

**ENANTIOMERİK OLARAK SAF (S)-4-
AMİNOKİNAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE İNSAN AKCİĞER (A-549) VE KARACİĞER
(HepG2) KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNE
ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Emrah POLAT

Danışman: Prof. Dr. Murat ÇAKICI

Doktora Tezi

Kimya Ana Bilim Dalı

2023

(Her hakkı saklıdır)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

**ENANTIOMERİK OLARAK SAF (S)-4-AMİNOKİNAZOLİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE İNSAN AKCİĞER (A-549) VE KARACİĞER (HepG2) KANSER
HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Synthesis of Enantiomerically Pure (S)-4-Aminoquinazoline Derivatives and Investigation of
Anticancer Effects on Human Lung (A-549) and Liver (HepG2) Cancer Cell Lines)

DOKTORA TEZİ

Emrah POLAT

Danışman: Prof. Dr. Murat ÇAKICI

Erzurum
Ağustos, 2023

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

**ENANTIOMERİK OLARAK SAF (S)-4-AMİNOKİNAZOLİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE İNSAN AKCİĞER (A-549) VE KARACİĞER (HepG2) KANSER
HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Prof. Dr. Murat ÇAKICI danışmanlığında, Emrah POLAT tarafından hazırlanan bu çalışma, 22/08/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oy birliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Hasan SEÇEN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Murat ÇAKICI <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Harun BUDAK <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Sabri ULUKANLI <i>Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Ahmet ALTAY <i>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı Islak İmzalıdır

Bu Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi (BAP) projeleri kapsamında ve BİDEB 2211-C Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı ve YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: FDK-2020-8526

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak Prof. Dr. Murat ÇAKICI danışmanlığında sunulan “Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Türevlerinin Sentezi ve İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerine Antikanser Etkilerinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	12	30
Kuramsal Temeller	10	30
Materyal ve Metot	6	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	19	20
Sonuçlar ve Öneriler	1	20
Tezin Geneli	15	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Emrah POLAT	Prof. Dr. Murat ÇAKICI
13.9.2023	13.9.2023
İmza:	İmza:

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

Not: Bu form, Tezin son şekline uygun olarak bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tezin sonuna eklenmelidir.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu eser, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi (BAP) (FDK-2020-8526) projeleri kapsamında desteklenmiş olup, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Prof. Dr. Murat **ÇAKICI** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen ve her an yanımda olan, bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım, her zaman hoşgörü ve güleryüz gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat **ÇAKICI**'ya derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bilimsel çalışmalarımın her aşamasında katkıda bulunan, karşılaştığım sorunlarla yakından ve içtenlikle ilgilenen Prof. Dr. Hamdullah **KILIÇ**'a, Prof. Dr. Harun **BUDAK**'a, Prof. Dr. Hasan **SEÇEN**'e ve Sayın Dr. Barış **ANIL**'a derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Hücre çalışmalarının yürütülmesinde büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Ahmet **ALTAY**'a, Sayın Doç. Dr. Muhammet **KARAMAN**'a ve Sayın Araş. Gör. Şükran **GÜNAYDIN**'a teşekkür ederim. Hücre çalışmalarının yürütüldüğü Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'ne teşekkür ederim.

Çalışmaya verdikleri maddi desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi'ne (BAP) ve bilimsel araştırma için bu nezih ortamın oluşturulmasına katkı sağlayan Atatürk Üniversitesi ve tüm idarecilerimize teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında bilgi birikimlerinden faydalandığım çalışma arkadaşlarım Sayın Doç. Dr. Erbay **KALAY**'a, Sayın Dr. Halide Sedef **KARAMAN**'a, Sayın Dr. Saffet **Çelik**'e, Sayın Dr. Osman Nuri **ASLAN**'a, Sayın Dr. Ferruh **LAFZİ**'ye, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Kimya Bölümü öğretim üye ve elemanlarına teşekkür ederim.

Doktora yurt içi burs olanaklarından dolayı sağladığı maddi destekten dolayı TÜBİTAK BİDEB (2211C)'ye, YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı ile sağladığı maddi destekten dolayı Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK)'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan annem Gönül ve babam Avni **POLAT**'a, kardeşlerim Erdal, Erkan ve Ömer **POLAT**'a; ayrıca Sayın Dr. Musa **DEMİR**'e, Sayın Ahmet **AVCI**'ya, Sayın Özge **TÜRBEDAROĞLU**'na, Sayın Niyazi **ÖZÇELİK**'e, Sayın Dr. Canan **KARACA**'ya, Sayın Dr. Melike **KARACA**'ya ve Sayın Dr. Yılmaz **ATEŞ**'e teşekkür ederim.

Ayrıca bu tez, huzurlu bir vatanı yaşamamız için canlarını ortaya koyan tüm ŞEHİTLERİMİZ'e ithafımdır.

Emrah POLAT

ÖZET

DOKTORA TEZİ

ENANTIOMERİK OLARAK SAF (S)-4-AMINOKINAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE İNSAN AKCİĞER (A-549) VE KARACİĞER (HepG2) KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Emrah POLAT

Danışman: Prof. Dr. Murat ÇAKICI

Amaç: Bu tez çalışmasında, enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezlenmesi ve elde edilen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerine olan sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezi, enantiomerik olarak saf (S)-2-hidroksikarboksilik asit türevleri (sırasıyla L-laktik asit, L-mandelik asit) ve enantiomerik olarak saf (S)-2-aminoasit türevlerinden (sırasıyla L-valin, L-fenil alanin, L-tert-lösin) yola çıkılarak gerçekleştirildi. İnsan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları, bahsedilen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin farklı konsantrasyonları ile muamele edildi. Hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri ve etkin oldukları IC₅₀ konsantrasyonu XTT testi ile incelendi.

Bulgular: (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezi yüksek verimlerle başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Enantiomerik saflıkları kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC sistemi ile analiz edilmiştir. Anilin ve benzilamin iskeleti ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri arasında metil ve *i*-propil grubu bulunduran enantiomerik olarak saf halde elde edildi. Ancak fenil ve benzil grubu bulunduran türevler arasında kısmi rasemleşmelerin olduğu belirlendi. İnsan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerinde enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin doz ve zaman bağımlı olarak sitotoksik etkisi olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Elde edilen bulgular insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerinde enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin antikanser özelliğe sahip olduğunu gösterdi. Test edilen (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri arasında en iyi IC₅₀ değeri insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları için sırasıyla 22,89±3,69 ve 32,73±2,01 olmak üzere bir *i*-propil türevi ile elde edilmiştir. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçların; organik sentez ve antikanser etki potansiyeline sahip yeni ilaç yapıları ile ilgili yeni çalışma ve projelerin oluşturulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kinazolin, Aminokinazolin, Antikanser, Akciğer kanseri, Karaciğer kanseri, Asimetrik sentez, Kiral bileşik, XTT analizi, Enantiomer

Ağustos 2023, 344 sayfa

ABSTRACT

DOCTORAL DISSERTATION

SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY PURE (S)-4-AMINOQUINAZOLINE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF ANTICANCER EFFECTS ON HUMAN LUNG (A-549) AND LIVER (HepG2) CANCER CELL LINES

Emrah POLAT

Supervisor: Prof. Dr. Murat ÇAKICI

Purpose: In this thesis, it was aimed to synthesize enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives and to investigate the cytotoxic effects of the obtained enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives on human lung (A-549) and liver (HepG2) cancer cell lines.

Method: Enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives were synthesized starting from enantiomerically pure (S)-2-hydroxycarboxylic acid derivatives (*L*-lactic acid, *L*-mandelic acid, respectively) and enantiomerically pure (S)-2-amino acid derivatives (*L*-valine, *L*-phenyl alanine, *L*-tert-leucine, respectively). Human lung (A-549) and liver (HepG2) cancer cell lines were treated with different concentrations of aforementioned enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives. The cytotoxic effects on cells and the IC₅₀ concentration at which they were effective were examined by XTT assay.

Findings: The synthesis of (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives was successfully carried out in high yields. Their enantiomeric purity was analyzed by a chiral HPLC system combined with a chiral detector. Aniline and benzylamine derived (S)-4-aminoquinazoline alcohols containing methyl and *i*-propyl groups were obtained in enantiomerically pure form. However, partial racemizations were observed between the derivatives containing phenyl and benzyl groups. It was determined that enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives had dose- and time-dependent cytotoxic effects on human lung (A-549) and liver (HepG2) cancer cell lines.

Results: The results showed that enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives have anticancer properties on human lung (A-549) and liver (HepG2) cancer cell lines. Among the enantiomerically pure (S)-4-aminoquinazoline alcohol derivatives tested, the best IC₅₀ values were obtained with an *i*-propyl derivative, 22.89±3.69 µg/mL and 32.73±2.01 µg/mL for human lung (A-549) and liver (HepG2) cancer cell lines, respectively. The studies carried out within the scope of this thesis and the results obtained; It is thought that it will contribute to the creation of new studies and projects related to organic synthesis and new drug structures with anticancer effect potential.

Keywords: Quinazoline, Aminoquinazoline, Anticancer, Lung cancer, Liver cancer, Asymmetric synthesis, Chiral compound, XTT analysis, Enantiomer

August 2023, 344 pages

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xxii
GİRİŞ.....	1
Stereokimya.....	1
Kiralite Kavramı.....	1
Enantiomerler ve Diastereomerlerin Özellikleri	2
Kiralitenin Biyolojik Önemi	3
Kiral Havuz Yöntemi	7
KURAMSAL TEMELLER.....	8
İlaç Nedir?	8
Geçmişten Günümüze İlaç Tasarımı	8
Heterosiklik Bileşikler ve İlaç Tasarımındaki Önemi.....	9
Heterosiklik Bileşiklerin Biyolojik Önemi	9
Heterosiklik Bileşik Olarak Piridin Halkası İhtiva Eden İlaçlar	10
Heterosiklik Bileşik Olarak İndol Halkası İhtiva Eden İlaçlar	10
Heterosiklik Bileşik Olarak Azepin Halkası İhtiva Eden İlaçlar	11
Heterosiklik Bileşik Olarak Benzoksazol ve Benzotiyazol Halkası İhtiva Eden İlaçlar	11
Kinazolin	12
Kinazolin Sentezi İçin Çeşitli Metodlar	12
Kinazolinon	14
Kinazolinon Sentezi İçin Çeşitli Metodlar	15
Niemetowski Kinazolinon Sentezi.....	15
Grimmel, Guinther ve Morgan'ın Kinazolinon Sentezi.....	16
Isatoik Anhidrid Üzerinden Kinazolinon Sentezi	16

Sen ve Ray'ın Kinazolinon Sentezi.....	16
Antranilik Asit ve Üreden Kinazolinon Sentezi.....	17
Kinazolin ve Kinazolinon İhtiva Eden Heterosiklik Bileşiklerin Biyolojik Önemi	17
Çalışmanın Amacı.....	23
MATERYAL ve METOT	24
Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkollerin (71a-e) Sentezi	24
Anilin İskeleti (72a-i) İhtiva Eden (S)-4-Aminokinazolin Alkollerin (74aa-ai, 74ba-bi, 74ca-ci, 74da-di) Sentezi.....	28
Benzilamin İskeleti (75a-f) İhtiva Eden (S)-4-Aminokinazolin Alkollerinin (77aa-af, 77ba-bf, 77ca-cf, 77da-df) Sentezi	30
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanseri Hücre Hatları Üzerine Antikanser Etkilerinin Araştırılması	33
Kullanılan kimyasallar	33
Kullanılan Materyaller ve Cihazlar.....	34
Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışı.....	35
A-549 ve HepG2 Kanseri Hücre Kültürü.....	35
Hücre Çözdürme, Pasajlama ve Dondurma	35
Hücre Sayımı.....	36
Test Bileşiklerinin Hazırlanması.....	37
Hücre Proliferasyon Testi (XTT).....	37
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	40
Kromatografik Ayırmalar.....	40
Spektrumlar	40
IR spektrumu	40
Kütle spektrumları.....	40
HPLC spektrumları	40
Erime Noktası.....	40
Elementel Analiz	40
Deneyler	41
Genel Yöntem-1	41
Enantiomerik Olarak Saf Asetat Korunmuş (S)-2-Hidroksikarboksilik Asit Türevlerinin (64a-e) Sentezi	41
(S)-2-Asetoksipropiyonik asit (64a) sentezi.....	41
(S)-2-Asetoksi-3-metilbütirik asit (64b) sentezi	41
(S)-2-Asetoksi-2-fenilasetik asit (64c) sentezi	42

(S)-2-Asetoksi-3-fenilpropionik asit (64d) sentezi	42
(S)-2-Asetoksi-3,3-dimetilbütanoik asit (64e) sentezi	43
Enantiomerik Olarak Saf (S)-Amid (67a-e) Türevlerinin Sentezi	43
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-oksopropan-2-il asetat (67a) sentezi.....	43
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (67b) sentezi.....	44
(S)-2-(2-karbamoilfenilamino)-2-okso-1-feniletil asetat (67c) sentezi.....	44
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il asetat (67d) sentezi	45
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3,3-dimetil-1-oksobütan-2-il asetat (67e) sentezi	45
Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-kinazolinon Alkollerin (68a-e) Sentezi.....	46
(S)-2-(1-hidroksietil)kinazolin-4(3H)-on (68a) sentezi	46
(S)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4(3H)-on (68b) sentezi.....	46
(S)-2-hidroksifenilmetilkinazolin-4(3H)-on (68c) sentezi	47
(S)-2-(1-hidroksi-2-feniletil)kinazolin-4(3H)-on (68d) sentezi	48
(S)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kinazolin-4(3H)-on (68e) sentezi	48
Enantiomerik Olarak Saf Asetat Korunmuş (S)-4-Kinazolinon Alkollerin (69a-e) Sentezi	49
(S)-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)etil asetat (69a) sentezi	49
(S)-2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (69b) sentezi	49
(S)-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (69c) sentezi	50
(S)-1-(4-Okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (69d) sentezi.....	51
(S)-2,2-Dimetil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (69e) sentezi.....	51
Enantiomerik Olarak Saf Asetat Korunmuş (S)-4-klorokinazolin Alkollerin (70a-e) Sentezi	52
(S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (70a) sentezi	52
(S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (70b) sentezi.....	52
(S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (70c) sentezi.....	53
(S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (70d) sentezi	53
(S)-1-(4-Klorokinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropil asetat (70e) sentezi	54
Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkollerin (71a-e) Sentezi	55
(S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)etanol (71a) sentezi	55
(S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (71b) sentezi	55
(S)-(4-aminokinazolin-2-il)(fenil)metanol (71c) sentezi.....	56
(S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2-feniletanol (71d) sentezi	56
(S)-1-(4-Aminokinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (71e)	57

Anilin İskeleti (72a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol	
Türevlerinin (73aa-ai , 73ba-bi , 73ca-ci , 73da-di) Sentezi	57
Genel yöntem-2	57
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73aa) sentezi	58
(S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ab) sentezi	58
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ac) sentezi	59
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ad) sentezi.....	59
(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil Asetat (73ae) sentezi.....	60
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73af) sentezi	61
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ag) sentezi	61
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ah) sentezi.....	62
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ai) sentezi.....	62
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73ba) sentezi.....	63
(S)-2-metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propil Asetat (73bb)	
Sentezi	63
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bc) sentezi.....	64
(S)-1-(4-((4-Bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bd)	
sentezi.....	64
(S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73be)	
sentezi.....	65
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bf)	
sentezi.....	66
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bg) sentezi	66
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bh)	
sentezi.....	67
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bi) sentezi	67
(S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ca) sentezi.....	68
(S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (73cb) sentezi	68
(S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73cc) sentezi.....	69
(S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73cd) sentezi ..	69
(S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ce) sentezi	70
(S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73cf) sentezi	71
(S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73cg) sentezi	71
(S)-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ch) sentezi	72
(S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ci) sentezi	72

(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73da) sentezi	73
(S)-2-fenil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73db) sentezi	73
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dc) sentezi	74
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dd) sentezi	75
(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73de) sentezi..	75
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73df) sentezi .	76
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dg) sentezi.....	76
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dh) sentezi.....	77
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73di) sentezi.....	78
Anilin İskeleti (72a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di) Koruma Grubunun Uzaklaştırılması ile Gerçekleştirilen (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (74aa-ai, 74ba-bi, 74ca- ci, 74da-di) Sentezi.....	78
Genel yöntem-3.....	78
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74aa) sentezi	79
(S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ab) sentezi	79
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ac) sentezi	80
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ad) sentezi	80
(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ae) sentezi.....	81
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74af) sentezi	82
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ag) sentezi.....	82
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ah) sentezi.....	83
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ai) sentezi.....	83
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74ba) sentezi.....	84
(S)-2-metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propan-1-ol (74bb) sentezi	85
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bc) sentezi.....	85
(S)-1-(4-((4-Bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bd) sentezi.....	86
(S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74be) sentezi.....	87
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bf) sentezi.....	87
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bg) sentezi	88

(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bh) sentezi.....	89
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bi) sentezi	89
(S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ca) sentezi	90
(S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metanol (74cb) sentezi.....	90
(S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74cc) sentezi	91
(S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74cd) sentezi	92
(S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ce) sentezi	92
(S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74cf) sentezi	93
(S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74cg) sentezi	94
(S)-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ch) sentezi.....	94
(S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ci) sentezi.....	95
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74da) sentezi	96
(S)-2-fenil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74db) sentezi	96
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dc) sentezi	97
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dd) sentezi	98
(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74de) sentezi... ..	98
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74df) sentezi ..	99
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dg) sentezi.....	100
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dh) sentezi.....	100
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74di) sentezi	101
Benzilamin İskeleti (75a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (76aa-ai, 76ba-bi, 76ca-ci, 76da-di) Sentezi	102
Genel yöntem-4.....	102
(S)-1-(4-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil Asetat (76aa) sentezi.....	102
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ab) sentezi.....	103
(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ac) sentezi	104
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ad) sentezi	104
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ae) sentezi.....	105
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76af) sentezi	105
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76ba) sentezi.....	106

5-(Triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bb) sentezi.....	107
(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bc) sentezi.....	107
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bd) sentezi	108
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76be) sentezi	108
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bf) sentezi.....	109
(S)-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76ca) sentezi.....	110
(S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76cb) sentezi.....	110
(S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (76cc) sentezi .	111
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76cd) sentezi	112
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76ce) sentezi	112
(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76cf) sentezi...	113
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76da) sentezi.....	114
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76db) sentezi	114
(S)-2-fenil-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76dc) sentezi.....	115
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76dd) sentezi.....	116
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76de) sentezi.....	116
(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76df) sentezi ...	117
Benzilamin İskeleti (75a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (76aa-af, 76ba-bf, 76ca-cf, 76aa-df) Koruma Grubunun Uzaklaştırılması ile Gerçekleştirilen (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (77aa-af, 77ba-bf, 77ca-cf, 77aa-df) Sentezi	118
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77aa) sentezi .	118
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(trifluorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ab) sentezi.....	118
(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ac) sentezi	119
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ad) sentezi	120
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ae) sentezi	120
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77af) sentezi.....	121

(S)-1-(4-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77ba) sentezi.....	122
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bb) sentezi	122
(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bc) sentezi.....	123
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bd) sentezi.....	124
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77be) sentezi .	124
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bf) sentezi.....	125
(S)-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77ca) sentezi.....	126
(S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77cb) sentezi.....	127
(S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metanol (77cc) sentezi.....	127
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77cd) sentezi	128
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77ce) sentezi.....	129
(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77cf) sentezi	129
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77da) sentezi.....	130
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77db) sentezi.....	131
(S)-2-fenil-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77dc) sentezi.....	131
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77dd) sentezi	132
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77de) sentezi.....	133
(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77df) sentezi	133
Hücre Kültürü Çalışmaları	134
Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 71a-e 'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri.....	134
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevi 71a 'nın İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkisi	134
Enantiomerik olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71b 'nin insan akciğer (A- 549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi.....	136

Enantiomerik olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71c 'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi	138
Enantiomerik olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71d 'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi	140
Enantiomerik olarak saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71e 'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi	142
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74aa-ai ve 77aa-af 'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri.....	145
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74ba-bi ve 77ba-bf 'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri.....	150
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74ca-74ci ve 77ca-77cf 'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri	155
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74da-74di ve 77da-77df 'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri	156
SONUÇ VE ÖNERİLER	157
Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri .	161
KAYNAKLAR.....	163
EKLER	170
EK-1. NMR SPEKTRUMLARI	170
EK-2. KİRAL HPLC VE KİRAL DEDEKTÖR SPEKTRUMLARI.....	290
ÖZGEÇMİŞ.....	320

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Anilin iskeleti (72a-i) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di) sentezi	29
Tablo 2. Anilin iskeleti (72a-i) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (74aa-ai, 74ba-bi, 74ca-ci, 74da-di) sentezi	30
Tablo 3. Benzilamin iskeleti (75a-f) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (76aa-af) sentez denemeleri.....	31
Tablo 4. Benzilamin iskeleti (75a-f) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkollerin (76aa-af, 76ba-bf, 76ca-cf, 76da-df) sentezi	32
Tablo 5. Benzilamin iskeleti (75a-f) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkollerin (77aa-af, 77ba-bf, 77ca-cf, 77da-df) sentezi.....	33
Tablo 6. Tez dahilinde kullanılan kimyasallar ve kitler	33
Tablo 7. Tez dahilinde kullanılan materyaller ve cihazlar.....	34
Tablo 8. Tez dahilinde kullanılan çözeltilerin hazırlanışı.....	35
Tablo 9. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (71a,71b,71c,71d,71e) A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerindeki IC ₅₀ (µg/mL) değerleri	144
Tablo 10. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (77ae, 77af) A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki IC ₅₀ (µg/mL) değerleri.	149
Tablo 11. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri 74bf ve 77bf'nin A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki IC ₅₀ (µg/mL) Değerleri	155

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İzomerlerin Sınıflandırılması	1
Şekil 2. Kiral bir nesne olan insan eli örneği	2
Şekil 3. Naproksen, Siklofosforamid, Esomeprazol ve Metakalon'un kimyasal yapıları.....	2
Şekil 4. Enantiomer ve diastereomer çiftlerinin şematik gösterimi	3
Şekil 5. Kiral bir ilaç ve onun ilaç bağlanma bölgesi üzerindeki etkisi	4
Şekil 6. Talidomid'in (R) ve (S) enantiomerleri.....	5
Şekil 7. Perheksilin'in (S) ve (R) enantiomerleri	5
Şekil 8. Fenilalanin'in (L) ve (D) enantiomerleri.....	6
Şekil 9. Karvon'un (S) ve (R) enantiomerleri.....	6
Şekil 10. Enantiomerik olarak saf maddelerin elde edilme yöntemleri	7
Şekil 11. Kiral havuz yöntemine bir örnek çalışma	7
Şekil 12. Piridin halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar	10
Şekil 13. İndol halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar.....	11
Şekil 14. Benzodiazepin (8) halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar.....	11
Şekil 15. Benzoksazol (10) ve Benzotiyazol (12) halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar.....	11
Şekil 16. Kinazolin alkaloidleri.....	12
Şekil 17. Kinazolin (19), Sinnolin (20) ve Kinoksalin (21) halka yapısı.....	12
Şekil 18. 2-aminobenzofenon (22) ve benzilamin (23) üzerinden 2-fenil kinazolin (24) türevinin sentezi	13
Şekil 19. Bakır (I) katalizörlüğünde kinazolin türevlerinin (27) sentezi.....	13
Şekil 20. Paladyum (II) katalizörlüğünde 4-amino-2-aril kinazolinlerin (30) sentezi	13
Şekil 21. Çinko (II) klorür varlığında fonksiyonelleştirilmiş kinazolinlerin (33) sentezi.....	14
Şekil 22. Kinazolinon (34) ve 2-siyano-4(3H)-kinazolinon (35) heterosiklik bileşik yapıları	14
Şekil 23. Kinazolinon bileşiğinde karbonil grubunun oluşum şekilleri	14
Şekil 24. Sübstitüe olmuş kinazolin ve kinazolinon türevlerinin gösterim şekilleri	15
Şekil 25. Kinazolinon türevlerinin (47) sentezi için iki aşamalı işlem	15
Şekil 26. Niementowski kinazolinon (50) sentezi.....	16
Şekil 27. Grimmel, Guinther ve Morgan'ın kinazolinon (52) sentezi.....	16
Şekil 28. İساتوik anhidrit (53) üzerinden kinazolinon (55) sentezi	16
Şekil 29. Sen ve Ray'in kinazolinon (38) sentezi	17

Şekil 30. Antranilik asit (57) ve üre (58) üzerinden kinazolin-2,4(1H,3H)-dion (38) sentezi .	17
Şekil 31. FDA tarafından onaylanan protein kinaz ilaçları	18
Şekil 32. Kinazolin (19) ve Kinazolinon (34) çekirdeği taşıyan bileşiklerin göstermiş olduğu biyolojik aktiviteler	19
Şekil 33. Bazı Kinazolin (19) ve Kinazolinon (34) iskeleti ihtiva eden ilaçların yapıları ve göstermiş oldukları biyolojik aktiviteler	20
Şekil 34. EGFR kinaz inhibitör aktiviteye sahip 4-aminokinazolin türevi bileşikler (59), (60)	21
Şekil 35. Meme kanserine dirençli protein (BCRP/ABCG2) inhibitörü olan 4-aminokinazolin türevi (61).....	21
Şekil 36. Dipeptidil peptidaz IV (DPP-4) ve difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) reseptörlerinin inhibitörü olan anti-diyabetik 4-aminokinazolin türevi (62).....	22
Şekil 37. Antimutajenik aktiviteye sahip enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi (71a).....	22
Şekil 38. Enantiomerik olarak saf (S)-2-Asetoksikarboksilik asitlerin (64a-e) sentezi	25
Şekil 39. Enantiomerik olarak saf (S)-1-Kloro-1-okso-2-il aseatat (65a-e) türevlerinin sentezi	25
Şekil 40. Enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (68a-e) sentezi.....	26
Şekil 41. Enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (70a-e) sentezi.....	27
Şekil 42. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin türevlerinin (71a-e) sentezi	27
Şekil 43. İnsan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatlarının invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100µm)	35
Şekil 44. Hücre sayımında kullanılan Thoma lamı	37
Şekil 45. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71a'nın A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	135
Şekil 46. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71a'nın A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	135
Şekil 47. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71a'nın HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	136

Şekil 48. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71a 'nın HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	136
Şekil 49. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71b 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	137
Şekil 50. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71b 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	137
Şekil 51. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71b 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	138
Şekil 52. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71b 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	138
Şekil 53. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71c 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	139
Şekil 54. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71c 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	139
Şekil 54. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71c 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	140
Şekil 55. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71c 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	140
Şekil 56. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71d 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	141
Şekil 57. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71d 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	141

Şekil 58. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71d 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	142
Şekil 59. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71d 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	142
Şekil 60. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71e 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	143
Şekil 61. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71e 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	143
Şekil 62. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71e 'nin HepG2 hücre hattında 24 saatte canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	144
Şekil 63. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 71e 'nin HepG2 hücre hattında 48 saatte canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	144
Şekil 64. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (74aa-ae) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	145
Şekil 65. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (74af-ai ve 77aa) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	146
Şekil 66. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (77ab, 77ac, 77ad) ve medyum içerisinde çözünen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (77ae, 77af) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	146
Şekil 67. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77ae 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	147
Şekil 68. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77ae 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	148

Şekil 69. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77af 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	148
Şekil 70. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77af 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	149
Şekil 71. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (74ba-bf) ve çözünen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 74bf 'nin invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm).....	150
Şekil 72. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 74bf 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	151
Şekil 73. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 74bf 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	152
Şekil 74. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (74bg-bi ve 77ba-bc) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	152
Şekil 75. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (77bd, 77be) ve medyum içerisinde çözünen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77bf 'nin invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	153
Şekil 76. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77bf 'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	154
Şekil 77. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi 77bf 'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	155
Şekil 78. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri 74da, 74dd, 74df, 74dg ve 77df 'nin invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)	156
Şekil 79. Enantiomerik olarak saf (S)-2-hidroksikarboksilik asit türevleri (63a,c) ve (S)-2-aminoasit türevleri (63b,d,e) üzerinden (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (68a-e) sentezi.....	157

Şekil 80. Enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevleri (68a-e) üzerinden (S)-4-aminokinazolin türevlerinin (71a-e) sentezi	158
Şekil 81. Anilin iskeleti (72a-i) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (74aa-ai, 74ba-bi, 74ca-ci, 74da-di) sentezi	159
Şekil 82. Benzilamin iskeleti (75a-f) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (77aa-af, 77ba-bf, 77ca-cf, 77da-df) sentezi.....	160

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

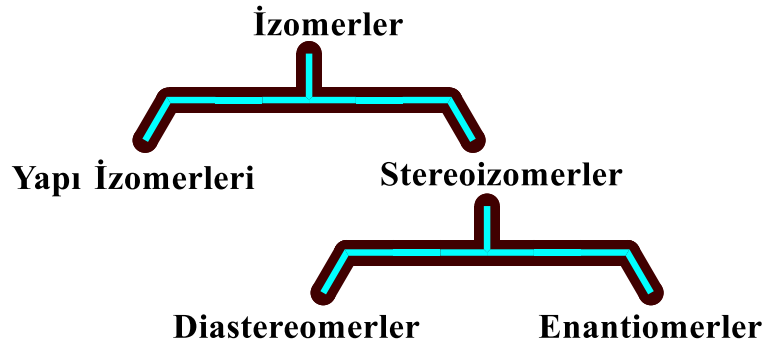
Ac	: Asetil
Bn	: Benzil
bs	: Geniş Singlet
d	: Dublet
dd	: Dubletin Dubleti
ddd	: Dubletin Dubletinin Dubleti
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
ee	: Enantiomerik Fazlalık
en	: Erime Noktası
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Hz	: Hertz (s^{-1})
IC ₅₀	: Hücre Canlılığını %50 Azaltmak İçin Gereken Konsantrasyon
IR	: Infrared (Kızıl ötesi) Spektroskopisi
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz ($10^6 s^{-1}$)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
o.s	: Oda Sıcaklığı
Ph	: Fenil
ppm	: Milyonda Bir Kısım
q	: Kuartet
s	: Singlet
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce tabaka kromatografisi

GİRİŞ

Stereokimya

Moleküllerin üç boyutlu yapılarını inceleyen ve bir molekül içerisinde bulunan atomların bağlanma şekillerini ve birbirlerine göre uzaysal düzenlenmelerini araştıran bilim dalı stereokimya olarak adlandırılır (Bahar vd. 2022; Lin *et al.* 2011). Fransız Kimyacı ve Mikrobiyolog Louis Pasteur tarafından 1848 yılında tartarik asit'in rasemik haldeki amonyum tuzlarının ayrılması ile birlikte enantiomerlik kavramı ortaya çıkmış ve böylece Louis Pasteur stereokimya alanında önde gelen isimlerden biri olmuştur (Gal 2008). Birçok molekül üç boyutlu yapıda olduğundan dolayı, stereokimya kavramı sadece organik kimya alanında değil, biyokimya, fizikokimya, analitik kimya, inorganik kimya ile birlikte ilaç kimyası alanında da büyük önem kazanmıştır (Nguyen *et al.* 2006).

Üç boyut içerisinde incelenen moleküllerde atom veya grupların bağlanma düzenleri ve birbirine göre uzaysal yerleşimleri incelendiğinde izomerizm kavramı karşımıza çıkmaktadır. Stereoizomerler, izomerlik kavramı altında sınıflandırılan aynı kapalı molekül formülü ve atom dizilimine sahip fakat üç boyutlu uzayda atomların birbirlerine göre yönelimleri farklı olan ve farklı özellikler gösteren iki ya da daha fazla sayıda bileşik grupları olarak bilinmektedir (Şekil 1) (Bahar vd. 2022).

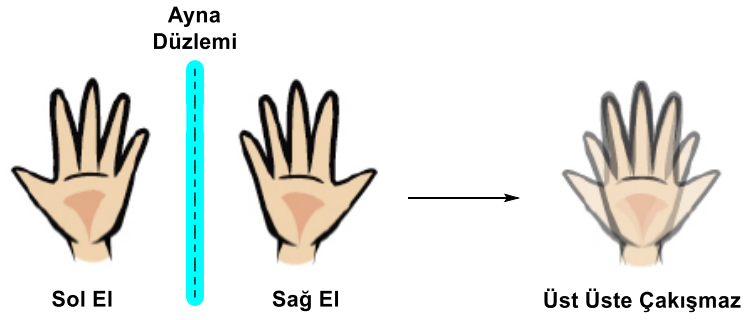


Şekil 1. İzomerlerin Sınıflandırılması

Kiralite Kavramı

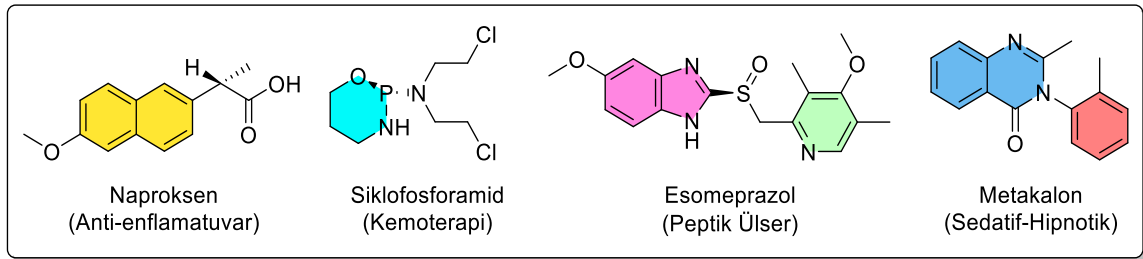
İlk kez Lord Kelvin tarafından 1894 yılında ortaya çıkarılan kiral kelimesi (Bentley 2010), Yunanca ‘cheir’ kelimesine denk gelen ‘el’ anlamına gelmekte olup bir molekülün atomik bileşimini, atom-atom bağ türlerini veya bağ sıralamasını değiştirmeden birbirinin ayna görüntüsü olan stereoizomer çiftleri meydana getirme potansiyeline sahip asimetric formdaki molekülleri tanımlamak için kullanılmaktadır (HBrooks *et al.* 2011). Kiral moleküllerin,

birbirinin ayna görüntüsü olan ve üst üste binmeyen sağ ve sol elimize bu özelliği bakımından çok benzediği bilinmektedir (Şekil 2) (Garcia 2021).



Şekil 2. Kiral bir nesne olan insan eli örneği

Bir kiral merkezin karbon atomu sp^3 hibritleşmesine sahip ve tetrahedral yapıda düzenlenmiş dört farklı gruba sahiptir (Singh and Hagen 2003). Ayrıca karbona ek olarak, atomların veya grupların bir kükürt, fosfor veya nitrojen atomu etrafındaki yönelimi de bazen kiral bir merkez oluşturabilir. Bu tür kiral olan ilaçların birçok örneği vardır; naproksen, siklofosforamid, esomeprazol, metakalon sırasıyla karbon, fosfor, kükürt ve nitrojen atomlarından kaynaklanan kiral moleküllere örnek olarak gösterilmektedir (Şekil 3) (Hagen and Helgren 2021).



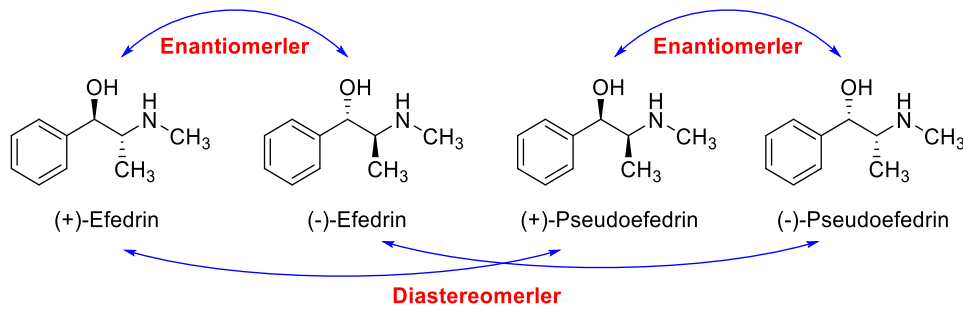
Şekil 3. Naproksen, Siklofosforamid, Esomeprazol ve Metakalon'un kimyasal yapıları

Enantiomerler ve Diastereomerlerin Özellikleri

Enantiomer kelimesi, bir molekülün üst üste çakışmayan ayna görüntüsüne sahip iki stereoizomer çifti için tanımlanmaktadır ve enantiomerler en yaygın olarak bir karbon atomuna (asimetrik karbon atomu veya stereojenik karbon olarak da adlandırılır) dört farklı süstitüent bağlı olduğu zaman oluşur. Kiral moleküller optik aktivite sergiler, bu nedenle enantiomerlere bazen optik izomerler de denir. Bu tür bileşiklerin iki enantiomeri, düzlem polarize ışığı sırasıyla sol (-) veya sağ (+) yönünde döndürmelerine bağlı olarak levorotatory (*l*-izomer) veya dekstrorotatory (*d*-izomer) olarak sınıflandırılabilir (Nguyen 2006). Enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynıdır (Alkadi and Jbeily 2018). Bu durum enantiomerlerin aynı erime noktasına, kaynama noktasına, yoğunluğa, çözünürlüğe, kromatografik alıkonma süresine, IR ve NMR spektrumlarına ve aynı pK_a değerine sahip olması anlamına gelmektedir (Bozdemir

2019). Enantiomerlerin birbirlerinden farklı özellikleri ise düzlem polarize ışığını eşit derecede fakat zıt yönde çevirmeleri ve biyolojik sistemlerde farklı etki gösterebilmeleridir (Alkadi and Jbeily 2018). Enantiomerler herhangi bir saflaştırma yöntemi (ekstraksiyon, distilasyon, kristalizasyon, kromatografik yöntemler vb.) kullanılarak birbirlerinden ayrılmazlar (Nguyen *et al.* 2006).

Kiral bir molekülün iki enantiomerinin eşit oranda karışımına (%50:50) optikçe aktiflik göstermeyen “±” veya “d, l” işaretli olduğu karışım rasemik karışım (rasemat) olarak adlandırılır (HBrooks *et al.* 2011). Birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerler ise diastereomer olarak adlandırılmaktadır. Diastereomerler, iki veya daha fazla kiral merkeze sahip moleküllerde gözlenmektedir. Kiral merkez sayısı n olmak üzere, bir molekül için maksimum olası stereoizomer sayısı “ 2^n ” formülü ile hesaplanır (Lin *et al.* 2011). Örneğin; İki kiral karbonlu bir diastereomerin dört izomeri vardır. Enantiomerlerden farklı olarak, diastereomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri farklılık gösterebilir ve birbirinden ayrılma ve karakterizasyonları klasik yöntemler yardımıyla yapılabilir. Diastereomerlerin biyolojik aktiviteleri de genellikle farklılık gösterebilmektedir (Şekil 4) (Nguyen *et al.* 2006).



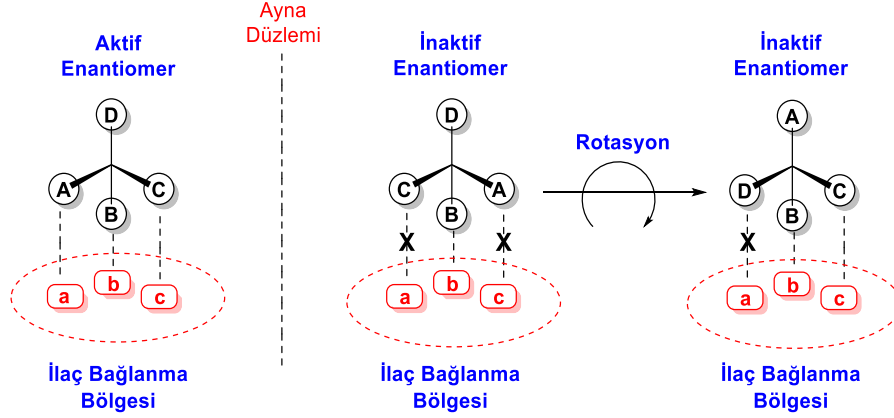
Şekil 4. Enantiomer ve diastereomer çiftlerinin şematik gösterimi (Lin *et al.* 2011)

Kiralitenin Biyolojik Önemi

Canlı bir organizmanın sahip olduğu DNA, enzimler, antikorlar, hormonlar gibi bileşenlerinin çoğunun kiral olması sebebiyle canlı organizmalar için kiralite önemli bir yere sahiptir (Singh and Hagen 2003). Buna ilaveten tüm proteinler, amino asitler, karbohidratlar, nükleositler ve bir dizi alkaloidler de kiral bileşiklerdir. Sentez yoluyla veya herhangi başka bir yolla elde edilen yapay kiral ürünlerin veya moleküllerin aksine, tüm doğal bileşikler tek enantiomerik formdadır. Örneğin; tüm doğal amino asitler L-izomer özelliğine ve ayrıca tüm doğal şekerler (karbonhidratlar gibi) ise D-izomer özelliğine sahiptir (Nguyen *et al.* 2006).

Kiral bir ilacın enantiomerleri canlı sistemlerde farklı biyolojik etkiler gösterebilmektedir. Örneğin; ilaçların bazıları rasemik halde uygulandığında herhangi bir yan etki göstermez iken, bazılarında ise enantiomerlerden biri olumlu bir etki gösterir iken, diğer enantiomer istenmeyen bir etkiye sahip olabilmektedir (Garcia *et al.* 2002; Ghanem 2002).

Şekil 5’de de gösterildiği üzere ilaç ve etkileşim bölgesi modeli örneği üzerinden kolaylıkla anlaşılabilir. Buradan anlatılmak istenen bir ilacın aktif olan enantiomeri (R veya S izomeri) biyolojik aktif olarak hareket eder ve ilaç bağlanma bölgesinde 3 nokta (a, b, c) ilede etkileşime girebilmektedir, fakat inaktif enantiomeri (R veya S izomeri) herhangi bir biyolojik aktivite göstermemektedir ve bunun nedeni inaktif bir ilaç olmasından kaynaklanmaktadır (McConathy and Owens 2003).

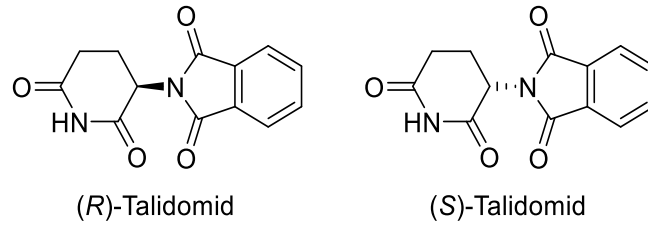


Şekil 5. Kiral bir ilaç ve onun ilaç bağlanma bölgesi üzerindeki etkisi

Kiral (veya enantiomerik olarak saf veya enantiomerik olarak zengin) ilaçların gösterebileceği biyolojik aktiviteler Mcconathy ve arkadaşları tarafından 2003 yılında aşağıdaki gibi sıralanmıştır (McConathy and Owens 2003; Alkadi and Jbeily 2018).

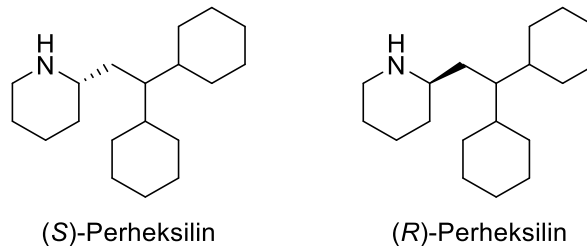
- 1) Her iki enantiomer de aynı hedef veya hedefler üzerinde etki göstermesine rağmen, bunlardan biri diğer enantiomerden daha yüksek biyolojik aktivite gösterebilir.
- 2) Enantiomerlerin her biri aynı hedefe etki eder, fakat birbirlerine göre zıt biyolojik aktiviteye sahip olabilirler. Örneğin; (-)-dobutamin, α -adrenoseptörlere karşı istenen aktiviteyi gösterirken, (+)-dobutamin aynı α -adrenoseptörlere karşı istenmeyen etki göstermektedir.
- 3) Bazı durumlarda her iki enantiomer de aynı istenen biyolojik aktiviteyi gösterebilir.
- 4) Her iki enantiomer de farklı hedefler üzerinde birbirlerinden bağımsız olarak farklı biyolojik aktivite gösterebilirler.
- 5) Enantiomerlerden biri veya her ikisi de aynı biyolojik aktiviteyi gösterebilir, fakat enantiomerlerden biri istenmeyen bir yan etki gösterebilir.
- 6) Aktif olmayan enantiomer, aktif enantiomerin yan etkilerini yok edebilir. Böyle durumlarda, rasemik karışımın tek başına her iki enantiomerden üstün olduğu görülmektedir.
- 7) Çevreye yaydıkları kokuları ve tatları farklı olabilir.

