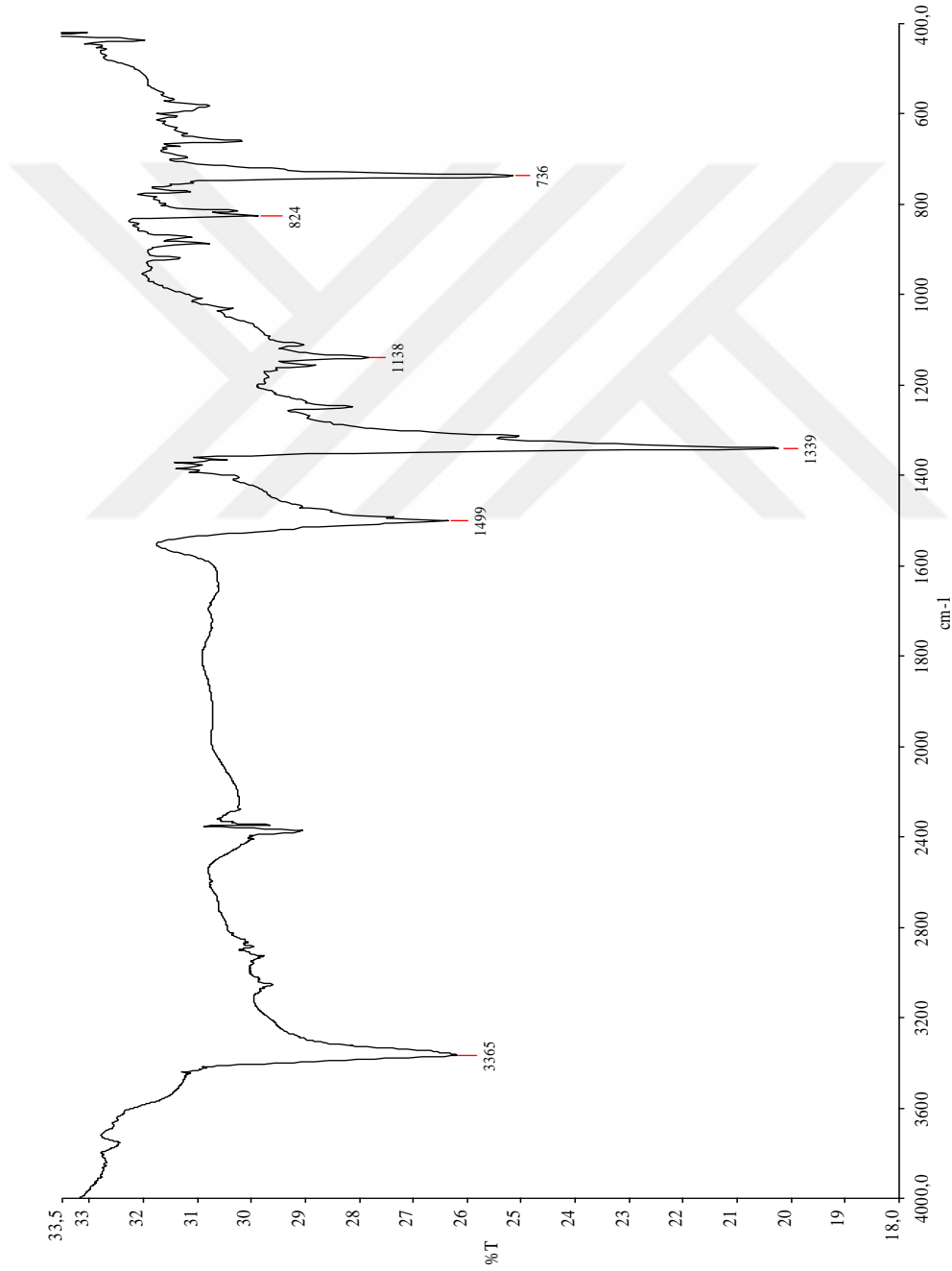
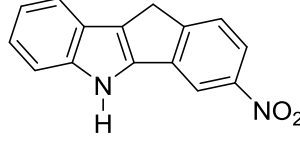
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.58 (t, 6H, J: 7.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.60 (q, 4H, J: 7.6 Hz, NCH<sub>2</sub>), 7.45-7.65 (m, 6H, ArH), 8.05 (d, 2H, J: 9.2 Hz, ArH), 8.39 (d, 2H, J: 9.2 Hz, ArH), 9.33 (d, 2H, J: 6.8 Hz, ArH) (Şekil 3.1)



Şekil 3.1 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (4) Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

### 3.1.2 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiminin FT-IR Spektrumu

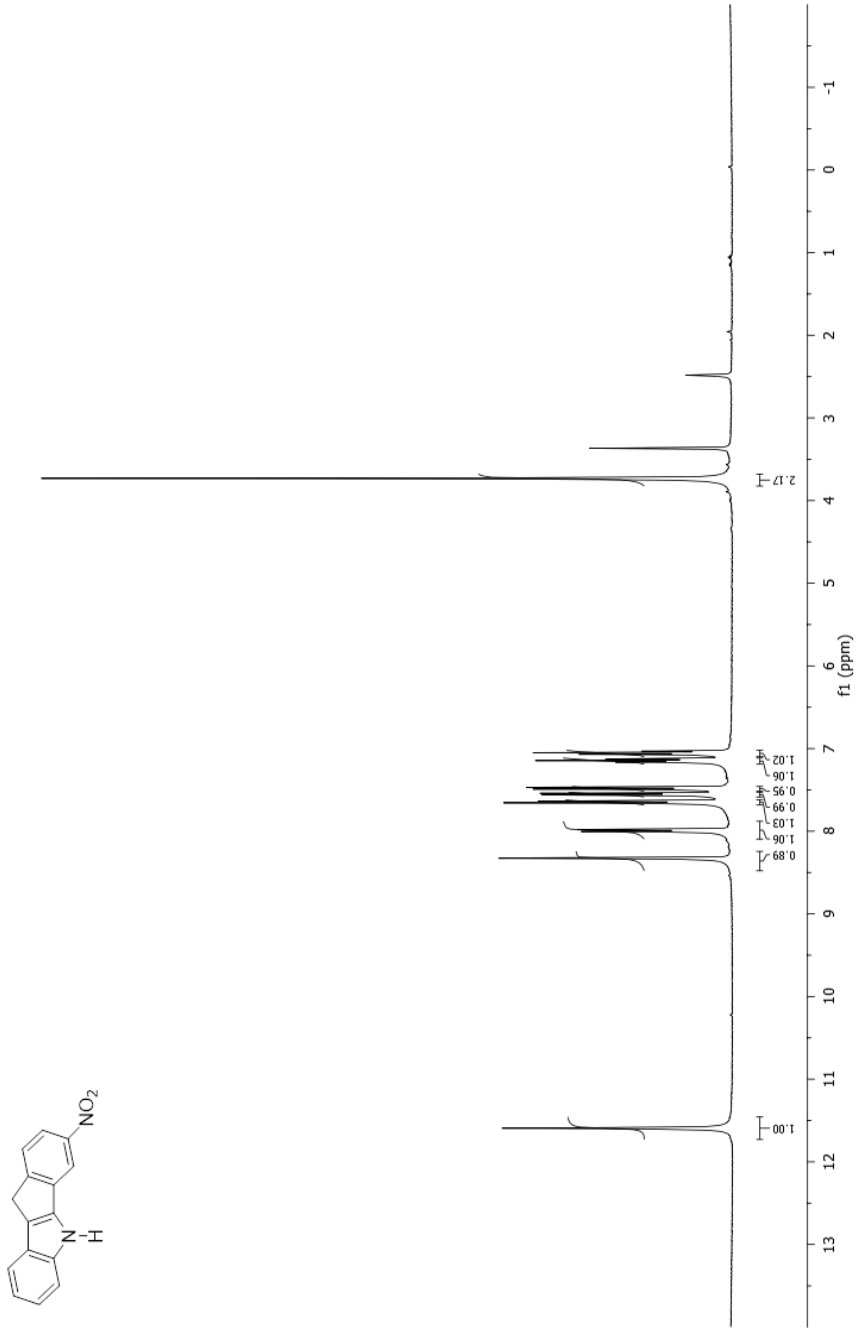
IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3365 (NH), 1499 (N=O, asimetric), 1399 (N=O, simetrik)  $\text{cm}^{-1}$   
(Şekil 3.2)