Kiral bir ilacın enantiomerleri, vücudun enzimleri, proteinleri, reseptörleri vb. gibi kiral ortamlarıyla etkileşimlerinde farklılık gösterebilir. Bu varyasyonlar farmakoloji, farmakokinetik, metabolizma, toksisite, immün yanıt gibi biyolojik aktivitelerde farklılıklara yol açabilir. Bilinen en iyi örnek ise; 1950'lerin sonlarında, yeni pazarlanan bir ilaç olan talidomid, Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde hamile kadınların sabah bulantısını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olarak pazarlandı. Ancak, kısa bir süre sonra, bu ilacı alan hamile anneler doğuştan kusurlu bebekler dünyaya getirdi. Nihayetinde rasemik halde satılan talidomid, doğumu gerçekleştiren bebeklerin gelişmemiş ve işlevselliğini kaybeden uzuvlarla doğmasına neden olduğu görülmüştür. Bunun nedeni araştırıldığında ise, istenen ve istenmeyen etkilerin büyük çoğunlukla talidomit'in enantiomerlerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Enantiomerlerin yapısı incelendiğinde ise; sabah bulantısını gidermek için (*R*)-talidomid'in etkin olduğu, istenmeyen olumsuz etkilerin ise (*S*)-talidomid kaynaklı olduğu belirlenmiştir (Şekil 6) (Noyori 2002).



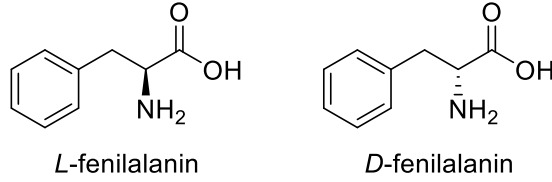
Şekil 6. Talidomid'in (*R*) ve (*S*) enantiomerleri

Perheksilin (2-(2,2-disikloheksiletil)piperidin) bileşiği rasemik halde uygulandığında ciddi yan etkiler gösteren bir ilaç türüdür. Perheksilin 1970 yıllarında antianjinal olan ve koroner kalp hastalığının bir semptomu olan anjina pektorisin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirildi (Ashrafian *et al.* 2007). Perheksilin rasemik halde antianjinal ilaç olarak kullanılmış ve (*R*)-(+)-enantiomerinin ciddi hepatik ve nörolojik toksik etkileri nedeniyle 1980 yıllarında piyasadan çekilmiştir. Perheksilin üzerine yapılan kapsamlı çalışmalar sonucunda, ilacın aktif bir metabolit olan *cis*-4-monohidroksiperheksilini oluşturmak için çeşitli oksidatif reaksiyonlara girdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar sonucunda (*S*)-(-)-Perheksilin, (*R*)-(+)-Perheksilin'den daha hızlı bir şekilde bu metabolite dönüşerek vücutta toksik etkiye sebep olan (*R*)-(+)-perheksilinin konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (Şekil 7) (Davies *et al.* 2006).



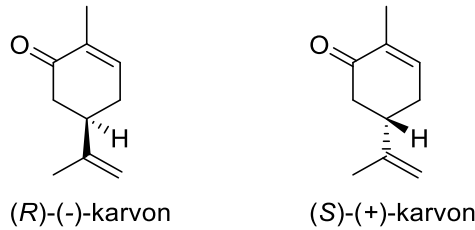
Şekil 7. Perheksilin'in (*S*) ve (*R*) enantiomerleri

Bazı durumlarda biyolojik sistemler çoğu zaman enantiyomer çiftlerini farklı maddeler olarak tanımlayabilir. Örneğin, bir aminoasit olan ve doğal olarak oluşan fenilalanin, *L*-fenilalanin formunda iken acı olmasına rağmen, ayna görüntüsü olan *D*-fenilalanin formunda tatlıdır (Şekil 8) (Tümer 2021).



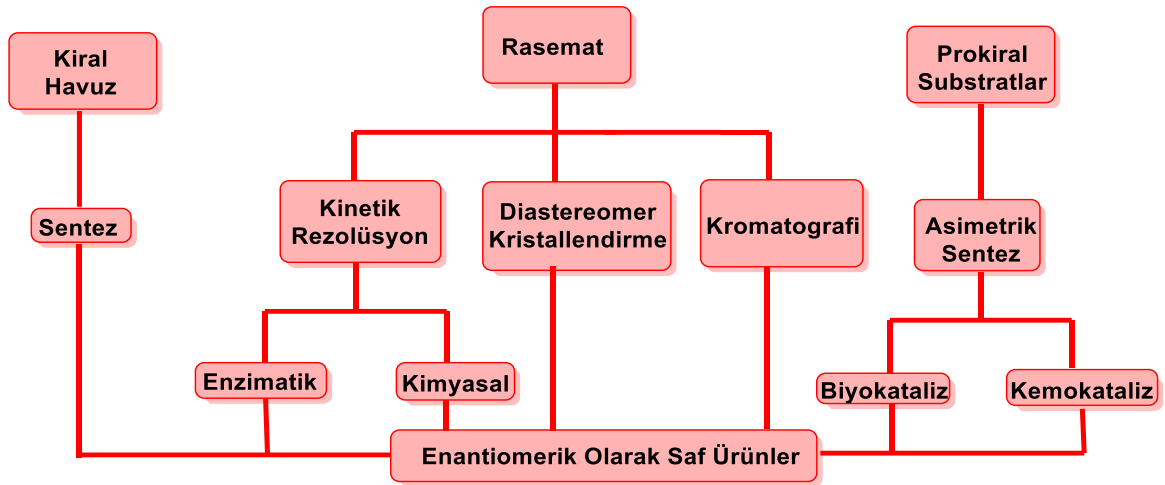
Şekil 8. Fenilalanin'in (*L*) ve (*D*) enantiomerleri

Bazı enantiomerler ise farklı kokuya sahip olabilirler. Örneğin, terpenoid yapısında olan ve doğal olarak birçok uçucu yağda bulunan karvon bileşiği, en çok kimyon, nane ve dereotu tohumlarından elde edilen yağlarda bulunur. Karvon enantiyomerleri arasında (*R*)-(-)-karvon nane kokusuna sahip olmasına rağmen, (*S*)-(+)-karvon kimyon kokusu vermektedir. Karvon rasemat halinde olduğu zaman ise zencefil kokusunda bulunur (Şekil 9) (Clayden *et al.* 2012).



Şekil 9. Karvon'un (*S*) ve (*R*) enantiomerleri

Verilen örneklerden de anlaşılacağı üzere enantiomerlerin birbirlerinden farklı biyolojik aktivitelere sahip olmasından dolayı, ilaç endüstrisi başta olmak üzere parfüm, kozmetik, gıda ve ziraa kimyasallar endüstrisi olmak üzere kiral bir bileşiğin enantiomerik olarak saf veya yüksek enantiomerik zenginliğe sahip olarak eldesine olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Bu nedenle enantiomerik olarak saf ve yüksek enantiomerik zenginliğe sahip kiral bileşikler elde edebilmek için başlıca üç yöntem geliştirilmiştir. Kullanılan başlangıç maddelerine göre geliştirilen bu yöntemler Şekil 10'da da gösterildiği üzere (Ghanem and Aboul-Enein 2004); 1) kiral havuz yöntemi, 2) asimetrik sentez, 3) rasemik karışım halinde bulunan karışımlardan enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinden faydalanılarak ayrılması olarak açıklanabilir. Bu yöntemler içerisinde kiral havuz yöntemi ve asimetrik sentez, sentetik organik kimyada en çok karşımıza çıkan yöntemlerdendir (Ghanem 2002; Garcia *et al.* 2002).

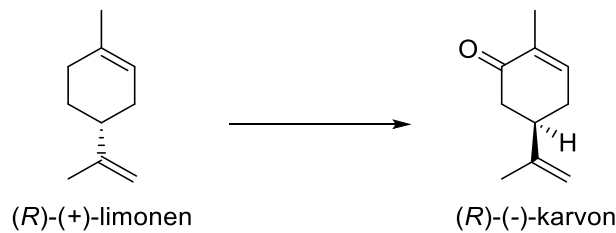


Şekil 10. Enantiomerik olarak saf maddelerin elde edilme yöntemleri

Kiral Havuz Yöntemi

Kiral havuz yöntemi, kiral moleküllerin sentezi için başlangıç maddelerinin, tek bir enantiomer olarak hali hazırda mevcut olan doğal bir ürünün başka bir ifade ile enantiomerik olarak saf çıkış bileşiklerinin kullanılmasıdır. Bu yöntemde enantiomerik olarak saf çıkış bileşiği olarak, başta amino asitler olmak üzere hidroksi asitler, terpenler, karbonhidratlar ve alkaloit'ler kullanılmaktadır (Blaser 1992). Kiral havuz yönteminde, sentezi hedeflenen sonuç molekülünün stereokimyası, aynı stereokimyaya sahip enantiomerik olarak saf bir başlangıç malzemesi tarafından sağlanmaktadır. Böylece başlangıç maddesinin stereokimyası değiştirilmeden istenilen ve stereokimyası başlangıç molekülü ile aynı stereokimyaya sahip enantiomerik olarak saf ürün elde edilebilmektedir (Li *et al.* 2016).

Kiral havuz yönteminde kullanılan enantiomerik olarak saf çıkış bileşiklerinin bazı avantajları vardır; 1) enantiomerik olarak saftırlar (genelde %100 ee) (Chida and Sato 2012), 2) genellikle toksik değildirler (Paek *et al.* 2016) ve 3) ve birçoğu ucuz ve ticari olarak kolaylıkla temin edilebilmektedirler (Paek *et al.* 2016). Örneğin; portakal kokusuna sahip olan (R)-(+)-limonen bileşiği başlangıç maddesi olarak, nane kokusuna sahip olan enantiomerik olarak saf (R)-(-)-karvon sentezinde kullanılmaktadır (Şekil 11) (Clissold *et al.* 1987).



Şekil 11. Kiral havuz yöntemine bir örnek çalışma

KURAMSAL TEMELLER

İlaç Nedir?

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre ilacın tanımı: alıcının faydasına olmak üzere fizyolojik veya patolojik halleri değiştirmek veya tetkik etmek amacıyla kullanılan maddelere ilaç denir. İlaç tıpta tedavi, teşhis, profilaksi (önleme) ve diğer tıbbi amaçlarla kullanılır. En geniş kullanım amacı olan tedavide ilaç, ya hastalığı ortadan kaldırır (radikal tedavi) veya hastalığın sadece belirtilerini azaltır veya düzeltir (palyatif veya semptomatik tedavi) (Cingi ve Erol 1993).

➤ İlaçların Temel Kaynakları (Cingi ve Erol 1993):

- ❖ Doğal kaynaklar
- ❖ Mineraller
- ❖ Hayvansal kaynaklar
- ❖ Bitkisel kaynaklar
- ❖ Mikroorganizmalar
- ❖ DNA rekombinasyonu teknolojisi (gen klonlanmış mikroorganizmalar)
- ❖ Sentetik kaynaklar (laboratuvarda hazırlanmış) olabilir.

Geçmişten Günümüze İlaç Tasarımı

20. yüzyıldan önce, ilaçlar temel olarak şifalı otlar ve iksirlerden oluşmaktaydı. 19. yüzyılın ortalarına kadar, bu ilaçların (yani; tıbbi özelliklerden sorumlu olan saf kimyasallar) aktif bölgelerini izole etmek ve saflaştırmak için önemli bir çaba sarf edilmemiştir. O zamandan beri, doğal olarak ortaya çıkan birçok ilaç elde edilmiş ve yapıları belirlenmiştir (örneğin, afyondan morfin, koka yapraklarından kokain gibi). Bu doğal ürünler, binlerce analoğun sentezlenmesine olanak tanımıştır. Yapılan çalışmaların birçoğu deneme yanılma esasına göre yapılmasına rağmen, buradan elde edilen sonuçlar ilaç tasarımının arkasındaki birkaç genel prensibi ortaya çıkarmıştır (Kaul 1998; Malik 2008; Giridhar 2012).

Son yıllarda, tıbbi kimya alanında birçok önemli değişim meydana gelmiştir. Biyolojik bilimlerdeki meydana gelen hızlı gelişmeler neticesinde, hücresel ve moleküler seviyede vücut fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmıştır. Sonuç olarak, ilaç endüstrisi veya ilişkili sektörlerdeki araştırma projelerinin çoğu, vücutta uygun bir hedef belirleyerek, bu hedefle etkileşime giren

ilaç adaylarını tasarlayarak işe başlamaktadır. Bu yolla günümüzde ilaç endüstrisi tarafından sayısız ilaç sentezi gerçekleştirilmektedir (Kaul 1998; Malik 2008; Giridhar 2012).

Heterosiklik Bileşikler ve İlaç Tasarımındaki Önemi

Yunanca kökenli bir ön ek olan hetero kelimesi “farklı, diğer” gibi anlamlara gelmekte olup kimya alanında heteroatom terimi, karbon ve hidrojenle farklı atomları ifade etmek için kullanılmaktadır. Karbon ve hidrojen atomu dışında en az bir hetero atom (örneğin; nitrojen gibi) içeren halkalı organik bileşikler heterosiklik bileşikler olarak adlandırılmaktadır. Bu bileşik sınıfında karşımıza çıkan en yaygın heteroatomlar azot, oksijen ve sülfür olup fosfor, silisyum ve selenyum gibi hetero atomları içeren heterosiklik halkalar da bilinmektedir (Dua *et al.* 2011; Chaudhary *et al.* 2018). Heterosiklik bileşikler, birçok hastalıkta aktif olduğu için, biyolojik alanda kullanılan hayati organik bileşik sınıflarından biri olarak kabul edilir. Başta DNA ve RNA olmak üzere klorofil, hemoglobin ve vitaminler gibi çok daha fazla biyolojik molekül ana iskeletlerinde heterosiklik halkayı içerir (Al-Mulla 2017). Heterosiklik bileşikler sınıfında, üç, dört, beş, altı, yedi veya daha fazla üyeli halkalı bileşikler bulunabilir (Chaudhary *et al.* 2018).

Heterosiklik Bileşiklerin Biyolojik Önemi

Heterosiklik bileşikler, antifungal, antienflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, antikonvülsan, antialerjik, enzim inhibitörleri, anti-HIV, antidiyabetik, antikanser ve böcek öldürücü ajanlar dahil biyolojik aktif bileşikler ve enzim, vitaminler, doğal ürünler gibi biyomoleküllerde sıkça bulundukları için tıbbi kimyada önemli bir yere sahip olmuştur. Özellikle yapısında azot taşıyan heterosiklik bileşikler dikkat çekici bir şekilde önemli bir molekül sınıfını oluştururlar (Al-Mulla 2017).

Oldukça geniş bir heterosiklik bileşik havuzu, tıbbi potansiyelin araştırılması için çeşitli kimyasal alanlar sunmaktadır. Heterosiklik bileşikler uzun yıllardan beri tıbbi kimya ile sınırlı olmamak üzere, farklı alanlarda da çeşitli uygulama alanlarına sahiptir. Heterosiklik bileşiklerin tıbbi kimyadaki önemi iyi bilinmektedir, günümüzde mevcut ilaçların çoğu heterosiklik iskeletler içermektedir. Azot içeren heterosiklik bileşiklerin, önemli biyolojik potansiyele sahip doğal ürünlerin ayrılmaz bir parçasıdır. Doğada kendiliğinden türeyen bazik yapıdaki bileşiklerin yarısından fazlası heterosiklik halka yapısı taşımaktadır (Hameed *et al.* 2018).

Alkaloidlerin tıpta kullanılma sahaları geniştir; iyileştirici, uyuşturucu ve ağrı dindirici özelliklerinden faydalanılır. Az alındıkları zaman ilaç, fazla alındıkları zaman ise zehir etkileri vardır. Alkaloidlerden türetilmiş çok sayıda heterosiklik molekül ilaç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, morfin, merkezi sinir sistemi üzerine tesir eder, ağrı duygusunu uyuşturur, bağırsağın

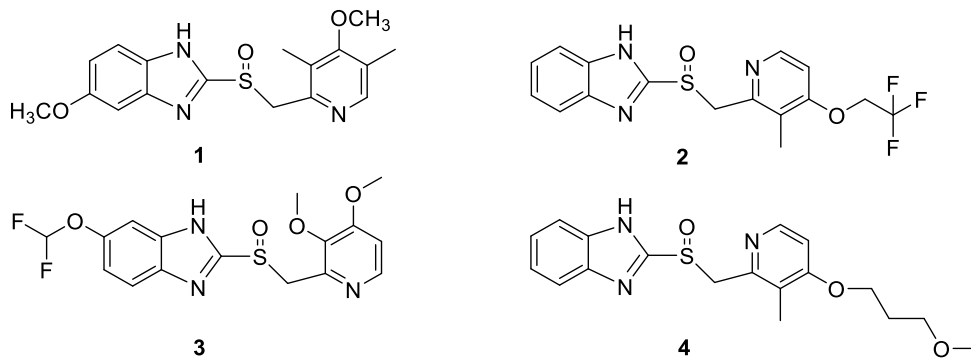
peristaltik hareketlerini durdurur; aynı zamanda kusma merkezini uyaran tesirleri de vardır (Tutel 2018).

Heterosiklik bileşiklerin çoğu doğada yaygın olarak bulunurlar ve farmasötikler, boyalar, böcek ilaçları, herbisitler, vitaminler ve antibiyotiklerin yapımında kullanılırlar. Bu bileşikler biyolojik olayların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Örneğin, antibiyotiklerin çoğunun en etkili ilaçlar olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, ilaçların çoğu genellikle sentezlenmiş bileşiklerdir ve biyolojik aktiviteden sorumlu bölge, çoğu zaman heterosiklik kısımlardır (Hameed *et al.* 2018).

Yapısında piridin, indol, kinolin, azepin, pirimidin, imidazol, kinazolin, benzoksazol, benzotiyazol, oksadiazol ve bu heterosiklik bileşiklerin türevlerini bulunduran ilaçlar, antifungal, antienflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, antikonvülsan, kas gevşetici, antidepresan, antimalaryal, analjezik, antihelmentik antialerjik, enzim inhibitörleri, anti-HIV, antidiyabetik ve antikanser etkide önemli bir rol oynamaktadırlar (Rajput and Mishra 2012; Al-Mulla 2017).

Heterosiklik Bileşik Olarak Piridin Halkası İhtiva Eden İlaçlar

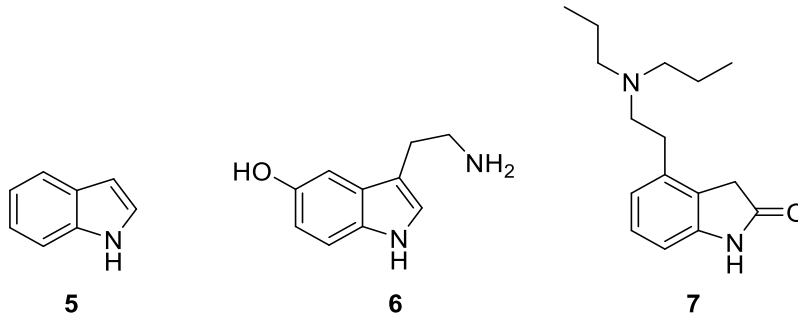
Piridin halkası piyasada mevcut olan birçok ilacın yapısında bulunur. Örneğin, piridin halkası ihtiva eden bazı proton pompa inhibitörleri, mide tarafından üretilen asit miktarını minimum seviyeye ulaştırmak için kullanılmaktadır. Bu ilaçlar başta ülser olmak üzere reflü hastalığı ve mide ekşimesi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Omeprazol (1), Lansoprazol (2), Pantoprazol (3) ve Rabeprazol (4) bunlardan bazılarıdır (Şekil 12) (Cereda *et al.* 1987).



Şekil 12. Piridin halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar

Heterosiklik Bileşik Olarak İndol Halkası İhtiva Eden İlaçlar

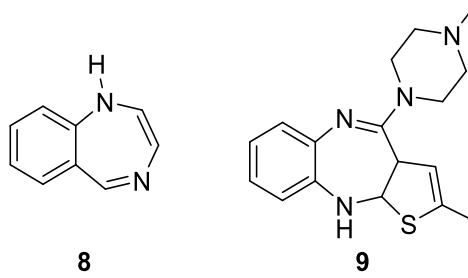
Bir indol (5) halkası taşıyan Serotonin (6) vücutta doğal olarak oluşur. Serotonin düzeyi migren vakalarının çoğunda azalmaktadır. Birçok migren ilacı, indol yapısı ihtiva etmektedir (Kilinc *et al.* 2017). Bir diğer örnek ise, parkinson hastalığı için kullanılan bir dopamin agonisti olan Ropinirol (7) de de indol halkası bulunmaktadır (Şekil 13) (Pahwa *et al.* 2004).



Şekil 13. İndol halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar

Heterosiklik Bileşik Olarak Azepin Halkası İhtiva Eden İlaçlar

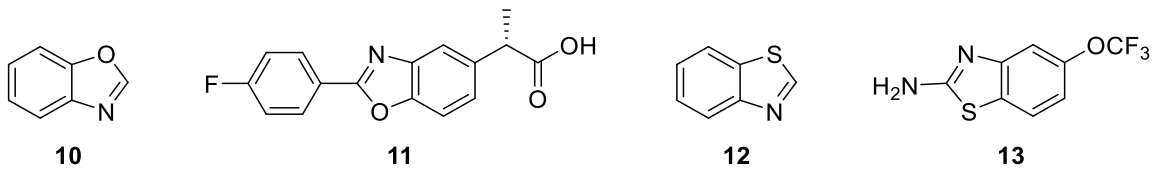
Benzodiazepinler (8) yedi üyeli halkalara dayanan en yaygın ilaçlardır. Uykusuzluk, depresyon ve anksiyete tedavisinde farklı benzodiazepinler kullanılmıştır. Örneğin, tiyanobenzodiazepin sınıfına ait bir psikotropik ilaç olan Olanzapin (ZYPREXA; Eli Lilly ve Company) (9), şizofreni ve akut karışık, manik atakların semptomlarının tedavisi ve bipolar bozukluğun bakım tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Şekil 14) (Cansever ve Battal 2000).



Şekil 14. Benzodiazepin (8) halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar

Heterosiklik Bileşik Olarak Benzoksazol ve Benzotiyazol Halkası İhtiva Eden İlaçlar

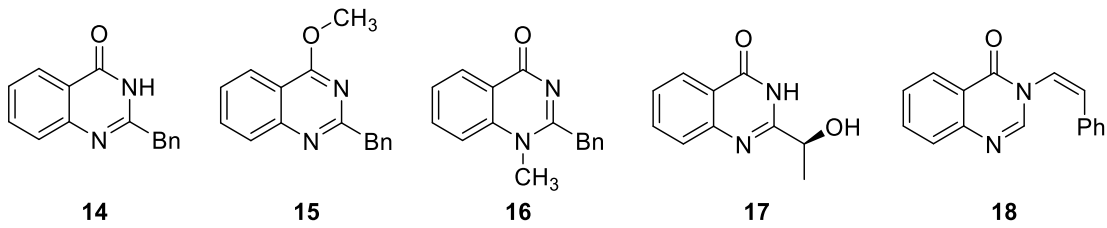
Benzoksazol (10) halkası yanında bir stereojenik merkez ihtiva eden, heterosiklik kiral bir bileşik olan ve Priaxim olarak da bilinen Flunoksaprofen (11), steroidal olmayan bir antienflamatuvar (NSAİ) ilaçtır (Sacchi *et al.* 1989). Ayrıca Benzotiyazol (12) halkası ihtiva eden, heterosiklik bir bileşik olan Riluzol (13) amyotrofik lateral skleroz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Şekil 15) (Bensimon *et al.* 1994; Ünlütürk ve Erdoğan 2019).



Şekil 15. Benzoksazol (10) ve Benzotiyazol (12) halkası ihtiva eden heterosiklik bileşik ilaçlar

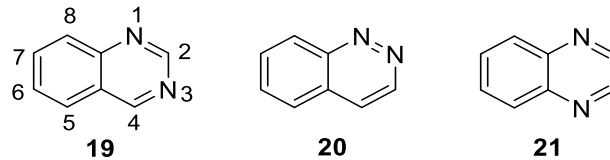
Kinazolin

Heterosiklik yapıda bulunan bileşikler arasında Kinazolin **(19)** (Şekil 17), çok çeşitli uygulamalara sahip olup, en ilginç ve en önemli azot içeren heterosiklik bileşikler grubuna ait olan bir alkaloid halka sistemidir (Ali and El-Edfawy 2016). Kinazolin çekirdeği, doğal olarak Rutaceae, Acanthaceae, Zygophyllaceae, Saxifragaceae, Palmaceae ve Araliaceae familyalarında bulunan kinazolin alkaloidlerinde bulunur. Bunlardan bazılarını Hint bitkisi *Glycosmis arborea*'dan izole edilen Glikozminin **(14)**, Glikopimolin **(15)** ve Arborin **(16)**, *Penicillium Chrysogenum* kültür banyosundan izole edilen (–)-Chrysogine **(17)**, *Glycosmis cf.*den izole edilen (Z)-Bogorin **(18)** *Peganum harmala* bitkisinden izole edilen Klorosperma ve Peganinbasit örnek olarak verilebilir (Şekil 16) (Kikelj 2004).



Şekil 16. Kinazolin alkaloidleri

Kinazolin **(19)** (daha önce benzo-1,3-diazin olarak da bilinen), ilk olarak 1895 yılında Bischler ve Lang tarafından sentezlenmesine rağmen (Hameed *et al.* 2018), kinazolin yapısı üzerine kapsamlı çalışmalar 1903 yılında Gabriel tarafından yapılmıştır (Gabriel 1903). Kinazolin **(19)** adı ilk kez 1887 yılında Leipzig Üniversitesi'nden Weddige tarafından, Sinnolin **(20)** ve Kinoksalin **(21)** bileşikleriyle izomerik olduğu gözlemlenerek birleştirilmiştir (Şekil 17) (Armarego 1979; Weddige and Finger 1887). Kinazolin **(19)** halka sisteminin şu anda kullanılan numaralandırılması ise 1889 yılında Paal ve Busch tarafından önerilmiştir (Paal and Busch 1889). Bu halka sistemleri için daha az kullanılmakla birlikte 5,6-benzopirimidin, benzilenamidin, benzo-1,3-diazin ve 1,3-diazonaftalin olarakta isimlendirilir, ancak genel olarak şu anda Kinazolin **(19)** ismi kabul edilmektedir (Hameed *et al.* 2018).

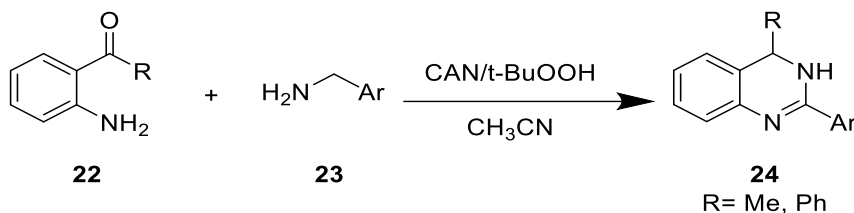


Şekil 17. Kinazolin **(19)**, Sinnolin **(20)** ve Kinoksalin **(21)** halka yapısı

Kinazolin Sentezi İçin Çeşitli Metodlar

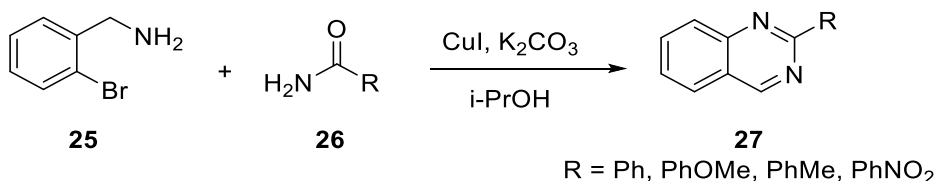
Literatüre kazandırılmış olan çeşitli kinazolin türevlerinin sentez yöntemlerinden bazıları aşağıda gösterilmiştir:

Yöntem-1: Amino benzofenon ve benzilaminlerden kinazolin sentezinin en etkili yöntemlerinden biri olan reaksiyon, asetonitril içinde seryum (IV) amonyum nitrat/*t*-butil hidroperoksit (CAN/*t*-BuOOH) ile 2-aminobenzofenon (**22**) ve benzilaminlerin (**23**) kinazolin türevlerine (**24**) dönüşümünü içermektedir (Şekil 18) (Asif 2014).



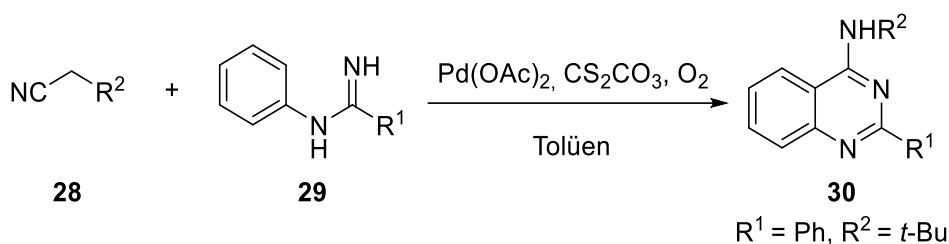
Şekil 18. 2-aminobenzofenon (**22**) ve benzilamin (**23**) üzerinden 2-fenil kinazolin (**24**) türevinin sentezi

Yöntem-2: Kinazolin türevleri (**27**), 2-bromofenil metil aminlerin (**25**), bakır (I) tarafından katalize edilen amid türevleri (**26**) ile reaksiyonu sonucunda da hazırlanabilir (Şekil 19) (Wang *et al.* 2010).



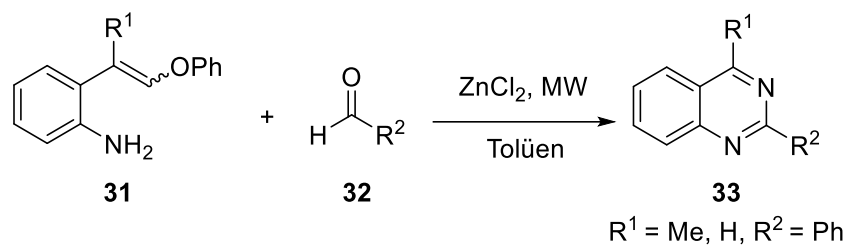
Şekil 19. Bakır (I) katalizörlüğünde kinazolin türevlerinin (**27**) sentezi

Yöntem-3: 4-Amino-2-aril kinazolinlerin (**30**), asetonitril ile paladyum katalizörlüğünde molekül içi aril C-H amidinasyonu ile izonitril (**28**) ve N-arilamidinden (**29**) sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 20) (Wang *et al.* 2011).



Şekil 20. Paladyum (II) katalizörlüğünde 4-amino-2-aril kinazolinlerin (**30**) sentezi

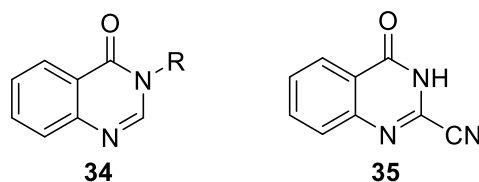
Yöntem-4: Fonksiyonelleştirilmiş kinazolinlerin (**33**) etkili bir sentez yöntemi, çinko (II) klorür (ZnCl₂) varlığında ilgili enol eter türevi (**31**) ile aldehydlerin (**32**) mikrodalga (MW) yöntemi üzerinden meydana gelen reaksiyonlarıdır (Şekil 21) (Portela-Cubillo *et al.* 2009).



Şekil 21. Çinko (II) klorür varlığında fonksiyonelleştirilmiş kinazolinlerin (**33**) sentezi

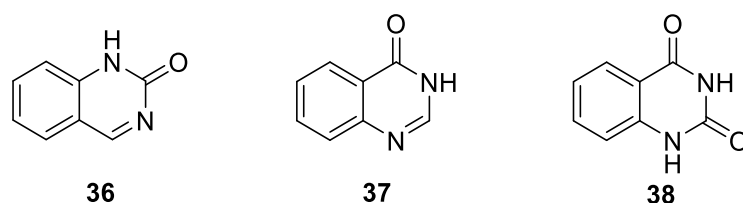
Kinazolinon

Kinazolinon (**34**) çekirdeği içeren farklı yapılarıdaki heterosiklik bileşikler çeşitli bitkilerden, hayvanlardan ve mikroorganizmalardan izole edilmiştir (Chaudhary *et al.* 2018). Kinazolin (**19**) bileşiğinin ilk olarak 1895 yılında Bischler ve Lang tarafından sentezlenmesine rağmen (Hameed *et al.* 2018), kinazolin halkasına karbonil grubunun eklenmesi ile oluşan heterosiklik bileşik Kinazolinon (**34**), ilk kez 1869 yılında P. Griess tarafından etanol içerisinde antaranilik asit ve siyanojenin reaksiyonu sonucunda, 2-siyano-4(3*H*)-kinazolinon (**35**) (Şekil 22) bileşiğinin sentezlenmesi ile elde edilmiştir (Griess 1869) ve böylece ilk kinazolin halka sistemi, kinazolinonların sentezlenmesiyle oluşturulmuştur (Kraege *et al.* 2016). O zamandan beri, kayda değer bir şekilde farklı kinazolinon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Hameed *et al.* 2018).



Şekil 22. Kinazolinon (**34**) ve 2-siyano-4(3*H*)-kinazolinon (**35**) heterosiklik bileşik yapıları

Kinazolinon bileşiği (**34**), yapısında bulunan karbonil grubunun bulunduğu konuma göre 2(1*H*)-kinazolinon (**36**) ve 4(3*H*)-kinazolinon (**37**) gibi farklı iki izomerik yapılardan oluşur, ayrıca dikarbonil form olan 2,4(1*H*,3*H*)-kinazolindion'unda (**38**) var olduğu bilinmektedir (Şekil 23) (Hameed *et al.* 2018).

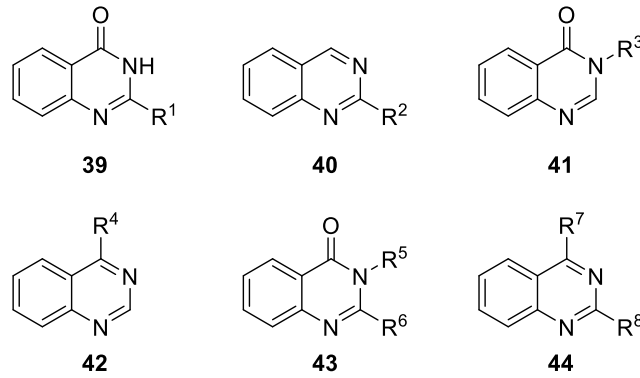


Şekil 23. Kinazolinon bileşiğinde karbonil grubunun oluşum şekilleri

Kinazolinon Sentezi İçin Çeşitli Metodlar

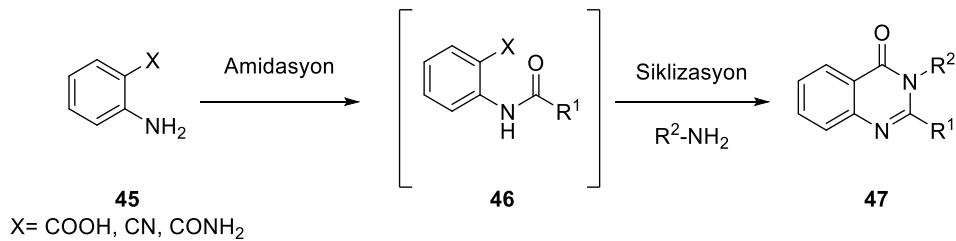
Hem kinazolinonların hem de kinazolinlerin sentezleri, halka sisteminin içerdiği sübstitüe modellerine bağlı olarak aşağıdaki beş kategoride sınıflandırılmıştır (Şekil 24) (Connolly *et al.* 2005).

- 1) 2-Sübstitüe-4(3*H*)kinazolinon (**39**) ve 2-Sübstitüe-kinazolinler (**40**)
- 2) 3-Sübstitüe-4-kinazolinonlar (**41**)
- 3) 4-Sübstitüe-kinazolinler (**42**)
- 4) 2,3-Disübstitüe-4-kinazolinonlar (**43**)
- 5) 2,4-Disübstitüe kinazolinler (**44**)



Şekil 24. Sübstitüe olmuş kinazolin ve kinazolinon türevlerinin gösterim şekilleri

Literatürde kinazolinonların hazırlanması için çeşitli yapısal çeşitliliklere sahip birçok farklı yöntem vardır. En sık bildirilen yöntemlerde, kinazolinon türevleri (**47**), iki aşamalı bir işlemde, başlangıçta antranilonitril, antranilik asit veya antranilamidin (**45**) amidasyonu ve ardından elde edilen ara ürünün (**46**) siklizasyonu ile üretilmiştir (Şekil 25) (Khalafi-Nezhad *et al.* 2012).



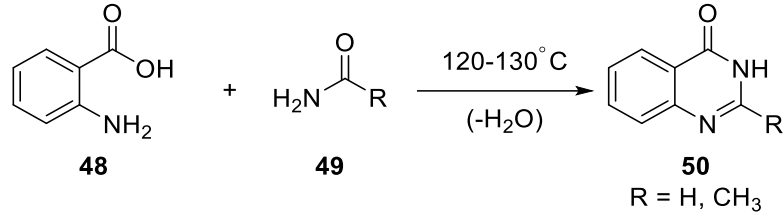
Şekil 25. Kinazolinon türevlerinin (**47**) sentezi için iki aşamalı işlem

Literatüre kazandırılmış olan kinazolinon türevlerinin sentezi için çeşitli yöntemler bildirilmiştir:

Niementowski Kinazolinon Sentezi

4(3*H*)-kinazolinon türevlerinin (**50**) hazırlanması için tek isimli reaksiyon olarak, Stefan Von Nimentowski'nin keşfinden sonra isimlendirilen Niementowski kinazolinon sentezi olarak

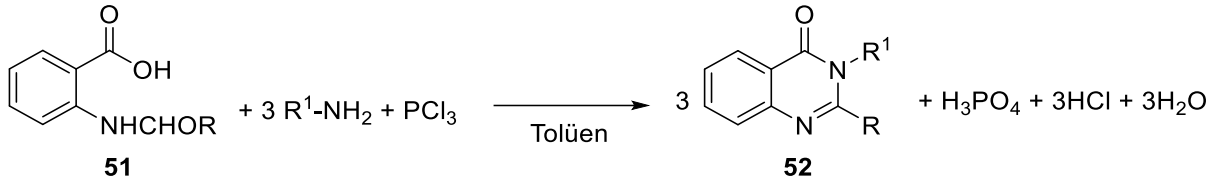
bilinir. Antranilik asit türevi (**48**), 125-130°C'de formamid (**49**) ile reaksiyona sokulduğunda, 4(3*H*)-kinazolinon (**47**) bileşiği oluşmaktadır (Şekil 26) (Niementowski 1895).



Şekil 26. Niementowski kinazolinon (**50**) sentezi

Grimmel, Guinther ve Morgan'ın Kinazolinon Sentezi

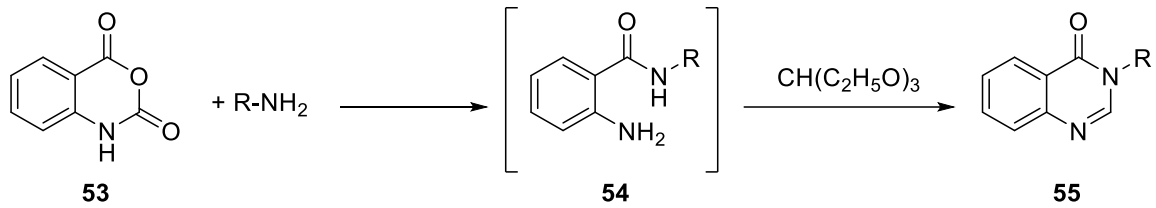
o-Amino benzoik asitler (**51**), iki saat boyunca tolüen içerisinde fosfor triklorür (PCl₃) varlığında bir amin ile ısıtıldığında, 2,3-disüstitüe edilmiş 4(3*H*)-kinazolinon türevleri (**52**) meydana gelir (Şekil 27) (Asif 2014).



Şekil 27. Grimmel, Guinther ve Morgan'ın kinazolinon (**52**) sentezi

Isatoik Anhidrid Üzerinden Kinazolinon Sentezi

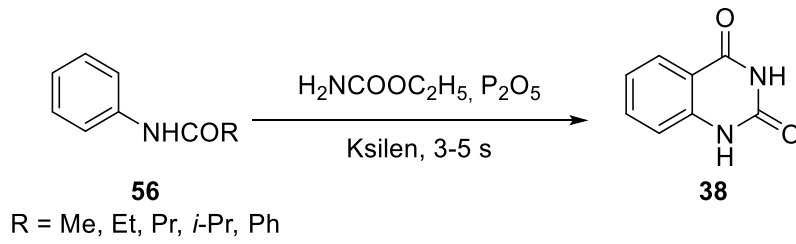
Antranilik asidin fosgen (COCl₂) ile reaksiyonu sonucunda elde edilen isatoik anhidrit (**53**), aminlerle ara kademelerde oluşan amidleri (**54**) izole etmeden 1-6 saat boyunca trietil o-formiyat ile geri akışlı kaynatma yapıldığında 4(3*H*)-kinazolinon türevi (**55**) meydana gelir (Şekil 28) (Meyer and Wagner 1943; Asif 2014).



Şekil 28. İsoik anhidrit (**53**) üzerinden kinazolinon (**55**) sentezi

Sen ve Ray'ın Kinazolinon Sentezi

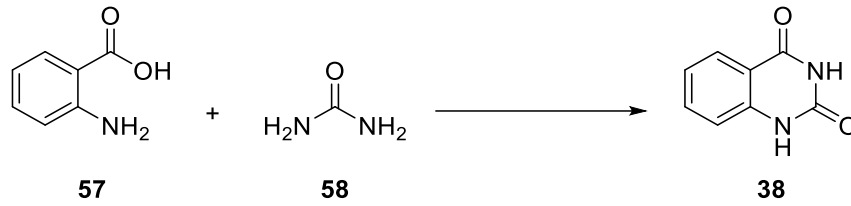
Normal veya *i*-bütilanilidlerin (**56**) bir çözeltisinin ksilen içerisinde ürean (H₂NCOOC₂H₅) ve fosfor pentoksit (P₂O₅) ile kaynatılması sonucunda kinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**38**) meydana gelir (Şekil 29) (Asif 2014).



Şekil 29. Sen ve Ray'in kinazolinon (**38**) sentezi

Antranilik Asit ve Üreden Kinazolinon Sentezi

Antranilik asidin (**57**), üre (**58**) ile etkileşmesi sonucunda kinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**38**) meydana gelir (Şekil 30) (Asif 2014).



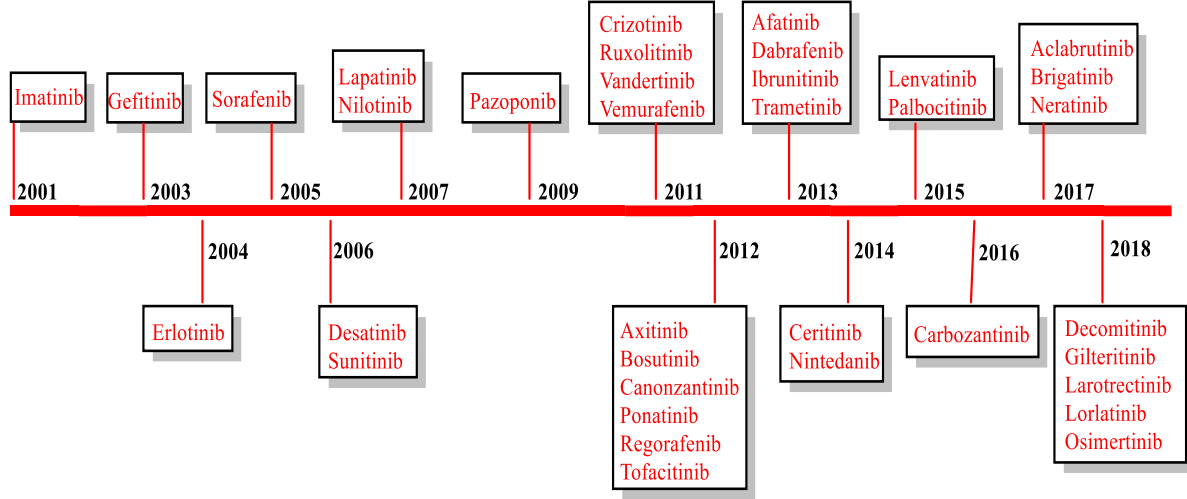
Şekil 30. Antranilik asit (**57**) ve üre (**58**) üzerinden kinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**38**) sentezi

Kinazolin ve Kinazolinon İhtiva Eden Heterosiklik Bileşiklerin Biyolojik Önemi

Protein fosforilasyonu, hücre bölünmesi, metabolizma, hareket sağ kalımı ve apoptoz gibi hücre fonksiyonunun çeşitli yönlerini düzenler (Humphrey *et al.* 2015). Başta kanser olmak üzere çeşitli kardiovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, enflamatuar hastalıklar gibi birçok hastalık fosforilasyonun herhangi bir şekilde bozulması ile ortaya çıkabilmektedir. Fosforilasyon, bir enzim olan kinazlar tarafından katalize edilmektedir (Das and Hong 2019). İnsanlarda yaklaşık 518 kinaz'ın var olduğu bilinmektedir (Manning *et al.* 2002). ATP (adenozin trifosfat)'den bir γ -fosfat grubunu çeşitli amino asit kalıntılarına aktaran protein kinaz enzimleridir. Kinaz enzimleri aktivasyondan sonra, bir tirozin hidroksil grubu (tirozin kinazlar) veya bir serin veya treonin hidroksil grubu (serin/treonin kinazlar) fosforile etmektedirler. Kanser ilaçlarının keşfinde, kinaz enzimleri önemli bir yer tutmaktadırlar (Fleuren *et al.* 2016; Ferguson and Gray 2018). Kinaz fonksiyonlarında meydana gelen bir düzensizlik ile birlikte immünolojik rahatsızlıklar, nörolojik rahatsızlıklar, metabolik ve bulaşıcı hastalıklar olmak üzere birçok bozukluğun nedeni olarak görülmektedir (Hanahan and Weinberg 2011). Protein ve lipid kinazların, kinazın kendisinin spesifik olmayan aktivitesi, aşırı ekspresyonu veya negatif regülasyon kaybına yol açan anormal onkogenik aktivasyonu, birçok hastalığa sebep olabilmektedir. Bu nedenle, küçük molekül kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi bu bozuklukların tedavisi için oldukça önemli bir yere sahiptir (Das and Hong 2019).

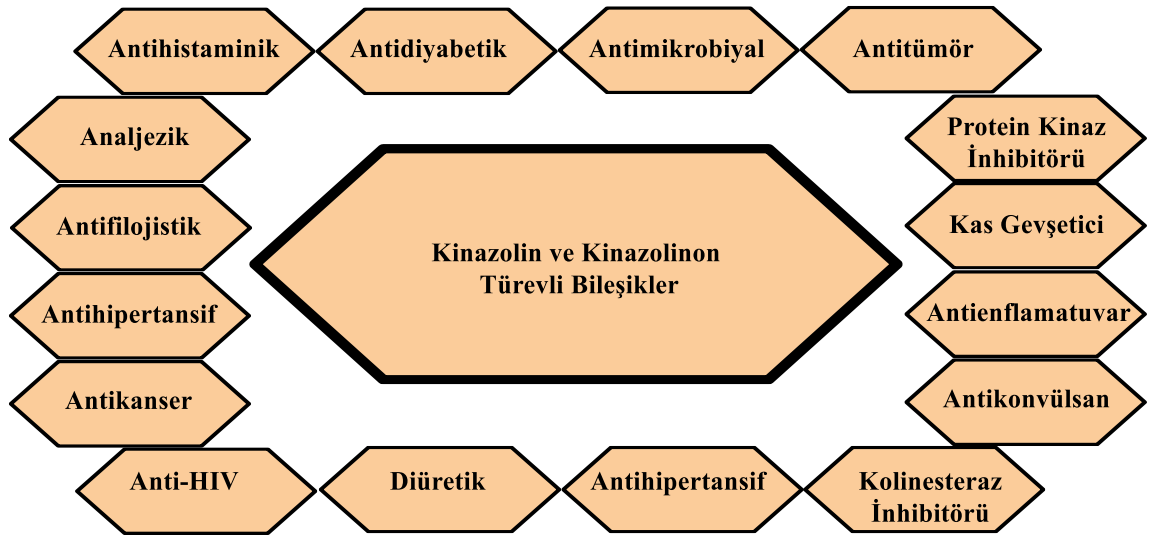
Son birkaç yılda, birçok kanser hastalığının tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından çok sayıda kinaz ilacı onaylamıştır (Wu *et al.* 2016). 2001 yılından bu yana, bu alan

içerisinde onaylanan otuz altı ilaç bulunmaktadır (Şekil 31). İlaçların kimyasal yapılarında birçok değişiklik bulunmaktadır ve önemli heterosiklik bileşiklerdir. Heterosiklik yapıda bulunan birçok bileşik, yararlı terapötik ajanlar olarak piyasada yer almaktadır (Das and Hong 2019).



Şekil 31. FDA tarafından onaylanan protein kinaz ilaçları

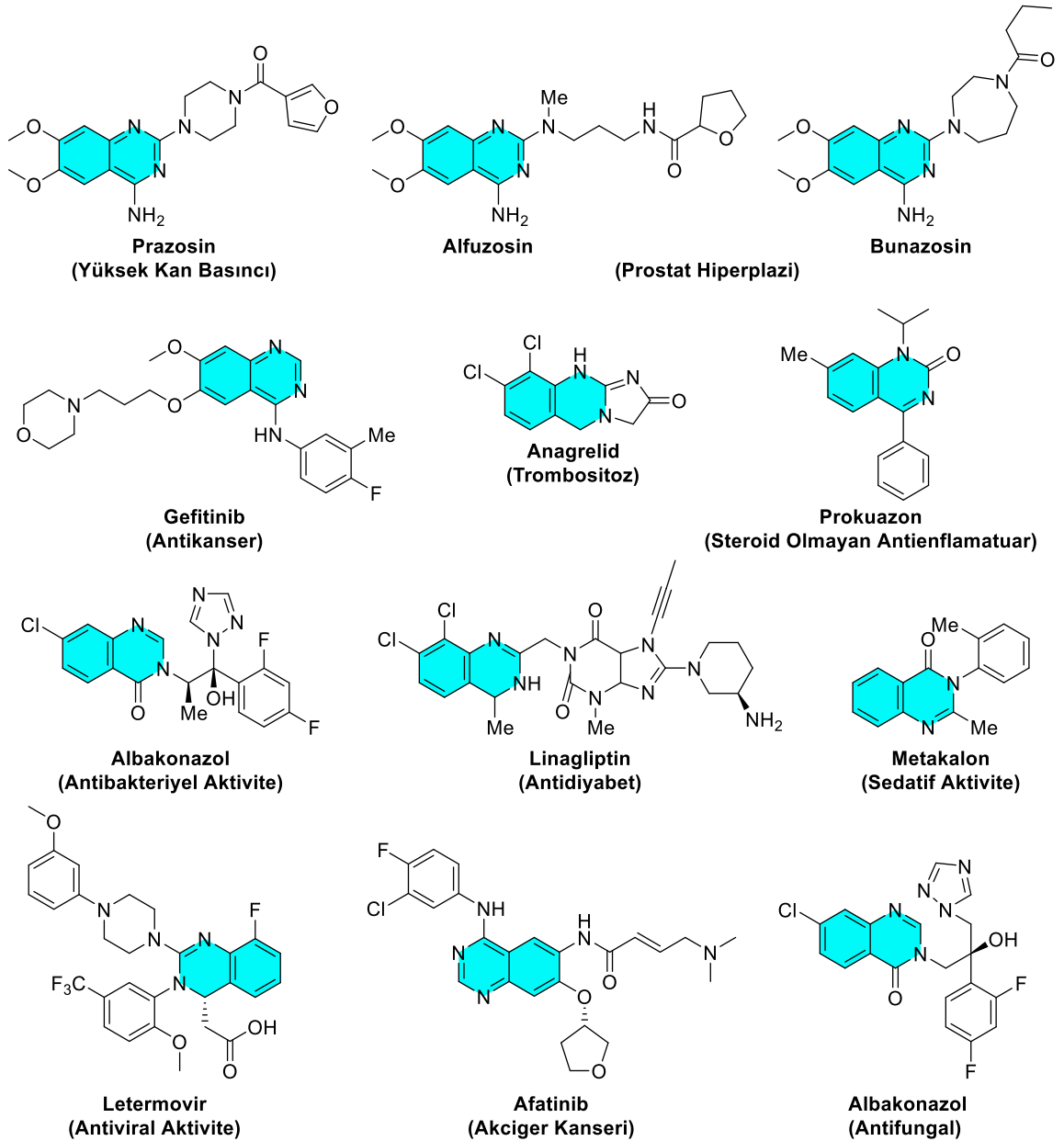
Kinazolin (**19**) çekirdeği ihtiva eden heterosiklik bileşikler, daha önce de açıklandığı üzere önemli biyolojik etkileri nedeniyle ve özellikle antikanser ilaçların sentezlenmesi için tıbbi kimyada önemli bir farmakofor grup olarak oldukça çok dikkat çekmektedirler (Hassanzadeh *et al.* 2019). Kinazolin (**19**) ve Kinazolinon (**34**) çekirdeği taşıyan heterosiklik bileşikler ve özellikle 4(3H)-kinazolinon (**37**) yapısında olanlar, göstermiş oldukları geniş biyolojik aktivite yelpazesi nedeniyle, tıbbi kimyacılar ve organik kimyacılar tarafından önemli derecede dikkat çekmektedirler (Amir 2013; Jafari *et al.* 2016). Bu bileşiklerin çeşitli türevleri, antifilojistik (Alagarsamy *et al.* 2006a), antihipertansif (Alagarsamy and Pathak 2007), antienflamatuar (Kumar *et al.* 2007), antikonvülsan (Jatav *et al.* 2008), antimikrobiyal (Gover and Kini 2006; Pandey *et al.* 2009), antitümör (Bavetsias *et al.* 2002; Al-Rashood *et al.* 2006), antidiyabetik (Malamas and Millen 1991), kas gevşetici etki (Maggio *et al.* 2001), antikanser (Hour *et al.* 2000), anti-HIV (Alagarsamy *et al.* 2006b), diüretik (Carta and Supuran 2013), antihipertansif (El-Sabbagh *et al.* 2010), antihistaminik (Alagarsamy *et al.* 2002; Alagarsamy 2004) ve analjezik etki (Alagarsamy *et al.* 2009) gibi çeşitli biyolojik aktivite göstermeleri nedeni ile ilaç araştırmalarında oldukça değerli heterosiklik bileşikler olarak kabul edilmektedirler (Şekil 32).



Şekil 32. Kinazolin (19) ve Kinazolinon (34) çekirdeği taşıyan bileşiklerin göstermiş olduğu biyolojik aktiviteler

Heterosiklik bileşikler, daha öncede belirtildiği gibi önemli derecede yapısal çeşitlilik sunar ve terapötik ajanlar olarak geniş ölçüde yararlı olduklarını kanıtlamıştır. Kinazolin türevleri Şekil 32 de gösterildiği şekilde sahip oldukları biyolojik aktivitelerden dolayı azot içeren heterosikliklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Kinazolin türevleri arasında, 4-aminokinazolinler, farmakolojik özellikleri nedeniyle özel ilgi görmüştür. Örneğin, 4-aminokinazolin yapısında bulunan Gefitinib (Şekil 33) isimli ilaç, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır (Shen *et al.* 2011).

Bazı Kinazolin (19) ve Kinazolinon (34) iskeleti ihtiva eden ve piyasada var olan mevcut ilaçların yapıları ve göstermiş oldukları biyolojik aktiviteler ve/veya etkiler Şekil 33 de kısaca gösterilmiştir (Hameed *et al.* 2018).



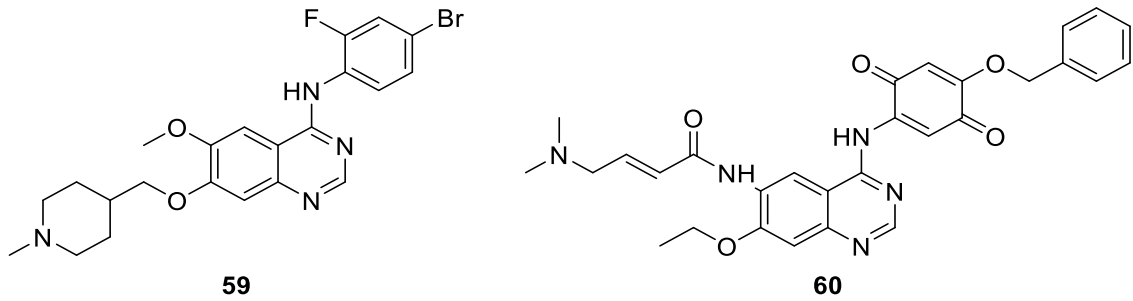
Şekil 33. Bazı Kinazolin (19) ve Kinazolinon (34) iskeleti ihtiva eden ilaçların yapıları ve göstermiş oldukları biyolojik aktiviteler

Kinazolin türevlerinin üzerine yapılan yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarında, kinazolin türevinin 2 ve 3 pozisyonlarında süstitüe olması, 6 ve 8 pozisyonlarında halojen atomunun varlığı ve kinazolin halkasının 4. pozisyonunda süstitüe (esas olarak amin veya süstitüe olmuş amin) olması durumunda kinazolin türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin iyileştirebileceğini göstermiştir (Ghorab *et al.* 2013; Zayed and Hassan 2014; El-Badry *et al.* 2012; Dave *et al.* 2012; Devi and Sriram 2012). Ayrıca kinazolin türevinin 3. pozisyonunda süstitüe olmuş aromatik halkanın varlığı ve 2. pozisyonunda metil, amin veya tiyol gruplarının bulunması antimikrobiyal aktiviteler için esastır (Ghorab *et al.* 2013).

Son on yılda, kinazolin iskeletine sahip birçok antikanser ilacı keşfedilmiştir. Gefitinib (Iressa), antikanser ilaçlar olarak pazara sunulan bu grubun önemli örnekleridir (Şekil 33).

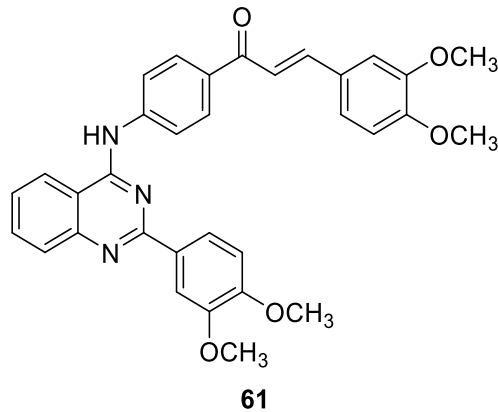
Kinazolinler için önerilen antikanser mekanizmaları şunları içerir: 1) DNA onarım enzim sisteminin inhibisyonu (Atia and Al-Mufreij 2012), 2) epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibisyonu (önemli sayıda insan tümöründe aşırı eksprese edilen bir hücrel zardan geçen tirozin kinazlar) (Hu *et al.* 2012), 3) timidilat sentaz inhibisyonu (Al-Omary *et al.* 2013) ve 4) bazı temsili tübülün polimeraz için önleyici etkiler (Jin *et al.* 2006).

Son yıllarda 4-aminokinazolin türevi bileşikler (genel yapı Şekil 33) yeni bir antikanser ilaç sınıfını temsil ederler. Bu bileşikler, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) otofosforilasyonunun inhibisyonu aracılığı ile aşırı sentezlenen epidermal büyüme faktörü reseptörünün inhibitörleridir (Jafari *et al.* 2016). 2007 yılında Wissner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda EGFR kinaz inhibitörü aktivitesi gösteren kinazolin türevlerini keşfetmişlerdir (**59**) ve (**60**) (Şekil 34) (Wissner *et al.* 2007).



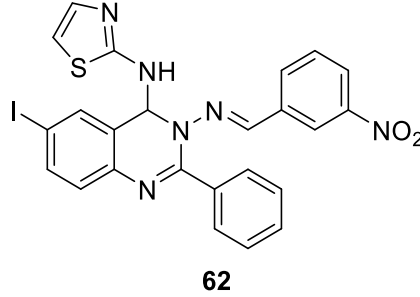
Şekil 34. EGFR kinaz inhibitör aktiviteye sahip 4-aminokinazolin türevi bileşikler (**59**), (**60**)

Kraege ve arkadaşları tarafından 2016 yılında 4-aminokinazolin türevi üzerine yapılan çalışmada, kalkonların kinazolin ile birleştirilmesi sonucunda meme kanserine dirençli protein (BCRP/ABCG2) inhibitörleri geliştirmişlerdir. Bu iki iskeletin kombinasyonu, ABCG2'ye karşı potansiyel olarak yüksek inhibitör aktiviteye sahip yeni bir heterosiklik bileşik sınıfı sunmaktadır. Şekil 35'de gösterilen ve IC₅₀ değeri 0.19 µM olan 4-aminokinazolin türevi bileşiğin (**61**), ABCG2'nin güçlü inhibitörü olduğunu belirlemişlerdir (Kraege *et al.* 2016).



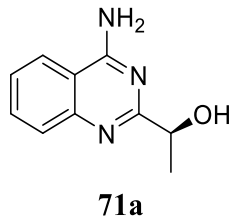
Şekil 35. Meme kanserine dirençli protein (BCRP/ABCG2) inhibitörü olan 4-aminokinazolin türevi (**61**)

Ali ve arkadaşları tarafından 2017 yılında 4-aminokinazolin türevi üzerine yapılan bir başka çalışmada ise, tiyazolin halkasına sahip olan kinazolin-3,4-(4H)-diamin türevi (**62**) bileşiğini sentezleyerek, dipeptidil peptidaz IV (DPP-4) ve difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) reseptörlerinin inhibitörü olarak test etmişlerdir. Şekil 36 da gösterilen ve IC₅₀ değeri 0.76 nM olan 4-aminokinazolin türevi bileşiğin (**62**), güçlü antidiyabetik bileşik olduğu bulunmuştur (Ali *et al.* 2017).



Şekil 36. Dipeptidil peptidaz IV (DPP-4) ve difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) reseptörlerinin inhibitörü olan anti-diyabetik 4-aminokinazolin türevi (**62**)

Grubumuz tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada (S)-kinazolinon alkollerden enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkollerin, klorlama, nükleofilik ipso sübstütüsyon ve deasetilasyon dahil olmak üzere kilit adımlarla hazırlanması için basit bir sentetik yöntem sunulmuştur. Yapılan bu çalışmada enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkollerin mutajenik ve antimutajenik özellikleri, Salmonella typhimurium TA1535 ve Escherichia coli WP2uvrA test yöntemleri kullanılarak 0.01, 0.1 ve 1 µg/plaka konsantrasyonlarında araştırılmıştır. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkollerin test edilen konsantrasyonlarda genotoksik olarak güvenli olduğu bulunmuştur. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkoller arasında en iyi antimutajenik aktivite, 0.1 µg/plaka dozunda bir metil türevi (**71a**) ile elde edilmiştir (Şekil 37) (Cakici *et al.* 2010).



Şekil 37. Antimutajenik aktiviteye sahip enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi (**71a**)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkoller üzerine yapılan ve olumlu sonuçlar alınan bu çalışma sonrasında amin ve alkol kısmında farklı sübstütüe gruplar ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezi ve daha ileri hücre deneyleri ile antikanser özelliklerinin incelenmesi fikri oluşmuştur.

Çalışmanın Amacı

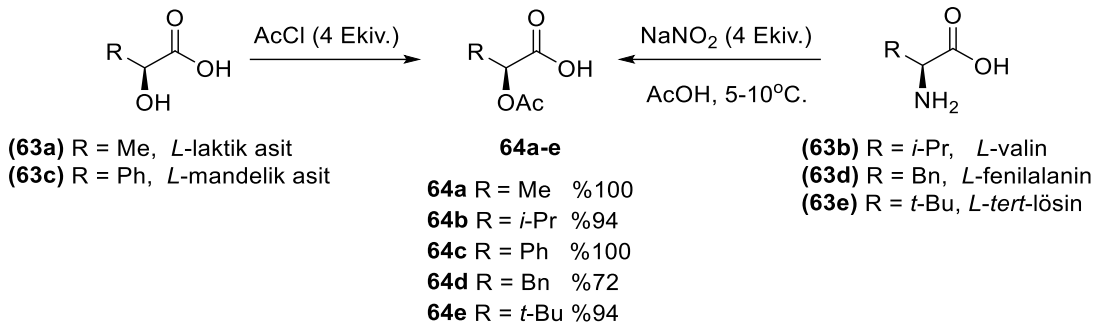
Kanser önemli bir sağlık sorunudur ve anormal hücrelerin yüksek proliferasyonu (normal hücrelerin bölünme kalıbı davranışlarının bozulması ile kontrolsüz çoğalmaları) ile tanımlanmıştır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre kanser mortaliteleri açısından akciğer kanseri ilk ve karaciğer kanseri ise üçüncü sırada yer almaktadır. Bu nedenle bu kanserlerin tedavisi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olan kemoterapide, yüksek antikanser potansiyeline sahip yeni kemoterapötik ajanların araştırılması önem arz etmektedir (Sung *et al.* 2021). Kanser tedavisinde uygulanan yöntemlerde önemli ilerlemeler elde edilmesine rağmen, ilaç direnci, yan etkiler ve sistemik toksisite gibi antikanser ilaçların klinik kullanımı ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, yüksek etkinlik ve minimum istenmeyen yan etkileri olan çeşitli kimyasal yapıların keşfedilmesi oldukça önemli bir yere sahip olmuştur (Hassanzadeh *et al.* 2019). Bu kapsamda, doktora tezi olarak önerilen bu tez kapsamında amaç, kinazolin halka yapısına 2-pozisyonundan kiral bir grubun dahil edilmesi ile antikanser etki gösterebilme potansiyeline sahip enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezi gerçekleştirilerek, elde edilen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hattı üzerindeki potansiyel antikanser etkilerinin XTT testi ile araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Daha önce de belirtildiği üzere heterosiklik bileşik olarak Kinazolin (**19**) ve Kinazolinon (**34**) çekirdeği ihtiva eden çeşitli ilaçlar, antifilojistik, antihipertansif, antienflamatuar, antikonvülsan, antimikrobiyal, antitümör, antidiyabetik, kas gevşetici etki, antikanser, anti-HIV, diüretik, antihipertansif, antihistaminik ve analjezik etki gibi çeşitli biyolojik aktivite göstermeleri nedeni ile ilaç araştırmalarında oldukça değerli heterosiklik bileşikler olarak kabul edilmektedirler. Bu amaçla hem Kinazolin (**19**) hem de Kinazolinon (**34**) ihtiva eden birçok türevin sentezi için çeşitli yöntemler literatüre sunulmuştur. Doktora tezi olarak sunulan bu çalışmada, 2-pozisyonunda enantiomerik olarak saf (S)-2-hidroksikarboksilik asit türevleri ve (S)-2-aminoasit türevlerinden kaynaklı farklı kiral alkol gruplarına sahip kinazolin bileşiklerinin 4-pozisyonundan çeşitli aminlerle türevlendirilmesi neticesinde (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve elde edilen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki potansiyel antikanser etkileri XTT testi ile araştırılmıştır.

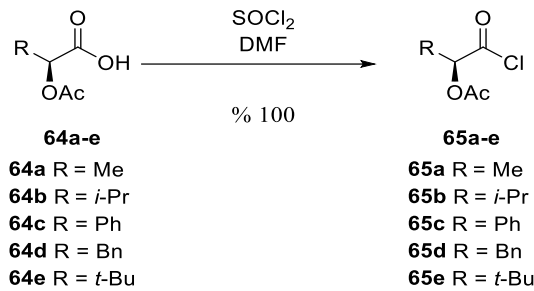
Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkollerin (71a-e) Sentezi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkoller **71a-e**'nin sentezinde çıkış bileşikleri olarak kullanılacak enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkoller **68a-e**'nin sentezi daha önce grubumuz tarafından yapılmış ve makale haline getirilmiştir (Catir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010). Bu çalışma kapsamında öncelikle başlangıç maddesi olarak enantiomerik olarak saf (S)-2-hidroksikarboksilik asit türevleri (**63a,c**) (sırasıyla *L*-laktik asit, *L*-mandelik asit) ve (S)-2-aminoasit türevlerinden (**63b,d,e**) (sırasıyla *L*-valin, *L*-fenilalanin ve *L*-tert-lösin) yola çıkılmıştır. Bu amaçla literatürde (Catir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) belirtilen yöntemler üzerinden ilk önce alkol fonksiyonel grubu bulunduran *L*-laktik asit (**63a**) ve *L*-mandelik asit (**63c**) asetil klorür ile korunarak ilgili asit esterlerine (**64a,c**) çevrildi. Aminoasitler *L*-valin (**63b**), *L*-fenilalanin (**63d**) ve *L*-tert-lösin (**63e**) ise asetik asit içerisinde sodyum nitrit (NaNO₂) ile reaksiyonları sonrasında korunarak ilgili asit esterlerine (**64b,d,e**) dönüşümü yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildi (Şekil 38).



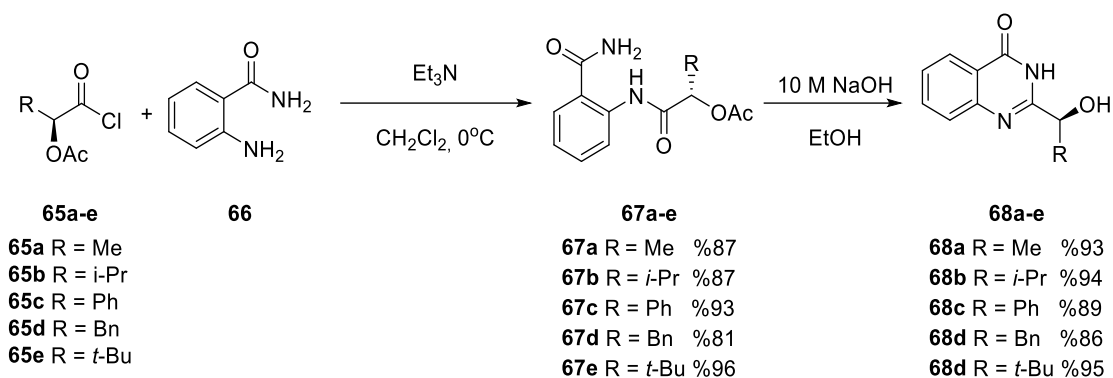
Şekil 38. Enantiomerik olarak saf (S)-2-Asetoksikarboksilik asitlerin (**64a-e**) sentezi

Elde edilen asetat korunmuş α -karboksilik asit türevleri (**64a-e**) birkaç damla katalitik miktarda dimetilformamid ilavesi sonrasında tiyonil klorür (SOCl_2) ile muamele edilerek karboksilik asit fonksiyonel grubu ilgili asit klorürlerine (**65a-e**) başarılı bir şekilde dönüştürüldü. Oda sıcaklığında dahi bozunabildiği literatürden (Çatır *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) bilindiği için tiyonil klorür'ün fazlası düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra herhangi bir saflaştırılma işlemi gerçekleştirilmeden hemen bir sonraki basamakta kullanıldı (Şekil 39).



Şekil 39. Enantiomerik olarak saf (S)-1-Kloro-1-okso-2-il aseatat (**65a-e**) türevlerinin sentezi

Sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen ilgili asetat korunmuş asit klorür türevleri (**65a-e**) öncelikle diklorometan (CH_2Cl_2) içerisinde trietilamin varlığında 0°C 'de antranilamidin (diğer adıyla 2-aminobenzamid) (**66**) nükleofilik atağı ile açık halka yapısında olan amid türevlerinin (**67a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen amid türevlerinin (**68a-e**) etanol içerisinde 10 M NaOH ile halka kapama reaksiyonu ve ardından derişik HCl ile nötrleştirilmesi ($\text{pH}=7$) sonucunda ilgili halka kapama reaksiyon ürünleri enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildi (Şekil 40). Burada kullanılan yöntemlerin tamamı literatürde (Çatır *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) kullanılan oldukça ucuz, büyük ölçekli, hızlı ve basit bir şekilde sentezlenebilen ve yüksek verimlere sahip reaksiyonlardır.



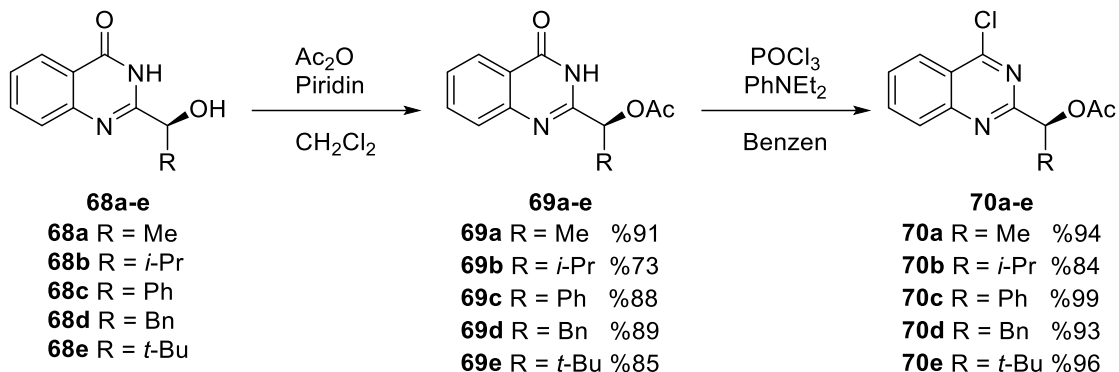
Şekil 40. Enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) sentezi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) yapıları ^1H , ^{13}C NMR, IR, elementel analiz veya HRMS sonuçları literatür (Çatır *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) ile uyum içerisindedir. Kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC analizi ile belirlenen enantiomerik saflıkları yapıların %99 veya daha fazla enantiomerik zenginliğe sahip olduklarını ve başlangıçtaki (S) konfigürasyonlarının korunduğunu göstermektedir.

Sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilen enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinden (**68a-e**) yola çıkılarak daha önce grubumuz tarafından yapılan ilgili literatüre (Çatır *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) ait verilen yöntemler üzerinden enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin türevlerinin (**71a-e**) sentezine geçilmiştir. Bu amaçla öncelikle enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) hidroksil fonksiyonel gruplarının oda sıcaklığında piridin varlığında diklorometan (CH_2Cl_2) içerisinde asetik anhidrid (Ac_2O) ile reaksiyonu sonrasında korunması ile asetat korunmuş ilgili (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**69a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 41). Elde edilen enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevleri (**69a-e**) etanolden kristallendirilerek ilgili enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**69a-e**) yapıları NMR spektroskopisi ile belirlendi. Enantiomerik saflıkları ise kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC sistemi ile analiz edilerek %99 veya daha fazla enantiomerik zenginliğe sahip oldukları belirlendi.

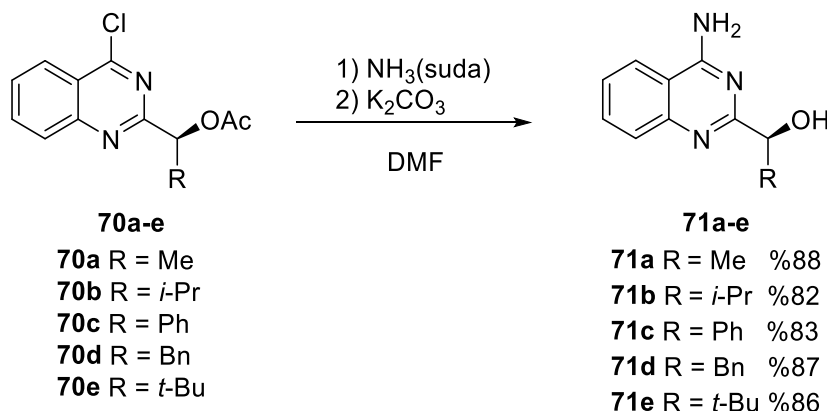
Enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**69a-e**) sentezi gerçekleştirildikten sonra benzen içerisinde geri akışlı kaynama ortamında *N,N*-dietyl anilin (PhNEt_2) varlığında fosfor oksiklorür (POCl_3) ile klorinasyonu sonucunda enantiomerik olarak saf (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 30). İlgili literatüre (Çatır *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) bakıldığında enantiomerik olarak saf (S)-4-klorokinazolin türevleri (**70a-e**) oda sıcaklığında kararlı olmamaları ve havadaki nemin etkisiyle dahi bozunarak bir önceki basamağa (**69a-e**)

dönüşmeleri nedeniyle temel spektroskopik analizleri yapıldıktan sonra hemen bir sonraki basamakta kullanıldılar.



Şekil 41. Enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-e**) sentezi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-e**) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra sentez stratejimizde önemli bir yere sahip olan ipso sübstitüsyon reaksiyon basamağının sentezi hedeflendi. Bu amaçla öncelikle (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-e**) dimetil formamid (DMF) içerisinde sulu amonyak ile yapılacak olan reaksiyon sonrasında 4-pozisyonundan amino grubu ile ipso sübstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu basamak tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamına ilave edilen potasyum karbonat (K_2CO_3) ile asetat grubunun hidrolizinin sağlanması sonucunda hedeflenen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**71a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Burada kullanılan yöntemlerin tamamı ilgili literatürde (Çatir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) kullanılan ve oldukça yüksek verimlere sahip reaksiyonlar içerisinde seçilmiştir (Şekil 42).



Şekil 42. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin türevlerinin (**71a-e**) sentezi

Sentezlenen enantiomerik olarak saf (S)-kinazolinon alkol türevlerinin (**72a-e**) yapıları ^1H , ^{13}C NMR, IR, elementel analiz veya HRMS sonuçları ilgili literatür (Çatir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) ile uyum içerisinde. kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC analizi

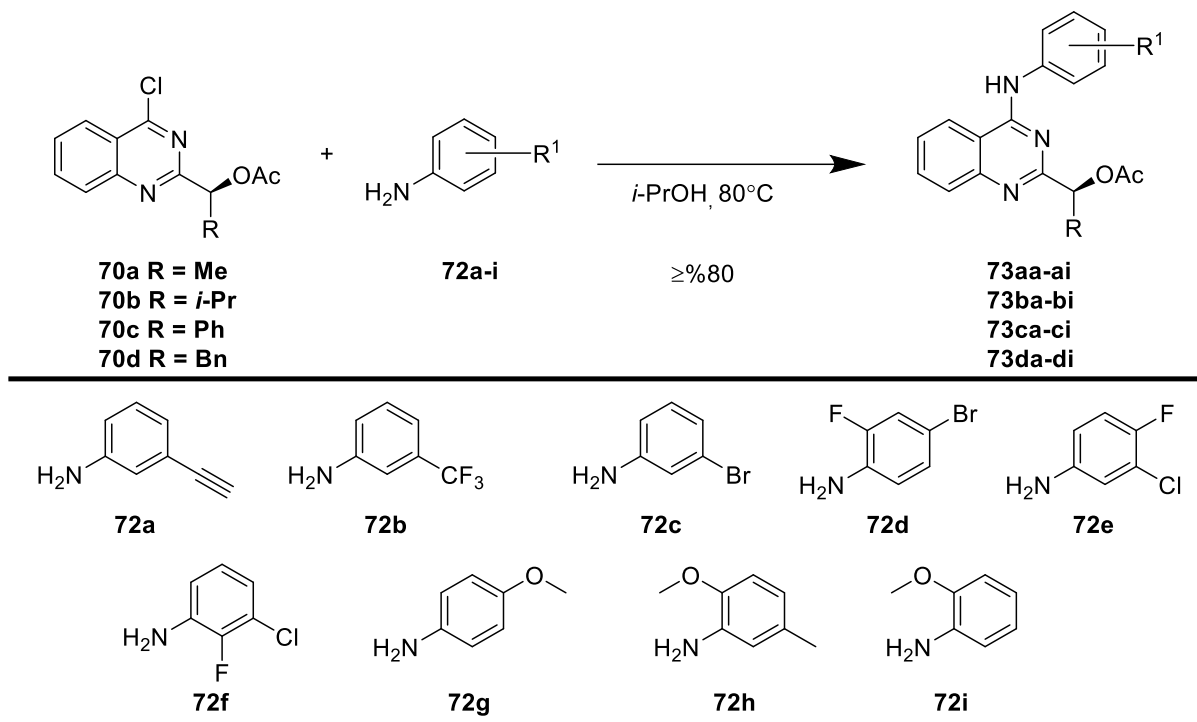
ile belirlenen optikçe saflık dereceleri yapıların %99 veya daha fazla enantiomerik zenginliğe sahip olduklarını ve başlangıçtaki (S) konfigürasyonlarının korunduğunu göstermektedir.

Anilin İskeleti (72a-i) İhtiva Eden (S)-4-Aminokinazolin Alkollerin (74aa-ai, 74ba-bi, 74ca-ci, 74da-di) Sentezi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**71a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra 4-pozisyonundan türevlendirmek koşuluyla sentez çalışmalarına devam edilmiştir.

Enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolinler (**70a-d**), enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-kinazolinonlar (**69a-d**) fosfor oksiklorür (POCl_3), fosfor pentaklorür (PCl_5) veya tiyonil klorür (SOCl_2) aracılığı ile klorlama reaksiyonu ile sentezlenir ve süstitüsyon reaksiyonları için yaygın olarak kullanılırlar. Enantiomerik olarak saf (S)-4-klorokinazolinler (**70a-d**), kinazolinleri 4-pozisyonundan türevlendirmek amacıyla çeşitli aromatik veya alifatik aminler ile aminasyon reaksiyonuna tabi tutulurlar (Das and Hong 2019). Bu amaçla Şekil 41 de gösterildiği gibi enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin alkol türevlerinin (**70a-d**) sentezi ilgili literatürde (Çatir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) verilen ve oldukça yüksek verimlere sahip yöntemler üzerinden başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra sentezini hedeflediğimiz asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di**) sentezine geçilmiştir. Öncelikle burada belirtmek istenilen bir husus var ki, reaksiyon şartlarının belirlenmesi amacıyla başlangıç maddesi olarak metil türevi (**68a**) üzerinden yola çıkılmış ve ideal şartların belirlenmesi sonucunda diğer (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sırasıyla *i*-propil (**68b**), fenil (**68c**) ve benzil (**68d**) grubu ihtiva eden türevlerinin sentezi de gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla öncelikle daha önce sentezi tarafımızca gerçekleştirilen (Şekil 41) enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin alkol türevlerinden (**70a-d**) yola çıkılarak ilgili literatürde (Wang *et al.* 2016) verilen ve oldukça yüksek verimlere sahip şartlar üzerinden enantiomerik olarak saf (S)-4-klorokinazolin türevi (**70a-d**) *i*-propanol kaynama sıcaklığında geri akışlı olarak bazı anilin türevleri (**72a-i**) ile ipso süstitüsyon reaksiyonu sonucunda, anilin türevlerini (**72a-i**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di**) sentezi yüksek verimlerle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Tablo 1). Substratlar üzerindeki farklı elektronik ve sterik etkilere sahip gruplar bize reaksiyon mekanizması ve kullanılabilecek substrat çeşitliliği gibi sistemin verimliliği hakkında önemli bilgiler sunabilmektedir.

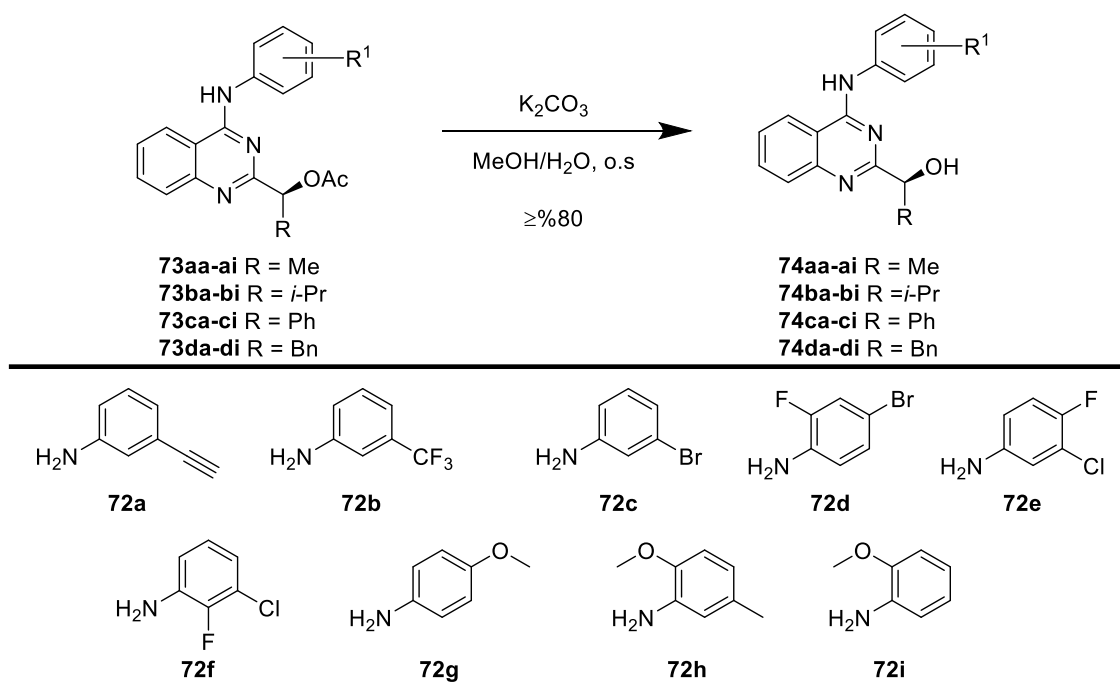
Tablo 1. Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai**, **73ba-bi**, **73ca-ci**, **73da-di**) sentezi



Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai**, **73ba-bi**, **73ca-ci**, **73da-di**) yapıları ^1H ve ^{13}C NMR sonuçları ile uyum içerisinde.

Asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai**, **73ba-bi**, **73ca-ci**, **73da-di**) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra ilgili literatürde (Brown *et al.* 2018) belirtilen ve oldukça yüksek verimlere sahip şartlar üzerinden asetat koruma grubunun hidrolizi sonucunda (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezine geçilmiştir. Bu amaçla asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai**, **73ba-bi**, **73ca-ci**, **73da-di**) oda sıcaklığında metanol/su (3:1) içerisinde potasyum karbonat (K_2CO_3) ile muamelesi sonucunda asetat koruma grubunun hidrolizi ile (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezi

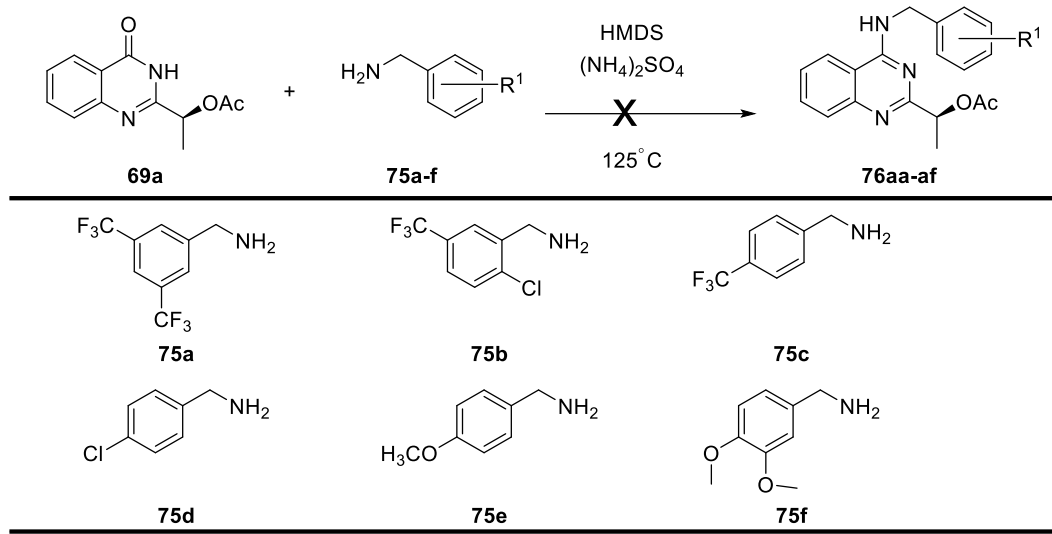


Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) yapıları ^1H , ^{13}C NMR ve HRMS sonuçları ile uyum içerisindedir. Ayrıca (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) enantiomerik saflıkları kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC sistemi ile analiz edilmiştir.