Şekil 3.2 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiminin FT-IR Spektrumu

### 3.1.3 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

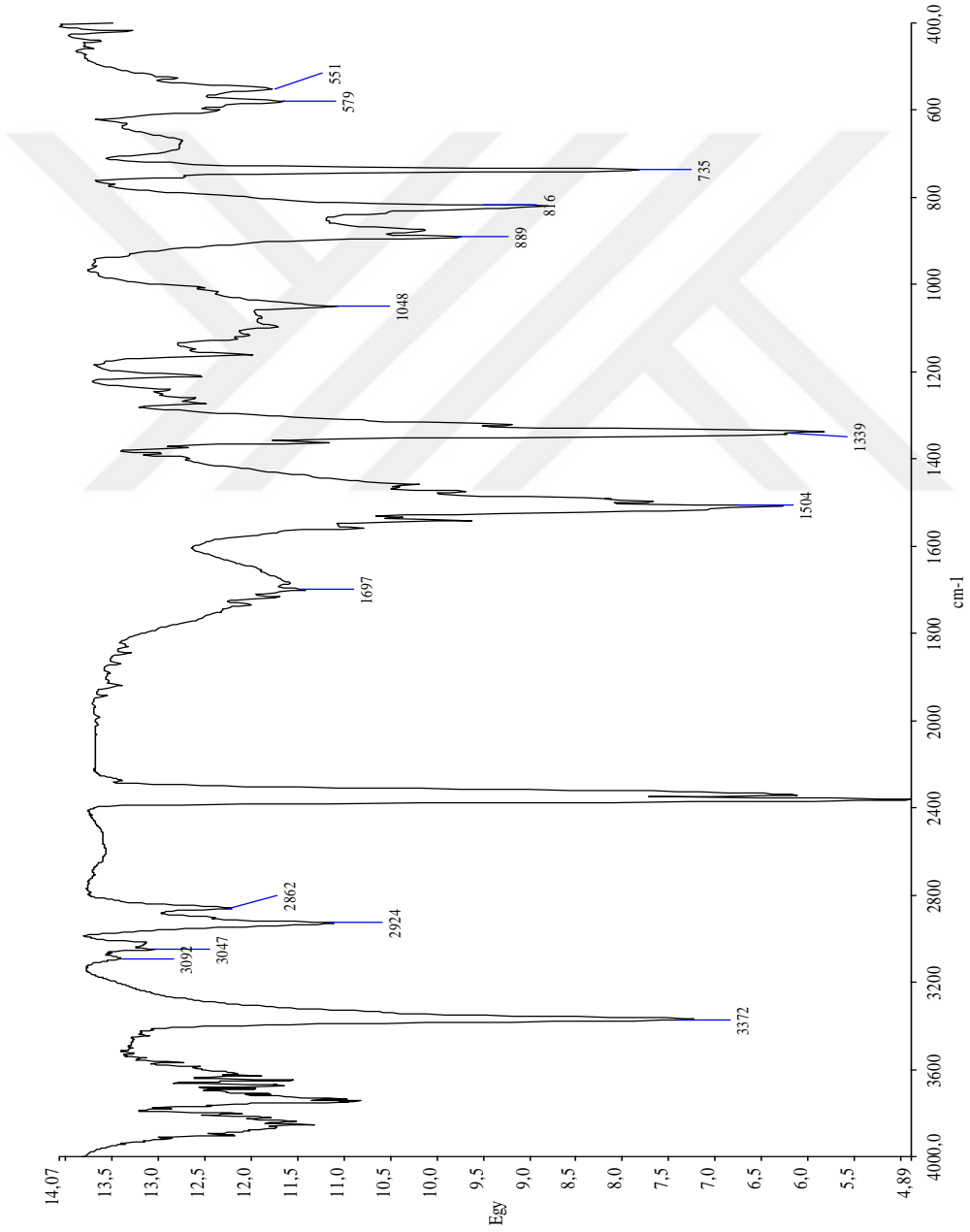
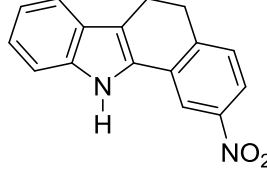
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.05 (t, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 7.14 (t, 1H, J: 8.0 Hz, ArH), 7.48 (d, 1H, J: 8.0 Hz, ArH), 7.55 (d, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 7.64 (d, 1H, J: 8.0 Hz, ArH), 7.99 (dd, 1H, J: 8.0 ve 1.6 Hz, ArH), 8.32 (d, 1H, J: 1.6 Hz, ArH), 11.59 (s, 1H, NH) (Şekil 3.3)



Şekil 3.3 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (8) Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

### 3.1.4 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[*a*]karbazol (11) Bileşğinin FT-IR Spektrumu

IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3372 (NH), 3047 (C-H, aromatik), 2924 (C-H, alifatik), 1504 (N=O, asimetrik), 1339 (N=O, simetrik)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.4)



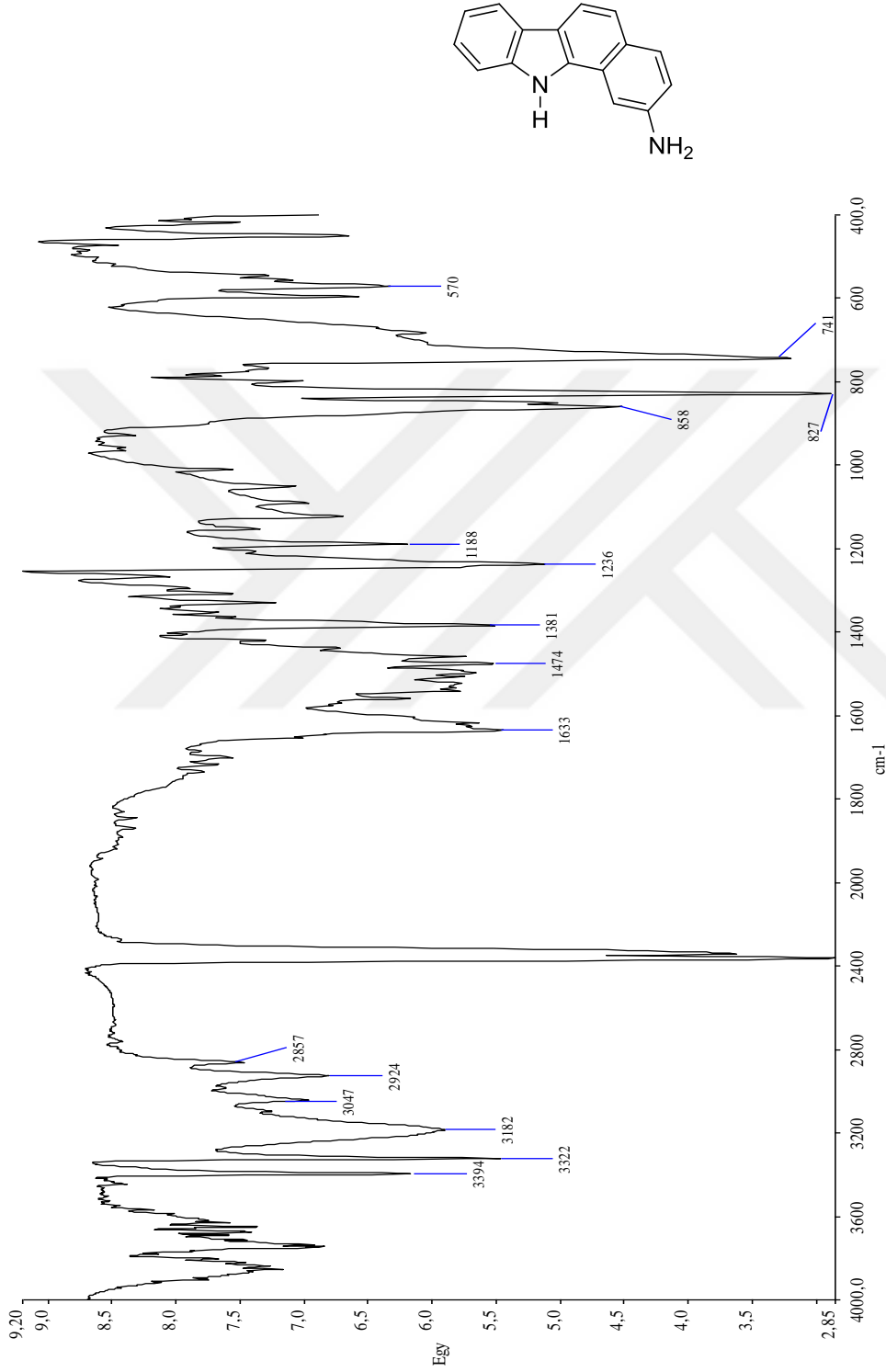
Şekil 3.4 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[*a*]karbazol (11) Bileşğinin FT-IR Spektrumu





### 3.1.6 11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

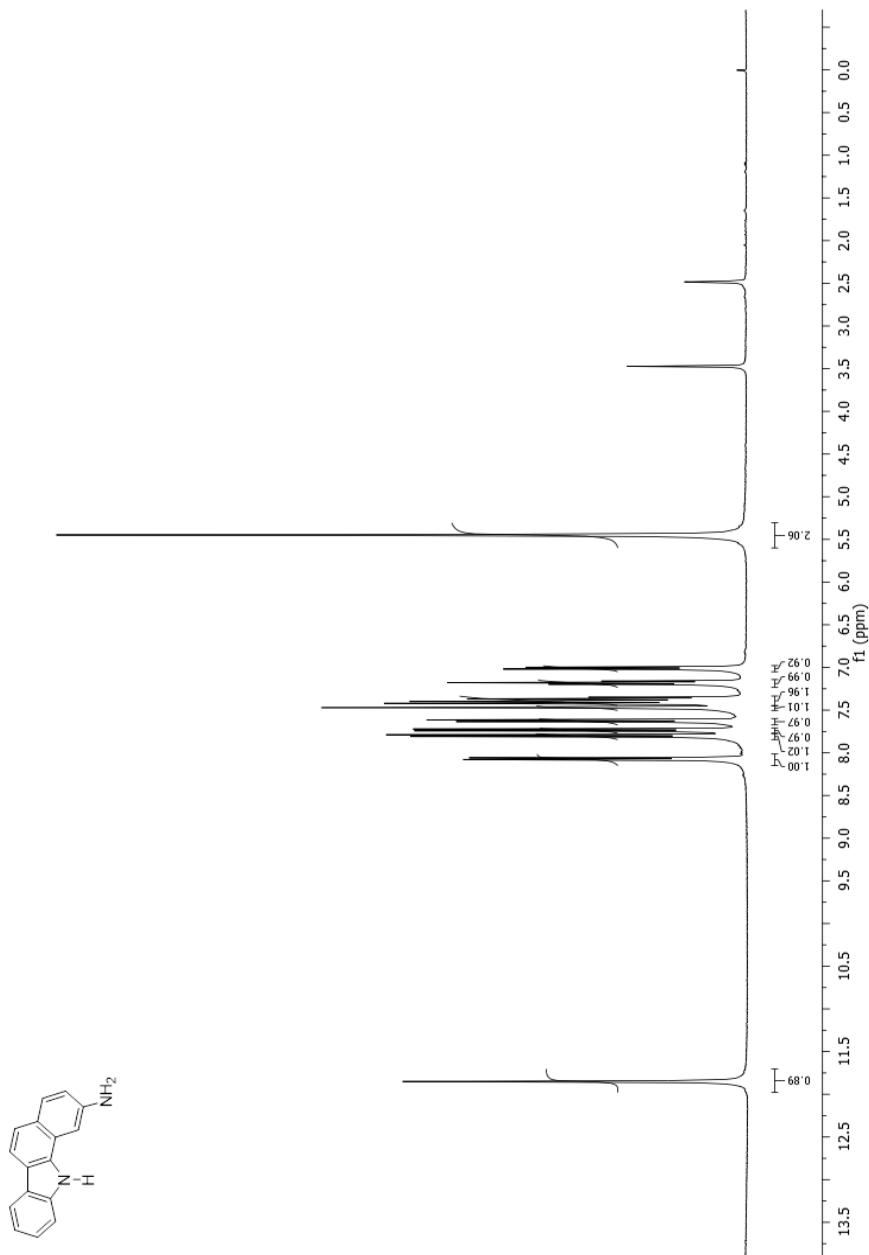
IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3394 (NH), 3322-3182 (NH<sub>2</sub>), 3047 (C-H, aromatik) cm<sup>-1</sup> (Şekil 3.6)