Benzilamin İskeleti (**75a-f**) İhtiva Eden (S)-4-Aminokinazolin Alkollerinin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf**, **77da-df**) Sentezi

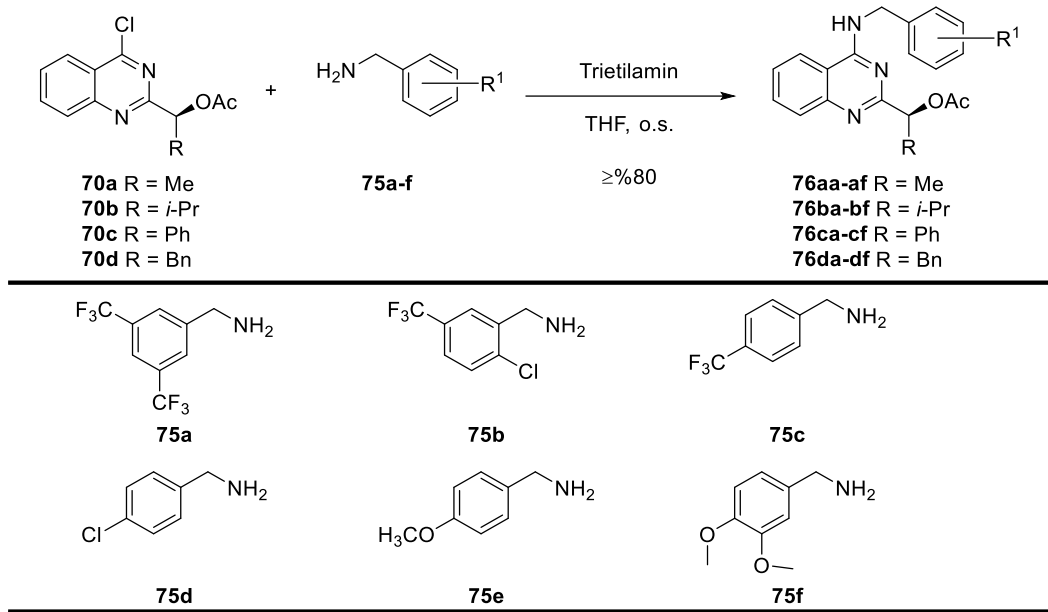
Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra 4-pozisyonundan türevlendirmek koşuluyla sentez çalışmalarına devam edilmiştir. Bu amaçla daha önce sentezi tarafımızca gerçekleştirilen (Şekil 41) enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-kinazolinon alkol türevleri (**69a-d**) üzerinden benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkollerin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf**, **77da-df**) sentezine geçilmiştir. Bu amaçla reaksiyon şartlarını belirlemek amacıyla öncelikle enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-kinazolinon alkol türevinin (**69a**) (Şekil 41) ilgili literatür (Shen *et al.* 2011) üzerinden yola çıkılarak heksametildisilazan (HMDS) ve amonyum sülfat $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ varlığında benzilamin türevleri (**75a-f**) ile reaksiyonu sonucunda aynı reaksiyon ortamında (tek kapta) gerçekleştirilmeye çalışılmış ancak herhangi bir dönüşümün olmadığı, reaksiyon karışımından alınarak yapılan TLC ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi sonuçlarından belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**) sentez denemeleri



Shen ve arkadaşları (Shen *et al.* 2011) tarafından önerilen reaksiyon şartlarının Tablo 3’de gösterildiği şekilde benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**) sentezi için uygun olmadığı belirlendikten sonra (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) sentezi, daha önce reaksiyon şartları tarafımızca belirlenen (Şekil 30) enantiomerik olarak saf (S)-4-klorokinazolin türevleri (**70a-d**) üzerinden gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Böylelikle benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) sentezine geçilmiştir. Bu amaçla sentez stratejisi ilgili literatür (Lee *et al.* 2008) üzerinden belirlendikten sonra, daha önce sentezi tarafımızca gerçekleştirilen enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-d**) susuz tetrahidrofuran (THF) içerisinde trietilamin varlığında benzilamin türevleri (**75a-f**) ile oda sıcaklığında ipso süstitüsyon reaksiyonu sonucunda benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Tablo 4).

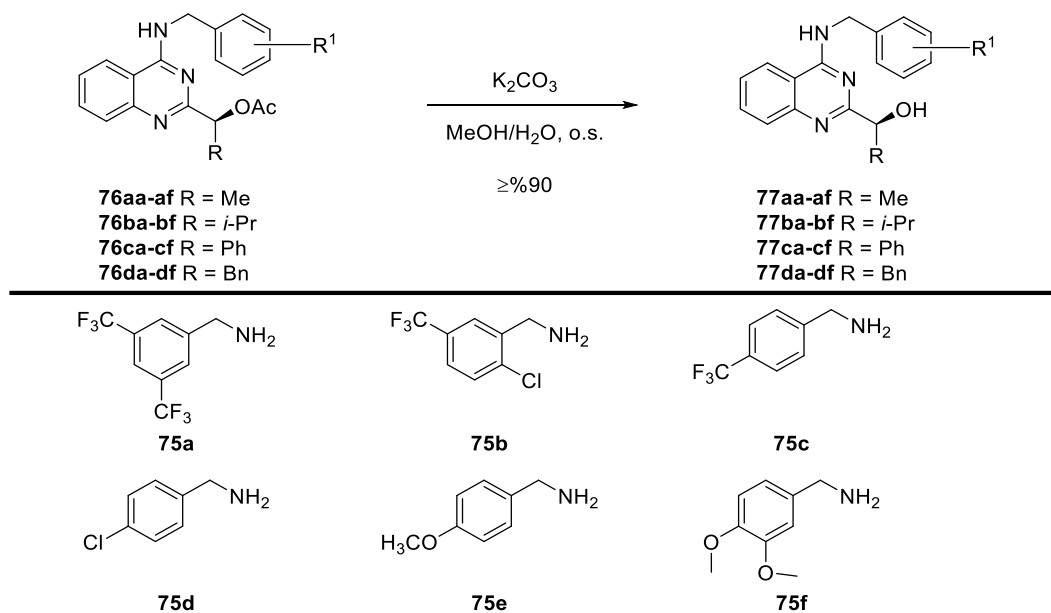
Tablo 4. Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkollerin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) sentezi



Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkollerin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) yapıları ^1H ve ^{13}C NMR sonuçları ile uyum içerisinde.

Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra koruma grubu uzaklaştırılmıştır. Bu amaçla literatürde (Brown *et al.*, 2018) bilinen şartlar modifiye edilerek belirlenen ve önceki kısımda kullandığımız yöntem (Tablo 2) uygulanmıştır. Asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) oda sıcaklığında metanol/su (3:1) içerisinde potasyum karbonat (K_2CO_3) ile muamelesi sonucunda asetat grubu hidrolize uğrayarak (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf**, **77da-df**) sentezi oldukça yüksek verimlerle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkollerin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf**, **77da-df**) sentezi



Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkollerin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf** ve **77da-df**) yapıları ^1H , ^{13}C NMR ve HRMS sonuçları ile uyum içerisindedir. Ayrıca (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf** ve **77da-df**) enantiomerik saflıkları kiral dedektör ile kombine edilmiş kiral HPLC sistemi ile analiz edilmiştir.

(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerine Antikanser Etkilerinin Araştırılması

Bu tez kapsamında sadece enantiomerik olarak saf olarak elde edilen (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerine antikanser etkileri XTT testi ile incelenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen fakat kısmi rasemleşmeye uğrayan (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri ve fenil türevi ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74ca-ci** ve **77ca-cf** insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerine antikanser etkileri araştırma kapsamına dahil edilmemiştir.

Kullanılan kimyasallar

Tablo 6. Tez dahilinde kullanılan kimyasallar ve kitler

Kimyasal Adı	Marka
Dimetil Sülfoksit (DMSO)	Chemsolute
Dulbecco Fosfat Tamponlu Salin (DPBS)	Biowest
Etanol	Isolab
Fetal Sığır Serum (FBS)	Pan Biotect

Tablo 6. (Devamı)

Penisilin/Streptomisin	Gibco
RPMI 1640 Medyum	Gibco
XTT Hücre Proliferasyon Analiz Kiti	BI (Biological Industries)

Kullanılan Materyaller ve Cihazlar**Tablo 7.** Tez dahilinde kullanılan materyaller ve cihazlar

Kimyasal Adı	Marka
Buzdolabı (+4°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-20°C)	Profilo
Derin Dondurucu (-86°C)	Nuaire
Eliza/Mikroplaka Spektrofotometresi	Epoch
Etüv	Memmert
15 mL ve 50 mL'lik santrifüj tüpler	Isolab
Hassas Terazî	Shimadzu
Karbondiyoksitli Etüv (İnkübatör)	Nuaire Nu-4750
Mikropipet Takımı	Eppendorf
Mini Santrifüj	IKA miniG
Mr. Frosty™ Dondurucu Kabı	Thermo Scientific™
Otoklav	HMC Hirayama
Pipet Uçları	Labsolute
Santrifüj	Hettich
Serolojik Pipetler	Labsolute
Sıvı Azot Tankı	Taylor- Wharton LS750 Lab System
Steril Kabin (Biyogüvenlik Kabin)	NUAIRE 425-500E ESCO Marka Class 2
Ters Işık Mikroskobu	Zeiss Primovert
Thoma Lamı	Marienfeld
Ultrasonik Banyo	Isolab
Vorteks	Wisd WiseMix VM-10/Heidolph
T-25 ve T-75 Flask (Filtreli, steril)	SPL (SPL Life Sciences)
Kriyojenik Tüpler	Microcult
96 Kuyucuklu Plaka	Greiner bio-one

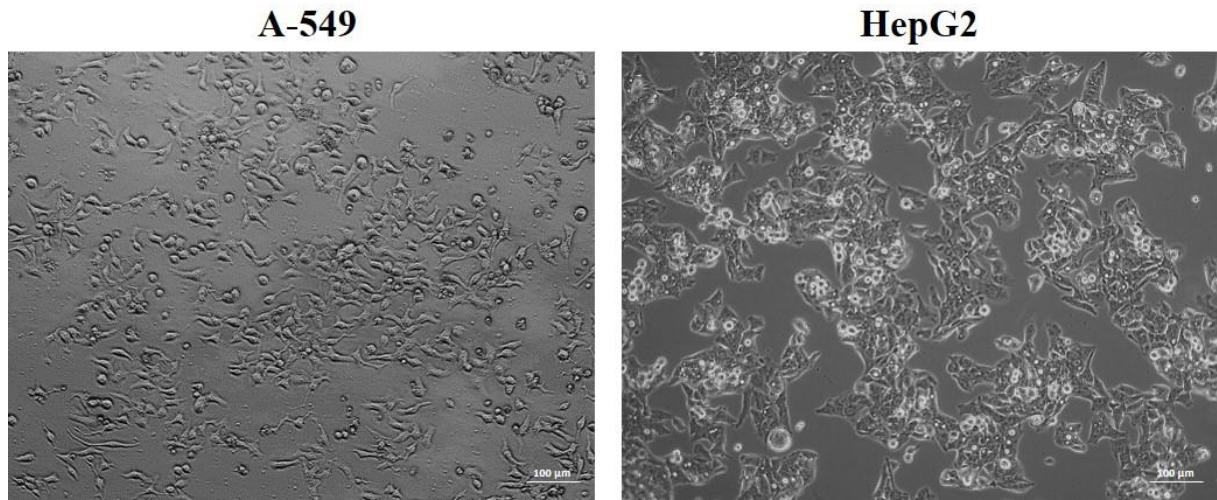
Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışı

Tablo 8. Tez dahilinde kullanılan çözeltilerin hazırlanışı

Çözelti İsmi	İçerik
RPMI 1640 Komplet Medyum	RPMI 1640 bazal medyum içerisinde hazırlanacak olan besiyeri miktarının %10'u kadar FBS, % 1'i kadar penisilin/streptomisin ilave edildi ve +4°C'de saklandı.
Dondurma (Freezing) Besiyeri	Kriyo tüp başına, RPMI komplet besiyeri içerisinde %5 DMSO olacak şekilde hazırlandı.
%70'lik Etil Alkol	30 mL saf su üzerine 70 mL etil alkol eklenerek hazırlandı.

A-549 ve HepG2 Kanser Hücre Kültürü

Hücre kültürü çalışmaları Class II tip steril kabinde yapıldı ve çalışma boyunca hem steril kabin hem de kabin içerisine alınan her bir malzeme %70'lik etil alkol kullanılarak sterilize edildi. Bu tez çalışması kapsamında insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları kullanıldı (Şekil 43). A-549 ve HepG2 hücreleri için Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 bazal medyum %10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin eklenerek komplet besiyerleri hazırlandı.



Şekil 43. İnsan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatlarının invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100µm)

Hücre Çözdürme, Pasajlama ve Dondurma

Sıvı azot tankında (-196°C'de) veya -80°C'de bulunan stok hücreler çıkarılıp, çözdürüldü ve içerisinde 4 mL RPMI komplet besiyeri bulunan falkon tüp içine aktarıldı ve 1300 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj yapıldı. Sonrasında süpernatant uzaklaştırıldı ve çökelen hücrelerin olduğu pellet üzerine RPMI komplet besiyeri eklenip, flasklara ekimi sağlandı. 37°C ve %5'lik CO₂ ayarlı inkübatörde büyümeleri için bekletildi. Hücreler komplet

medyum içeren flasklarda 37°C’de %5 CO₂ içeren inkübatörde kültüre edilerek çoğaltıldı ve hücrelerin yoğunluğuna bağlı olarak her 2-3 günde bir besiyerleri değiştirildi. Deneyin amacına bağlı olarak flask yüzeyi %70-80 konfluensiye ulaştığı zaman hücrelerin kuyucuklu plakalara ekimi, flasklara aktararak pasajlama ve hücrelerin dondurulması işlemleri için medyumlar uzaklaştırıldı. Dulbecco’s Phosphate Buffered Saline (DPBS) ile yıkama yapıldıktan sonra hücrelerin flask yüzeyinden kalkması için tripsin-EDTA (%0.25) eklenerek inkübatörde 3-5 dakika bekletildi. Tripsinin aktivitesini inhibe etmek için eklenen tripsin miktarının en az 2 katı kadar komplet medyum flask üzerine ilave edildi ve hücreler falkon içerisinde toplanıp 1300 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırıldı ve yapılacak deneyin amacına uygun miktarda komplet medyum eklenerek hücreler çözündürüldü.

Hücreleri dondurmak için, kriyo tüplere komplet RPMI 1640 medyuma %5 DMSO eklenerek hazırlanan freezing medyumdaki hücreler aktarıldı. Kriyo tüpler -20°C’de Mr. Frosty™ Freezing Container’da 40-50 dakika bekletildikten sonra -80°C’ye alındı ve daha sonra sıvı azotta saklandı (Cooper *et al.* 2016; Zheng *et al.* 2018; Günaydin 2021).

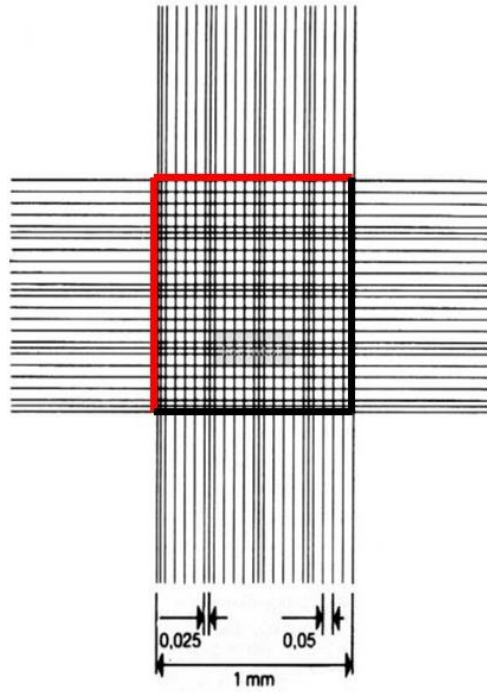
Hücre Sayımı

Hücre sayımı Thoma lamı kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla ilk olarak 100 µL hücre süspansiyonundan ve 100 µL trypan blue (tripan mavisi) boyasından eppendorf tüp içerisine eklenerek pipetaj yapıldı. Tripin mavisi boyası cansız hücrelerin içerisine girerek renk oluştururken, canlı hücrelere giremediğinden parlak olarak gözlenecektir. Hazırlanan bu boyalı hücre karışımından 10’ar µL alınarak sayım yapılacak olan Thoma lamının üst ve alt bölme üzerine aktarıldı ve ters ışık (inverted) mikroskop altında Şekil 44’de gösterildiği gibi işaretli alan içerisinde yer alan canlı hücreler sayıldı. Eğer kenarlarda da hücreler bulunursa sadece iki kenardaki (ya sadece kırmızı renkli kenarlar ya da sadece siyah renkli kenarlar) hücrelerin sayımı yapılarak toplam hücre sayısına eklendi (Şekil 44) ve mL başına düşen hücre sayısı şu şekilde hesaplandı:

$$\text{Hücre sayısı/mL} = \text{sayılan ortalama hücre sayısı} \times \text{dilüsyon faktörü} \times 10^4$$

Dilüsyon faktörü: Seyreltme faktörü 2 (100 µL hücre, 100 µL tripan mavisi) olarak alınmıştır.

10⁴: 0,1 mm³’deki sayım sonucunu 1 mL’deki sayıya dönüştürmede kullanılan sabit değeri ifade etmektedir.



Şekil 44. Hücre sayımında kullanılan Thoma lamı

Test Bileşiklerinin Hazırlanması

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin her birisinin son konsantrasyonu 25 mg/mL olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözüldü. Sonrasında maddelerin iyice çözünmesini sağlamak için vorteks yapıp 37°C’de 10 dakika boyunca sonikatörde bekletildi ve tekrar vorteks yapıldı ve oda sıcaklığında saklandı. Her bir bileşik 100, 50, 25, 10 ve 5 µg/mL konsantrasyonlara ulaşmak için ve en yüksek konsantrasyonda %0.4 DMSO olacak şekilde RPMI komplet medyumda dilüe edildi.

Hücre Proliferasyon Testi (XTT)

Hücre proliferasyonunda meydana gelen değişiklikler XTT [(2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide)] testi kullanılarak belirlendi. Kolorimetrik bir yöntem olan XTT analizinde, metabolik olarak aktif olan hücrelerin artan dehidrogenaz enzim aktivitesi ile XTT tuzu turuncu renkli suda çözünebilir formazan ürününe indirgenmektedir (Nowak *et al.* 2018).

XTT testi yapılırken 96 kuyucuklu plakalara ekimi yapılacak hücre sayısını ve XTT uygulaması sonrası inkübasyon süresi optimize edildi. Hücre sayısı optimizasyonu işleminde A-549 ve HepG2 hücrelerinden plakadaki kuyucuklara sırasıyla 2500-5000-7500 ve 10000 hücre ekildi. Yüzeye tutunan hücrelere herhangi bir test bileşiği uygulanmadan RPMI 1640 komplet besiyerlerinden eklenerek aşağıdaki protokol gerçekleştirildi. XTT solüsyonu uyguladıktan sonra hücrelerin inkübe edilmesi gereken süreyi belirlemek için 4. saatten itibaren

her saatte bir 470 nm’de mikropate okuyucusu spektrofotometre ile absorbans ölçüldü. Absorbans değerinin 1,0 ve üzerinde sabitlendiği hücre sayısı ve inkübasyon süresi belirlendi. Buradaki sonuçlara göre deneysel süreçlerde A-549 hücresi için 7500 hücre ve HepG2 için 10000 hücre ekimi yapıldı ve hücreler 4 saat XTT solüsyonu ile inkübe edildi.

Bu çalışmada enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerine antiproliferatif etkilerini belirlemek için aşağıdaki protokol takip edildi.

1. %70-80 konfluensiyede olan flasklardan A-549 ve HepG2 hücreleri kaldırılıp, Thoma lamı ile sayımı yapıldıktan sonra 96 kuyucuklu plakalara 150 µL komplet besiyerleri içerisinde A-549 hücresi için 7500 ve HepG2 hücresi için 10000 hücre kuyu başına ekildi. Hücreler yüzeye tutuna kadar 37°C’de %5 CO₂ içeren inkübatörde inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrasında besiyeri uzaklaştırılıp, 100 µL DPBS ile her bir kuyucukta yıkama yapıldı.
3. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin her biri farklı konsantrasyonlarda (5-100 µg/ mL) RPMI 1640 komplet besiyerleri içerisinde hazırlandı. Her bir konsantrasyon için 96 kuyucuklu plakaya 3-4 tekerrürlü 24 saat muamele için 100 µL; 48 saat muamele için 150 µL olacak şekilde muamele edildi. Kontrol grubu olarak sadece komplet besiyeri, pozitif kontrol olarak da %0.4 DMSO içeren komplet besiyeri uygulandı. Ardından 37°C’de %5 CO₂ inkübatörde 24 ve/veya 48 saat inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki besiyerleri uzaklaştırıldı ve 100 µL DPBS ile kuyucuklar yıkandı. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µL RPMI 1640 komplet besiyeri eklenip, 50’şer µL XTT solüsyonundan (5 mL XTT reaktifi:1 mL elektron bağlama reaktifi) ilave edildi ve inkübatörde 4 saat boyunca inkübasyona bırakıldı.
5. İnkübasyonun ardından mikropate okuyucu spektrofotometresi ile her bir kuyucuğun absorbansı 470 nm’de ölçüldü ve invert mikroskop görüntüleri alındı.
6. Her bir maddenin absorbans sonuçlarına göre IC₅₀ değerleri (hücre proliferasyonunu %50 azaltması için gerekli olan konsantrasyon) GraphPad Prism 8 Software (GraphPad Software, San Diego, CA) istatistik programı kullanılarak hesaplaması yapıldı. Grafikler hazırlanırken unpaired t-testi kullanıldı ve mean ± standard hata (SEM) değerleri analiz edildi. İstatiksel açıdan önemlilik dereceleri p>0,05= (ns=not significant) önemsiz, *p<0,05 önemli, **p<0,01 çok önemli, ***p<0,0005 ve ****p<0,0001 yüksek derecede önemli olarak değerlendirildi. Her bir deney en az 3

kez tekrar edildi ve IC₅₀ değerleri standart sapmalarıyla birlikte ($\pm$ SD) verildi. Aşağıda belirtilen formül ile hücre proliferasyonunda meydana gelen değişim belirlendi (Zheng *et al.* 2018; Güneydin *et al.* 2023).

% inhibisyon= $100 - \frac{[\text{Abs (enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri ile muamele görmüş hücreler)} - \text{Abs (hücresiz ortamdaki enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri)}]}{[\text{Abs (kontrol grubu hücreler)} - \text{Abs (hücresiz ortam)}]} \times 100$

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Kromatografik Ayırmalar

Kolon kromatografisi silikajel 60 Å (70-230 mesh ASTM) (sigma) dolgu maddesi ve kromatotron silikajel 60 Å (PF₂₅₄) (sigma) dolgu maddesi kullanılarak gerçekleştirildi.

Spektrumlar

¹H-NMR deneyleri Varian 200 MHz, Varian 400 MHz spektrometre ve Bruker 400 MHz spektrometre cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. ¹³C NMR deneyleri Varian 50 MHz, Varian 100 MHz spektrometre ve Bruker 100 MHz spektrometre cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR spektrometre cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

Kütle spektrumları

ThermoFinnigan Trace GC/Trace DSQ /A1300, (E.I Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapiler kolon (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 µm). HRMS (yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu) analizleri, Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS ve AB-Sciex 4600 Q-TOF cihazları üzerinden alınmıştır.

HPLC spektrumları

Sentezi gerçekleştirilen sonuç bileşiklerinin enantiomerik saflıkları kiral dedektör ile kombine edilen kiral HPLC (OD ve OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*-PrOH, 220-254 nm) analiz cihazı üzerinden belirlendi.

Erime Noktası

Gallenkamp MPD 350 cihazı üzerinden tayin edildi.

Elementel Analiz

Leco CHNS-932 cihazı üzerinden gerçekleştirildi.

Deneyler

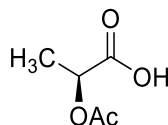
Aşağıda belirtilen deneylerin bazıları daha önce grubumuz tarafından yapılmış, makale haline getirilmiştir (Catir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010). Spektral verilerin bazıları bu çalışmalara ait olup elde edilen spektral değerler ile uyum içerisindedir.

Genel Yöntem-1

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkollerin (**71a-e**) ve çıkış bileşiklerinin sentezi literatürde (Catir *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) bilinen yöntemlere göre hazırlandı ve karakterize edildi.

Enantiomerik Olarak Saf Asetat Korunmuş (S)-2-Hidroksikarboksilik Asit Türevlerinin (64a-e) Sentezi

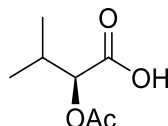
(S)-2-Asetoksi propiyonik asit (**64a**) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-hidroksi propiyonik asit ((L)-laktik asit) (**63a**) (8.46 g, 94 mmol), asetil klorür (29.52 g, 376 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında herhangi bir saflaştırılma yapılmadan yağimsı (S)-2-asetoksi propiyonik asit (**64a**) (12.42 g, 94 mmol) kantitatif olarak elde edildi.

Renksiz yağimsı; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.57 (bs, 1H, asit protonu), 5.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 178.6, 172.5, 70.2, 22.5, 18.7; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3568, 2996, 2946, 2629, 1738, 1459, 1375, 1238, 1134, 1100, 1049; $[\alpha]_D^{20}$ = -50.0 (c 7, CHCl₃).

(S)-2-Asetoksi-3-metilbütirik asit (**64b**) sentezi

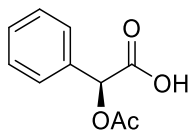


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (L)-valin (**63b**) (6 g, 51 mmol), NaNO₂ (14.08 g, 204 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında herhangi bir saflaştırılma yapılmadan yağimsı (S)-2-asetoksi-3-metilbütirik asit (**64b**) (7.68 g, 48 mmol) %94 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 4.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.93-2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100

MHz, CDCl₃, ppm) δ 175.7, 171.3, 76.5, 30.1, 20.7, 18.9, 17.2; **IR** (KBr, cm⁻¹) : 1743, 1722; $[\alpha]_D^{20} = -27.6$ (c 1.45, CH₂Cl₂).

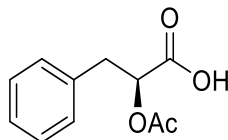
(S)-2-Asetoksi-2-fenilasetik asit (**64c**) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (*L*)-mandelik asit (**63c**) (6 g, 39 mmol), asetil klorür (12.25 g, 156 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında herhangi bir saflaştırılma yapılmadan beyaz katı (*S*)-2-asetoksi-2-fenilasetik asit (**64c**) (7.57 g, 39 mmol) kantitatif olarak elde edildi.

Petrol eteri üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 101-103°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.67 (bs, 1H, asit protonu), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 2.20 (s, 3H); **¹³C NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 174.7, 170.6, 133.2, 129.6, 129.0, 127.8, 74.2, 20.7; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3013, 1753, 1688, 1205, 1046, 700; $[\alpha]_D^{20} = +150.9$ (c 1.84, CHCl₃).

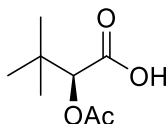
(S)-2-Asetoksi-3-fenilpropiyonik asit (**64d**) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (*L*)-fenilalanin (**63d**) (10 g, 61 mmol), NaNO₂ (5.04 g, 73 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında herhangi bir saflaştırılma yapılmadan yağimsı (*S*)-2 asetoksi-3-fenilpropiyonik asit (**64d**) (9.14 g, 43.92 mmol) %72 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.74 (bs, 1H, asit protonu), 7.34-7.24 (m, 5H), 5.26 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J* = 14.3, 4.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, AB sisteminin B kısmı, *J* = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 175.5, 170.8, 135.9, 129.5, 128.7, 127.3, 72.8, 37.3, 20.7; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3467, 2476, 1742, 1580, 1451, 1373, 1230, 1068; $[\alpha]_D^{20} = -11.2$ (c 1.82, aseton) lit -10.25 (c 1.79, aseton).

(S)-2-Asetoksi-3,3-dimetilbütanoik asit (**64e**) sentezi

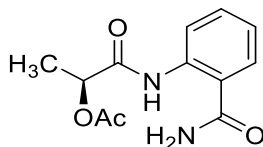


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (*L*)-*tert*-lösin (**63e**) (9.05 g, 69 mmol), NaNO₂ (19.04 g, 276 mmol) kullanıldı. Reaksiyon sonrasında herhangi bir saflaştırılma yapılmadan beyaz katı (S)-2-asetoksi-3,3-dimetilbütanoik asit (**64e**) (11.32 g, 65 mmol) %94 verimle elde edildi.

Petrol eteri üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 81-83°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.68 (bs, 1H, asit protonu), 4.59 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.03 (s, 9H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 175.3, 171.2, 79.9, 33.7, 26.3, 20.6; **IR** (KBr, cm⁻¹) : 2969, 2877, 1747, 1646, 1481, 1466, 1424, 1374, 1244, 1068, 1031; [α]_D²⁰ = -24,0 (c 1.67, EtOH).

Enantiomerik Olarak Saf (S)-Amid (**67a-e**) Türevlerinin Sentezi

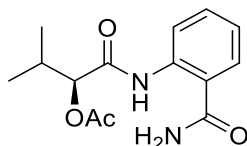
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-oksopropan-2-il asetat (**67a**) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-asetoksi-propiyonik asit (**64a**) (0.92 g, 7 mmol), SOCl₂ (3.31 g, 28 mmol) ve antranilamid (**66**) (0.95 g, 7 mmol), trietilamin (0.92 g, 9.1 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak yağmsı (S)-1-(2- karbamoilfenilamino)-1-oksopropan-2-il asetat (**67a**) (1.69 g, 6.1 mmol) %87 verimle elde edildi.

Etanol/hekzan üzerinden kristallendirilerek renksiz yağmsı elde edildi; **en**: 131-133°C, lit. 135°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.82 (bs, 1H, NH protonu), 8.64 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H) 6.34 (bs, 1H), 5.74 (bs, 1H), 5.31 (q, *J* = 6.9, Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.3, 170.3, 169.9, 139.6, 133.5, 127.5, 123.3, 121.6, 119.2, 70.8, 21.2, 18.0. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3353, 3221, 1742, 1665, 1615, 1583, 1450, 1375, 1310, 1227, 1088, 1042. **Elementel analiz:** C₁₂H₁₄N₂O₄ için hesaplanan: C, 57.59; H, 5.64, N; 11.19; bulunan: C; 57.35, H; 5.65, N; 11.22. [α]_D²⁰ = -102.3 (c 1.0, EtOH) lit. -103.4 (c 1.0, EtOH) (Bergman *et al.* 1990); **HPLCanalizi:** Alıkonma zamanı: 25.4 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 90:10, akış hızı: 1 mL/dk, 220 nm.

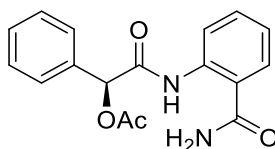
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (67b) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-asetoksi-3-metilbütanoik asit (**64b**) (7.66 g, 48 mmol), SOCl₂ (22.84 g, 192 mmol) ve antranilamid (**66**) (6.54 g, 48 mmol), trietilamin (6.27 g, 62 mmol) kullanıldı. Ürün etanol/hekzan ile kristallendirilerek beyaz katı olarak (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-oksopropan-2-il asetat (**67b**) (11.62 g, 41.75 mmol) %87 verimle elde edildi.

Etil asetat/hekzan üzerinden kristallendirilerek beyaz katı elde edildi; **en**: 137-139°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.73 (bs, 1H, NH protonu), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.3, 170.8, 169.1, 139.4, 133.4, 127.7, 123.4, 121.6, 119.2, 76.9, 30.9, 21.1, 19.1, 17.1. **IR (KBr, cm⁻¹)** : 3355, 2963, 2924, 2873, 1731, 1615, 1454, 1306, 1029. **Elementel analiz**: C₁₄H₁₈N₂O₄ için hesaplanan: C, 60.42; H, 6.52; N, 10.07; bulunan: C: 60.16, H: 6.54, N: 10.08. **[α]_D²⁰** = -120,4 (c 1.0, EtOH) **HPLC analizi**: Alıkonma zamanı: 20.1 dk., Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 90:10, akış hızı: 1 mL/dk, 220 nm.

(S)-2-(2-karbamoilfenilamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (67c) sentezi

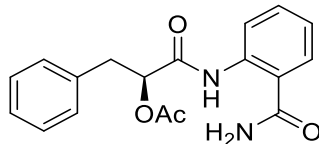


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-asetoksi-2-fenilasetik asit (**64c**) (7.57 g, 39 mmol), SOCl₂ (18.56 g, 156 mmol) ve antranilamid (**66**) (5.31 g, 39 mmol), trietilamin (5.16 g, 51 mmol) kullanıldı. Ürün etanol/hekzan ile kristallendirilerek beyaz katı olarak (S)-2-(2-karbamoilfenilamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (**67c**) (11.33 g, 36.27 mmol) %93 verimle elde edildi.

Etanol/hekzan üzerinden kristallendirilerek beyaz katı elde edildi; **en**: 181-182°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 12.08 (bs, 1H, NH protonu), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 169.9, 167.7, 139.8, 135.6, 133.6, 129.1, 128.9, 127.6, 127.5, 123.4, 121.7, 119.0, 76.2, 21.1. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3355, 3176, 3131, 3025, 2919, 1686, 1605,

1450, 1261, 1059. **Elementel Analiz:** C₁₇H₁₆N₂O₄ için hesaplanan: C, 65.38; H, 5.16; N, 8.97; bulunan: C, 65.09; H, 5.07; N, 8.84. $[\alpha]_D^{20} = +60.2$ (c 1.0, EtOH); **HPLC analizi:** Alıkonma zamanı: 40.7 dk., Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 10:90, akış hızı: 1 mL/dk., 220 nm.

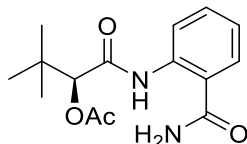
(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il asetat (67d) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-asetoksi-3-fenilpropiyonik asit (**64d**) (12.49 g, 60 mmol), SOCl₂ (28.55 g, 240 mmol) ve antranilamid (**66**) (8.17 g, 60 mmol), trietilamin (7.89 g, 78 mmol) kullanıldı. Ürün renksiz yağimsı (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan- 2-il asetat (**67d**) (15.86 g, 48.6 mmol) %81 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.75 (bs, 1H, NH protonu), 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 5H), 7.06 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.35 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J* = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, AB sisteminin B kısmı, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 170.3, 168.7, 139.3, 136.4, 133.4, 129.6, 128.6, 127.6, 127.1, 123.5, 121.6, 119.3, 74.9, 38.3, 21.0. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3434, 351, 3226, 1741, 1664, 1616, 1583, 1523, 1451, 1382, 1306, 1223, 1063. **MS (FAB)** *m/z* 327 (MH⁺) **HRMS (FAB)** C₁₈H₁₉N₂O₄ (MH⁺) için hesaplanan: 327.1345; bulunan: 327.1342 $[\alpha]_D^{20} = -105.1$ (c 2.35, EtOH) **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 36.8 dk, Chiralcel OD-H *n*-hekzan-*i*PrOH, 10:90, akış hızı: 1 mL/dk., 220 nm.

(S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3,3-dimetil-1-oksobütan-2-il asetat (67e) sentezi



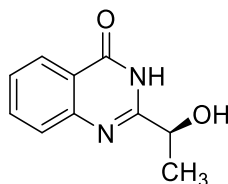
Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-asetoksi-3,3-dimetilbutanoik asit (**64e**) (17 g, 100 mmol), SOCl₂ (47.2 g, 400 mmol) ve antranilamid (**66**) (13.6 g, 100 mmol), trietilamin (13.13 g, 130 mmol) kullanıldı. Ürün beyaz katı (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan- 2-il asetat (**67e**) (28.03 g, 96 mmol) %96 verimle elde edildi.

Etanol/hekzan üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 66.69°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.59 (bs, 1H, NH protonu), 8.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 2.27 (s, 3H),

1.10 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.8, 170.8, 168.1, 139.3, 133.4, 127.8, 123.4, 121.7, 119.2, 81.8, 34.5, 33.5, 26.5, 21.1; IR (KBr, cm⁻¹) : 3355, 3218, 2966, 2873, 1746, 1667, 1614, 1583, 1450, 1374, 1307, 1240, 1057; **Elementel analiz:** C₁₅H₂₀N₂O₄ için hesaplanan: C, 61.63; H, 6.90; N, 9.58; bulunan: C, 61.23; H, 7.02; N, 9.57; [α]_D²⁰ = -136,5 (c 1, EtOH); **HPLC analizi:** Alıkonma zamanı: 21.9 dk., Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 90:10, akış hızı: 1 mL/dk., 220 nm.

Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-kinazolinon Alkollerin (68a-e) Sentezi

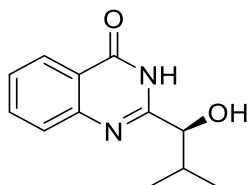
(S)-2-(1-hidroksietil)kinazolin-4(3H)-on (68a) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-oksopropan-2-il asetat (**67a**) (1.69 g, 6.1 mmol), 10 M NaOH (3 mL) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2-(1-hidroksietil)kinazolin-4(3H)-on (**68a**) (1.08 g, 5.7 mmol) %93 verimle elde edildi.

Etanolden kristallendirilerek beyaz katı elde edildi; **en** 187-189°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.01 (bs, 1H, NH protonu), 8.26 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 4.89 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.96 (bs, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 163.1, 158.0, 148.8, 135.1, 127.4, 127.0, 126.7, 121.1, 67.6, 22.7; IR (KBr, cm⁻¹) 3467, 3362, 3187, 3070, 2929, 1673, 1612, 1295, 1236, 1160; **Elementel Analiz** C₁₀H₁₀N₂O₂ için hesaplanan: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73; bulunan: C, 63.34; H, 5.39; N, 14.67; [α]_D²⁰ = -39.8 (c 2.5, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 9.6 dk, Chiralcel OD-H kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk., 254 nm.

(S)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4(3H)-on (68b) sentezi

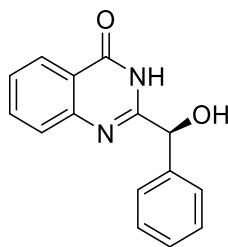


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-3-metil-1-oksobütan-2-il asetat (**67b**) (9.98 g, 36 mmol), 10 M NaOH (18 mL) kullanıldı. Saflaştırılarak

beyaz katı (S)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kinazolin-4(3H)-on (**68b**) (7.39 g, 33.84 mmol) %94 verimle elde edildi.

Etanolden kristallendirilerek beyaz katı elde edildi; **en**: 176-178°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.86 (bs, 1H, NH protonu), 8.27 (ddd, J = 8.1, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 1.2, 0.5 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.35 (d sept., J = 6.9, 3.9 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 162.7, 156.9, 147.7, 135.1, 127.4, 127.0, 126.7, 121.2, 75.6, 33.8, 19.4, 15.8. **IR (KBr, cm⁻¹)** : 3467, 3362, 3187, 3070, 2929, 1673, 1612, 1295, 1236, 1160; **Elemental analiz**: C₁₂H₁₄N₂O₂ için hesaplanan: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84; bulunan: C, 65.71; H, 6.46; N, 12.85; $[\alpha]_D^{20}$ = -46.5 (c 1.0, EtOH); **HPLC analizi**: Alıkonma zamanı: 8.7 dk., Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 90:10, akış hızı: 1 mL/dk., 254 nm.

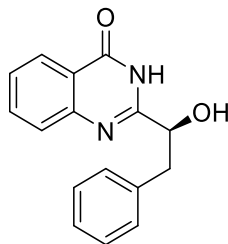
(S)-2-hidroksifenilmetilkinazolin-4(3H)-on (**68c**) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. S)-2-(2-karbamoilfenilamino)-2-okso-1-feniletil asetat (**67c**) (10.46 g, 33 mmol), 10 M NaOH (16.5 mL) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2- hidroksifenilmetilkinazolin-4(3H)-on (**68c**) (7.41 g, 29.37 mmol) %89 verimle elde edildi.

Etanolden kristallendirilerek beyaz katı elde edildi; **en**: 214-216°C; **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.03 (bs, 1H, NH protonu), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.23-7.23 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.40 (bs, 1H, OH protonu); **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 162.4, 159.2, 148.9, 141.6, 135.1, 128.9, 128.4, 127.5, 127.3, 127.1, 126.5, 121.8, 73.9. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3354, 3215, 1739, 1666, 1614, 1521, 1451, 1385, 1306, 1222, 1044; **Elemental Analiz**: C₁₅H₁₂N₂O₂ için hesaplanan: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10; bulunan: C, 71.32; H, 4.84; N, 11.00; $[\alpha]_D^{20}$ = +66.3 (c 1.0, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC analizi**: Alıkonma zamanı: 12.9 dk., Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 10:90, akış hızı: 1 mL/dk., 254 nm.

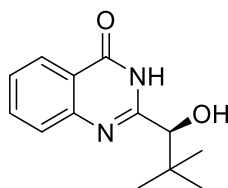
(S)-2-(1-hidroksi-2-feniletıl)kinazolin-4(3H)-on (68d) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il asetat (**67d**) (10.17 g, 31 mmol), 10 M NaOH (15.5 mL) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2-(1-hidroksi-2-feniletıl)kinazolin-4(3H)-on (**68d**) (7.10 g, 26.66 mmol) %86 verimle elde edildi.

Etanolden kristallendirilerek beyaz katı elde edildi; **en**: 230-232°C; **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.97 (bs, 1H, NH protonu) 8.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (dt, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 dt, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 5H), 5.77 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.16 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H); **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 162.2, 159.3, 149.1, 138.7, 135.1, 130.1, 128.7, 128.5, 127.7, 127.1, 126.8, 126.5, 121.9, 73.0, 41.8. **IR (KBr, cm⁻¹)** 3137, 3025, 2918, 1944, 1667, 1605, 1496, 1448, 1128, 1059. **Elementel Analiz**: C₁₆H₁₄N₂O₂ için hesaplanan; C, 72.16; H, 5.30; N, 10.52 bulunan C, 72.10; H, 5.33; N, 10.66. $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ (c 1, AcOH); **ee** %99; **HPLC analizi**: Alıkonma zamanı: 14.8 dk, Chiralcel OD-H *n*-hekzan-*i*PrOH, 90:10, akış hızı: 1 mL/dk., 254 nm.

(S)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kinazolin-4(3H)-on (68e) sentezi



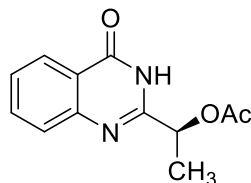
Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il asetat (**67e**) (14.60 g, 50 mmol), 10 M NaOH (25 mL) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı saflaştırılarak (S)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kinazolin-4(3H)-on (**68e**) (9.78 g, 47.5 mmol) %95 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 153-155°C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.55 (bs, 1H, NH protonu), 8.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.10 (bs, 1H), 1.08 (s, 9H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 162.5, 155.9, 148.5, 134.9, 127.5, 127.0, 126.6, 121.3,

79.0, 36.7, 26.1; **IR** (KBr, cm^{-1}) : 3354, 3207, 3083, 2958, 2872, 1673, 1611, 1567, 1470, 1366, 1328, 1292, 1252, 1136, 1076, 1020; **Elementel analiz:** $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 67.22, H, 6.94, N, 12.06; bulunan: C: 67.04, H: 7.13, N: 12.07; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.5$ (c 2.0, CH_2Cl_2); -33.5 (c 1.0, EtOH); **HPLC analizi:** Alıkonma zamanı: 12.8 dk., Chiralcel OD-H, *n*-hekzan-*i*PrOH, 90:10, akış hızı: 0.6 mL/dk., 254 nm.

Enantiomerik Olarak Saf Asetat Korunmuş (S)-4-Kinazolinon Alkollerin (69a-e) Sentezi

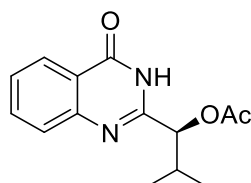
(S)-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)etil asetat (69a) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-(1-hidroksietil)kinazolin-4(3H)-on (**68a**) (1.08 g, 5.7 mmol), piridin (0.90 g, 11.4 mmol) ve asetik anhidrid (1.75 g, 17.1 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)etil asetat (**69a**) (1.21 g, 5.2 mmol) %91 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 186–188°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 11.62 (bs, 1H, NH protonu), 8.27 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 17.7, 12.3, 4.4$ Hz, 2H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 5.81 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170.3, 163.6, 154.5, 148.8, 135.0, 127.8, 127.2, 126.4, 121.4, 70.2, 21.3, 18.9. **IR** (KBr, cm^{-1}) 3176, 3126, 3046, 2980, 2918, 1749, 1681, 1608, 1468, 1369, 1230, 1094, 1050; **Elementel Analiz** $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06, bulunan: C, 62.34; H, 5.17; N, 11.91; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.9$ (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 13.9 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk., 225 nm.