Şekil 3.6 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (12) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

### 3.1.7 11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

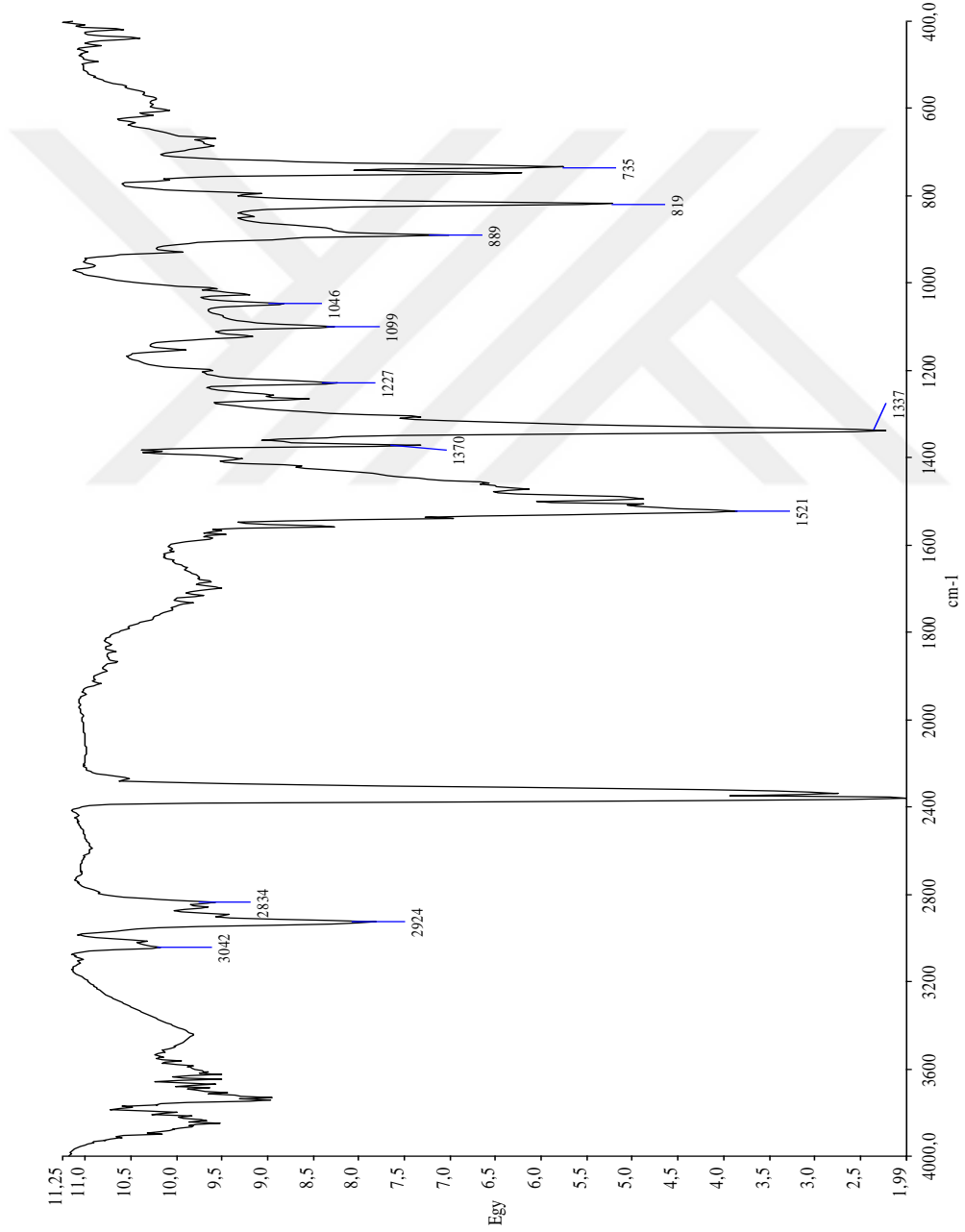
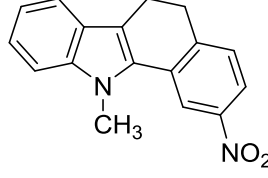
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 5.45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.00 (dd, 1H, J: 8.4 ve 1.6 Hz, ArH), 7.18 (t, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 7.36 (t, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 7.41 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.62 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.73 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.80 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 8.07 (d, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 11.85 (s, 1H, NH) (Şekil 3.7)



Şekil 3.7 11H-benzo[a]karbazol-2-amin (12) Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

### 3.1.8 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) FT-IR Spektrumu

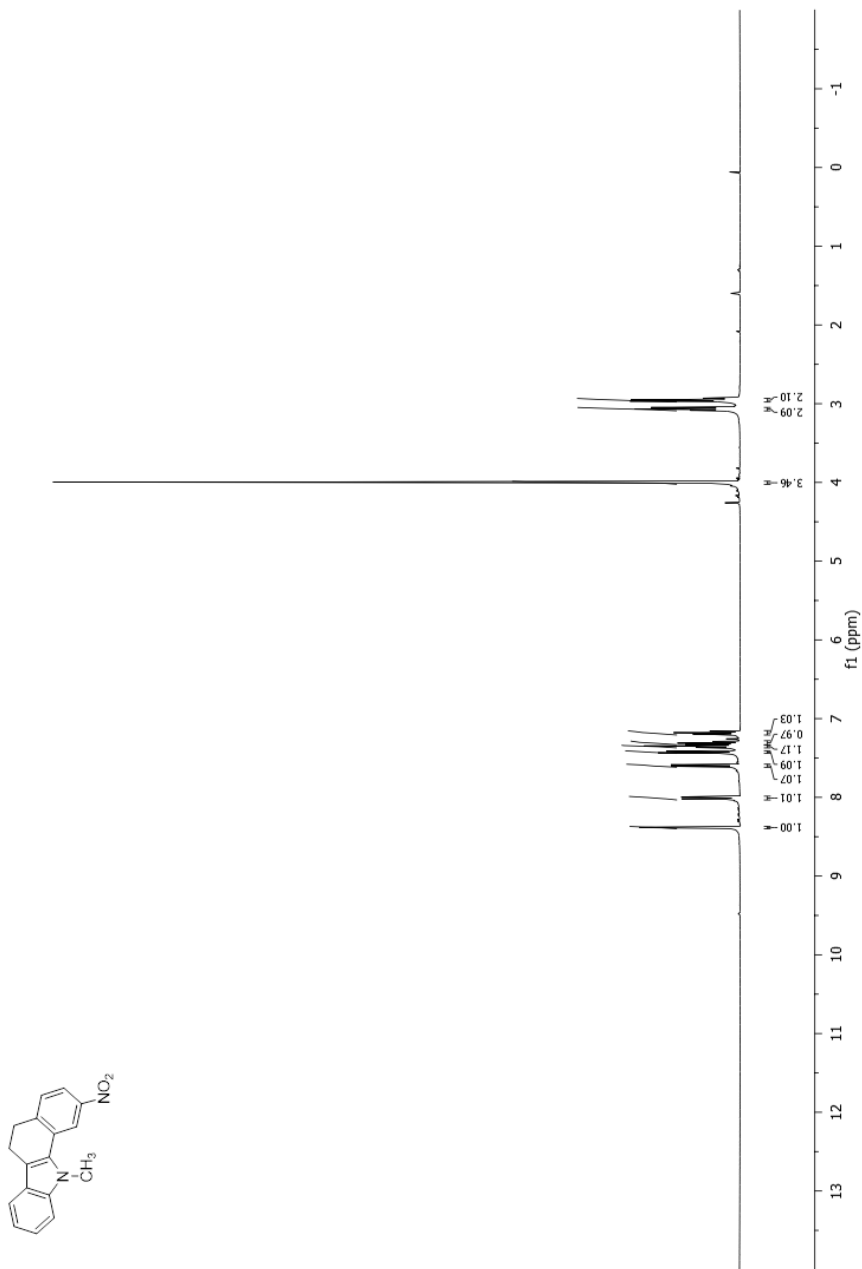
IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3042 (C-H, aromatik), 2924 (C-H, alifatik), 1521 (N=O, asimetrik), 1337 (N=O, simetrik)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.8)



Şekil 3.8 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

### 3.1.9 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

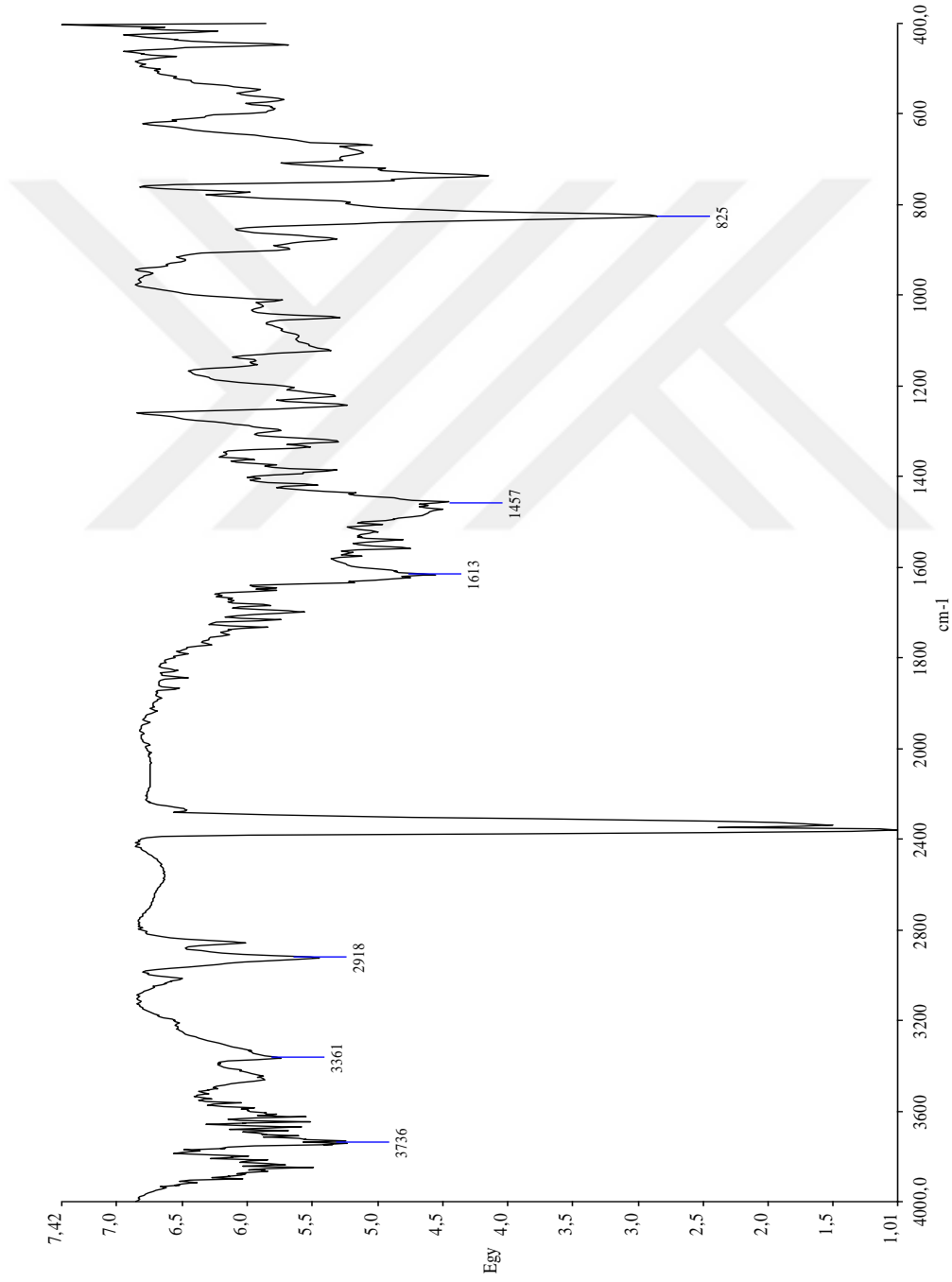
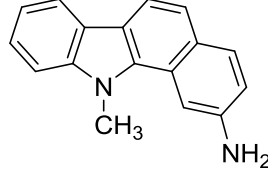
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.95 (t, 2H, J: 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.07 (t, 2H, J: 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.18 (t, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 7.31 (td, 1H, J: 8.0 ve 1.2 Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.42 (d, 1H, J: 8.0 Hz, ArH), 7.59 (d, 1H, J: 8.0 Hz, ArH), 8.00 (d, 1H, J: 8.0 ve 2.4 Hz, ArH), 8.38 (d, 1H, J: 2.4 Hz, ArH) (Şekil 3.9)



Şekil 3.9 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (13) Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