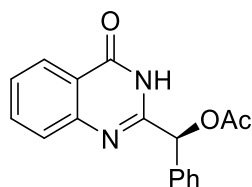
(S)-2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (69b) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-(1-hidroksi-2-metilpropil)kinazolin-4(3H)-on (**68b**) (3.28 g, 15 mmol), piridin (2.37 g, 30 mmol) ve asetik anhidrid (4.59 g, 45 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı olarak (S)-2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (**69b**) (2.85 g, 10.95 mmol) %73 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 173–175°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.39 (bs, 1H, NH protonu), 8.27 (ddd, J = 8.1, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.05 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 5.3 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.5, 163.2, 153.7, 148.9, 134.9, 127.9, 127.1, 126.4, 121.4, 78.1, 32.4, 21.1, 18.9, 17.7; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3188, 3137, 3076, 2969, 2924, 2868, 1751, 1670, 1611, 1469, 1371, 1227, 1031; **Elementel Analiz** C₁₄H₁₆N₂O₃ için hesaplanan: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76, bulunan: C, 66.35; H, 6.03; N, 10.79; $[\alpha]_D^{20}$ = -64.2 (*c* 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 7.5 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk., 225 nm.

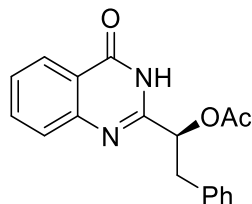
(S)-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (69c) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-(hidroksi(fenil)metil)kinazolin-4(3H)-on (**68c**) (3.52 g, 11.96 mmol), piridin (1.89 g, 23.92 mmol) ve asetik anhidrid (3.66 g, 35.88 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı S)-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**69c**) (3.10 g, 10.53 mmol) %88 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 154–156°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.72 (bs, 1H, NH protonu), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83–7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.1, 6.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42–7.30 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.65 (bs, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59–7.57 (m, 2H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.43–7.31 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 2.19 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 169.7, 163.5, 153.3, 149.0, 135.9, 135.0, 129.3, 129.1, 128.1, 127.4, 127.3, 126.4, 121.5, 75.5, 21.2; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3070, 2967, 2924, 2874, 1741, 1616, 1570, 1482, 1372, 1344, 1312, 1236, 1034; **Elementel Analiz** C₁₇H₁₄N₂O₃ için hesaplanan: C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52, bulunan: C, 69.29; H, 4.93; N, 9.62; $[\alpha]_D^{20}$ = +49.0 (*c* 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 13.8 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 225 nm.

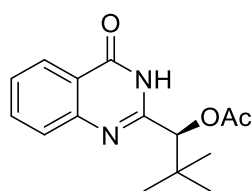
(S)-1-(4-Okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (69d) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-(1-hidroksi-2-feniletil)kinazolin-4(3H)-on (**68d**) (3.75 g, 14.08 mmol), piridin (2.23 g, 28.16 mmol) ve asetik anhidrid (4.31 g, 42.25 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**69d**) (3.86 g, 12.53 mmol) %89 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 121–123°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 11.19 (bs, 1H, NH protonu), 8.28 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.93-7.63 (m, 2H), 7.52 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 5.90 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 14.1, 4.8 Hz, AB sisteminin A kısmı, 1H), 3.31 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, AB sisteminin B kısmı, 1H), 2.17 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.1, 163.1, 153.4, 148.8, 135.8, 135.0, 129.8, 128.6, 127.9, 127.3, 127.3, 126.5, 121.5, 74.1, 39.5, 21.0; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3182, 3137, 3031, 2918, 1750, 1671, 1610, 1470, 1370, 1336, 1226, 1135, 1049; **Elementel Analiz** C₁₈H₁₆N₂O₃ için hesaplanan: C, 70.12; H, 5.23; N, 9.09, bulunan: C, 70.16; H, 5.33; N, 9.15; $[\alpha]_D^{20}$ = -16.5 (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 15.8 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 225 nm.

(S)-2,2-Dimetil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (69e) sentezi



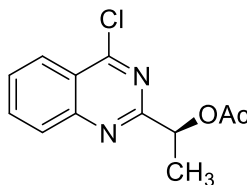
Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-(1-hidroksi-2,2-dimetilpropil)kinazolin-4(3H)-on (**68e**) (1.50 g, 6.46 mmol), piridin (1.02 g, 12.92 mmol) ve asetik anhidrid (1.98 g, 19.38 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2,2-dimetil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (**69e**) (1.50 g, 5.47 mmol) %85 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 157–159°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.94 (bs, 1H, NH protonu), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.10 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.3, 163.0, 152.6, 148.7, 134.9, 128.1, 127.2, 126.4, 121.6,

80.7, 35.7, 26.4, 21.1; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3181, 3135, 3078, 2970, 1750, 1670, 1612, 1470, 1371, 1335, 1235, 1137, 1058, 1028; **Elementel Analiz** $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21, bulunan: C, 65.47; H, 6.56; N, 10.23; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.2$ (c 0.52, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 7.0 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 225 nm.

Enantiomerik Olarak Saf Asetat Korunmuş (S)-4-klorokinazolin Alkollerin (70a-e) Sentezi

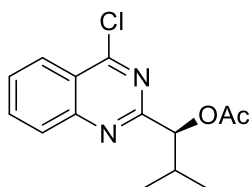
(S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (70a) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)etil asetat (**69a**) (0.055 g, 0.237 mmol), *N,N*-dietilanilin (0.072 g, 0.474 mmol) ve POCl_3 (0.110 g, 0.711 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.056 g, 0.223 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 75–77°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 5.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170.7, 164.3, 163.1, 151.4, 135.3, 128.9, 128.9, 125.9, 122.9, 73.1, 21.3, 19.8; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3075, 2987, 2936, 1744, 1616, 1572, 1557, 1480, 1371, 1309, 1237, 1086; **Elementel Analiz** $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: C, 57.49; H, 4.42; N, 11.17, bulunan: C, 57.67; H, 4.29; N, 11.23; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.7$ (c 1, CH_2Cl_2).

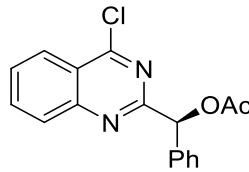
(S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (70b) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-metil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propil asetat (**69b**) (2.458 g, 9.44 mmol), *N,N*-dietilanilin (2.817 g, 18.88 mmol) ve POCl_3 (4.342 g, 28.32 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak yağmsı (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (2.21 g, 7.93 mmol) %84 verimle elde edildi.

Renksiz yağmsı; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.23 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.1, 163.3, 162.8, 151.3, 135.0, 129.0, 128.8, 125.9, 122.8, 81.0, 32.2, 21.1, 19.3, 17.6; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3070, 2967, 2924, 2874, 1741, 1616, 1570, 1481, 1372, 1312, 1236, 1034; **MS** (FAB) *m/z* 279 (MH⁺); **HRMS** (FAB) C₁₄H₁₆ClN₂O₂ (MH⁺) için hesaplanan: 279.0900, bulunan: 279,0896; [α]_D²⁰ = -86.7 (c 1, CH₂Cl₂).

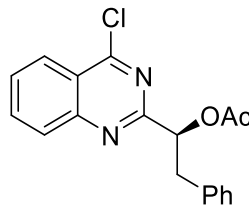
(S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (70c) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**69c**) (2.60 g, 8.834 mmol), *N,N*-dietilanilin (2.637 g, 17.668 mmol) ve POCl₃ (4.326 g, 26.502 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak yağmsı (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (2.753 g, 8.746 mmol) %99 verimle elde edildi.

Renksiz yağmsı; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.19 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 8.5, 1.0, 0.6 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.6, 163.2, 162.9, 151.4, 137.2, 135.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.1, 125.9, 122.9, 78.4, 21.3; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3066, 3031, 2930, 1745, 1615, 1568, 1482, 1371, 1311, 1233, 1045; **MS** (FAB) *m/z* 313 (MH⁺); **HRMS** (FAB) C₁₇H₁₄ClN₂O₂ (MH⁺) için hesaplanan: 313.0744, bulunan: 313.0741; [α]_D²⁰ = +52.0 (c 1, CH₂Cl₂).

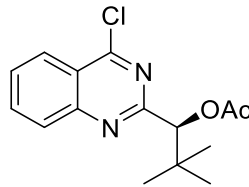
(S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (70d) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**69d**) (3.864 g, 12.533 mmol), *N,N*-dietilanilin (3.741 g, 25.066 mmol) ve POCl₃ (5.765 g, 37.6 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (3.809 g, 11.656 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 78-80°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.26 (ddd, *J* = 8.4, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.07 (dd, *J* = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, AB sisteminin A kısmı, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.1, 9.6 Hz, AB sisteminin B kısmı, 1H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.6, 163.2, 163.1, 151.4, 137.1, 135.1, 129.6, 129.0, 129.0, 128.5, 126.9, 126.0, 123.0, 77.3, 40.2, 21.1; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3070, 3019, 2930, 1744, 1611, 1570, 1482, 1371, 1315, 1233, 1067; **Elementel Analiz** C₁₈H₁₅ClN₂O₂ için hesaplanan: C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57, bulunan: C, 66.25; H, 4.58; N, 8.61. [α]_D²⁰ = -35.5 (c 1, CH₂Cl₂).

(S)-1-(4-Klorokinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropil asetat (70e) sentezi

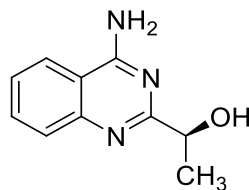


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-2,2-dimetil-1-(4-okso-3,4-dihidrokuinazolin-2-il)propil asetat (**69e**) (1.45 g, 5.29 mmol), *N,N*-dietilanilin (1.578 g, 10.58 mmol) ve POCl₃ (2.43 g, 15.87 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak yağimsı (S)-1-(4-klorokuinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropil asetat (**70e**) (1.492 g, 5.06 mmol) %96 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.23 (ddd, *J* = 8.3, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.07 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 162.7, 162.1, 151.2, 134.9, 129.0, 128.8, 125.9, 122.9, 83.7, 35.4, 26.6, 21.2; **IR** (KBr, cm⁻¹) 2966, 2908, 2863, 1741, 1616, 1570, 1481, 1372, 1310, 1242, 1059, 1028; **MS** (FAB) *m/z* 293 (MH⁺); **HRMS** (FAB) C₁₅H₁₈ClN₂O₂ (MH⁺) için hesaplanan: 293.1057, bulunan: 293.1052; [α]_D²⁰ = -17.0 (c 1, CH₂Cl₂).

Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkollerin (71a-e) Sentezi

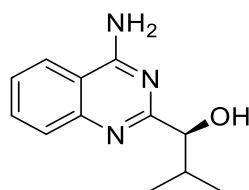
(S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)etanol (71a) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (2.42 g, 9.58 mmol), DMF (25 mL) içerisinde 50 mL NH₃ (%25, suda) ve K₂CO₃ (2.65 g, 19.16 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)etanol (**71a**) (1.62 g, 8.46 mmol) %88 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 174-176°C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.76–7.70 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 4.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.58 (qd, J = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 168.8, 162.8, 150.1, 133.5, 127.7, 125.7, 124.2, 113.9, 69.9, 23.6; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3335, 3103, 1664, 1574, 1558, 1507, 1367, 1348, 1311, 1055; **Elementel Analiz** C₁₀H₁₁N₃O için hesaplanan: C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21, bulunan: C, 63.25; H, 5.85; N, 21.85; [α]_D²⁰ = -66.5 (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 23.0 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (71b) sentezi

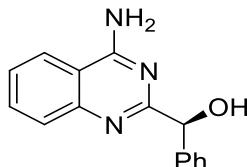


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (2.81 g, 10 mmol), DMF (25 mL) içerisinde 50 mL NH₃ (%25, suda) ve K₂CO₃ (2.56 g, 20 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**71b**) (1.78 g, 8.2 mmol) %82 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 139-140°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.91-7.79 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 1H), 5.96 (bs, 1H), 4.54-4.62 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.6, 161.6, 149.6, 133.6, 128.3, 126.0, 122.0, 113.3, 77.4, 33.8, 20.2, 15.5; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3336, 3202, 2963, 2868, 1640, 1618, 1575, 1504, 1463,

1366, 1324, 1143, 1015, 911; **Elementel Analiz** C₁₂H₁₅N₃O için hesaplanan: C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34, bulunan: C, 66.17; H, 6.89; N, 19.17; [α]_D²⁰ = -56.6 (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 16.3 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 210 nm.

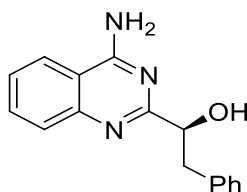
(S)-(4-aminokinazolin-2-il)(fenil)metanol (71c) sentezi



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (2.72 g, 8.64 mmol), DMF (25 mL) içerisinde 50 mL NH₃ (%25, suda) ve K₂CO₃ (2.39 g, 17.28 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-aminokinazolin-2-il)(fenil)metanol (**71c**) (1.82 g, 7.17 mmol) %83 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 168-171°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57–7.42 (m, 4H), 7.40–7.31 (m, 3H), 5.88 (bs, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.59 (s, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.4, 161.7, 149.0, 142.8, 133.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 126.1, 121.6, 113.2, 75.1; **IR** (KBr, cm⁻¹) 3332, 3182, 1638, 1574, 1503, 1454, 1372, 1323, 1041; **Elementel Analiz** C₁₅H₁₃N₃O için hesaplanan: C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72, bulunan: C, 71.63; H, 5.46; N, 16.68; [α]_D²⁰ = +30.4 (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 31.4 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm.

(S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2-feniletanol (71d) sentezi

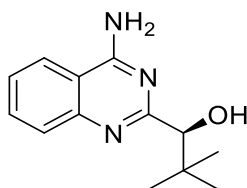


Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletanol (**70d**) (3.12 g, 9.5 mmol), DMF (25 mL) içerisinde 50 mL NH₃ (%25, suda) ve K₂CO₃ (2.63 g, 19.0 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2-feniletanol (**71d**) (2.22 g, 8.3 mmol) %87 verimle elde edildi.

Etanol üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 131-133°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 4H), 7.20–7.14 (m, 1H), 5.96 (bs, 2H), 4.96

(dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H), 3.40 (dd, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 166.1, 161.4, 149.5, 138.5, 133.4, 129.6, 128.0, 126.1, 125.9, 121.7, 113.0, 73.9, 43.3; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3336, 3198, 1636, 1617, 1574, 1503, 1454, 1374, 1321, 1058; **Elementel Analiz** $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ için hesaplanan: C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84, bulunan: C, 72.23; H, 5.79; N, 15.67; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.5$ (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 36.1 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 220 nm.

(S)-1-(4-Aminokinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (71e)



Genel Yöntem-1'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropil asetat (**70e**) (1.35 g, 4.58 mmol), DMF (25 mL) içerisinde 50 mL NH_3 (%25, suda) ve K_2CO_3 (1.27 g, 9.16 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-aminokinazolin-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**71e**) (0.910 g, 3.93 mmol) %86 verimle elde edildi.

EtOH üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 163-165°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78–7.72 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 6.04 (bs, 2H), 4.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.00 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165.7, 160.5, 149.4, 133.2, 128.2, 125.8, 121.6, 113.0, 80.5, 36.6, 26.3; **IR** (KBr, cm^{-1}) 3333, 3159, 2957, 1660, 1636, 1616, 1576, 1508, 1361, 1321, 1016; **Elementel Analiz** $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ için hesaplanan: C, 67.51; H, 7.41; N, 18.17, bulunan: C, 67.63; H, 7.48; N, 17.79; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.0$ (c 1, EtOH); **ee** %99; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma süresi: 19.1 dk, Chiralcel OD kolon, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 210 nm.

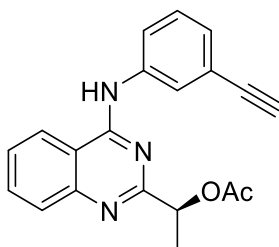
Anilin İskeleti (72a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di) Sentezi

Genel yöntem-2

50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin alkol türevi (**70a-d**) (1 ekivalent), *i*-propanol (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine anilin türevi (**72a-i**) (1.1 ekivalent) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 80°C'ye ısıtılmış yağ banyosunda 6-12 saat geri akışlı olarak TLC ile kontrol edilerek magnetik

olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda *i*-propanol düşük basınçta uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı diklorometan ile çözüldükten sonra ayırma hunisi yardımıyla doygun NaHCO₃ (30 mL) ilave edilerek diklorometan (3x30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar doygun tuzlu su (30 mL) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan hedef ürün hekzan/etil asetat (önce 95:5 daha sonra sırasıyla 90:10 ve 80:20) üzerinden kromatotron üzerinden saflaştırıldıktan sonra amin türevi (**72a-i**) ihitiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**73aa-ai**, **73ba-bi**, **73ca-ci**, **73da-di**) elde edildi.

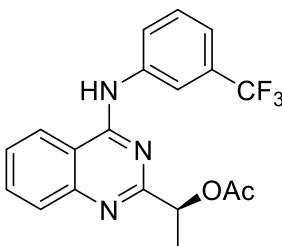
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73aa**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat türevi (**70a**), 3-aminofenilasetilen (**72a**) (0.067 mL, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73aa**) (0.180 g, 8.7 mmol) %83 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 215-217°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.99 (s, 1H), 7.88 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (bs, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 5.84 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.5, 164.4, 157.5, 150.3, 138.8, 133.0, 128.9, 128.8, 127.4, 126.4, 124.3, 122.6, 121.4, 120.5, 113.9, 93.6, 77.4, 73.7, 21.6, 19.9; [α]_D²⁰ = -80.0 (*c* 0.5, EtOH).

(S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ab**) sentezi

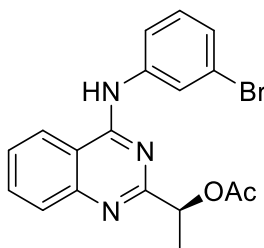


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 3-(triflorometil)anilin (**72b**) (0.075 mL, 0.60 mmol) kullanıldı.

Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino) kinazolin-2-il)etil asetat (**73ab**) (0.197 g, 0.52 mmol) %87 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 198-200°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm); δ 8.19 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.1, 164.1, 157.4, 150.1, 139.4, 132.9, 130.9 (q, *J*_{CF} = 32.1 Hz), 129.0, 128.6, 126.3, 124.2 (q, *J*_{CF} = 272.5 Hz), 123.3, 120.8, 119.7 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 113.9, 117.2 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 74.2, 21.6, 19.8 ; [α]_D²⁰ = -94.0 (c 0.5, EtOH).

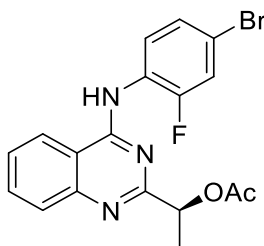
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ac**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 3-bromoanilin (**72c**) (0.065 mL, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-Bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ac**) (0.228 g, 0.59 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 172-174°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 5.82 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.0, 164.1, 157.3, 150.1, 140.1, 132.8, 129.7, 128.5, 126.2, 126.1, 123.4, 122.3, 120.7, 118.9, 113.8, 74.0, 21.8, 19.9; [α]_D²⁰ = -140.0 (c 0.5, EtOH).

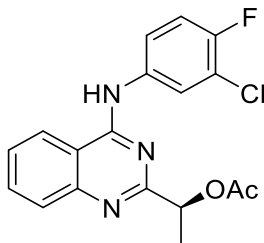
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ad**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 4-bromo-3-floroanilin (**72d**) (0.114 g, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ad**) (0.230 g, 0.59 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 99-101°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 5.87 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.9, 164.3, 157.1, 152.9 (d, *J*_{CF} = 247.8 Hz), 150.4, 133.3, 129.2, 127.6 (d, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 126.9, 126.6 (d, *J*_{CF} = 8.9 Hz), 123.6, 120.1, 118.5 (d, *J*_{CF} = 22.6 Hz), 115.2 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz), 114.1, 73.4, 21.4, 19.8; [α]_D²⁰ = -112.7 (c 0.55, EtOH).

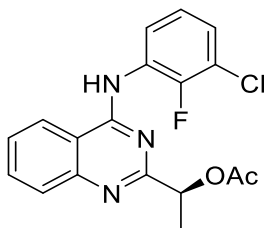
(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil Asetat (**73ae**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 4-floro-3-kloroanilin (**72e**) (0.087 g, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ae**) (0.212 g, 0.59 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 201-203°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.90 (dd, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.72 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.3, 164.1, 157.2, 154.0 (d, *J*_{CF} = 245.2 Hz), 149.9, 135.5 (d, *J*_{CF} = 3.0 Hz), 132.8, 128.5, 126.1, 122.3, 120.8, 120.3 (d, *J*_{CF} = 18.5 Hz), 119.9 (d, *J*_{CF} = 6.6 Hz), 115.9 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz), 113.7, 74.2, 21.8, 19.9; [α]_D²⁰ = -114.0 (c 0.5, EtOH).

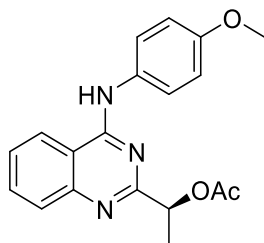
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73af) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.102 g, 0.41 mmol), 2-floro-3-kloroanilin (**72f**) (0.045 mL, 0.41 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73af**) (0.133 g, 0.37 mmol) %90 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 103-105°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.85 – 8.49 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 5.89 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.9, 164.4, 157.2, 150.5, 149.2 (d, J_{CF} = 244.6 Hz), 133.4, 129.3, 128.7 (d, J_{CF} = 9.0 Hz), 127.0, 124.6 (d, J_{CF} = 5.0 Hz), 124.5, 120.9, 120.7 (d, J_{CF} = 16.1 Hz), 120.2, 114.1, 73.4, 21.4, 19.8; $[\alpha]_D^{20}$ = -76.0 (c 0.5, EtOH).

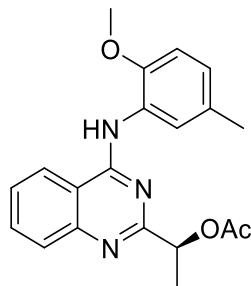
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ag) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.222 g, 0.89 mmol), 4-metoksianilin (**72g**) (0.110, 0.89 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak kahverengi yağmsı (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ag**) (0.278 g, 0.82 mmol) %92 verimle elde edildi.

Kahverengi yağmsı; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 5.71 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 164.4, 157.8, 156.0, 149.9, 132.5, 131.8, 128.1, 125.8, 123.1, 121.0, 113.9, 113.7, 73.6, 55.3, 21.3, 19.7; $[\alpha]_D^{20}$ = -82.0 (c 0.5, EtOH).

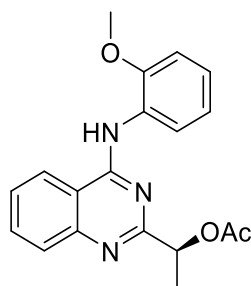
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ah) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 5-metil-2-metoksianilin (**72h**) (0.082 g, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ah**) (0.200 g, 0.57 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 83-85°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.78 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 5.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.7, 164.6, 157.1, 150.2, 146.4, 132.7, 130.3, 129.0, 128.1, 126.4, 123.3, 121.2, 120.3, 114.6, 109.7, 73.5, 56.1, 21.4, 19.7. (Bir C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = -109.3 (c 0.54, EtOH).

(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73ai) sentezi

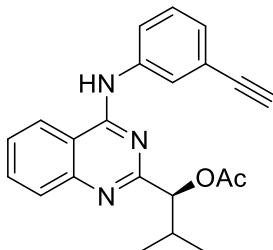


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 2-metoksianilin (**72i**) (0.074 g, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ai**) (0.193 g, 0.57 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 92-94°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.97 – 8.93 (m, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.89 (dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.91 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.7, 164.5, 157.0, 150.1, 148.3, 132.6, 128.8, 128.3, 126.3, 123.0, 120.8, 120.3, 120.3, 114.4, 109.8, 73.4, 55.9, 21.3, 19.8; $[\alpha]_D^{20} = -112.0$ (c 0.5, EtOH).

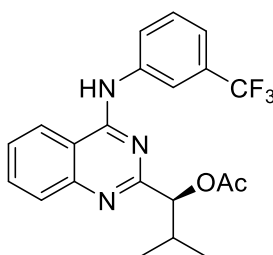
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73ba) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.159 g, 0.57 mmol), 3-aminofenilasetilen (**72a**) (0.071 mL, 0.63 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73ba**) (0.181 g, 0.50 mmol) %88 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en**: 141-143°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.2, 163.0, 156.9, 150.0, 138.9, 132.7, 128.5, 128.5, 127.0, 126.1, 124.1, 122.3, 121.1, 120.7, 113.8, 83.9, 81.8, 77.0, 32.2, 21.5, 19.6, 17.4; $[\alpha]_D^{20} = -120.0$ (c 0.5, EtOH).

(S)-2-metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propil Asetat (73bb) Sentezi

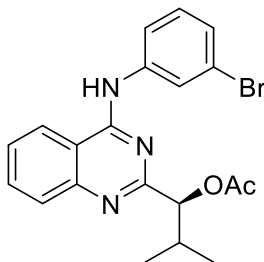


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.187 g, 0.67 mmol), 3-(triflorometil)anilin (**72b**) (0.092 mL, 0.74 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2-metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propil asetat (**73bb**) (0.247 g, 0.61 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 175-177°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.9, 162.7, 156.8, 149.9, 139.5, 132.7, 130.5 (q, $J_{\text{CF}} = 31.9$ Hz), 128.8, 128.4, 126.0, 123.0, 122.9 (q, $J_{\text{CF}} = 272.3$ Hz), 120.9, 119.4 (q, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 116.9 (q, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 113.7, 82.5, 32.3, 21.6, 19.6, 17.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -113.2$ (c 0.5, EtOH).

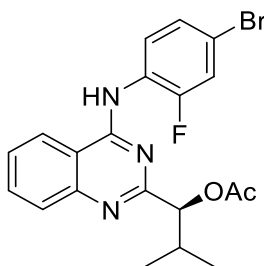
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bc) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.170 g, 0.61 mmol), 3-bromoanilin (**72c**) (0.072 mL, 0.67 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bc**) (0.235 g, 0.57 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 119-121°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.5, 162.9, 156.8, 150.0, 140.2, 132.7, 129.7, 128.6, 126.1, 126.0, 123.3, 122.3, 120.7, 118.8, 113.7, 82.0, 32.3, 21.6, 19.6, 17.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -132.0$ (c 0.5, EtOH).

(S)-1-(4-((4-Bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bd) sentezi

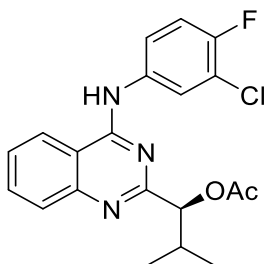


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.183 g, 0.66 mmol), 4-bromo-2-floroanilin (**72d**) (0.139 g, 0.73 mmol) kullanıldı.

Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bd**) (0.254 g, 0.58 mmol) %88 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 46-48°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 16.7, 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 5.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 163.2, 156.7, 152.9 (d, *J*_{CF} = 247.9 Hz), 150.3, 133.2, 129.1, 127.5 (d, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 126.7, 126.6, 123.6, 120.2, 118.4 (d, *J*_{CF} = 22.7 Hz), 115.1 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz), 113.9, 81.3, 32.1, 21.2, 19.4, 17.5; [α]_D²⁰ = -90.0 (c 0.5, EtOH).

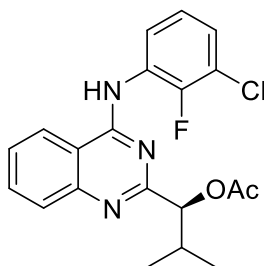
(S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73be**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.163 g, 0.58 mmol), 4-floro-3-kloroanilin (**72e**) (0.093 g, 0.64 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73be**) (0.205 g, 0.53 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 142-144°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.03 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.9, 162.7, 156.6, 153.8 (d, *J*_{CF} = 244.9 Hz), 149.9, 135.6, 132.6, 128.4, 125.9, 122.1, 120.9, 120.0 (d, *J*_{CF} = 18.2 Hz), 119.7 (d, *J*_{CF} = 6.6 Hz), 115.8 (d, *J*_{CF} = 21.9 Hz), 113.6, 82.5, 32.5, 21.7, 19.6, 17.5; [α]_D²⁰ = -123.6 (c 0.55, EtOH).

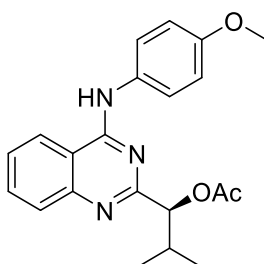
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bf) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.197 g, 0.71 mmol), 2-floro-3-kloroanilin (**72f**) (0.086 mL, 0.78 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağimsı (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bf**) (0.252 g, 0.65 mmol) %92 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.81 – 8.68 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.2, 163.3, 156.9, 150.4, 149.3 (d, $J_{\text{CF}} = 244.6$ Hz), 133.2, 129.2, 128.8 (d, $J_{\text{CF}} = 9.2$ Hz), 126.8, 124.5, 124.4, 121.0, 120.7 (d, $J_{\text{CF}} = 16.1$ Hz), 120.2, 114.0, 81.3, 32.1, 21.2, 19.4, 17.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$ (c 0.5, EtOH).

(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bg) sentezi

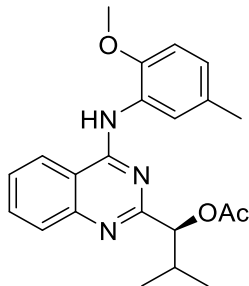


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.193 g, 0.69 mmol), 4-metoksianilin (**72g**) (0.094, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak koyu kahve yağimsı (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bg**) (0.222 g, 0.61 mmol) %88 verimle elde edildi.

Koyu kahve yağimsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz,

CDCl₃, ppm) δ 171.7, 163.4, 157.3, 156.1, 150.1, 132.5, 132.0, 128.6, 125.9, 122.9, 120.6, 113.9, 81.5, 55.5, 32.0, 21.3, 19.5, 17.5. (Bir C Örtüşmü); $[\alpha]_D^{20} = -100.0$ (c 0.55, EtOH).

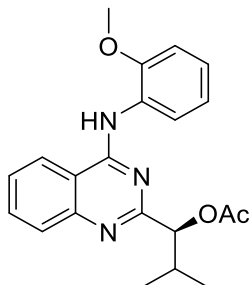
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bh) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.195 g, 0.70 mmol), 5-metil-2-metoksianilin (**72h**) (0.106 g, 0.77 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak kahverengi katı (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bh**) (0.247 g, 0.65 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek kahverengi katı olarak elde edildi; **en** 106-108°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.86 (s, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 5.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.1, 163.6, 156.8, 150.3, 146.4, 132.7, 130.4, 129.1, 128.4, 126.3, 123.1, 121.3, 120.4, 114.6, 109.8, 81.4, 56.2, 32.2, 21.4, 21.2, 19.6, 17.7; $[\alpha]_D^{20} = -124.0$ (c 0.5, EtOH).

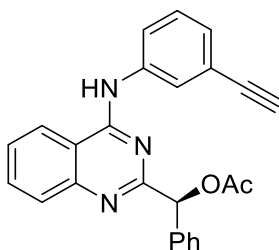
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (73bi) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.193 g, 0.69 mmol), 2-metoksianilin (**72i**) (0.086 mL, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bi**) (0.246 g, 0.67 mmol) %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 103-105°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.02 – 8.93 (m, 1H), 8.41 (bs, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 163.6, 156.8, 150.2, 148.4, 132.7, 129.0, 128.7, 126.3, 123.0, 121.1, 120.4, 120.3, 114.6, 109.9, 81.4, 56.1, 32.2, 21.2, 19.5, 17.6; [α]_D²⁰ = -100.0 (*c* 0.5, EtOH).

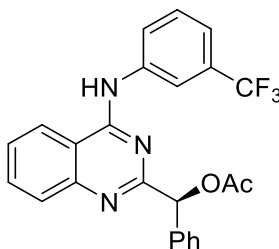
(S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ca) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.158 g, 0.51 mmol), 3-aminofenilasetilen (**72a**) (0.063 mL, 0.56 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ca**) (0.196 g, 0.50 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 195-197°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.09 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.4, 162.7, 157.3, 150.2, 138.8, 138.1, 132.8, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.4, 126.4, 124.4, 122.5, 121.2, 120.4, 113.9, 83.9, 79.2, 77.2, 21.6; [α]_D²⁰ = +69.1 (*c* 0.55, EtOH).

(S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (73cb) sentezi

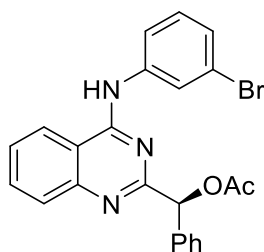


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.153 g, 0.49 mmol), 3-(triflorometil)anilin (**72b**) (0.067 mL, 0.54 mmol) kullanıldı.

Saflaştırılarak beyaz katı (S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (**73cb**) (0.201 g, 0.46 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 211-213°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.56 (bs, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.99, 171.9, 162.4, 157.2, 150.1, 139.4, 137.7, 132.8, 130.9 (q, *J*_{CF} = 32.6 Hz), 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.42, 124.3 (q, *J*_{CF} = 272.6 Hz), 123.3, 120.6, 119.8 (q, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 117.4 (q, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 113.9, 79.6, 21.5; [α]_D²⁰ = +16.0 (c 0.5, EtOH).

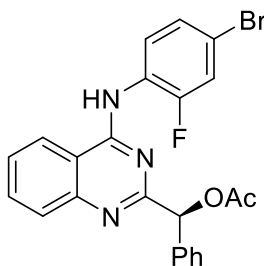
(S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cc**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.158 g, 0.51 mmol), 3-bromoanilin (**72c**) (0.061 mL, 0.56 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cc**) (0.217 g, 0.48 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 184-186°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.50 (bs, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.7, 162.5, 157.1, 150.1, 140.0, 137.8, 132.8, 129.7, 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 126.4, 126.3, 123.6, 122.4, 120.5, 118.9, 113.9, 79.3, 21.7; [α]_D²⁰ = +4.0 (c 0.55, EtOH).

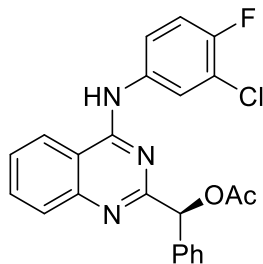
(S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cd**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.159 g, 0.51 mmol), 4-bromo-3-floroanilin (**72d**) (0.106 g, 0.56 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cd**) (0.228 g, 0.49 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 106-108°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (bs, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.6, 162.9, 157.0, 152.8 (d, *J*_{CF} = 247.6 Hz), 150.5, 138.2, 133.3, 129.5, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 127.1, 126.6 (d, *J*_{CF} = 9.0 Hz), 123.5, 120.1, 118.4 (d, *J*_{CF} = 22.5 Hz), 115.1 (d, *J*_{CF} = 9.0 Hz), 114.1, 78.7, 21.4; [α]_D²⁰ = +45.5 (c 0.55, EtOH).

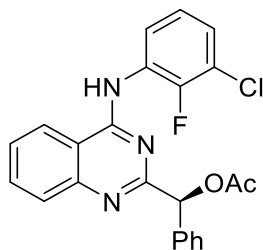
(S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ce) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.157 g, 0.50 mmol), 4-floro-3-kloroanilin (**72e**) (0.080 g, 0.55 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ce**) (0.200 g, 0.47 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 196-198°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.11 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 4H), 7.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.0, 162.3, 157.0, 154.0 (d, *J*_{CF} = 245.5 Hz), 150.0, 137.7, 135.4, 135.4, 132.7, 128.7, 128.6, 127.9, 126.2, 122.6, 120.7, 120.2 (d, *J*_{CF} = 18.2 Hz), 119.8 (d, *J*_{CF} = 6.5 Hz), 115.8 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz), 113.7, 79.5, 21.7; [α]_D²⁰ = +28.0 (c 0.5, EtOH).

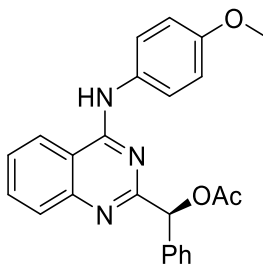
(S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73cf) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.220 g, 0.70 mmol), 2-floro-3-kloroanilin (**72f**) (0.085 mL, 0.77 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cf**) (0.287 g, 0.68 mmol) %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 118-120°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.60 – 8.54 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.6, 162.9, 157.1, 150.5, 149.2 (d, *J*_{CF} = 245.0 Hz), 138.2, 133.3, 129.4 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 128.5, 128.5, 128.0, 127.1, 124.5, 124.4, 124.4, 121.0 (d, *J*_{CF} = 2.5 Hz), 120.7 (d, *J*_{CF} = 16.0 Hz), 120.1, 114.1, 78.7, 21.3; [α]_D²⁰ = +44.0 (c 0.5, EtOH).

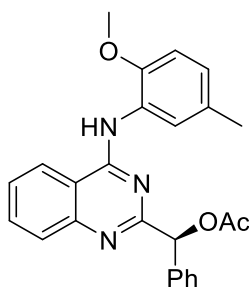
(S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73cg) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.157 g, 0.50 mmol), 4-metoksianilin (**72g**) (0.068 mL, 0.55 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cg**) (0.188 g, 0.47 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 169-171°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.9, 163.1, 157.6, 156.3, 150.2, 138.3, 132.7, 131.8, 128.9, 128.4, 128.3, 128.1, 126.2, 123.1, 120.5, 114.0, 113.9, 79.0, 55.6, 21.4; [α]_D²⁰ = +4.0 (c 0.5, EtOH).

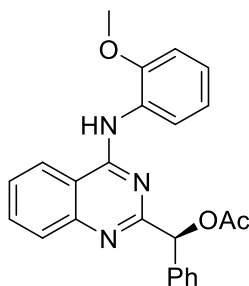
(S)-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ch) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.156 g, 0.50 mmol), 5-metil-2-metoksianilin (**72h**) (0.075 g, 0.55 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak kahverengi katı (S)-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ch**) (0.190 g, 0.46 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek kahverengi katı olarak elde edildi; **en** 55-57°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.6 163.2, 157.1, 150.3, 146.4, 138.5, 132.8, 130.4, 129.3, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 126.5, 123.3, 121.3, 120.4, 114.8, 109.8, 78.9, 56.2, 21.4. (Bir C örtüşmüştü); [α]_D²⁰ = +56.0 (*c* 0.5, EtOH).

(S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (73ci) sentezi

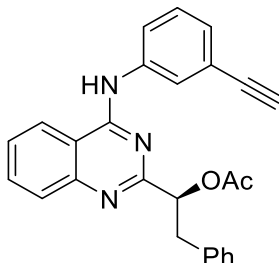


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.153 g, 0.49 mmol), 2-metoksianilin (**72i**) (0.061 mL, 0.54 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ci**) (0.186 g, 0.47 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 109-111°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.50

(ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170.6, 163.2, 157.1, 150.4, 148.4, 138.4, 132.8, 129.3, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 126.5, 123.1, 121.0, 120.6, 120.3, 114.7, 109.9, 78.9, 56.1, 21.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.0$ (c 0.5, EtOH).

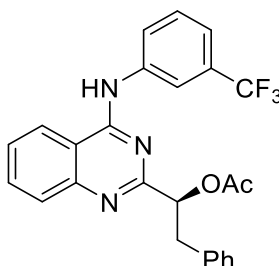
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73da) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.209 g, 0.64 mmol), 3-aminofenilasetilen (**72a**) (0.079 mL, 0.70 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73da**) (0.244 g, 0.60 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 146-148°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 4H), 5.93 (dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 14.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 14.1, 9.6$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.1, 162.8, 157.1, 149.9, 138.7, 137.9, 132.8, 129.6, 128.4, 128.4, 127.0, 126.6, 126.1, 124.1, 122.2, 121.1, 120.8, 113.8, 84.0, 78.5, 77.1, 40.3, 21.6. (Bir C örtüşmüş); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.3$ (c 0.55, EtOH).

(S)-2-fenil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (73db) sentezi

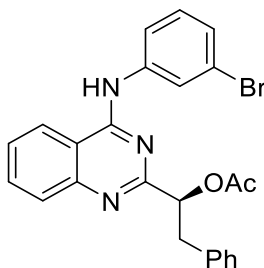


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.118 g, 0.36 mmol), 3-(triflorometil)anilin (**72b**) (0.049 mL, 0.40 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-2-fenil-1-(4-((3-

(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73db**) (0.141 g, 0.31 mmol) %86 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık katı olarak elde edildi; **en** 153-155°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.16 (m, 6H), 5.84 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.5, 162.7, 157.1, 149.9, 139.3, 137.6, 132.8, 130.6 (q, *J*_{CF} = 32.0 Hz), 129.6, 128.8, 128.5, 128.4, 126.7, 126.1, 124.3 (q, *J*_{CF} = 272.1 Hz), 123.2, 120.9, 119.6 (q, *J*_{CF} = 3.2 Hz), 117.0 (d, *J*_{CF} = 3.9 Hz), 113.8, 79.0, 40.4, 21.5; [α]_D²⁰ = -44.0 (c 0.5, EtOH).

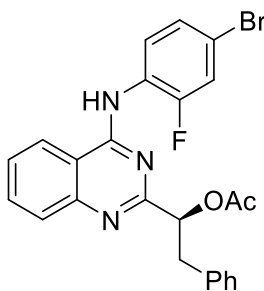
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-fenilet il asetat (**73dc**) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-fenilet il asetat (**70d**) (0.113 g, 0.35 mmol), 3-bromoanilin (**72c**) (0.042 mL, 0.39 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-fenilet il asetat (**73dc**) (0.149 g, 0.32 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 127-129°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.13 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.2, 162.7, 157.0, 149.9, 140.0, 137.8, 132.8, 129.6, 128.4, 128.4, 126.7, 126.1, 126.0, 123.3, 122.2, 120.9, 118.8, 113.8, 78.7, 40.4, 21.6. (Bir C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = -30.0 (c 0.5, EtOH).

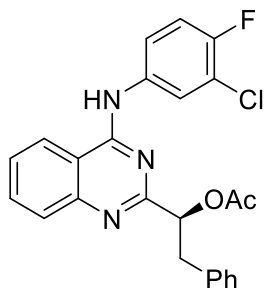
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dd) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.150 g, 0.60 mmol), 4-bromo-3-floroanilin (**72d**) (0.114 g, 0.60 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73dd**) (0.230 g, 0.59 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 118-120°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 6H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 5.96 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.9, 163.1, 156.8, 152.9 (d, *J*_{CF} = 247.8 Hz), 150.3, 137.5, 133.3, 129.6, 129.2, 128.4, 127.5 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 126.9, 126.7, 126.4 (d, *J*_{CF} = 9.4 Hz), 123.8, 120.2, 118.4 (d, *J*_{CF} = 22.6 Hz), 115.2 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz), 114.0, 77.6, 40.3, 21.2; [α]_D²⁰ = -20.0 (c 0.55, EtOH).

(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73de) sentezi

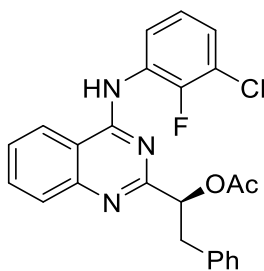


Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.160 g, 0.49 mmol), 4-floro-3-kloroanilin (**73e**) (0.079 g, 0.54 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73de**) (0.198 g, 0.45 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 117-119°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.88 (dd, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz,

1H), 7.69 (bs, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 6H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 14.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.5, 162.7, 156.9, 154.0 (d, $J_{\text{CF}} = 245.4$ Hz), 149.9, 137.6, 135.3 (d, $J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz), 132.8, 129.6, 128.5, 128.4, 126.8, 126.1, 122.3, 120.9, 120.1 (d, $J_{\text{CF}} = 18.2$ Hz), 120.0 (d, $J_{\text{CF}} = 6.6$ Hz), 115.9 (d, $J_{\text{CF}} = 21.9$ Hz), 113.6, 78.9, 40.4, 21.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.0$ (c 0.5, EtOH).

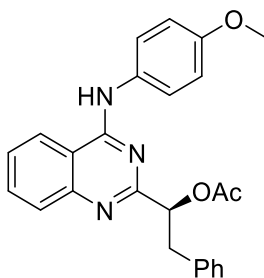
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73df) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.180 g, 0.55 mmol), 2-floro-3-kloroanilin (**72f**) (0.067 mL, 0.61 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73df**) (0.212 g, 0.49 mmol) %89 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 138-140°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 5H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 5.98 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 14.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 14.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170.9, 163.1, 157.0, 150.4, 149.3 (d, $J_{\text{CF}} = 244.9$ Hz), 137.5, 133.3, 129.6, 129.1, 128.4, 128.4 (d, $J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz), 127.0, 126.6, 124.6, 124.4 (d, $J_{\text{CF}} = 4.8$ Hz), 121.2, 120.7 (d, $J_{\text{CF}} = 16.1$ Hz), 120.2, 114.0, 77.6, 40.2, 21.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.1$ (c 0.55, EtOH).