### 3.1.10 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) FT-IR Spektrumu

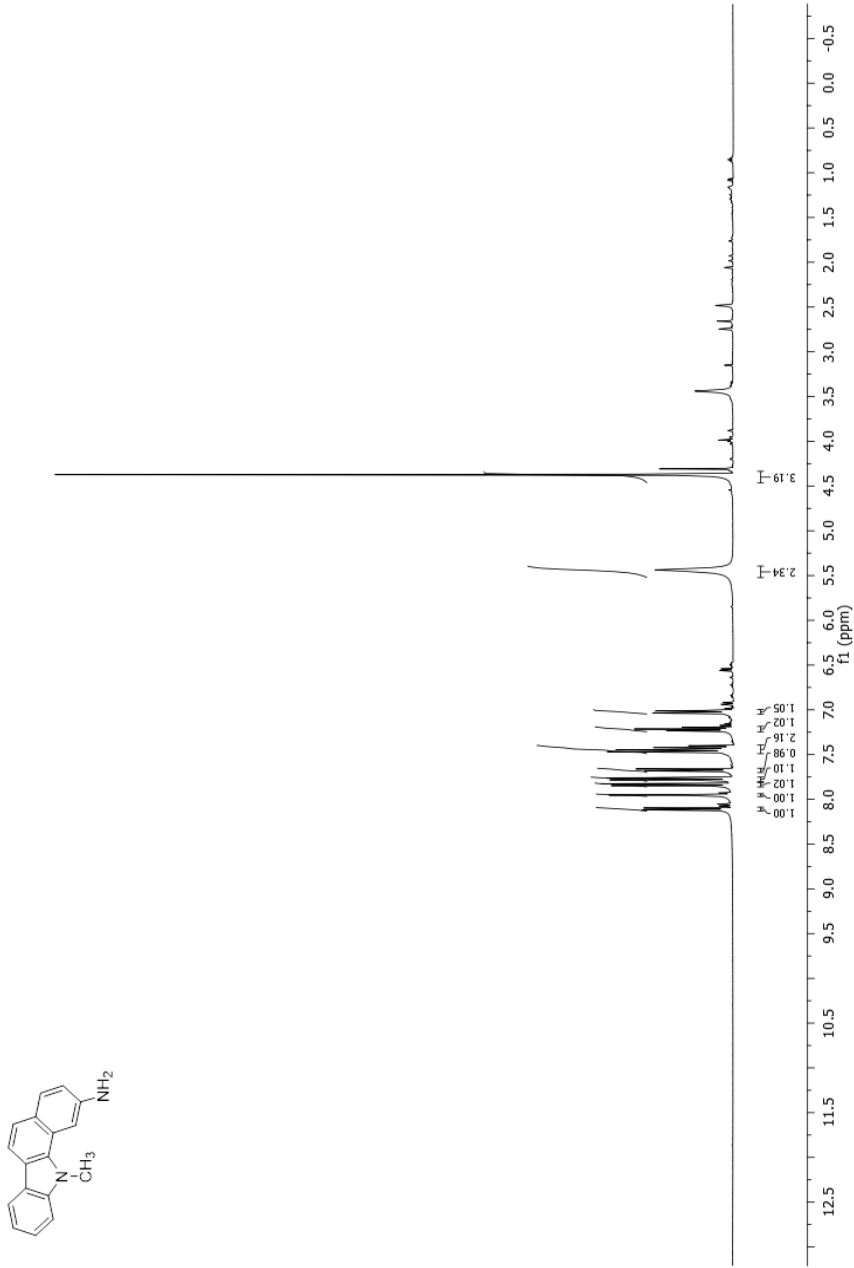
IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3361 (NH), 2918 (C-H, alifatik)  $\text{cm}^{-1}$  (Şekil 3.10)



Şekil 3.10 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) Bileşğinin FT-IR Spektrumu

### 3.1.11 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.02 (dd, 1H, J: 8.4 ve 1.6 Hz, ArH), 7.21 (t, 1H, J: 7.6 Hz, ArH), 7.41 (d, 1H, J: 8.0 Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.67 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.77 (d, 1H, J: 8.8 Hz, ArH), 7.84 (d, 1H, J: 8.4 Hz, ArH), 7.95 (d, 1H, J: 1.6 Hz, ArH), 8.11 (d, 1H, J: 8.0 Hz, ArH) (Şekil 3.11)



Şekil 3.11 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin (14) Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

## BÖLÜM DÖRT

### TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında ilk olarak 9H-karbazol (**1**) bileşiğinden yola çıkarak literatüre göre, **1** bileşiği ilk olarak çözücü etanol varlığında bromoetan ile bazik ortamda alkillenerek 9-etil-9H-karbazol (**2**) bileşiği sentezlenmiştir (Bai ve diğer., 2007). **2** bileşiğine bakır (II) nitrat trihidrat varlığında asetik asit ve asetik anhidritin ilavesiyle geri soğutucu altında kaynatılarak 9-etil-3-nitro-9H-karbazol (**3**) bileşiği elde edildi (Kyziol, 2007). **3** bileşiğinin etanol çözücü ortamında %30 luk potasyum hidroksitin sulu çözeltisi ve çinko tozu ile indirgenmesi sonucunda dimer yapıdaki 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin (**4**) bileşiği elde edildi (Kyziol, 2007). **4** bileşiğinin DMF varlığında metil iyodür ile verdiği nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucunda aromatik halka azotu üzerinde kuarternize edilmiş (**5**) bileşiği elde edilmeye çalışıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu alındığında bileşiğin 1,9-dietil-1,9-dihidroindol[3,2-a:3',2'-h]fenazin olduğu ve metil iyodür ile etkileştirilmesi sonucu beklediğimiz tuz yapısının oluşmadığı gözlemlendi. **4** bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 1,58 ppm'de üç protonluk triplet CH<sub>3</sub> piki, 4,60 ppm'de iki protonluk kuartet NCH<sub>2</sub> piki ve 7,45-9,33 ppm aralığında altı protonluk aromatik pikler gözlenmiştir. Reaksiyon sonucunda elde edilmesi beklenen tuz yapısındaki bileşik sentezlenebilseydi <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda fazladan singlet CH<sub>3</sub> piki gözlenecekti.

İkinci sentez planında ise 2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**6**) bileşiğinden yola çıkarak sülfürik asit varlığında potasyum nitratın sülfürik asit içerisindeki çözeltisi ile nitrolama yapılarak 6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**7**) bileşiği elde edildi (Lizos ve diğer., 2004). **7** numaralı bileşiğin çözücü etanol ortamında fenil hidrazin hidroklorür ile azot ortamında geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda Fisher İndol sentezi ile 3-nitro-5,10-dihidroinden[1,2-b]indol (**8**) bileşiği elde edilmiştir. **8** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3365 cm<sup>-1</sup>'de NH gerilme titreşim bandı, 1499 cm<sup>-1</sup>'de NO<sub>2</sub> gerilme titreşim bandı, <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda ise 3,73 ppm'de iki protonluk singlet CH<sub>2</sub> piki, 11,59 ppm'de bir protonluk singlet NH piki ve 7,05-8,32 ppm aralığında yedi protonluk aromatik pikler gözlenmiştir.



Son olarak üçüncü sentez planında ise 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (**9**) bileşiğinden başlayarak sülfürik asit varlığında potasyum nitratın sülfürik asit içerisindeki çözeltisi ile nitrolama yapılarak 7-nitro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (**10**) bileşiği elde edildi (Lizos ve diğer., 2004). **10** bileşiğinin fenil hidrazin hidroklorür ve azot ortamında geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda Fisher İndol sentezi ile 2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (**11**) bileşiği elde edildi (Hökelek ve Ergün, 2008). **11** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3372  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH gerilme titreşim bandı, 1504  $\text{cm}^{-1}$ 'de  $\text{NO}_2$  gerilme titreşim bandı,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ise 2,91 ve 3,07 ppm'de  $\text{CH}_2$  pikleri, 11,70 ppm'de bir protonluk singlet NH piki ve 7,00-8,50 ppm aralığında yedi protonluk aromatik pikler gözlenmiştir. Daha sonra **11** numaralı bileşiğin etanol varlığında geri soğutucuda kaynatılarak Pd/C ile aromatikleştirilmesi ve hidrazin hidrat ile indirgenmesi sonucunda 11H-benzo[a]karbazol-2-amin (**12**) bileşiği elde edildi. **12** bileşiği FT-IR spektrumunda 3394  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH gerilme titreşim bandı, 3322-3182  $\text{cm}^{-1}$ 'de primer  $\text{NH}_2$  gerilme titreşim bandı,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ise 5,45 ppm'de iki protonluk singlet  $\text{NH}_2$  piki, 11,85 ppm'de bir protonluk singlet NH piki ve 7,00-8,07 ppm aralığında dokuz protonluk aromatik pikler gözlenmiştir. **11** numaralı bileşik çözücü saf aseton varlığında metil iyodür ve potasyum hidroksit ilavesi ile oda sıcaklığında gün boyu karıştırılarak azot atomundan alkilenmiş 11-metil-2-nitro-6,11-dihidro-5H-benzo[a]karbazol (**13**) bileşiği elde edildi. **13** bileşiği FT-IR spektrumunda 1521  $\text{cm}^{-1}$ 'de NO gerilme titreşim bandı,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ise 2,95 ve 3,07 ppm'de  $\text{CH}_2$  pikleri, 4,00 ppm'de üç protonluk singlet  $\text{NCH}_3$  piki, 7,18-8,38 ppm aralığında sekiz protonluk aromatik pikler gözlenmiştir. Daha sonra **13** numaralı bileşiğin etanol varlığında geri soğutucuda kaynatılarak Pd/C ile aromatikleştirilmesi ve hidrazin hidrat ile indirgenmesi sonucunda yeni telomeraz inhibitörü sentezleyebilmek için gerekli olan **14** numaralı 11-metil-11H-benzo[a]karbazol-2-amin anahtar bileşiği sentezlendi. **14** bileşiği FT-IR spektrumunda 3361  $\text{cm}^{-1}$ 'de NH gerilme titreşim bandları, 2918  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik CH piki,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ise 4,37 ppm'de üç protonluk singlet  $\text{NCH}_3$  piki, 5,44 ppm'de iki protonluk singlet  $\text{NH}_2$  piki ve 7,02-8,11 ppm aralığında dokuz protonluk aromatik pikler gözlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada telomeraz inhibitörlerin doğasına uygun olarak poliaromatik yapıda anahtar bileşikler sentezlenmiştir. Birinci sentez planında 9H-karbazol (**1**) bileşiğinden yola çıkarak literatüre göre üç basamakta indol tabanlı fenazin (**4**) bileşiği sentezlendi. Daha sonra ikinci sentez planı olarak 1-indanon **6** bileşiği literatüre göre sentezlenerek nitro indanon **7** türevi elde edildi. Fischer İndol sentezi ile nitro indol türevi olan **8** bileşiği sentezlendi. Son sentez planında ise  $\alpha$ -tetralon (**9**) bileşiği üzerinden yapılan ardışık tepkimeler sonucunda dört basamakta karbazol türevi olan **12** ve **14** bileşikleri sentezlenmiştir. **12** ve **14** bileşikleri düzlemsel poliaromatik yapıda ve üzerinde protonlanabilir amin yapısı bulunmaktadır. Ayrıca ileride bu türevlerde bulunan amin grubu üzerinden öncelikle 3-kloropropanoil klorür ve daha sonra sekonder aminle etkileştirilirse zincir uzatılarak poliaromatik yapı üzerinde protonlanabilir yeni yapılar sentezlenmesi düşünülmektedir. Sentezlenen ve ileride sentezlenmesi düşünülen moleküller biyolojik aktiflik çalışması yapan gruplarla telomeraz inhibitör olma özelliği üzerine çalışılacaktır.

## KAYNAKLAR

- Arora, A., Kumar, N., Agarwal, T. ve Maiti, S. (2010). Human telomeric G-quadruplex: targeting with small molecules. *The FEBS Journal*, 277(5), 1345.
- Ananya, P. ve Santanu, B. (2012). Chemistry and biology of DNA-binding small molecules. *Current Science*, 102(2), 212-231.
- Bai, G., Li, J., Li, D., Dong, C., Han, X. ve Lin, P. (2007). Synthesis and spectrum characteristic of four new organic fluorescent dyes of pyrazoline compounds. *Dyes and Pigments*, 75, 93-98.
- Caprio, V., Guyen, B., Opoku-Boahen, Y., Mann, J., Gowan, S. M., Kelland, L. M., Read, M. A ve Neidle, S. (2000). A Novel Inhibitor of Human Telomerase Derived from 10H-Indolo[3,2-b]quinoline. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 2063-2066.
- Dexheimer, T. S., Sun D. ve Hurley L. H. (2006). Deconvoluting the structural and drug-recognition complexity of the G-quadruplex-forming region upstream of the bcl-2 P1 promoter. *Journal of the American Chemical Society*, 128(16), 5404–5415.
- Dhamodharan, V., Harikrishna, S., Jagadeeswaran, C., Halder, K. ve Pradeepkumar, P. I. (2012). Selective G-quadruplex DNA Stabilizing Agents Based on Bisquinolinium and Bispyridinium Derivatives of 1,8 Naphthyridine. *Journal of the American Chemical Society*, 77(1), 229–242.
- Federoff, O. Y., Salazar, M., Han, H., Chemeris, V. V., Kerwin, S. M. ve Hurley, L. H. (1998). NMR-Based model of a telomerase-inhibiting compound bound to G-quadruplex DNA. *Biochemistry*, 37(36), 12367–12374.

- Franceschin, M., Rossetti, L., D'Ambrosio, A., Schirripa, S., Bianco, A., Ortaggi, G., Savino, M., Schultes, C., ve Neidle, S. (2006). Natural and synthetic G-quadruplex interactive berberine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(6), 1707–1711.
- Fu, Y. T., Keppler, B. R., Soares, J. ve Jarstfer, M. B. (2009). BRACO19 analog dimers with improved inhibition of telomerase and hPot 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(5), 2030-2037.
- Gomez, D., Aouali, N., Londono-Vallejo, A., Lacroix, L., Megnin-Chanet, F., Lemarteleur, T., Douarre, C., Shin-ya, K., Mailliet, P., Trentesaux, C., Morjani, H., Mergny, J. L. ve Riou, J. F. (2003). Resistance to the short term antiproliferative activity of the G-quadruplex ligand 12459 is associated with telomerase overexpression and telomere capping alteration. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(50), 50554–50562.
- Guyen, B., Schultes, C. M., Hazel, P., Mann, J. ve Neidle, S. (2004). Synthesis and evaluation of analogues of 10*H*-indolo[3,2-*b*]-quinoline as G-quadruplex stabilising ligands and potential inhibitors of the enzyme telomerase. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2(7), 981-988.
- Han, F. X., Wheelhouse, R. T. ve Hurley, L. H. (1999). Interactions of TMPyP4 and TMPyP2 with Quadruplex DNA. Structural Basis for the Differential Effects on Telomerase Inhibition. *Journal of the American Chemical Society*, 121(15), 3561–3570.
- Harrison, R. J., Gowan, S. M., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (1999). Human Telomerase Inhibition by Substituted Acridine Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9(17), 2463–2468.
- Harrison, R. J., Reszka, A. P., Haider, S. M., Romagnoli, B., Morrell, J., Read, M. A., Gowan, S. M., Incles, C. M., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (2004). Evaluation