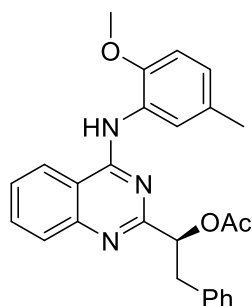
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dg) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.190 g, 0.58 mmol), 4-metoksianilin (**72g**) (0.079, 0.64 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73dg**) (0.224 g, 0.54 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 112-114°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.3, 163.3, 157.5, 156.1, 150.1, 137.8, 132.7, 131.6, 129.6, 128.6, 128.3, 126.6, 126.1, 123.1, 120.7, 113.9, 113.8, 77.9, 55.5, 40.2, 21.3; [α]_D²⁰ = -10.0 (c 0.5, EtOH).

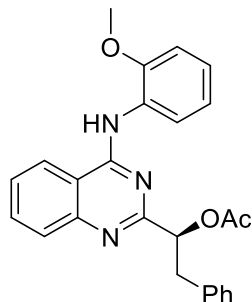
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73dh) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.249 g, 0.76 mmol), 5-metil-2-metoksianilin (**72h**) (0.115 g, 0.84 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73dh**) (0.298 g, 0.70 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 103-105°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.76 (s, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.1, 3.8, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.7, 163.4, 157.0, 150.1, 146.4, 137.9, 132.8, 130.3, 129.6, 129.0, 128.4, 128.1, 126.5, 126.5, 123.3, 121.3, 120.4, 114.6, 109.7, 77.7, 56.1, 40.3, 21.4, 21.2; [α]_D²⁰ = -43.6 (c 0.55, EtOH).

(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (73di) sentezi



Genel Yöntem-2'ye göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.213 g, 0.65 mmol), 2-metoksianilin (**72i**) (0.082 mL, 0.72 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı yağmsı (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**73di**) (0.252 g, 0.61 mmol) %94 verimle elde edildi.

Açık sarı yağmsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.82 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (bs, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J = 7.1, 3.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.54 (dd, $J = 14.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.1, 9.4$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170.7, 163.4, 157.0, 150.1, 148.4, 137.8, 132.7, 129.5, 128.9, 128.3, 126.5, 126.4, 123.1, 120.9, 120.5, 120.3, 114.5, 109.9, 77.6, 56.0, 40.2, 21.2. (Bir C örtüşmüş); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.0$ (c 0.89, EtOH).

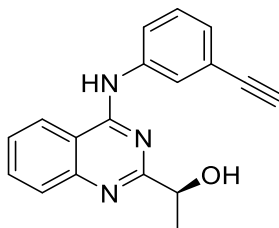
Anilin İskeleti (72a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di) Koruma Grubunun Uzaklaştırılması ile Gerçekleştirilen (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (74aa-ai, 74ba-bi, 74ca-ci, 74da-di) Sentezi

Genel yöntem-3

50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevi (**73aa-ai, 73ba-bi, 73ca-ci, 73da-di**) (1.0 ekivalent), metanol/su (3:1, 16 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine potasyum karbonat (K_2CO_3) (1.0 ekivalent) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında TLC ile kontrol edilerek 1-8 saat magnetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı etilasetat (20 mL) ile çözüldükten sonra ayırma hunisi yardımıyla doygun sodyum bikarbonat (30 mL) ilave edilerek etilasetat (3x30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar doygun tuzlu su (30 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan hedef ürün etil asetat/hekzan (20:80) ile yürütülerek kromatotron üzerinden

saflaştırıldıktan sonra (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) elde edildi.

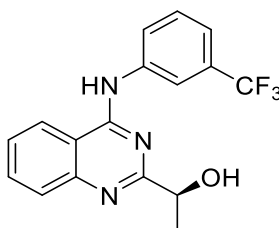
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74aa**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73aa**) (0.135 g, 0.41 mmol), potasyum karbonat (0.057 g, 0.41 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74aa**) (0.110 g, 0.38 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 167-169°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.96 – 7.85 (m, 3H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 4.90 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 3.11 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.4, 157.7, 149.7, 138.4, 133.4, 129.1, 128.7, 128.2, 126.6, 125.0, 123.0, 122.1, 120.6, 113.9, 77.7, 72.7, 69.6, 23.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₆N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 290.1293; bulunan: 290.1287; [α]_D²⁰ = -44.9 (c 0.49, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 27.8 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ab**) sentezi

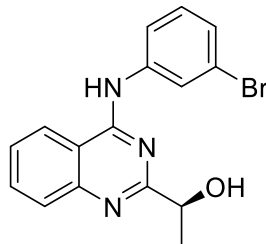


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ab**) (0.127 g, 0.34 mmol), K₂CO₃ (0.047 g, 0.34 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ab**) (0.104 g, 0.31 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 158-160°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.24 (s, 1H), 7.93 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 7.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.56 (dt, J = 15.9, 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (q, J

= 6.6 Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 167.4, 157.7, 149.7, 139.0, 133.6, 131.5 (q, $J_{\text{CF}} = 32.5$ Hz), 129.6, 128.8, 126.9, 124.3, 124.1 (q, $J_{\text{CF}} = 272.3$ Hz), 120.9 (q, $J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz), 120.5, 118.4 (q, $J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 113.9, 69.6, 22.8; **HRMS (ESI) m/z**: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ için $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 334.1167; bulunan: 334.1161; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.0$ (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 15.3 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

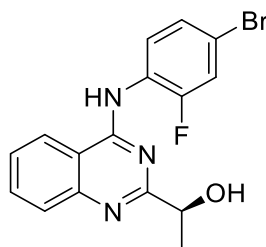
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ac) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ac**) (0.178 g, 0.46 mmol), K_2CO_3 (0.064, 0.46 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ac**) (0.139 g, 0.44 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 177-179°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.10 (s, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 4.91 (q, 6.6 Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 167.4, 157.5, 149.7, 139.7, 133.5, 130.4, 128.8, 127.3, 126.7, 124.5, 122.7, 120.4, 119.8, 113.9, 69.6, 23.0; **HRMS (ESI) m/z**: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}$ için $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 344.0398; bulunan: 344.0389; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.0$ (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 20.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ad) sentezi

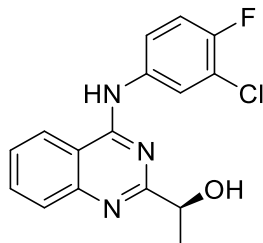


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ad**) (0.180 g, 0.46 mmol), K_2CO_3 (0.128 g, 0.92

mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-(4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ad**) (0.151 g, 0.42 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 156-158°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.58 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.80 (m, 3H), 7.69 (bs, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 4.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.4, 157.3, 153.3 (d, J_{CF} = 248.1 Hz), 149.3, 133.7, 128.6, 127.8 (d, J_{CF} = 3.6 Hz), 127.0, 126.3 (d, J_{CF} = 9.6 Hz), 124.0, 120.5, 118.8 (d, J_{CF} = 22.6 Hz), 115.9 (d, J_{CF} = 9.4 Hz), 114.0, 69.5, 23.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₆H₁₄BrFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 362.0304; bulunan: 362.0298; [α]_D²⁰ = -26.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 17.0 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

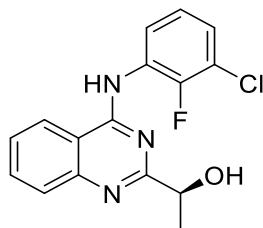
(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ae**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ae**) (0.162 g, 0.45 mmol), K₂CO₃ (0.062 g, 0.45 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ae**) (0.128 g, 0.40 mmol) %89 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 191-193°C; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.92 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.91 (m, 1H), 7.90 – 7.74 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.71 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 167.4, 157.7, 153.2 (d, J_{CF} = 242.9 Hz), 149.6, 136.7 (d, J_{CF} = 2.6 Hz), 133.3, 127.7, 126.1, 123.2, 122.9, 121.9 (d, J_{CF} = 6.7 Hz), 118.8 (d, J_{CF} = 18.1 Hz), 116.5 (d, J_{CF} = 21.7 Hz), 113.9, 69.8, 22.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₆H₁₄ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 318.0809; bulunan: 318.0801; [α]_D²⁰ = -49.1 (c 0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 21.0 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

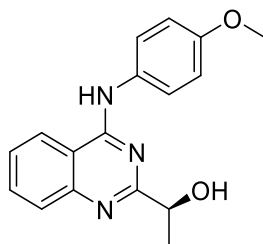
(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74af) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73af**) (0.163 g, 0.45 mmol), K₂CO₃ (0.062, 0.45 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74af**) (0.133 g, 0.42 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 163-165°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.57 – 8.44 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 4.91 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.3, 157.3, 149.6, 149.5 (d, *J*_{CF} = 244.9 Hz), 133.6, 128.8, 128.4 (d, *J*_{CF} = 9.5 Hz), 127.0, 125.0, 124.6 (d, *J*_{CF} = 4.9 Hz), 121.2, 121.0 (d, *J*_{CF} = 11.7 Hz), 120.4, 114.0, 69.5, 23.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₆H₁₄ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 318.0809; bulunan: 318.0804; [α]_D²⁰ = -40.0 (*c* 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 14.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ag) sentezi

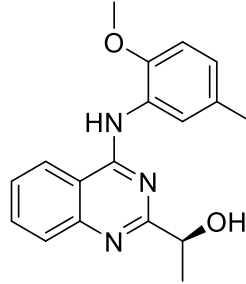


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ag**) (0.240 g, 0.71 mmol), K₂CO₃ (0.098 g, 0.71 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ag**) (0.198 g, 0.67 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 171-173°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ

167.5, 158.0, 156.8, 149.6, 133.2, 131.1, 128.3, 126.2, 123.9, 114.3, 113.9, 69.5, 55.6, 23.2. (Bir C Örtüşmüş); **HRMS (ESI) m/z**: $C_{17}H_{18}N_3O_2$ için $[M+H]^+$ hesaplanan: 296.1399; bulunan: 296.1393; $[\alpha]_D^{20} = -56.0$ (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 31.0 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

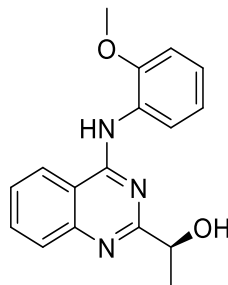
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ah) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73ah**) (0.150 g, 0.43 mmol), K_2CO_3 (0.059 g, 0.43 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ah**) (0.120 g, 0.39 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi, **en** 175-177°C; **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.62 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 – 6.80 (m, 2H), 4.92 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 167.6, 157.2, 149.5, 146.7, 133.1, 130.5, 128.6, 127.8, 126.4, 123.7, 121.5, 120.6, 114.6, 110.0, 69.5, 56.2, 23.0, 21.4; **HRMS (ESI) m/z**: $C_{18}H_{20}N_3O_2$ için $[M+H]^+$ hesaplanan: 310.1556; bulunan: 310.1555; $[\alpha]_D^{20} = -72.0$ (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 9.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

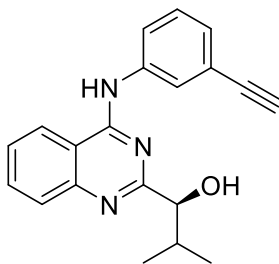
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74ai) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il) etil asetat (**73ai**) (0.148 g, 0.44 mmol), K₂CO₃ (0.061 g, 0.44 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74ai**) (0.115 g, 0.39 mmol) %88 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 124-126°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.83 – 8.73 (m, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 4.92 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.7, 157.3, 149.5, 148.7, 133.1, 128.6, 128.2, 126.4, 123.6, 121.2, 120.6, 120.6, 114.6, 110.2, 69.6, 56.1, 23.2; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₇H₁₈N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 296.1399; bulunan: 296.1393; [α]_D²⁰ = -48.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 10.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

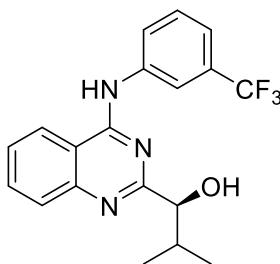
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74ba**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73ba**) (0.089 g, 0.25 mmol), K₂CO₃ (0.035 g, 0.25 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74ba**) (0.071 g, 0.23 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 141-143°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.62 (bs, 1H), 7.5 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.50 – 2.30 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.1, 157.4, 149.5, 138.4, 133.4, 129.1, 128.6, 128.1, 126.6, 125.1, 123.0, 122.1, 120.6, 113.9, 83.2, 77.7, 77.3, 33.7, 20.0, 15.7; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₀H₂₀N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 318.1606; bulunan: 318.1595; [α]_D²⁰ = -40.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 17.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

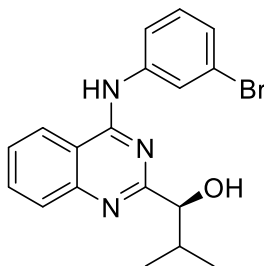
(S)-2-metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propan-1-ol (74bb) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propil asetat (**73bb**) (0.183 g, 0.45 mmol), K₂CO₃ (0.062 g, 0.45 mmol) kullanıldı. Safaştırılarak açık sarı katı (S)-2-Metil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)propan-1-ol (**74bb**) (0.157 g, 0.43 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarıkatı olarak elde edildi; **en** 175-177°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 2.50 – 2.36 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.0, 157.5, 149.5, 139.1, 133.5, 131.4 (q, J_{CF} = 32.5 Hz), 129.5, 128.6, 126.7, 124.4, 124.1 (q, J_{CF} = 272.5), 120.8, 118.5 (q, J_{CF} = 3.8 Hz), 113.9, 77.5, 33.7, 19.9, 15.6. (Bir C Örtüşmüş); **HRMS (ESI) m/z**: C₁₉H₁₉F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 362.1480; bulunan: 362.1474; [α]_D²⁰ = -64.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 9.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

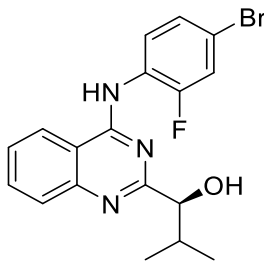
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bc) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bc**) (0.380 g, 0.92 mmol), K₂CO₃ (0.127 g, 0.92 mmol) kullanıldı. Safaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bc**) (0.335 g, 0.90 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 119-121°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 2.50 – 2.33 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.1, 157.3, 149.5, 139.7, 133.5, 130.4, 128.7, 127.3, 126.7, 124.6, 122.6, 120.6, 119.9, 113.9, 77.4, 33.8, 19.9, 15.8; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₉BrN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 372.0711; bulunan: 372.0702; [α]_D²⁰ = -42.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 14.2 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

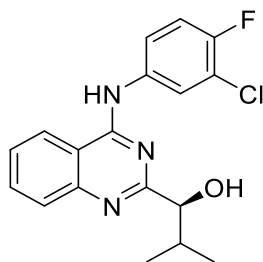
(S)-1-(4-((4-Bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bd) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bd**) (0.380 g, 0.92 mmol), K₂CO₃ (0.127 g, 0.92 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bd**) (0.335 g, 0.90 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 125-127°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.56 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.44 (bs, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.0, 157.0, 153.3 (d, *J*_{CF} = 248.1 Hz), 149.4, 133.5, 128.7, 127.8 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 126.8, 126.3 (d, *J*_{CF} = 9.4 Hz), 124.0, 120.5, 118.7 (d, *J*_{CF} = 22.7 Hz), 115.8 (d, *J*_{CF} = 9.4 Hz), 114.0, 77.3, 33.7, 20.0, 15.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₈BrFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 390.0617; bulunan: 390.0610; [α]_D²⁰ = -36.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 10.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

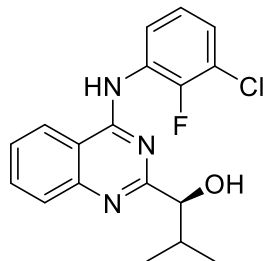
(S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74be)
sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73be**) (0.154 g, 0.40 mmol), K₂CO₃ (0.056 g, 0.40 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-(4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74be**) (0.126 g, 0.36 mmol) %90 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 129-131 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 2.50 – 2.32 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.9, 157.7, 154.9 (d, *J*_{CF} = 246.7 Hz), 149.3, 135.0, 133.5, 128.4, 126.7, 124.2, 121.6 (d, *J*_{CF} = 6.8 Hz), 121.1, 120.9, 116.6 (d, *J*_{CF} = 22.1 Hz), 113.8, 77.4, 33.7, 19.9, 15.8; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₈ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 346.1122; bulunan: 346.1118; [α]_D²⁰ = -54.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 12.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bf)
sentezi

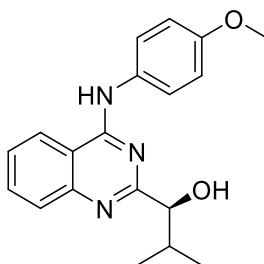


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bf**) (0.202 g, 0.52 mmol), K₂CO₃ (0.072 g, 0.52 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-floro-3-

klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bf**) (0.171 g, 0.49 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 115-117°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.60 – 8.49 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 4.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 2.50 – 2.31 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.1, 157.1, 149.6 (d, J_{CF} = 244.9 Hz), 149.5, 133.6, 128.8, 128.3 (d, J_{CF} = 9.5 Hz), 126.9, 125.0, 124.6 (d, J_{CF} = 4.8 Hz), 121.3, 121.0 (d, J_{CF} = 16.1 Hz), 120.5, 114.0, 77.3, 33.7, 20.0, 15.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₈ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 346.1122; bulunan: 346.1116; [α]_D²⁰ = -40.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 9.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

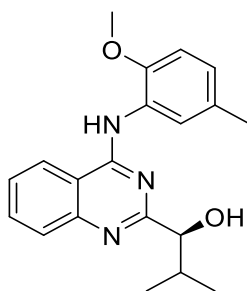
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bg**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bg**) (0.206 g, 0.56 mmol), K₂CO₃ (0.078 g, 0.56 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bg**) (0.178 g, 0.55 mmol) %98 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 171-173°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.87 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (bs, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.2, 157.7, 156.8, 149.4, 133.1, 131.2, 128.4, 126.2, 123.8, 120.9, 114.3, 113.9, 77.2, 55.6, 33.7, 20.0, 15.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₉H₂₂N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 324.1712; bulunan: 324.1705; [α]_D²⁰ = -34.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 20.2 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

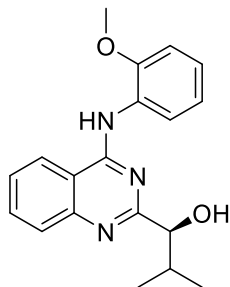
(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bh) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bh**) (0.192 g, 0.51 mmol), K₂CO₃ (0.071 g, 0.51 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bh**) (0.166 g, 0.49 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 132-134°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.60 (s, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.3, 156.9, 149.3, 146.7, 133.0, 130.5, 128.5, 127.8, 126.3, 123.7, 121.5, 120.6, 114.6, 110.0, 77.4, 56.2, 33.9, 21.3, 19.9, 15.9; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₀H₂₄N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 338.1869; bulunan: 338.1863; [α]_D²⁰ = -54.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 8.0 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

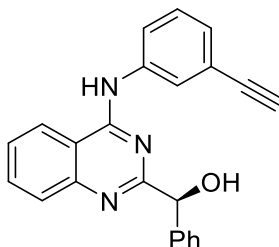
(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (74bi) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**73bi**) (0.191 g, 0.52 mmol), K₂CO₃ (0.072 g, 0.52 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**74bi**) (0.162 g, 0.50 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 116-118°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.86 – 8.64 (m, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.54 – 2.37 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.4, 157.0, 149.3, 148.7, 133.0, 128.6, 128.2, 126.4, 123.5, 121.2, 120.6, 120.5, 114.5, 110.1, 77.3, 56.1, 33.7, 20.1, 15.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₉H₂₂N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 324.1712; bulunan: 324.1703; [α]_D²⁰ = -44.4 (c 0.54, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 7.8 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

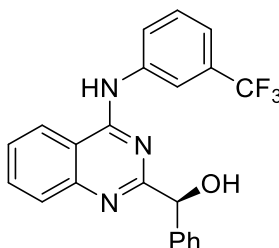
(S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ca) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ca**) (0.151 g, 0.38 mmol), K₂CO₃ (0.053 g, 0.38 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı S)-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74ca**) (0.125 g, 0.36 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 143-145°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.15 (s, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.4, 157.6, 149.2, 142.7, 138.2, 133.4, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.7, 127.1, 126.7, 125.1, 122.8, 122.0, 120.6, 114.0, 83.4, 77.6, 75.3; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₁₈N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 352.1450; bulunan: 352.1443; [α]_D²⁰ = -40.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 16.5 dk, Chiralcel OD, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

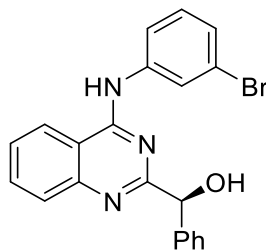
(S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metanol (74cb) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (**73cb**) (0.152 g, 0.35 mmol), K₂CO₃ (0.049 g, 0.35 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-fenil(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)metanol (**74cb**) (0.131 g, 0.33 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 153-155°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.55 (bs, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.4, 157.6, 149.3, 142.6, 138.8, 133.5, 131.2 (q, *J*_{CF} = 32.4 Hz), 129.4, 128.7, 128.4, 127.8, 127.1, 126.9, 124.3, 124.1 (q, *J*_{CF} = 272.5 Hz), 120.8 (q, *J*_{CF} = 4.1 Hz), 120.5, 118.3 (q, *J*_{CF} = 4.1 Hz), 114.0, 75.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₁₇F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 396.1324; bulunan: 396.1319; [α]_D²⁰ = -38.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 10.7 dk, Chiralcel OD, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74cc**) sentezi

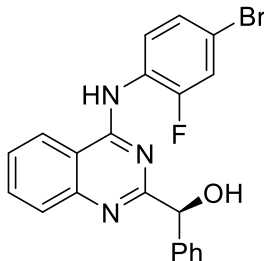


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cc**) (0.133 g, 0.30 mmol), K₂CO₃ (0.041 g, 0.30 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74cc**) (0.118 g, 0.29 mmol), %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 158-160°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.10 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (bs, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.4, 157.5, 149.2, 142.7, 139.5, 133.4, 130.1, 128.7, 128.5, 127.7, 127.2, 127.1, 126.8, 124.5, 122.7, 120.5, 119.6, 114.0, 75.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₁H₁₇BrN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 406.0555; bulunan: 406.0546; [α]_D²⁰ = -20.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100;

Kiral HPLC Analizi Alıkonma zamanı: 14.6 dk, Chiralcel OD, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

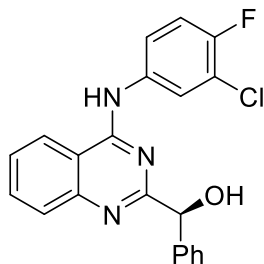
(S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74cd) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cd**) (0.130 g, 0.28 mmol), K₂CO₃ (0.039 g, 0.28 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74cd**) (0.109 g, 0.26 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 174-176°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.5, 157.1, 153.0 (d, *J*_{CF} = 248.0 Hz), 149.4, 142.7, 133.7, 128.9, 128.3, 127.8, 127.6 (d, *J*_{CF} = 3.8 Hz), 127.3, 127.1, 126.1 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz), 124.0, 120.3, 118.5 (d, *J*_{CF} = 22.4 Hz), 115.6 (d, *J*_{CF} = 9.8 Hz), 114.2, 75.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₁H₁₆BrFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 424.0461; bulunan: 424.0459; [α]_D²⁰ = +16.0 (*c* 0.5, EtOH); **ee** %52.8; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 14.2 dk, (R) enantiyomer = 17.2 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ce) sentezi

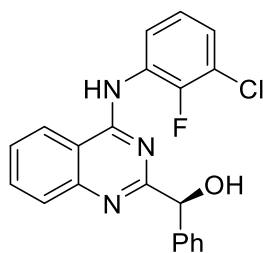


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ce**) (0.120 g, 0.28 mmol), K₂CO₃ (0.039 g, 0.28 mmol) kullanıldı.

Safılaştırılarak açık sarı katı (S)-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74ce**) (0.097 g, 0.26 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 149-151°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.51 (bs, 1H); **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.92 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.69 (m, 1H), 7.67 – 7.48 (m, 3H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.70 (s, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 166.0, 157.6, 153.2 (d, *J*_{CF} = 243.0 Hz), 149.4, 143.3, 136.5, 133.4, 128.0, 127.7, 127.2, 126.7, 126.3, 123.0 (d, *J*_{CF} = 13.0 Hz), 121.7 (d, *J*_{CF} = 6.7 Hz), 118.8 (d, *J*_{CF} = 18.2 Hz), 116.4 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 113.9, 76.1. (Bir C rtřmřtř); **HRMS (ESI) m/z**: C₂₁H₁₆ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 380.0966; bulunan: 380.0963; [α]_D²⁰ = +16.0 (c 0.54, EtOH); **ee** %35.2; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 33.3 dk, (R) enantiyomer = 36.3 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74cf**) sentezi

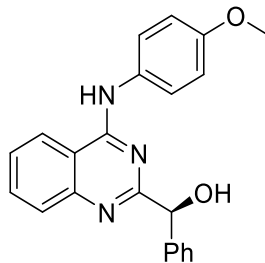


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73cf**) (0.196 g, 0.46 mmol), K₂CO₃ (0.064 g, 0.46 mmol) kullanıldı. Safılaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74cf**) (0.167 g, 0.44 mmol) %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 163-165°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.4, 157.1, 149.3 (d, *J*_{CF} = 244.8 Hz), 149.3, 142.5, 133.6, 128.8, 128.2, 128.0 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz), 127.7, 127.2, 127.0, 124.8, 124.3 (d, *J*_{CF} = 4.8 Hz), 121.3, 120.7 (d, *J*_{CF} = 16.0 Hz), 120.3, 114.1, 75.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₁H₁₆ClFN₃O için [M+H]⁺

hesaplanan: 380.0966; bulunan: 380.0962; $[\alpha]_D^{20} = +6.12$ (c 0.49, EtOH); **ee** %81.8; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 21.9 dk, (R) enantiyomer = 24.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

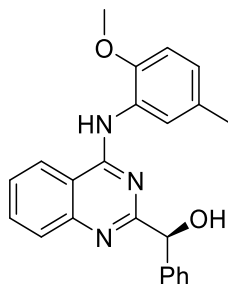
(S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74cg) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73dg**) (0.114 g, 0.29 mmol), K₂CO₃ (0.040 g, 0.29 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74cg**) (0.101 g, 0.28 mmol) %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 159-161 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (bs, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 3.84 (s, *J* = 3.2 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 157.8, 156.8, 149.4, 142.9, 133.1, 131.0, 128.5, 128.1, 127.6, 127.1, 126.4, 123.8, 120.7, 114.1, 114.0, 75.2, 55.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₂₀N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 358.1556; bulunan: 358.1553; $[\alpha]_D^{20} = +3.7$ (c 0.54, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 43.4 dk. Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (74ch) sentezi

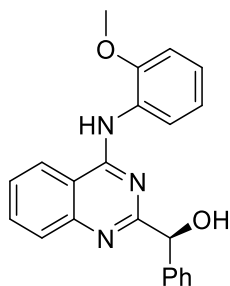


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ch**) (0.140 g, 0.34 mmol), K₂CO₃ (0.047 g, 0.34 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-(4-((5-metil-2-

metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74ch**) (0.117 g, 0.31 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 148-150°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.62 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.8, 157.2, 149.1, 146.6, 143.1, 133.1, 130.4, 128.6, 128.3, 127.6, 127.3, 126.6, 123.7, 121.5, 120.6, 114.8, 109.9, 75.5, 56.2, 21.3. (Bir C örtüşmüş); **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₂₂N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 372.1712; bulunan: 372.1705; [α]_D²⁰ = +16.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %78.4; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 14.9 dk, (R) enantiyomer = 17.1 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

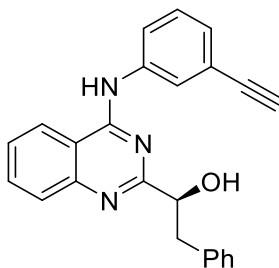
(S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74ci**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**73ci**) (0.125 g, 0.31 mmol), K₂CO₃ (0.043 g, 0.31 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**74ci**) (0.102 g, 0.29 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 138-140°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.49 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.50 (bs, 1H), 3.93 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.8, 157.2, 149.2, 148.7, 143.0, 133.1, 128.6, 128.2, 127.9, 127.6, 127.3, 126.6, 123.6, 121.0, 121.0, 120.6, 114.7, 110.1, 75.5, 56.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₂₀N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 358.1556; bulunan: 358.1553; [α]_D²⁰ = +2.1 (c 0.48, EtOH); **ee** %42.8; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 16.3 dk, (R) enantiyomer = 22.6 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

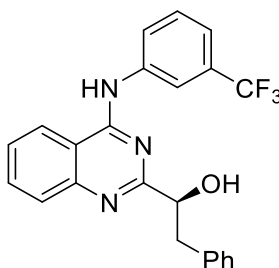
(S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74da) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol asetat (**73da**) (0.240 g, 0.59 mmol), K₂CO₃ (0.082 g, 0.59 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((3-etinilfenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74da**) (0.205 g, 0.56 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 92-94°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.87 – 7.78 (m, 3H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 4.97 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 3.39 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.7, 157.4, 149.5, 138.4, 138.3, 133.4, 129.8, 129.0, 128.4, 128.2, 128.1, 126.6, 126.3, 125.2, 122.9, 122.3, 120.8, 113.8, 83.3, 77.7, 74.1, 43.4; **HRMS (ESI) m/z:** C₂₄H₂₀N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 366.1606; bulunan: 366.1603; [α]_D²⁰ = +2.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 33.6 dk. Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

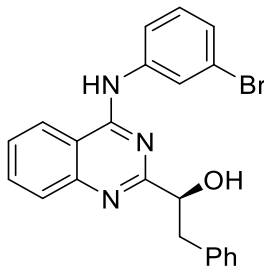
(S)-2-fenil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (74db) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-fenil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**73db**) (0.085 g, 0.19 mmol), K₂CO₃ (0.027 g, 0.19 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2-fenil-1-(4-((3-(triflorometil)fenil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**74db**) (0.073 g, 0.18 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 171-173°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.64 (bs, 1H), 3.48 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 157.4, 149.6, 138.9, 138.3, 133.5, 131.4 (q, *J*_{CF} = 32.4 Hz), 129.7, 129.5, 128.6, 128.3, 126.8, 126.3, 124.4, 124.1 (q, *J*_{CF} = 272.4 Hz), 120.8 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 120.7, 118.4 (q, *J*_{CF} = 3.8 Hz), 113.8, 74.2, 43.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₁₉F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 410.1480; bulunan: 410.1476; [α]_D²⁰ = -14.3 (c 0.49, EtOH); **ee** %78; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 16.8 dk, (R) enantiyomer = 14.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

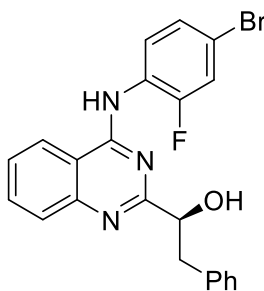
(S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dc) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dc) (0.345 g, 0.75 mmol), K₂CO₃ (0.104 g, 0.75 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((3-bromofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dc) (0.300 g, 0.71 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 161-165°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 5.04 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.46 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 157.4, 149.6, 139.6, 138.4, 133.4, 130.2, 129.8, 128.5, 128.2, 127.2, 126.6, 126.3, 124.7, 122.5, 120.8, 120.0, 113.9, 74.2, 43.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₁₉BrN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 420.0711; bulunan: 420.0709; [α]_D²⁰ = -4.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %80.2; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 26.1 dk, (R) enantiyomer = 24.1 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

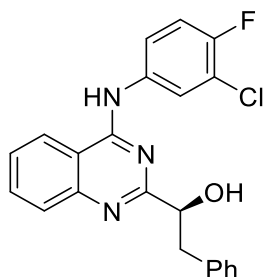
(S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dd) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dd) (0.170 g, 0.35 mmol), K₂CO₃ (0.049 g, 0.35 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-bromo-2-florofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dd) (0.140 g, 0.32 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 173-175°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 5H), 5.08 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.42 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.8, 156.9, 153.3 (d, *J*_{CF} = 247.6 Hz), 149.6, 138.2, 133.6, 129.8, 128.8, 128.2, 127.8 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 127.0, 126.4, 126.1 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz), 124.1, 120.4, 118.7 (d, *J*_{CF} = 22.5 Hz), 115.9 (d, *J*_{CF} = 8.8 Hz), 114.0, 74.0, 43.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₁₈BrFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 438.0617; bulunan: 438.0608; [α]_D²⁰ = -3.6 (c 0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 21.3 dk. Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74de) sentezi

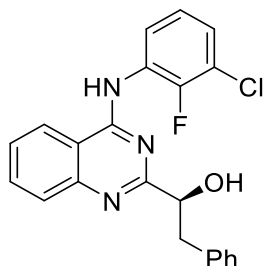


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74de) (0.155 g, 0.36 mmol) K₂CO₃ (0.050 g, 0.36 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((4-floro-3-

klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74de**) (0.130 g, 0.33 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 168-170°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 5H), 6.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.33 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 157.4, 154.9 (d, *J*_{CF} = 246.8 Hz), 149.4, 138.2, 134.8, 133.5, 129.8, 128.3, 126.7, 126.4, 124.2, 121.7 (d, *J*_{CF} = 6.9 Hz), 121.1, 120.9, 116.6 (d, *J*_{CF} = 22.2 Hz), 113.7, 74.1, 43.4. (Bir C Örtüşmüş); **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₁₈ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 394.1122; bulunan: 394.1114; [α]_D²⁰ = -5.6 (c 0.54, EtOH); **ee** %74.6; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 23.0 dk, (R) enantiyomer = 20.8 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74df**)
sentezi

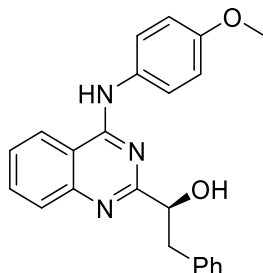


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74de**) (0.142 g, 0.33 mmol), K₂CO₃ (0.046 g, 0.33 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-floro-3-klorofenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**75df**) (0.120 g, 0.30 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 173-175°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H), 3.41 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.8, 157.0, 149.7, 149.6 (d, *J*_{CF} = 244.7 Hz), 138.3, 133.7, 129.8, 128.9, 128.2, 128.2, 127.0, 126.4, 125.0, 124.7 (d, *J*_{CF} = 4.9 Hz), 121.0 (d, *J*_{CF} = 16.2 Hz), 121.3, 120.4, 114.0, 74.0, 43.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₁₈ClFN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 394.1122; bulunan: 394.1114;

$[\alpha]_D^{20} = -10.9$ (c 0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 18.0 dk. Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

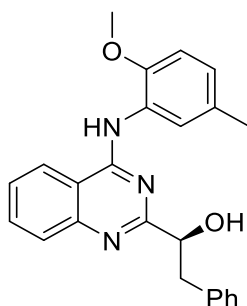
(S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dg) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dg) (0.138 g, 0.33 mmol), K₂CO₃ (0.046 g, 0.33 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((4-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dg) (0.117 g, 0.31 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 145-147°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.00 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.48 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.9, 157.7, 156.9, 149.6, 138.5, 133.1, 131.0, 129.8, 128.4, 128.1, 126.3, 126.2, 124.0, 120.8, 114.2, 113.8, 73.9, 55.6, 43.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₂₂N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 372.1712; bulunan: 372.1704; $[\alpha]_D^{20} = +25.5.0$ (c 0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 35.8 dk. Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dh) sentezi

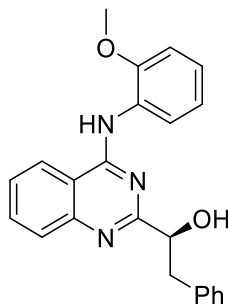


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((5-metil-2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (74dh) (0.102 g, 0.24 mmol), K₂CO₃ (0.033 g, 0.24 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((5-metil-2-

metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74dh**) (0.085 g, 0.22 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 163-165°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.57 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 6.0, 4.1, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.58 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.0, 157.3, 147.4, 138.5, 133.5, 130.4, 129.7, 128.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.3, 124.8, 122.4, 121.3, 114.0, 110.2, 74.0, 56.1, 43.0, 21.3. (Bir C örtüşmüştü); **HRMS (ESI) m/z**: C₂₄H₂₄N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 386.1869; bulunan: 386.1859; [α]_D²⁰ = -14.5 (c 0.55, EtOH); **ee** %70.4; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 13.0 dk, (R) enantiyomer = 14.6 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74di**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**73di**) (0.364 g, 0.88 mmol), K₂CO₃ (0.122 g, 0.88 mmol) kullanıldı. Safılaştırılarak açık sarı katı (S)-1-(4-((2-metoksifenil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**74di**) (0.315 g, 0.84 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek açık sarı katı olarak elde edildi; **en** 135-137°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.56 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.1, 157.0, 149.5, 148.7, 138.6, 133.1, 129.8, 128.6, 128.2, 128.1, 126.5, 126.2, 123.6, 121.2, 120.7, 120.6, 114.6, 110.2, 74.0, 56.1, 43.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₂₃N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan:

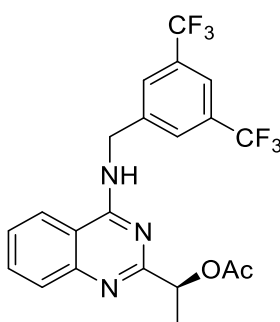
372.1712; bulunan: 372.1707; $[\alpha]_D^{20}$ = -14.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %69.2; **Kiral HPLC Analizi**
 Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 13.1 dk, (R) enantiyomer = 14.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-
 heksan/iPrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

Benzilamin İskeleti (75a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (76aa-ai, 76ba-bi, 76ca-ci, 76da-di) Sentezi

Genel yöntem-4

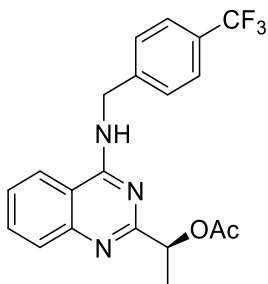
50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (**S**)-4-klorokinazolin alkol türevi (**70a-d**) (1 ekivalent), taze hazırlanmış susuz tetrahidrofuran (15 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine sırasıyla trietilamin (2.0 ekivalent) ve benzilamin türevi (**75a-f**) (1.1 ekivalent) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18-24 saat TLC ile kontrol edilerek magnetik olarak karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ürün oluşumu tamamlandıktan sonra tetrahidrofuran düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan reaksiyon karışımı diklorometan (20 mL) ile çözüldükten sonra ayırma hunisi yardımıyla doygun NaHCO₃ (30 mL) ilave edilerek diklorometan (3x30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar doygun tuzlu su (30 mL) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan karışım silika jel kolonunda etil asetat/hekzan (önce 5:95 daha sonra sırasıyla 10:90 ve 20:80) üzerinden saflaştırıldıktan sonra benzilamin türevi (**75a-f**) ihtiva eden (**S**)-4-aminokinazolin alkol türevi (**76aa-ai**, **76ba-bi**, **76ca-ci**, **76da-di**) elde edildi.

(S)-1-(4-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil Asetat (76aa)
sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.102 g, 0.41 mmol), trietilamin (0.114 mL, 0.82 mmol) ve 3,5-bis(triflorometil)benzilamin (**75a**) (0.109 g, 0.45 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76aa**) (0.168 g, 0.37 mmol) %90 verimle elde edildi.

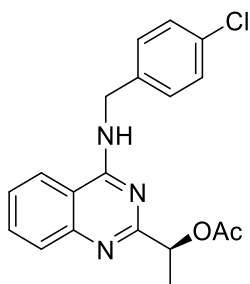
(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ac) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 4-(triflorometil)benzilamin (**75c**) (0.094 mL, 0.66 mmol) ve trietilamin (0.166 mL, 1.2 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ac**) (0.168 g, 0.37 mmol) %90 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 75-77°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.11 (bs, 1H), 5.78 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 164.9, 159.9, 149.8, 143.0, 132.7, 129.5 (q, *J*_{CF} = 33.6 Hz), 128.2, 125.8, 125.4, 124.2 (q, *J*_{CF} = 271.5 Hz), 121.3 – 120.9 (m), 113.8, 73.8, 44.3, 21.3, 19.7. (Bir C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = -86.0 (c 0.5, EtOH).

(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ad) sentezi

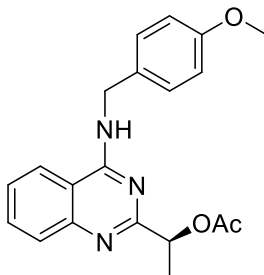


Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.157 g, 0.63 mmol), 4-klorobenzilamin (**75d**) (0.084 mL, 0.69 mmol) ve trietilamin (0.174 mL, 1.26 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ad**) (0.205 g, 0.58 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 124-126°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 6.03 (bs, 1H),

5.79 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.1, 164.9, 159.8, 149.9, 137.2, 133.2, 132.7, 129.5, 128.7, 128.4, 125.8, 120.9, 113.8, 73.8, 44.3, 21.4, 19.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$ (c 0.5, EtOH).

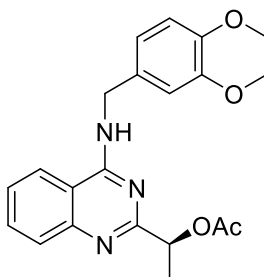
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76ae) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.126 g, 0.50 mmol), 4-metoksibenzilamin (**75e**) (0.071 mL, 0.55 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ae**) (0.161 g, 0.46 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 118-120°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.91 (bs, 1H), 5.82 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.0, 165.0, 159.6, 159.3, 150.0, 132.6, 130.6, 129.7, 128.7, 125.7, 120.6, 114.2, 113.8, 73.8, 55.4, 44.7, 21.5, 19.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90.9$ (c 0.55, EtOH).

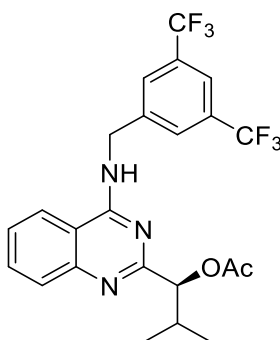
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76af) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)etil asetat (**70a**) (0.150 g, 0.60 mmol), 3,4-dimetoksibenzilamin (**75f**) (0.099 mL, 0.66 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76af**) (0.161 g, 0.57 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 88-90°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (bs, 1H), 5.81 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.0, 165.0, 159.7, 150.0, 149.2, 148.7, 132.7, 131.1, 128.6, 125.8, 120.7, 120.6, 113.8, 111.7, 111.3, 73.7, 56.0, 56.0, 45.2, 21.5, 19.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -54.0 (c 0.5, EtOH).

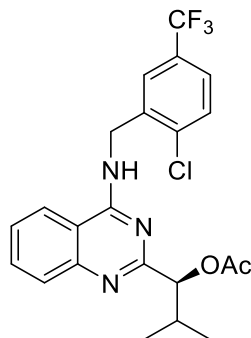
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76ba) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70b**) (0.177 g, 0.64 mmol), 3,5-bis(triflorometil)benzilamin (**75a**) (0.170 g, 0.70 mmol) ve trietilamin (0.178 mL, 1.28 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağmsı (S)-1-(4-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76ba**) (0.290 g, 0.60 mmol) %94 verimle elde edildi.

Renksiz yağmsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 5.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.9, 163.6, 159.5, 149.6, 142.1, 132.9, 131.5 (q, J_{CF} = 33.3 Hz), 128.1, 128.1, 125.9, 123.3 (q, J_{CF} = 272.8 Hz), 121.3 – 121.1 (m, 1C), 121.1, 113.8, 81.9, 44.1, 32.0, 21.2, 19.2, 17.3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -67.3 (c 0.55, EtOH).

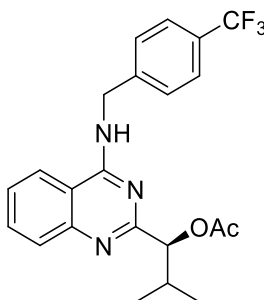
5-(Triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bb) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.171 g, 0.61 mmol), 2-kloro-5-(triflorometil)benzilamin (**75b**) (0.105 mL, 0.67 mmol) ve trietilamin (0.169 mL, 1.22 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağimsı (S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bb**) (0.254 g, 0.56 mmol) %92 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (bs, 1H), 5.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.42 – 2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.7, 163.5, 159.3, 149.7, 137.4, 137.2, 132.6, 129.9, 129.2 (q, $J_{\text{CF}} = 32.7$ Hz), 128.2, 126.9 (q, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 125.3 (q, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 125.7, 123.7 (q, $J_{\text{CF}} = 272.3$ Hz), 121.2, 113.7, 81.7, 42.5, 32.0, 21.2, 19.2, 17.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.0$ (c 0.5, EtOH).

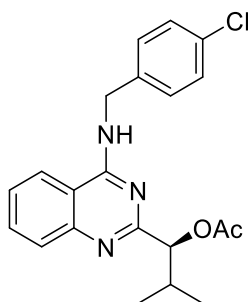
(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bc) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.164 g, 0.59 mmol), 4-(triflorometil)benzilamin (**75c**) (0.093 mL, 0.65 mmol) ve trietilamin (0.163 mL, 1.18 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağimsı (S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bc**) (0.231 g, 0.55 mmol) %93 verimle elde edildi.

Renksiz yağımsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.16 (bs, 1H), 5.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.6, 163.6, 159.4, 149.7, 143.1, 132.5, 129.3 (q, $J_{\text{CF}} = 32.3$ Hz), 128.1, 127.9, 125.6, 125.2 (q, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 124.2 (q, $J_{\text{CF}} = 272.3$ Hz), 121.1, 113.7, 81.7, 44.2, 31.9, 21.1, 19.2, 17.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$ (c 0.5, EtOH).

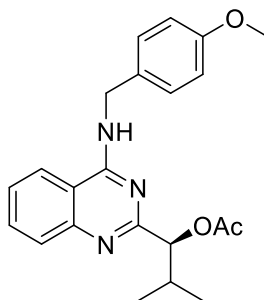
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bd) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.186 g, 0.67 mmol), 4-klorobenzilamin (**75d**) (0.091 mL, 0.74 mmol) ve trietilamin (0.187 mL, 1.34 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağımsı (S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bd**) (0.238 g, 0.62 mmol) %93 verimle elde edildi.

Renksiz yağımsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 4H), 6.38 (bs, 1H), 5.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.5, 163.7, 159.4, 149.9, 137.4, 133.2, 132.6, 129.4, 128.7, 128.5, 125.7, 120.8, 113.7, 81.7, 44.3, 32.0, 21.2, 19.4, 17.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.0$ (c 0.5, EtOH).

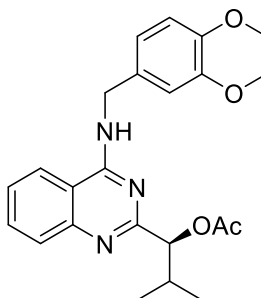
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76be) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.162 g, 0.58 mmol), 4-metoksibenzilamin (**75e**) (0.084 mL, 0.64 mmol) ve trietilamin (0.160 mL, 1.16 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağimsı (S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76be**) (0.201 g, 0.53 mmol) %91 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.85 (bs, 1H), 5.52 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.3, 163.8, 159.3, 159.2, 149.9, 132.5, 130.8, 129.5, 128.6, 125.6, 120.7, 114.2, 113.8, 81.6, 55.4, 44.7, 32.0, 21.3, 19.5, 17.7; $[\alpha]_D^{20} = -61.8$ (c 0.55, EtOH).

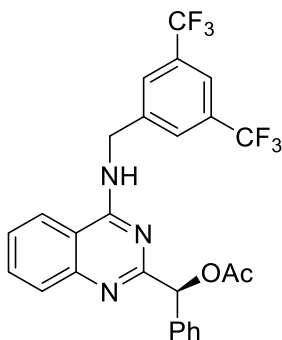
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (76bf) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**70b**) (0.145 g, 0.52 mmol), 3,4-dimetoksibenzilamin (**75f**) (0.086 mL, 0.57 mmol) ve trietilamin (0.144 mL, 1.04 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bf**) (0.201 g, 0.49 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 85-87°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.52 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.3, 163.8, 159.3, 149.9, 149.3, 148.7, 132.5, 131.3, 128.6, 125.7, 120.7, 120.5, 113.8, 111.7, 111.4, 81.6, 56.1, 56.0, 45.1, 32.0, 21.3, 19.5, 17.7; $[\alpha]_D^{20} = -64.0$ (c 0.5, EtOH).

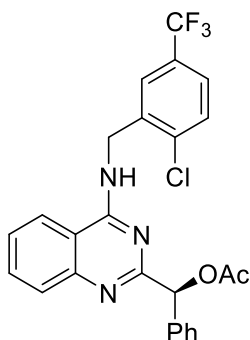
(S)-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76ca) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.181 g, 0.58 mmol), 3,5-bis(triflorometil)benzilamin (**75a**) (0.156 g, 0.64 mmol) ve trietilamin (0.166 mL, 1.2 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76ca**) (0.291 g, 0.56 mmol) %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 155-157°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (bs, 1H), 4.85 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.1, 163.3, 159.8, 149.9, 137.8, 133.0, 131.8 (q, *J*_{CF} = 33.3 Hz), 128.4, 128.3, 127.9 (q, *J*_{CF} = 2.6 Hz), 127.6, 126.2, 123.3 (q, *J*_{CF} = 272.7 Hz), 121.6 – 120.8 (m, 1C), 113.8, 79.1, 44.1, 21.3. (Üç C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = +56.0 (c 0.5, EtOH).

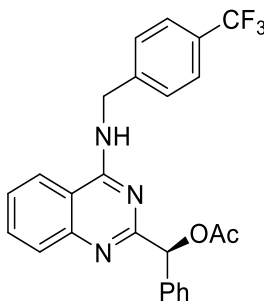
(S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76cb) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.220 g, 0.70 mmol), 2-kloro-5-(triflorometil)benzilamin (**75b**) (0.120 mL, 0.77 mmol) ve trietilamin (0.195 mL, 1.4 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76cb**) (0.302 g, 0.65 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 93-95°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H), 4.94 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.9, 163.2, 159.6, 150.0, 138.0, 137.3, 137.2, 132.9, 130.1, 129.4 (q, *J*_{CF} = 32.8 Hz), 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 126.8 (q, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 126.1, 125.5 (q, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 123.7 (q, *J*_{CF} = 272.6 Hz), 120.9, 113.8, 79.0, 42.7, 21.3; [α]_D²⁰ = +58.0 (c 0.5, EtOH).

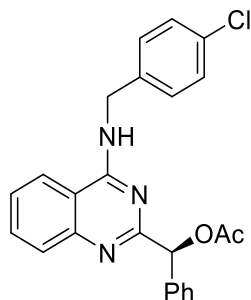
(S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (76cc) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.222 g, 0.71 mmol), 4-(triflorometil)benzilamin (**75c**) (0.111 mL, 0.78 mmol) ve trietilamin (0.198 mL, 1.42 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (**76cc**) (0.303 g, 0.67 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 136-138°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.40 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (bs, 1H), 4.92 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.0, 163.3, 159.7, 149.9, 142.9, 138.0, 132.8, 129.5 (q, *J*_{CF} = 32.2 Hz), 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 126.0, 125.5 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 124.2 (q, *J*_{CF} = 271.9 Hz), 120.9, 113.8, 79.0, 44.5, 21.4. (Bir C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = +62.0 (c 0.5, EtOH).

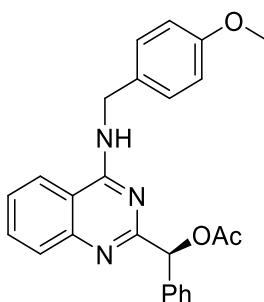
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76cd) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.228 g, 0.73 mmol), 4-klorobenzilamin (**75d**) (0.097 mL, 0.80 mmol) ve trietilamin (0.203 mL, 1.46 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76cd**) (0.294 g, 0.70 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 104-106°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.08 (bs, 1H), 4.85 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.9, 163.3, 159.6, 149.9, 138.1, 137.3, 133.1, 132.7, 129.4, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 125.9, 120.9, 113.9, 79.0, 44.3, 21.4; [α]_D²⁰ = +80.0 (*c* 0.5, EtOH).

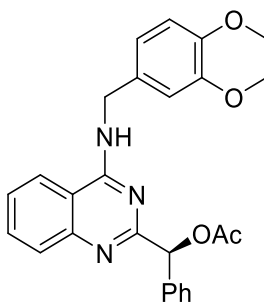
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76ce) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.233 g, 0.74 mmol), 4-metoksibenzilamin (**75e**) (0.105 mL, 0.81 mmol) ve trietilamin (0.206 mL, 1.48 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76ce**) (0.293 g, 0.71 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 77-79°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.93 (bs, 1H), 4.81 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.8, 163.4, 159.6, 159.2, 150.0, 138.4, 132.6, 130.7, 129.6, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 125.8, 120.6, 114.1, 113.9, 79.0, 55.4, 44.7, 21.4; [α]_D²⁰ = +76.0 (*c* 0.5, EtOH).

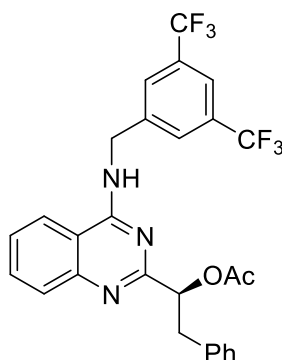
(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (76cf) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-klorokinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**70c**) (0.406 g, 1.3 mmol), 3,4-dimetoksibenzilamin (**75f**) (0.211 mL, 1.4 mmol) ve trietilamin (0.361 mL, 2.6 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76cf**) (0.537 g, 1.2 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 119-121°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 4H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 6.90 – 6.81 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.30 (bs, 1H), 4.72 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.8, 163.3, 159.6, 149.8, 149.1, 148.5, 138.2, 132.6, 131.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 125.8, 120.8, 120.5, 113.8, 111.4, 111.2, 78.9, 56.0, 55.9, 45.0, 21.4; [α]_D²⁰ = +52.0 (*c* 0.5, EtOH).

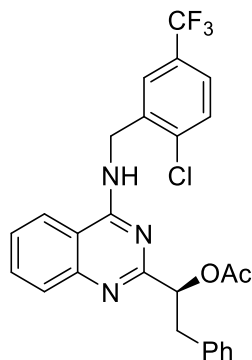
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76da) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.180 g, 0.55 mmol), 3,5-bis(triflorometil)benzilamin (**75a**) (0.148 g, 0.61 mmol) ve trietilamin (0.52 mL, 1.1 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**76da**) (0.268 g, 0.50 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 118-120°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.86 – 7.69 (m, 5H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 5H), 6.94 (bs, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.4, 163.5, 159.7, 149.8, 141.7, 137.7, 133.0, 131.8 (q, *J*_{CF} = 33.3 Hz), 129.5, 128.4, 128.2 (q, *J*_{CF} = 2.5 Hz), 126.6, 126.1, 123.4 (q, *J*_{CF} = 272.8 Hz), 121.6 – 121.0 (m, 1C), 121.2, 113.8, 78.2, 44.1, 40.1, 21.2. (Bir C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = -22.0 (c 0.5, EtOH).

(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76db) sentezi

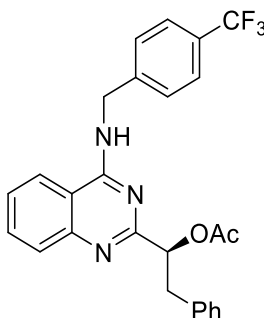


Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.279 g, 0.85 mmol), 2-kloro-5-(triflorometil)benzilamin (**75b**) (0.147 mL, 0.94 mmol) ve trietilamin (0.236 mL, 1.7 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-kloro-5-

(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**76db**) (0.389 g, 0.78 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 54-56°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 14.7, 8.2 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.02 (m, 5H), 6.71 (bs, 1H), 5.76 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 163.4, 159.6, 149.7, 137.9, 137.4, 137.3, 132.8, 130.0, 129.5, 129.0 (q, *J*_{CF} = 32.5 Hz), 128.4, 128.3, 127.2 (q, *J*_{CF} = 3.8 Hz), 126.5, 126.0, 125.5 (q, *J*_{CF} = 3.9 Hz), 123.8 (q, *J*_{CF} = 272.3 Hz), 121.0, 113.8, 78.1, 42.6, 40.1, 21.21; [α]_D²⁰ = -6.0 (c 0.5, EtOH).

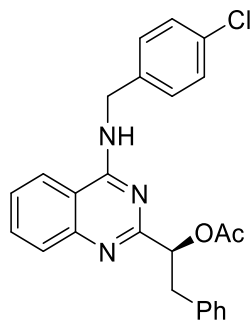
(S)-2-fenill-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76dc**) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.265 g, 0.81 mmol), 4-(triflorometil)benzilamin (**75c**) (0.127 mL, 0.89 mmol) ve trietilamin (0.225 mL, 1.62 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2-fenill-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76dc**) (0.348 g, 0.75 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 97-99°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 5H), 6.39 (bs, 1H), 5.88 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) 171.2, 163.6, 159.6, 149.7, 142.9, 137.8, 132.8, 129.5 (q, *J*_{CF} = 32.4 Hz), 129.5, 128.3, 128.3, 128.1, 126.6, 125.9, 125.4 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 121.5 (q, *J*_{CF} = 272.0 Hz), 121.0, 113.8, 78.1, 44.4, 40.1, 21.2; [α]_D²⁰ = -10.9 (c 0.55, EtOH).

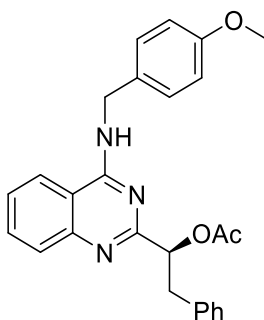
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76dd) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.148 g, 0.45 mmol), 4-klorobenzilamin (**75d**) (0.061 mL, 0.50 mmol) ve trietilamin (0.125 mL, 0.90 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**76dd**) (0.178 g, 0.41 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 117-119°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 9H), 6.24 (bs, 1H), 5.89 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 163.6, 159.6, 149.7, 137.8, 137.2, 133.1, 132.7, 129.5, 129.4, 128.7, 128.3, 126.5, 125.8, 121.0, 113.8, 78.1, 44.2, 40.1, 21.2. (Bir C örtüşmüş); [α]_D²⁰ = -2.0.0 (c 0.5, EtOH).

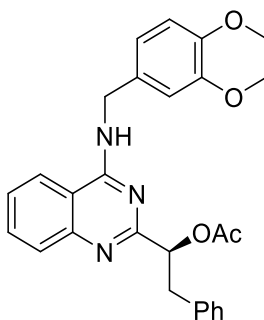
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76de) sentezi



Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.142 g, 0.43 mmol), 4-metoksibenzilamin (**75e**) (0.061 mL, 0.47 mmol) ve trietilamin (0.119 mL, 0.086 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**76de**) (0.169 g, 0.40 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 94-96°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 – 7.11 (m, 8H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.11 (bs, 1H), 5.84 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.0, 163.7, 159.5, 159.2, 149.6, 138.0, 132.7, 130.6, 129.7, 129.6, 128.4, 128.3, 126.5, 125.9, 120.8, 114.2, 113.8, 77.9, 55.4, 44.8, 40.2, 21.3; [α]_D²⁰ = -5.5 (*c* 0.55, EtOH).

(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (76df) sentezi

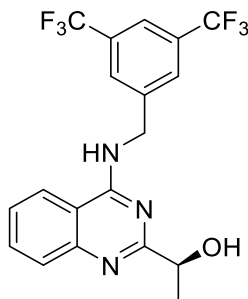


Genel Yöntem-4'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-klorokinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**70d**) (0.135 g, 0.41 mmol), 3,4-dimetoksibenzilamin (**75f**) (0.068 mL, 0.45 mmol) ve trietilamin (0.114 mL, 0.82 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak renksiz yağimsı (S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletil asetat (**76df**) (0.172 g, 0.35 mmol) %93 verimle elde edildi.

Renksiz yağimsı; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.30 – 7.07 (m, 6H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.74 – 6.65 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 5.84 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.0, 163.7, 159.5, 149.7, 149.2, 148.6, 138.0, 132.6, 131.1, 129.5, 128.4, 128.3, 126.5, 125.8, 120.8, 120.6, 113.8, 111.6, 111.3, 77.9, 56.0, 55.9, 45.1, 40.1, 21.2; [α]_D²⁰ = -4.0 (*c* 0.5, EtOH).

Benzilamin İskeleti (75a-i) İhtiva Eden Asetat Korunmuş (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (76aa-af, 76ba-bf, 76ca-cf, 76aa-df) Koruma Grubunun Uzaklaştırılması ile Gerçekleştirilen (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin (77aa-af, 77ba-bf, 77ca-cf, 77aa-df) Sentezi

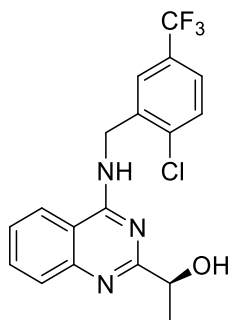
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77aa) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76aa**) (0.172 g, 0.38 mmol) ve K₂CO₃ (0.106 g, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77aa**) (0.138 g, 0.33 mmol) %87 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 150-152°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.88 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (bs, 1H), 5.04 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.79 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.67 (bs, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.6, 159.8, 149.2, 141.4, 133.4, 132.1 (q, J_{CF} = 33.4 Hz), 128.4, 128.3 (q, J_{CF} = 2.7 Hz), 126.3, 123.3 (q, J_{CF} = 272.9 Hz), 121.6 – 121.4 (m, 1C), 120.9, 113.7, 69.5, 44.6, 23.0; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₉H₁₆F₆N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 416.1198; bulunan: 416.1192; [α]_D²⁰ = -44.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 12.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

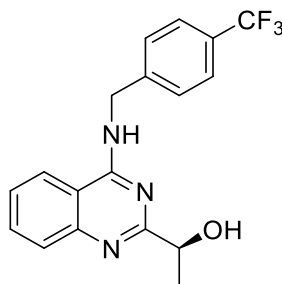
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(trifluorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ab) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ab**) (0.172 g, 0.38 mmol), K₂CO₃ (0.106 g, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-kloro-5-(trifluorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77ab**) (0.138 g, 0.33 mmol) %87 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 144-146°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 3H), 6.36 (bs, 1H), 5.04 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.81 (q, 6.8 Hz, 1H), 4.67 (bs, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.6, 159.7, 149.1, 137.5, 136.9, 133.2, 130.2, 129.5 (q, *J*_{CF} = 33.1 Hz), 128.2, 127.7 (q, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 126.1, 125.8 (q, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 123.7 (q, *J*_{CF} = 272.3 Hz), 120.9, 113.7, 69.5, 43.0, 23.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₆ClF₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 382.0934; bulunan: 382.0928; [α]_D²⁰ = -33.3 (c 0.48, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 14.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77ac**) sentezi

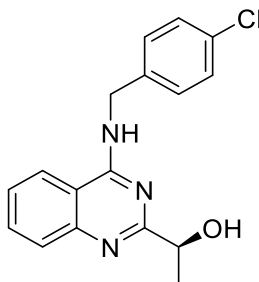


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ac**) (0.172 g, 0.38 mmol), K₂CO₃ (0.106 g, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-kloro-5-(trifluorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77ac**) (0.138 g, 0.33 mmol) %87 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 136-138°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 6.21 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 5.05 – 4.87 (m, 2H), 4.81 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.6, 159.8, 149.2, 142.6, 133.2, 129.9 (q, *J*_{CF} = 32.5 Hz), 128.2, 128.1, 126.1, 125.7 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 121.4 (q, *J*_{CF} = 271.9 Hz), 121.0, 113.7, 69.5, 44.8, 23.2; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₁₇F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 348.1324; bulunan: 348.1318; [α]_D²⁰ = -38.0 (c 0.5,

EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 26.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

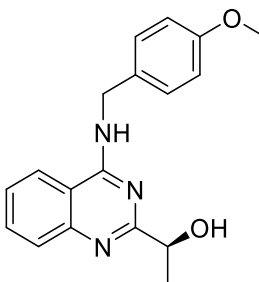
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ad) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ad**) (0.172 g, 0.38 mmol), K₂CO₃ (0.106 g, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77ad**) (0.138 g, 0.33 mmol) %87 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 151-153°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 6.60 (bs, 1H), 6.17 (bs, 1H), 4.88 – 4.74 (m, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.7, 159.7, 148.7, 136.8, 133.6, 133.2, 129.4, 129.0, 127.7, 126.1, 121.0, 113.6, 69.5, 44.7, 23.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₇H₁₇ClN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 314.1060; bulunan: 314.1053; [α]_D²⁰ = -38.0 (*c* 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 23.0 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

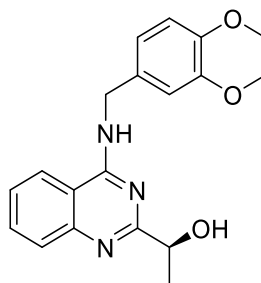
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77ae) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (**76ae**) (0.172 g, 0.38 mmol), K₂CO₃ (0.106 g, 0.76 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77ae**) (0.138 g, 0.33 mmol) %87 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 105-107°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.01 (bs, 1H), 4.93 – 4.67 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.8, 159.6, 159.3, 149.3, 132.9, 130.3, 129.6, 128.2, 125.7, 120.8, 114.3, 113.7, 69.5, 55.4, 45.0, 23.3; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₈H₂₀N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 310.1556; bulunan: 310.1554; [α]_D²⁰ = -43.6 (*c* 0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 30.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

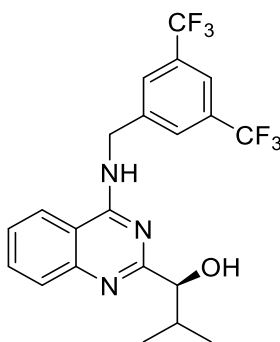
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77af) sentezi



Genel **Yöntem-3'e** göre gerçekleştirildi. **(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etil asetat (76af)** (0.123 g, 0.32 mmol), K₂CO₃ (0.088 g, 0.64 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı **(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77af)** (0.098 g, 0.29 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 108-110°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (bs, 1H), 4.91 – 4.65 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 167.6, 159.6, 149.2, 149.1, 148.5, 132.9, 130.8, 127.9, 125.7, 121.1, 120.5, 113.7, 111.5, 111.2, 69.4, 55.9, 55.8, 45.2, 23.3; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₉H₂₂N₃O₃ için [M+H]⁺ hesaplanan: 340.1661; bulunan: 340.1655; [α]_D²⁰ = -46.0 (*c* 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 55.1 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

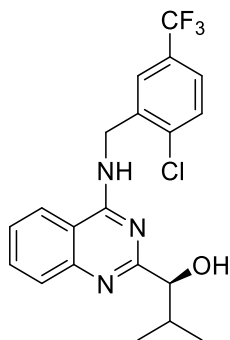
(S)-1-(4-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77ba) sentezi



Genel **Yöntem-3'e** göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76ba**) (0.263 g, 0.54 mmol), K₂CO₃ (0.150 g, 0.108 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**77ba**) (0.228 g, 0.51 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 103-105°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.43 (bs, 1H), 5.03 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.2, 159.6, 148.8, 141.5, 133.3, 132.0 (q, *J*_{CF} = 33.4 Hz), 128.2, 128.1 (q, *J*_{CF} = 2.3 Hz), 126.2, 123.3 (q, *J*_{CF} = 272.8 Hz), 121.6 – 121.4 (m, 1C), 121.0, 113.6, 77.2, 44.6, 33.6, 19.8, 15.2; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₁H₂₀F₆N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 444.1511; bulunan: 444.1502; [α]_D²⁰ = -22.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 10.2 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bb) sentezi

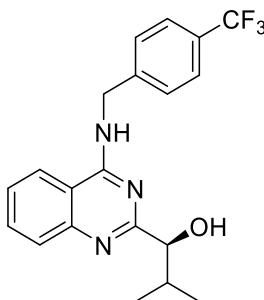


Genel **Yöntem-3'e** göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bb**) (0.133 g, 0.29 mmol),

K₂CO₃ (0.80 g, 0.58 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**77bb**) (0.108 g, 0.26 mmol) %90 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 93-95°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 5.04 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.18 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.3, 159.4, 149.0, 137.5, 136.9, 133.2, 130.3, 129.5 (q, *J* = 32.9 Hz), 128.3, 127.5 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 126.1, 125.8 (q, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 122.3 (q, *J*_{CF} = 272.2 Hz), 120.8, 113.7, 77.3, 43.1, 33.7, 19.9, 15.3; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₀H₂₀ClF₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 410.1247; bulunan: 410.1240; [α]_D²⁰ = -30.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 12.4 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bc) sentezi

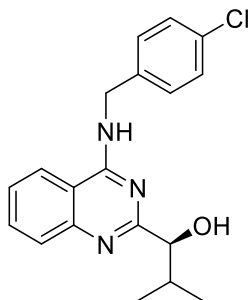


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bc**) (0.116 g, 0.28 mmol), K₂CO₃ (0.077 g, 0.56 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**77bc**) (0.101 g, 0.27 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 141-143°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (bs, 1H), 5.08 – 4.79 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.3, 159.5, 149.1, 142.7, 133.1, 129.8 (q, *J*_{CF} = 32.4 Hz), 128.2, 128.0, 126.0, 125.7 (q, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 124.2 (q, *J*_{CF} = 272.1 Hz), 121.0, 113.7, 77.3, 44.8, 33.7, 19.9, 15.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₀H₂₁F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 376.1637; bulunan: 376.1630; [α]_D²⁰ = -82.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi**

Alıkonma zamanı: 13.3 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

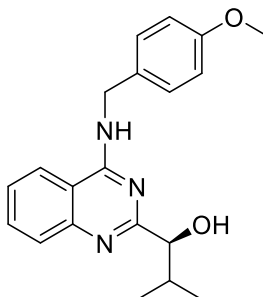
(S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bd) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bd**) (0.138 g, 0.36 mmol), K₂CO₃ (0.100 g, 0.72 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**77bd**) (0.117 g, 0.34 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 161-163°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 6.16 (bs, 1H), 4.86 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.13 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.3, 159.4, 149.1, 137.0, 133.4, 133.0, 129.2, 128.9, 128.2, 125.9, 121.0, 113.7, 77.3, 44.7, 33.7, 19.9, 15.5; **HRMS (ESI) m/z**: C₁₉H₂₁ClN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 342.1373; bulunan: 342.1358; [α]_D²⁰ = -40.0.0 (*c* 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 17.3 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

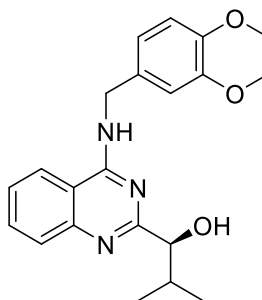
(S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77be) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76be**) (0.182 g, 0.48 mmol), K₂CO₃ (0.133 g, 0.96 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**77be**) (0.155 g, 0.46 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 132-134°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.95 (bs, 1H), 4.82 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.4, 159.3, 159.3, 149.2, 132.9, 130.3, 129.5, 128.2, 125.7, 120.8, 114.3, 113.7, 77.3, 55.4, 45.0, 33.8, 20.0, 15.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₀H₂₄N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 338.1869; bulunan: 338.1861; [α]_D²⁰ = -34.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 21.5 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

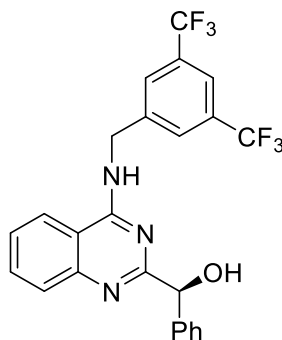
(S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (77bf) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropil asetat (**76bf**) (0.118 g, 0.29 mmol), K₂CO₃ (0.080 g, 0.58 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**77bf**) (0.103 g, 0.28 mmol) %97 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 107-109°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.82 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.5, 159.3, 149.4, 149.2, 148.8, 132.9, 130.9, 128.3, 125.8, 120.8, 120.6, 113.7, 111.6, 111.5, 77.3, 56.1, 56.0, 45.4, 33.8, 20.0, 15.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₁H₂₆N₃O₃ için [M+H]⁺ hesaplanan: 368.1974; bulunan: 368.1966; [α]_D²⁰ = -40.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 39.6 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

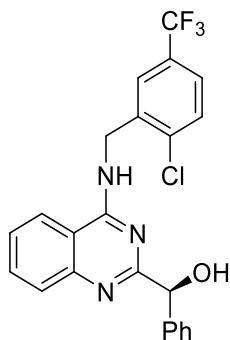
(S)-4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77ca)
sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76ca**) (0.121 g, 0.23 mmol), K₂CO₃ (0.032 g, 0.23 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**77ca**) (0.103 g, 0.22 mmol) %96 verimle elde edildi.

Hekzan/etilasetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 159-161°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 4H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 6.26 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.37 (bs, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.11 (bs, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.11 – 7.93 (m, 3H), 7.87 – 7.62 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 3H), 5.63 (bs, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 166.1, 159.6, 149.0, 143.4, 143.5, 133.1, 130.2 (q, *J*_{CF} = 32.7 Hz), 128.3 (q, *J*_{CF} = 2.7 Hz), 127.6, 127.3, 126.8, 126.4, 125.8, 123.4 (q, *J*_{CF} = 272.8 Hz), 122.7, 120.8 – 120.5 (m, 1C), 113.7, 75.7, 43.1; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₄H₁₈F₆N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 478.1354; bulunan: 478.1352; **[α]_D²⁰** = +30.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %96.4; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 18.1 dk, (R) enantiyomer = 17.5 dk, Chiralcel OD, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

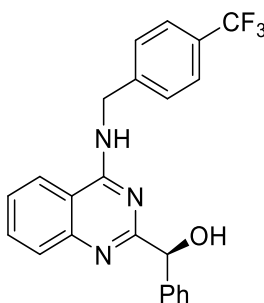
(S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77cb) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76cb**) (0.109 g, 0.23 mmol), K₂CO₃ (0.032 g, 0.23 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**77cb**) (0.089 g, 0.21 mmol) %91 verimle elde edildi.

Hekzan/etilasetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 144-146°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 6.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.87 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.5, 159.6, 149.0, 142.8, 137.4, 136.9, 133.2, 130.2, 129.5 (q, *J*_{CF} = 32.8 Hz), 128.3, 128.2, 127.5, 127.0 (q, *J*_{CF} = 3.3 Hz), 126.9, 126.2, 125.8 (q, *J*_{CF} = 2.9 Hz), 123.7 (q, *J*_{CF} = 272.4 Hz), 120.9, 113.8, 75.3, 43.0; **HRMS (ESI) m/z:** C₂₃H₁₈ClF₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 444.1090; bulunan: 444.1081; [α]_D²⁰ = +12.7 (c 0.55, EtOH); **ee** %82; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 19.3 dk, (R) enantiyomer = 17.4 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metanol (77cc) sentezi

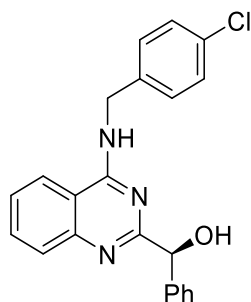


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metil asetat (**76cc**) (0.094 g, 0.21 mmol), K₂CO₃

(0.029 g, 0.21 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-fenil(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)metanol (**77cc**) (0.080 g, 0.20 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 150-152°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 6.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (bs, 1H), 4.96 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 159.7, 149.1, 142.9, 142.5, 133.2, 129.8 (q, J_{CF} = 32.4 Hz), 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 127.0, 126.2, 125.6 (q, J_{CF} = 3.3 Hz), 121.5 (q, J_{CF} = 272.3 Hz), 120.9, 113.9, 75.3, 44.7; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₁₉F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 410.1480; bulunan: 410.1478; [α]_D²⁰ = +43.6 (c 0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 22.8 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

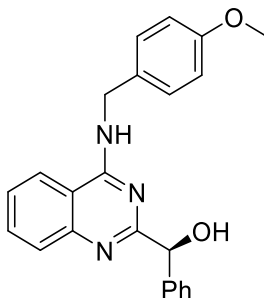
(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**77cd**) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76cd**) (0.135 g, 0.32 mmol), K₂CO₃ (0.044 g, 0.32 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**77cd**) (0.111 g, 0.30 mmol) %94 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 167-169°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 7H), 6.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.83 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 159.6, 149.1, 142.9, 136.9, 133.4, 133.1, 129.5, 128.9, 128.4, 128.2, 127.5, 127.0, 126.1, 120.7, 113.8, 75.3, 44.6; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₂H₁₉ClN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 376.1217; bulunan: 376.1212; [α]_D²⁰ = +40.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 11.1 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

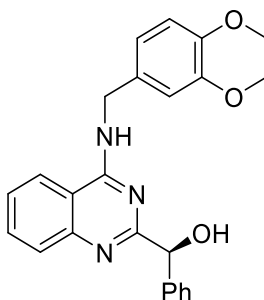
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77ce) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76ce**) (0.125 g, 0.30 mmol), K₂CO₃ (0.041 g, 0.30 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**77ce**) (0.101 g, 0.27 mmol) %90 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 139-141°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.00 (bs, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.78 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.6, 159.5, 159.2, 148.7, 142.9, 133.0, 130.3, 129.6, 128.2, 127.8, 127.5, 127.0, 126.0, 120.9, 114.2, 113.8, 75.2, 55.4, 44.9; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₅H₂₄N₃O₃ için [M+H]⁺ hesaplanan: 414.1818; bulunan: 414.1708; [α]_D²⁰ = +61.2 (*c* 0.49, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 13.7 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (77cf) sentezi

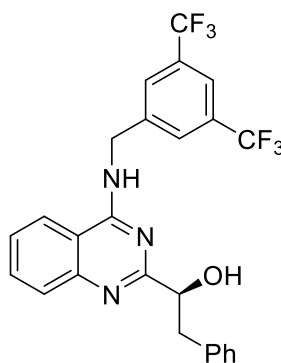


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metil asetat (**76cf**) (0.129 g, 0.29 mmol), K₂CO₃ (0.040 g, 0.29 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)(fenil)metanol (**77cf**) (0.108 g, 0.27 mmol) %93 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 171-173°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0

Hz, 2H), 7.39 – 7.15 (m, 4H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.74 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165.5, 159.6, 149.2, 149.0, 148.6, 143.0, 132.9, 130.8, 128.1, 127.4, 126.9, 125.9, 120.9, 120.6, 113.9, 111.4, 111.3, 75.2, 56.0, 55.9, 45.3. (Bir C örtüşmüş); **HRMS (ESI) m/z:** $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ için $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 402.1818; bulunan: 402.1815; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.1$ (c 0.49, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 22.8 dk, Chiralcel OD-H, n -hekzan/ i PrOH (80:20), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

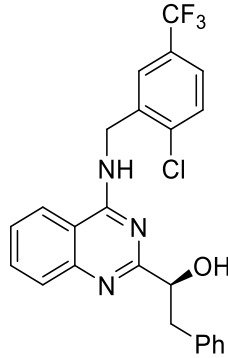
(S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77da) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77da) (0.459 g, 0.86 mmol), K_2CO_3 (0.119 g, 0.86 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77da) (0.401 g, 0.82 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 135-137°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.84 – 7.69 (m, 6H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 3H), 3.30 (dd, $J = 13.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 13.8, 7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 165.8, 159.7, 148.9, 141.5, 138.5, 133.3, 131.9 (q, $J_{\text{CF}} = 33.3$ Hz), 129.6, 128.2, 128.1, 126.3, 126.2, 123.3 (q, $J_{\text{CF}} = 272.8$ Hz), 121.5 – 121.3 (m, 1C), 121.2, 113.7, 74.0, 44.4, 43.3. (Bir C örtüşmüş); **HRMS (ESI) m/z:** $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ için $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 492.1511; bulunan: 492.1503; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.1$ (c 0.49, EtOH); **ee** %89.6; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 15.5 dk, (R) enantiyomer = 14.0 dk, Chiralcel OD-H, n -hekzan/ i PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

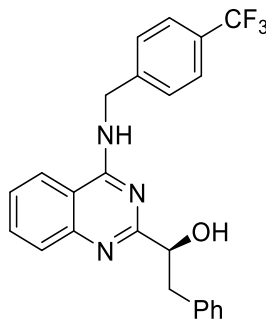
(S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77db) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77db) (0.239 g, 0.48 mmol), K₂CO₃ (0.066 g, 0.48 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-1-(4-((2-kloro-5-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77db) (0.202 g, 0.44 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 144-146°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 – 7.67 (m, 4H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 7.31 – 7.08 (m, 5H), 6.76 (bs, 1H), 4.99 – 4.78 (m, 3H), 4.68 (bs, 1H), 3.33 (dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 13.8, 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.9, 159.5, 148.9, 138.6, 137.5, 136.9, 133.2, 130.2, 129.7, 129.4 (q, *J*_{CF} = 32.7 Hz), 128.1, 128.1, 127.2 (q, *J*_{CF} = 3.3 Hz), 126.2, 126.2, 125.7 (q, *J*_{CF} = 3.3 Hz), 123.7 (q, *J*_{CF} = 272.0 Hz), 121.0, 113.7, 74.0, 43.4, 42.9; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₄H₂₀ClF₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 458.1247; bulunan: 458.1238; [α]_D²⁰ = -3.8 (c 0.52, EtOH); **ee** %44; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 20.2 dk, (R) enantiyomer = 16.9 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-2-fenill-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77dc) sentezi

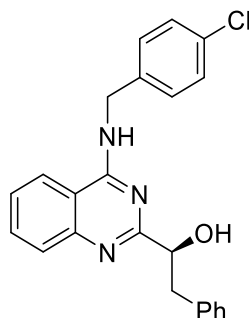


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-2-fenill-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (77dc) (0.177 g, 0.38 mmol), K₂CO₃

(0.053 g, 0.38 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-2-fenill-1-(4-((4-(triflorometil)benzil)amino)kinazolin-2-il)etan-1-ol (**77dc**) (0.150 g, 0.35 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 129-131°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.11 (m, 5H), 6.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.57 (bs, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 13.8, 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.0, 159.5, 148.9, 142.6, 138.45, 133.2, 129.8 (q, *J*_{CF} = 32.6 Hz), 129.7, 128.1, 128.0, 127.9, 126.2, 126.1, 125.7 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 122.8 (q, *J*_{CF} = 272.2 Hz), 121.1, 113.6, 73.9, 44.7, 43.3; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₄H₂₁F₃N₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 424.1637; bulunan: 424.1633; [α]_D²⁰ = -5.0 (c 0.6, EtOH); **ee** %75.8; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 22.6 dk, (R) enantiyomer = 20.3 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**77dd**) sentezi

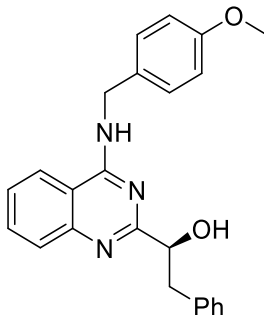


Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**76dd**) (0.238 g, 0.55 mmol), K₂CO₃ (0.076 g, 0.55 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-klorobenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**77dd**) (0.202 g, 0.52 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 146-148°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.67 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 9H), 6.64 (bs, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.86 (dd, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.26 (dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.8, 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 165.9, 159.4, 149.0, 138.6, 136.9, 133.5, 133.1, 129.7, 129.3, 128.9, 128.1, 128.0, 126.2, 126.0, 121.0, 113.6, 73.9, 44.5, 43.3; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₃H₂₁ClN₃O için [M+H]⁺ hesaplanan: 390.1373; bulunan: 390.1371; [α]_D²⁰ = -12.7 (c

0.55, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 36.6 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (90:10), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

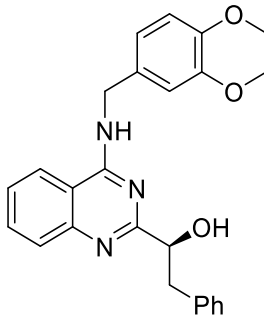
(S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77de) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (0.293 g, 0.69 mmol), K₂CO₃ (0.095 g, 0.69 mmol) kullanıldı. Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((4-metoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**77de**) (0.250 g, 0.65 mmol) %95 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 124-126°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 13.8, 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.1, 159.3, 159.2, 149.1, 138.7, 132.9, 130.2, 129.8, 129.5, 128.1, 128.1, 126.1, 125.8, 120.9, 114.2, 113.7, 73.9, 55.4, 44.9, 43.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₄H₂₄N₃O₂ için [M+H]⁺ hesaplanan: 386.1869; bulunan: 386.1863; [α]_D²⁰ = -18.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %100; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: 41.2 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (85:15), akış hızı: 1.0 mL/dk, 254 nm.

(S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (77df) sentezi



Genel Yöntem-3'e göre gerçekleştirildi. (S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (0.170 g, 0.37 mmol), K₂CO₃ (0.051 g, 0.37 mmol) kullanıldı.

Saflaştırılarak beyaz katı (S)-(4-((3,4-dimetoksibenzil)amino)kinazolin-2-il)-2-feniletan-1-ol (**77df**) (0.142 g, 0.34 mmol) %92 verimle elde edildi.

Hekzan/etil asetat üzerinden kristallendirilerek beyaz katı olarak elde edildi; **en** 117-119°C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 5H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.03 (dd, J = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.84 – 4.65 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 166.1, 159.4, 149.2, 148.9, 148.7, 138.7, 133.0, 130.7, 129.7, 128.1, 127.8, 126.1, 125.9, 121.1, 120.6, 113.7, 111.5, 111.3, 73.9, 56.0, 55.9, 45.3, 43.4; **HRMS (ESI) m/z**: C₂₅H₂₆N₃O₃ için [M+H]⁺ hesaplanan: 416.1974; bulunan: 416.1973; [α]_D²⁰ = +6.0 (c 0.5, EtOH); **ee** %96.2; **Kiral HPLC Analizi** Alıkonma zamanı: (S) enantiyomer = 18.0 dk, (R) enantiyomer = 19.8 dk, Chiralcel OD-H, *n*-hekzan/*i*PrOH (80:20), akış hızı: 1.2 mL/dk, 254 nm.

Hücre Kültürü Çalışmaları

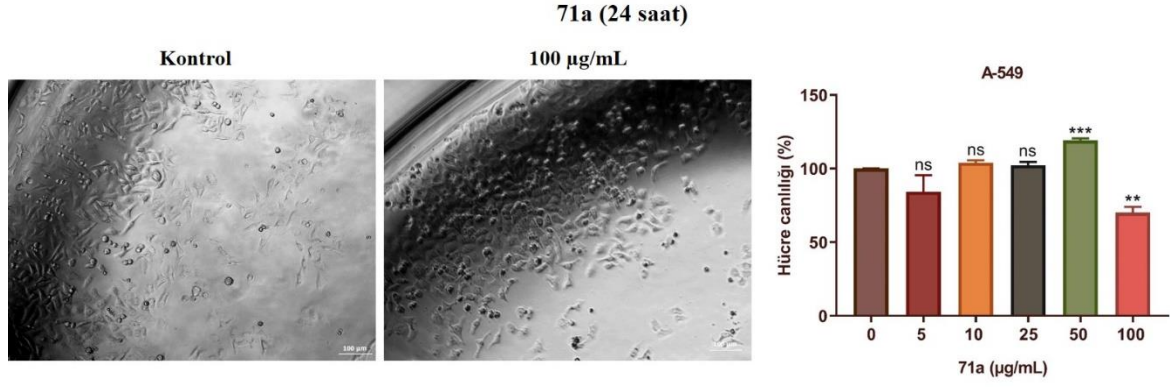
Bu tez çalışmasında bulunan enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) hücre hatları üzerine antikanser aktivite çalışmaları Atatürk Üniversitesi, Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM) hücre kültürü laboratuvarlarında yapılmıştır.

Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 71a-e'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

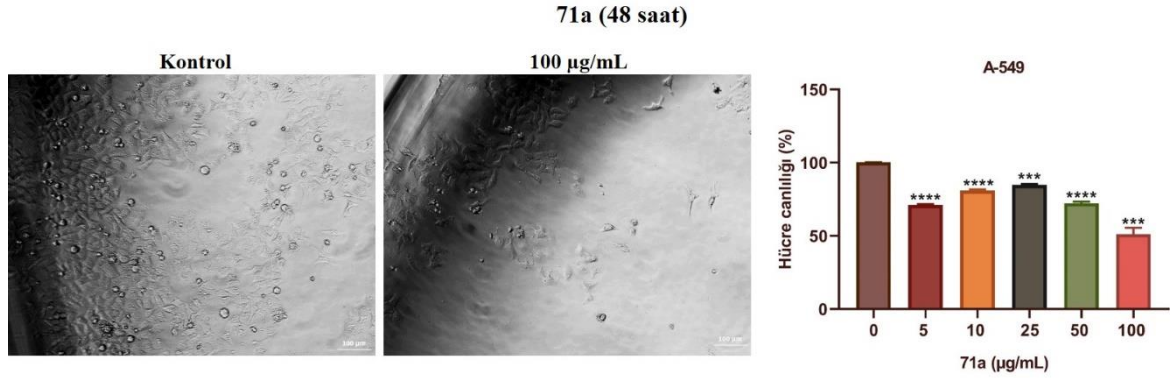
Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **71a-e**'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerine uygulanarak 24 ve 48 saate ait XTT sonuçları, IC₅₀ değerleri ve bu zaman dilimlerine ait mikroskop görüntüleri elde edilmiştir.