- of by disubstituted acridone derivatives as telomerase inhibitors: the importance of G-quadruplex binding. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(23), 5845–5849.
- Holt, S. E., Shay, J. W. (1999). Role of telomerase in cellular proliferation and cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 180(1), 10-18.
- Hökelek, T. ve Ergün, Y. (2008). Crystal Structure of 2-Nitro-5,6-dihydro-11H-benzo[a]carbazole. *Analytical Sciences*, 24, x13-x14.
- Huang, F. C., Chang, C. C., Lou, P. J., Kuo, I. C., Chien C. W., Chen, C. T., Shieh, F. Y., Chang, T. C. ve Lin, J. J. (2008). G-Quadruplex Stabilizer 3,6-Bis(1-Methyl-4-Vinylpyridinium) Carbazole Diiodide Induces Accelerated Senescence and Inhibits Tumorigenic Properties in Cancer Cells. *Molecular Cancer Research*, 6(6), 955-964.
- Kathrin, J. ve Walter, M. (2016). Therapeutic Targeting of Telomerase. *Genes*, 7(7),39.
- Kieltyka, R. (2009). *Platinum-based DNA binding agents as telomerase inhibitors and cancer therapeutics*. Doktora Tezi. McGill University, Montreal.
- Kim, N. W., Piatyszek M. A., Prowse, K. R., Harley C. B., West, M. D., Ho, P. L., Coviello, G. M., Wright, W. E., Weinrich, S. L. ve Shay, J. W. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 266(5193), 2011-2014.
- Kyziol, J. B. (2007). Bimolecular Reduction of 9-alkyl-3-nitrocarbazoles. *Chemical Papers*, 61(5), 398-404.
- Leonetti, C., Scarsella, M., Riggio, G., Rizzo, A., Salvati, E., D’Incalci, M., Staszewsky, L., Frapolli, R., Stevens, M. F., Stoppacciaro, A., Mottolese, M.,

- Antoniani, B., Gilson, E., Zupi, G. ve Biroccio1, A. (2008). G-quadruplex ligand RHPS4 potentiates the antitumor activity of camptothecins in preclinical models of solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 14(22), 7284–7291.
- Lizos, D. E., Mckerchar, C., Murphy, J., Shiigi, Y., Suckling, C., Yasumatsu, H., Zhou, S. Z., Pratt, J. ve Morris, B. (2004). Compounds having serotonin 5-ht17 receptor antagonist activity and muscarinic m4 receptor agonist activity and their use in the treatment of psychotic disorders. *Japonya Patent No: WO/2004/087124*. 14.10.2004.
- Ma, Y., Ou, T. M., Hou, J. Q., Lu, Y. J., Tan, J. H., Gu, L. Q. ve Huang, Z. S. (2008). 9-N-Substituted berberine derivatives: Stabilization of G-quadruplex DNA and down-regulation of oncogene c-myc. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(16), 7582–7591.
- Maraval, A., Franco, S., Vialas, C., Pratviel, G., Blasco, M. A. ve Meunier, B. (2003). Porphyrin–aminoquinoline conjugates as telomerase inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1(6), 921-927.
- Ou, T. M., Lu, Y. J., Tan, J. H., Huang, Z. S., Wong, K. Y. ve Gu, L. Q. (2008). G-Quadruplexes: Targets in Anticancer Drug Design. *ChemMedChem*, 3(5), 690-713.
- Perry, P. J., Reszka, A. P., Wood, A. A., Read, M. A., Gowan, S. M., Dosanjh, H. S., Trent, J. O., Jenkins, T. C., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (1998). Human Telomerase Inhibition by Regioisomeric Disubstituted Amidoanthracene-9,10-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(24), 4873-4884.
- Perry, P. J., Read, M. A., Davies, R. T., Gowan, S. M., Reszka, A. P., Wood, A. A., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (1999). 2,7-Disubstituted amidofluorenone derivatives as inhibitors of human telomerase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(14), 2679-2684.

- Read, M. A., Wood, A. A., Harrison, J. R., Gowan, S. M., Kelland, L. R., Dosanjh, H. S. ve Neidle, S. (1999). Molecular Modeling Studies on G-Quadruplex Complexes of Telomerase Inhibitors: Structure–Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(22), 4538-4546.
- Read, M., Harrison, R. J., Romagnoli, B., Tanious, F. A., Gowan, S. H., Reszka, A. P., Wilson, W. D., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (2001). Structure-based design of selective and potent G quadruplex-mediated telomerase inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(9), 4844–4849.
- Seyfried, M. S. (2011). *Design and synthesis of planar telomestatin analogs*. Doktora Tezi, Zürich Üniversitesi, Zürich.
- Sun, D., Thompson, B., Cathers, B. E., Salazar, M., Kerwin, S. M., Trent, J. O., Jenkins, T. C., Neidle, S. ve Hurley, L. H. (1997). Inhibition of human telomerase by a G-quadruplex-interactive compound. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(14), 2113-2116.
- Sun, D., Guo, K., Rusche, J. J. ve Hurley, L. H. (2005). Facilitation of a structural transition in the polypurine / polypyrimidine tract within the proximal promoter region of the human VEGF gene by the presence of potassium and G-quadruplex-interactive agents. *Nucleic Acids Research*, 33(18), 6070–6080.
- Synthesis of G-Quadruplex Ligands as Potential Telomerase Inhibitors, (b.t). 10 Eylül 2017, <http://studylib.net/doc/7246376/synthesis-of-g-quadruplex-ligands-as-potential-telomerase...#>
- Taetz, S., Baldes, C., Murdter, T. E., Kleideiter, E., Piotrowska, K., Bock, U., Haltner-Ukomadu, E., Mueller, J., Huwer, H., Schaefer, U. F., Klotz, U. ve Lehr, C. M. (2006). Biopharmaceutical characterization of the telomerase inhibitor BRACO19. *Pharmaceutical Research*, 23(5), 1031–1037.

World Health Organization (WHO), (4 Şubat 2018). *World Cancer Day 2018*. 15 Mayıs 2018, <http://www.who.int/cancer/world-cancer-day/2018/en/>

Wright, W. E., Tesmer, V. M., Huffman, K. E., Levene, S. D. ve Shay, J. W. (1997). Normal human chromosomes have long G-rich telomeric overhangs at one end. *Genes & Development*, 11(21), 2801-2809.