(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevi 71a'nın İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkisi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın, A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar sitotoksik etki göstermediği ve bu konsantrasyonda hücre canlılığını yaklaşık %30 azalttığı (p<0,01) belirlenmiştir. 48 saat muamele sonucunda ise 5 µg/mL (p<0,0001) ile 100 µg/mL (p<0,0005) arasında sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 ve 48 saate ait IC₅₀ değerlerinin >100 µg/mL olduğu (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 45 ve Şekil 46'da verilmiştir.

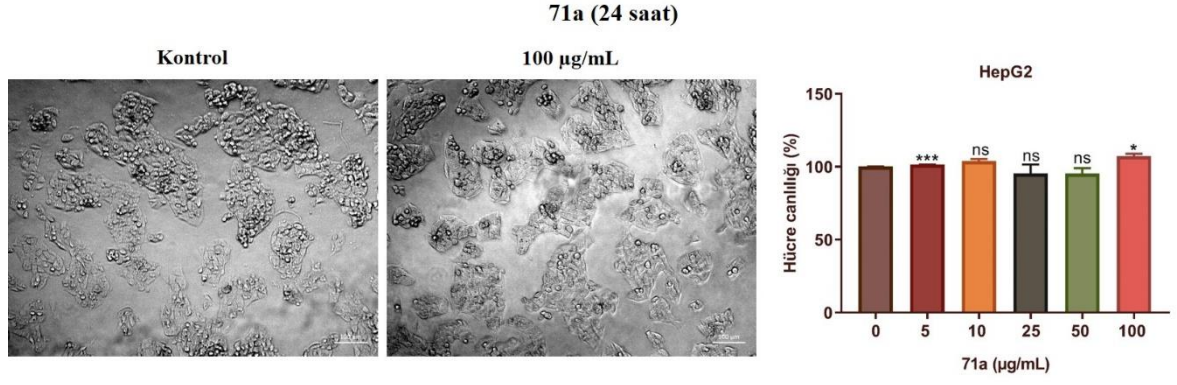


Şekil 45. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

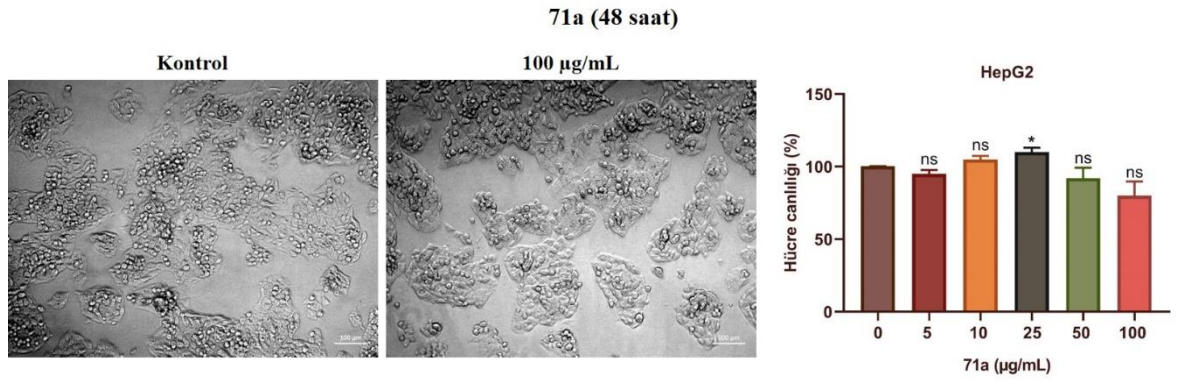


Şekil 46. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın HepG2 kanser hücre hattı üzerindeki etkisi incelendiğinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar doz bağımlı sitotoksik etki sergilemediği, 48 saat uygulama sonucunda yüksek (>100 µg/mL) konsantrasyonda sitotoksik etkisinin olduğu belirlenmiştir. HepG2 kanser hücre hattı üzerinde enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a** için 24 ve 48 saate ait IC₅₀ değerlerinin >100 µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 47 ve Şekil 48'de verilmiştir.



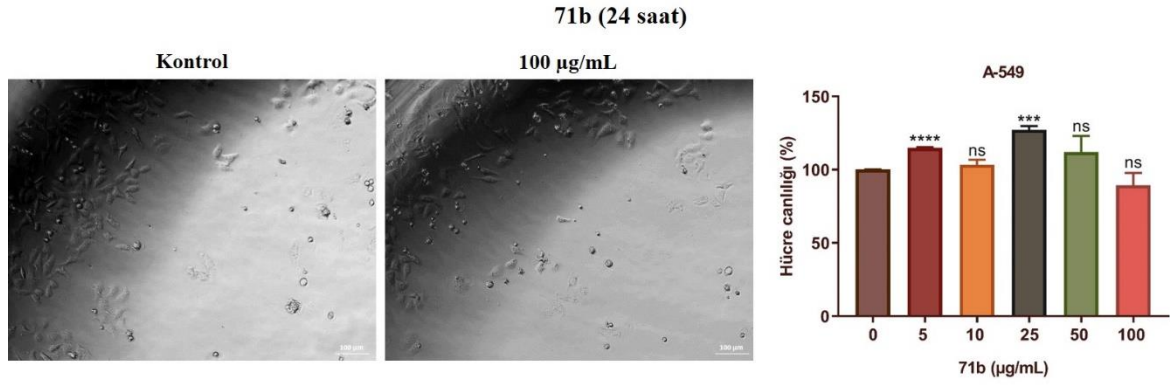
Şekil 47. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)



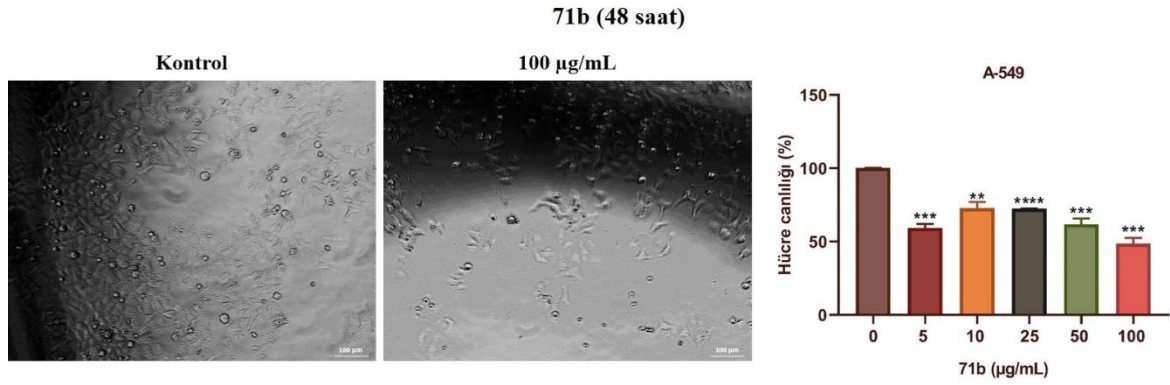
Şekil 48. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71a**'nın HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71b'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar sitotoksik etki göstermediği, 48 saat muamele sonucunda ise 100 µg/mL ($p < 0,0005$) konsantrasyona kadar sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. **71b** bileşiğinin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki IC_{50} değerinin >100 µg/mL, 48 saatteki IC_{50} değerinin $97,31 \pm 1,05$ µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 49 ve Şekil 50'de verilmiştir.

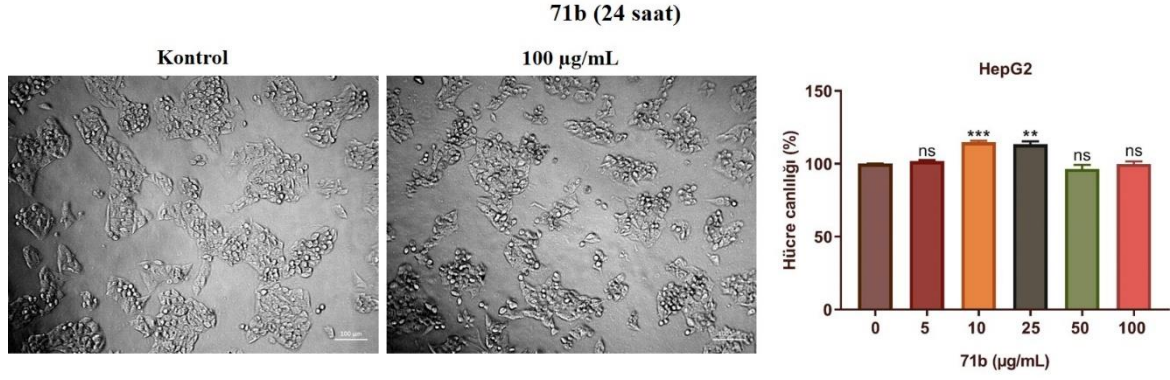


Şekil 49. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

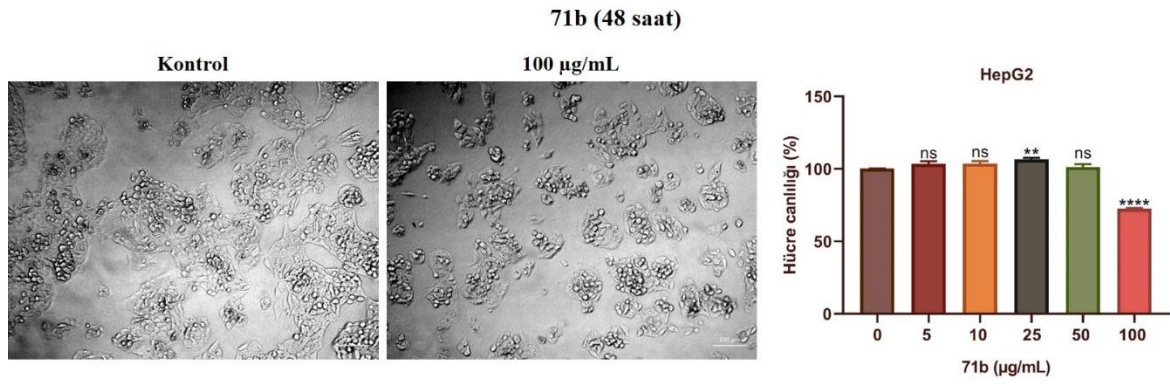


Şekil 50. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar doz bağımlı sitotoksik etki sergilemediği, 48 saat uygulama sonucunda 50 µg/mL'den sonra sitotoksik etkinin olduğu ve 100 µg/mL konsantrasyonda HepG2 hücre canlılığını yaklaşık %27 azalttığı ($p < 0,0001$) belirlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin 24 ve 48 saate ait IC_{50} değerlerinin > 100 µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 51 ve Şekil 52'de verilmiştir.



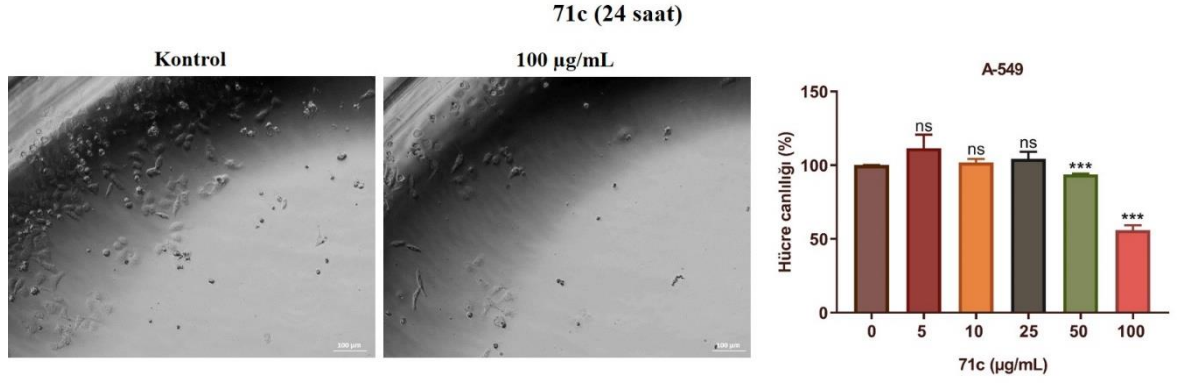
Şekil 51. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)



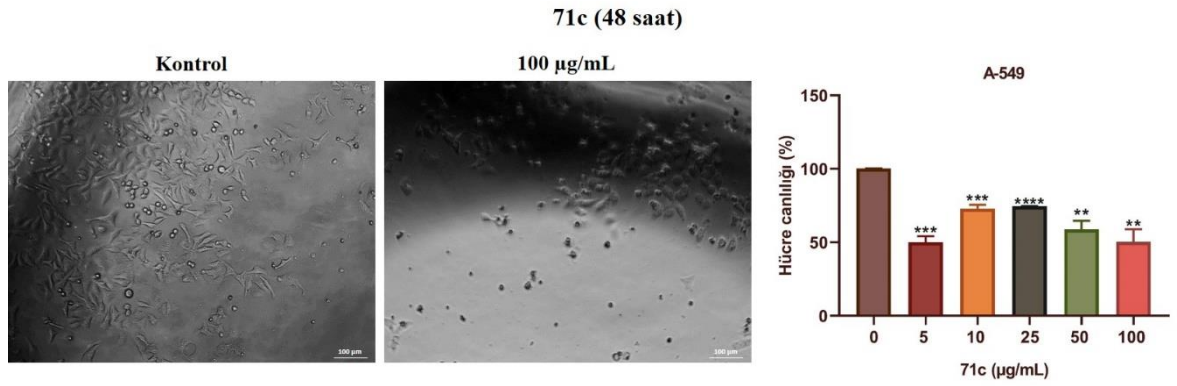
Şekil 52. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71b**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71c'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 50 µg/mL ile 100 µg/mL ($p < 0,0005$) arasında sitotoksik etkiye sahip olduğu, 48 saat muamele sonucunda ise 100 µg/mL ($p < 0,01$) konsantrasyona kadar sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 ve 48 saatteki IC_{50} değerlerinin >100 µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 53 ve Şekil 54'de verilmiştir.

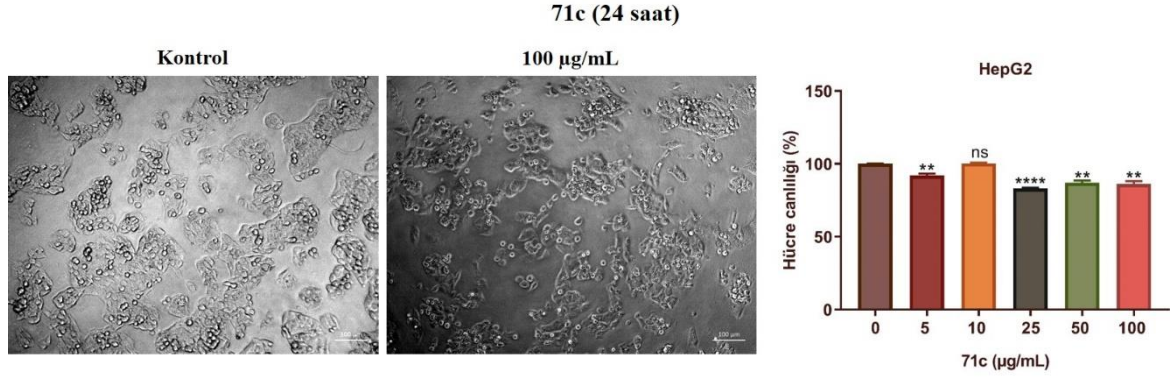


Şekil 53. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

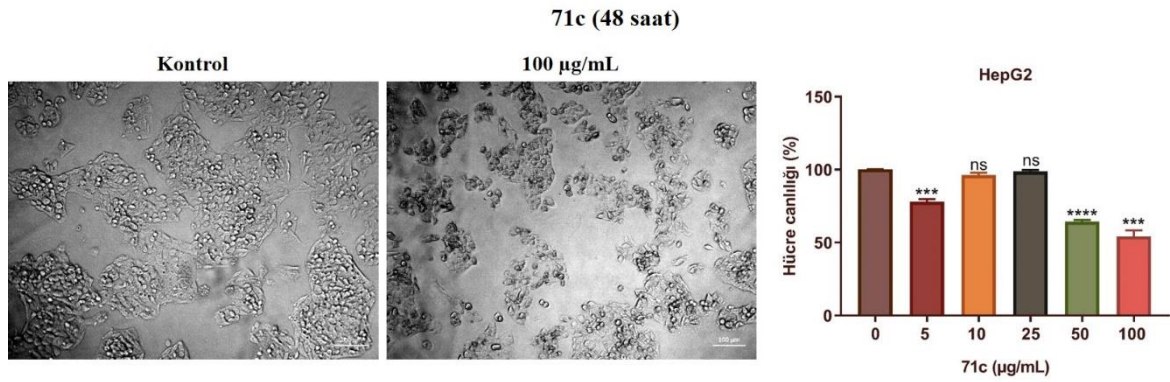


Şekil 54. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 25 µg/mL ($p < 0,0001$) ile 100 µg/mL ($p < 0,01$) arasında sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 48 saat uygulama sonucunda ise 50 µg/mL ($p < 0,0001$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0005$) arasında sitotoksik etki gösterdiği ve 100 µg/mL konsantrasyonda HepG2 hücre canlılığını yaklaşık %45 azalttığı belirlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin 24 ve 48 saate ait IC_{50} değerlerinin >100 µg/mL olduğu (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 54 ve Şekil 55'de verilmiştir.



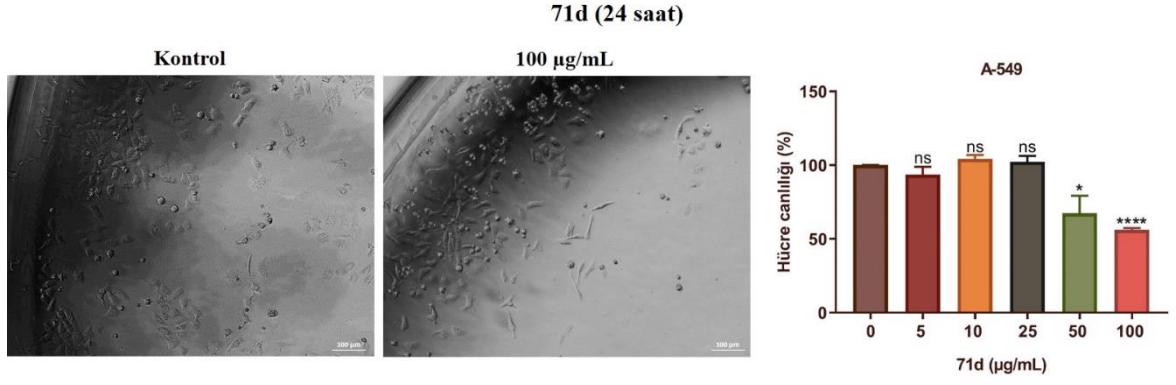
Şekil 54. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)



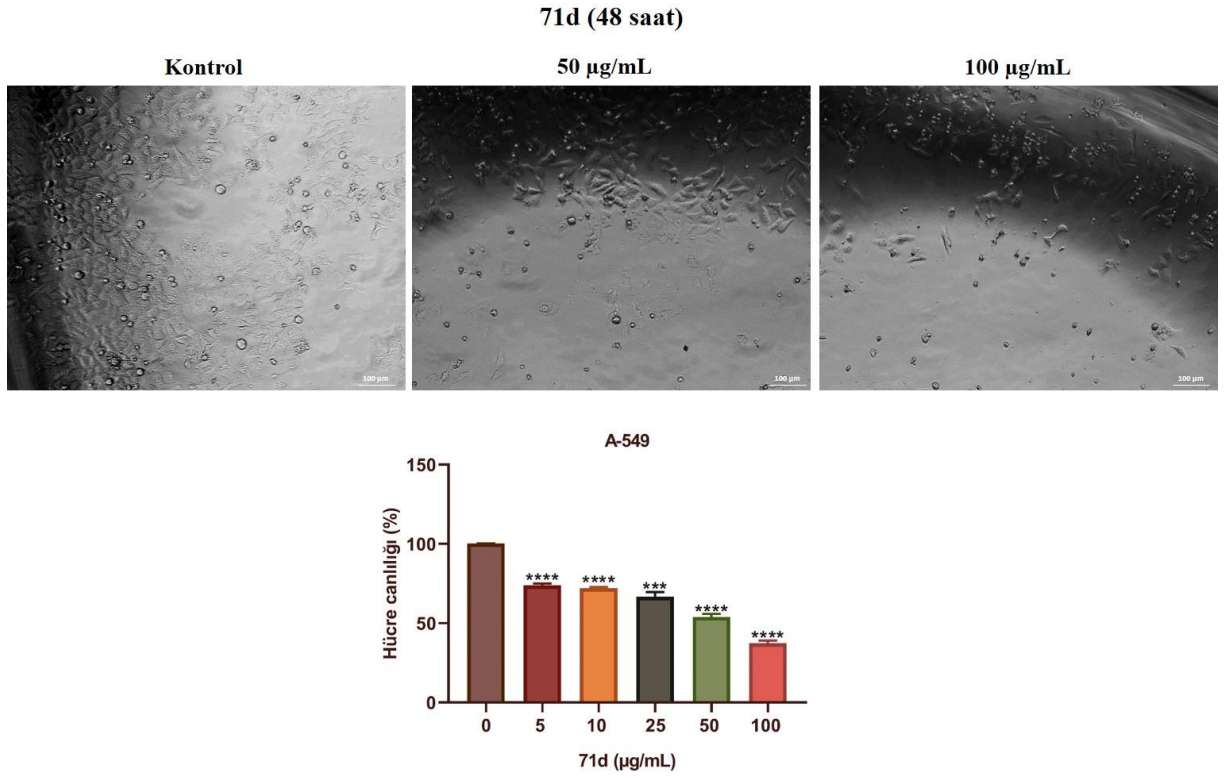
Şekil 55. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71c**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71d'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 50 µg/mL ($p < 0,05$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0001$) arasında sitotoksik etkiye sahip olduğu ve bu en yüksek konsantrasyonda hücre canlılığını yaklaşık %45 azalttığı belirlenmiştir. 48 saat muamele sonucunda ise 100 µg/mL ($p < 0,0001$) konsantrasyona kadar doz bağımlı olarak sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatki IC_{50} değerinin >100 µg/mL, 48 saatteki IC_{50} değerinin $65,16 \pm 2,39$ µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 9). 24 saat için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 56'da ve 48 saat için kontrol ile IC_{50} değerinin alt ve üst dozuna ait hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 57'de verilmiştir.

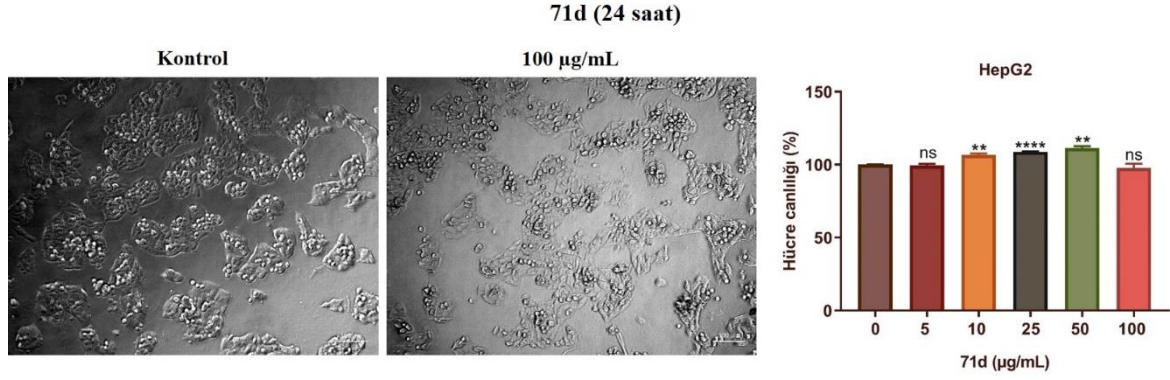


Şekil 56. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

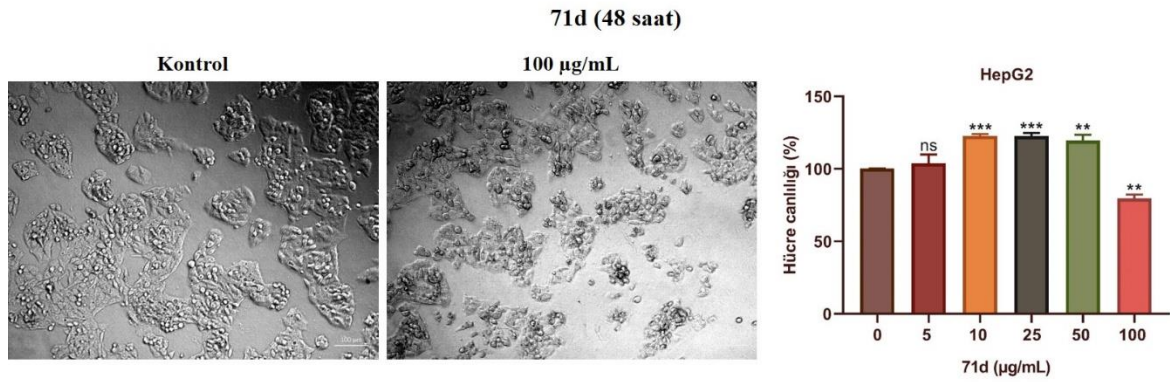


Şekil 57. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar sitotoksik etki göstermediği, 48 saat uygulama sonucunda 100 µg/mL konsantrasyonda HepG2 hücre canlılığını yaklaşık %20 azaltarak ($p < 0,01$) sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin 24 ve 48 saate ait IC_{50} değerlerinin >100 µg/mL olduğu (Tablo 9) ve her iki zaman dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 58 ve Şekil 59'da verilmiştir.



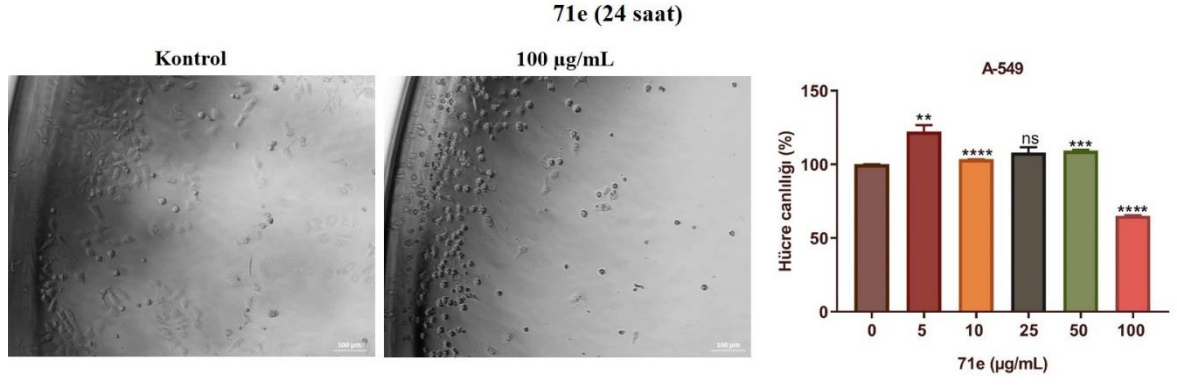
Şekil 58. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)



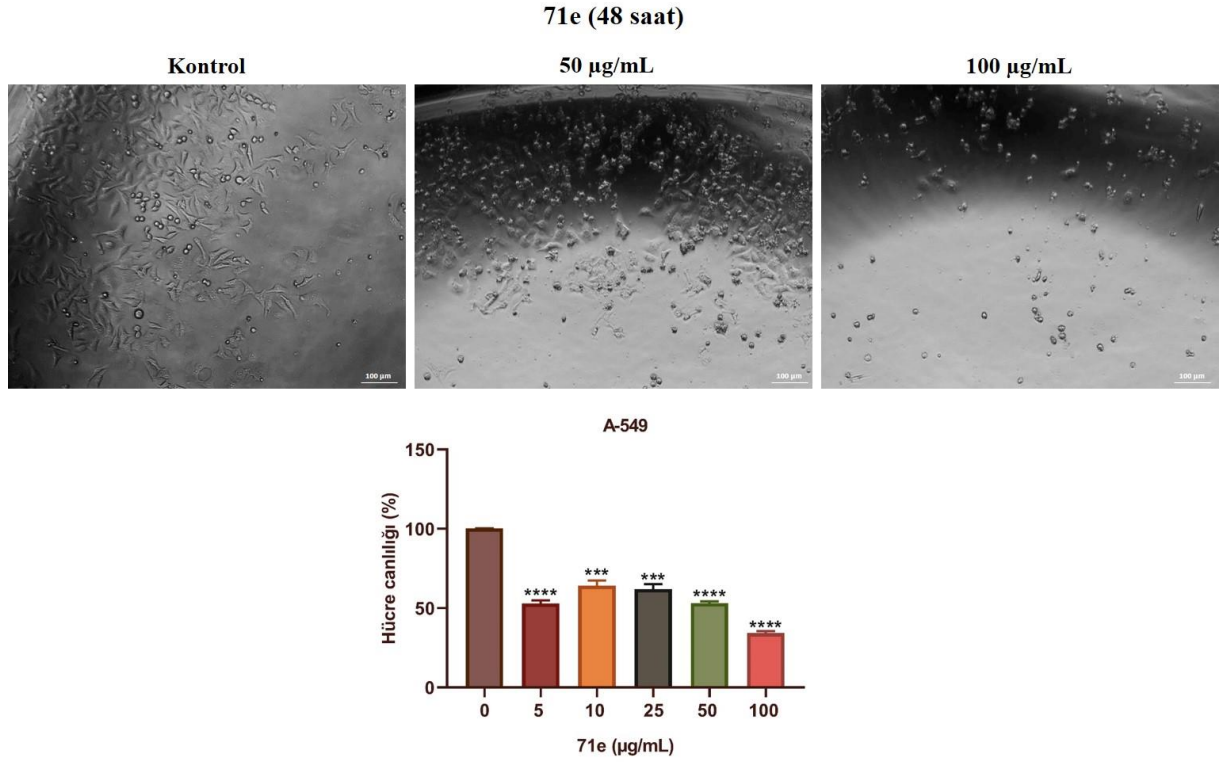
Şekil 59. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71d**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-Aminokinazolin alkol türevi 71e'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL ($p < 0,0001$) konsantrasyonda yaklaşık %35 sitotoksik etkiye sahip olduğu, 48 saat muamele sonucunda ise 100 µg/mL ($p < 0,0001$) konsantrasyona kadar sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki IC_{50} değerinin >100 µg/mL, 48 saatteki IC_{50} değerinin $63,51 \pm 1,38$ µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 9). 24 saat için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 60'da ve 48 saat için kontrol ile IC_{50} değerinin alt ve üst dozuna ait hücrelerin mikroskop görüntüleri Şekil 61'de verilmiştir.



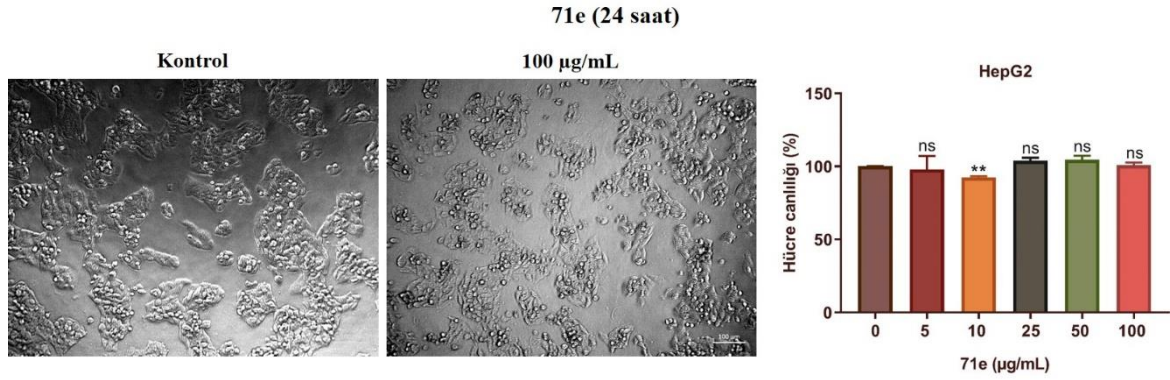
Şekil 60. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 24 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)



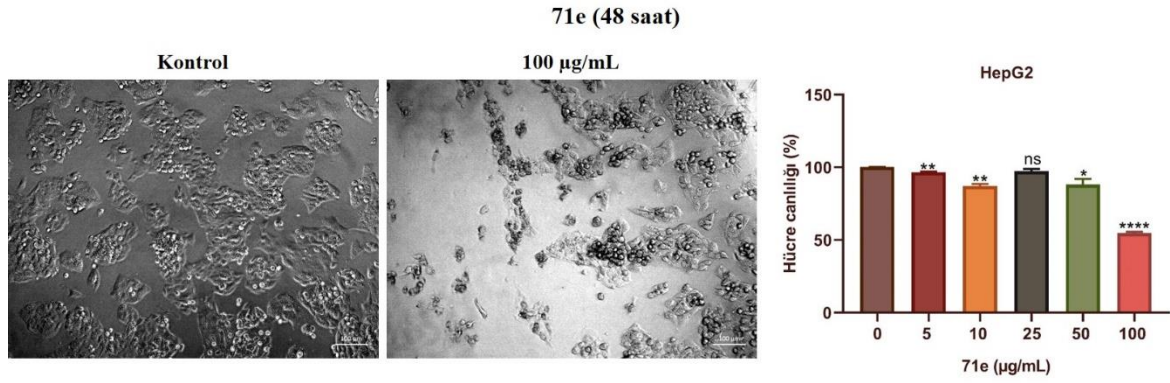
Şekil 61. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda 100 µg/mL konsantrasyona kadar sitotoksik etki sergilemezken, 48 saat uygulama sonucunda 50 µg/mL ($p < 0,05$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0001$) arasında sitotoksik etki gösterdiği ve 100 µg/mL konsantrasyonda HepG2 hücre canlılığını yaklaşık %45 azalttığı belirlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**'nin 24 ve 48 saate ait IC_{50} değerlerinin >100 µg/mL olduğu (Tablo 9) ve her iki zaman

dilimi için kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 62 ve Şekil 63’de verilmiştir.



Şekil 62. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**’nin HepG2 hücre hattında 24 saatte canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)



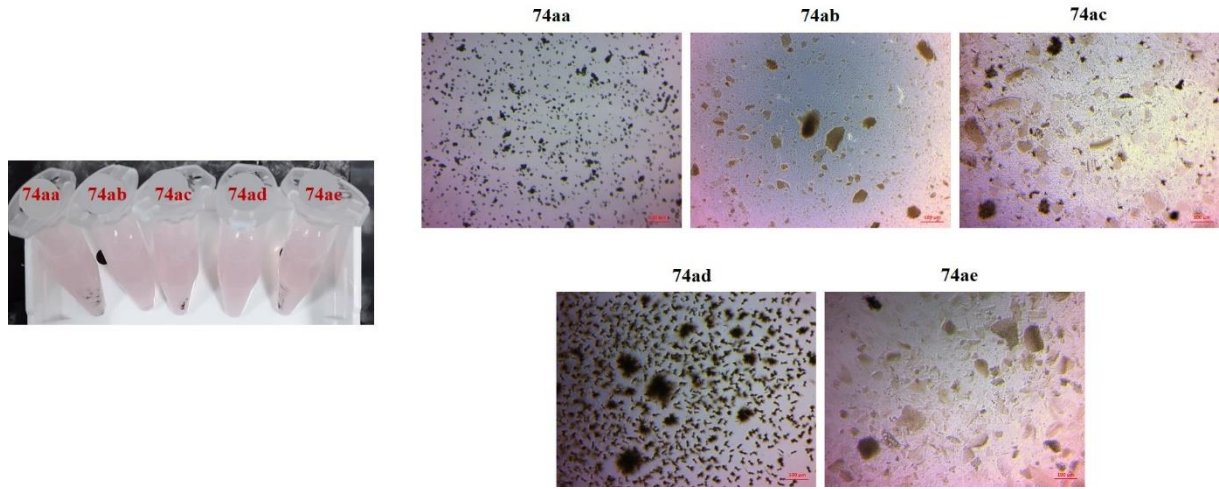
Şekil 63. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **71e**’nin HepG2 hücre hattında 48 saatte canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Tablo 9. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**71a,71b,71c,71d,71e**) A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerindeki IC₅₀ (µg/mL) değerleri

Bileşik Adı	24 saat IC ₅₀		48 saat IC ₅₀	
	A-549	HepG2	A-549	HepG2
71a	>100	>100	>100	>100
71b	>100	>100	97,31±1,05	>100
71c	>100	>100	>100	>100
71d	>100	>100	65,16±2,39	>100
71e	>100	>100	63,51±1,38	>100

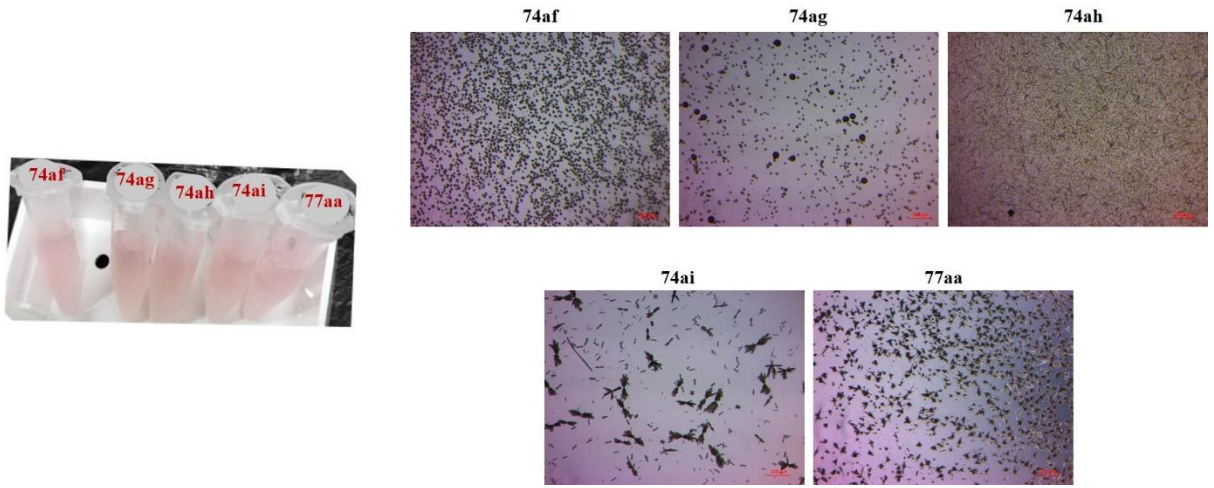
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74aa-ai ve 77aa-af'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74aa-ae'nin** tartımı yapıp DMSO içerisinde çözündürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde çözünmediği, Şekil 64'de sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri ile gösterilmiştir. Bu nedenle bu bileşiklerin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenememiştir.



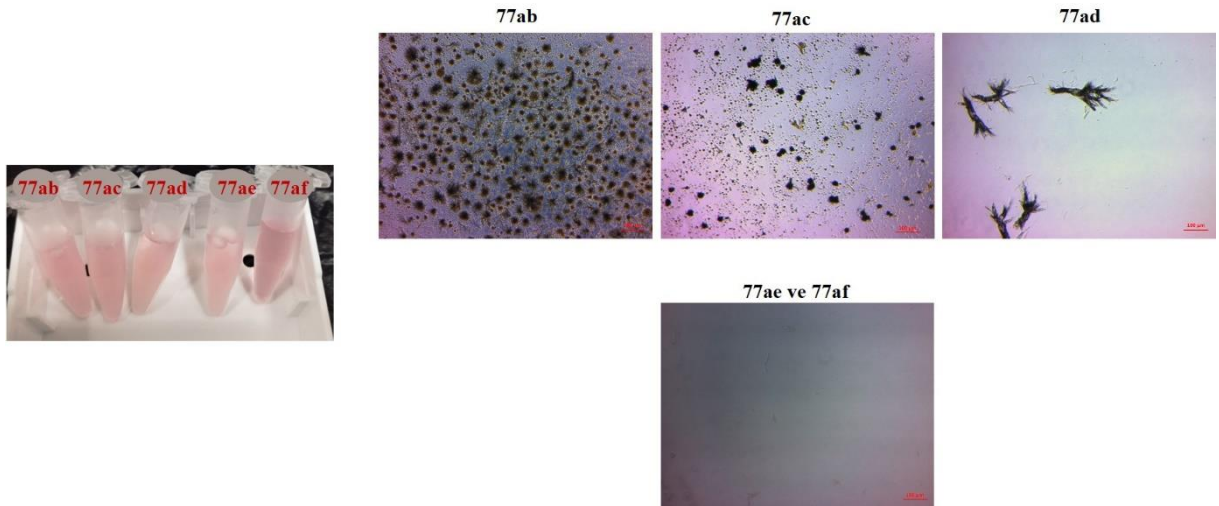
Şekil 64. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ae**) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74af-ai** ve **77aa'nın** tartımı yapıp DMSO içerisinde çözündürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde çözünmediği, Şekil 65'de sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri ile gösterilmiştir. Bu nedenle bu bileşiklerin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenememiştir.



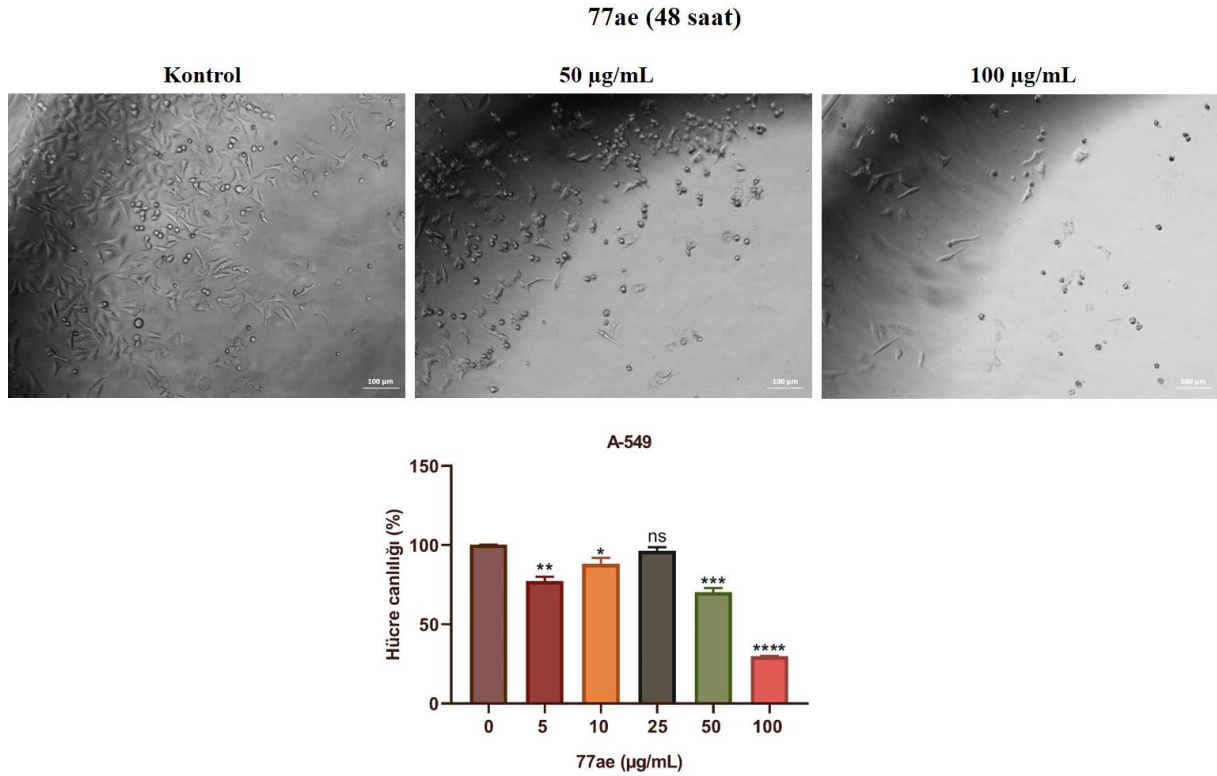
Şekil 65. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74af-ai** ve **77aa**) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **77ab-af**'nin tartımı yapıp DMSO içerisinde çözdürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde, Şekil 66'da sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri gösterilmiştir. Şekil 66'da gösterildiği gibi enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ab**, **77ac** ve **77ad**'nin medyum ortamında çözünmediği diğer taraftan enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae** ve **77af**'nin ise çözüldüğü gözlenmiştir. Bu nedenle sadece enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinden **77ae** ve **77af**'nin A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki sitotoksik etkileri XTT testi ile incelenmiştir.



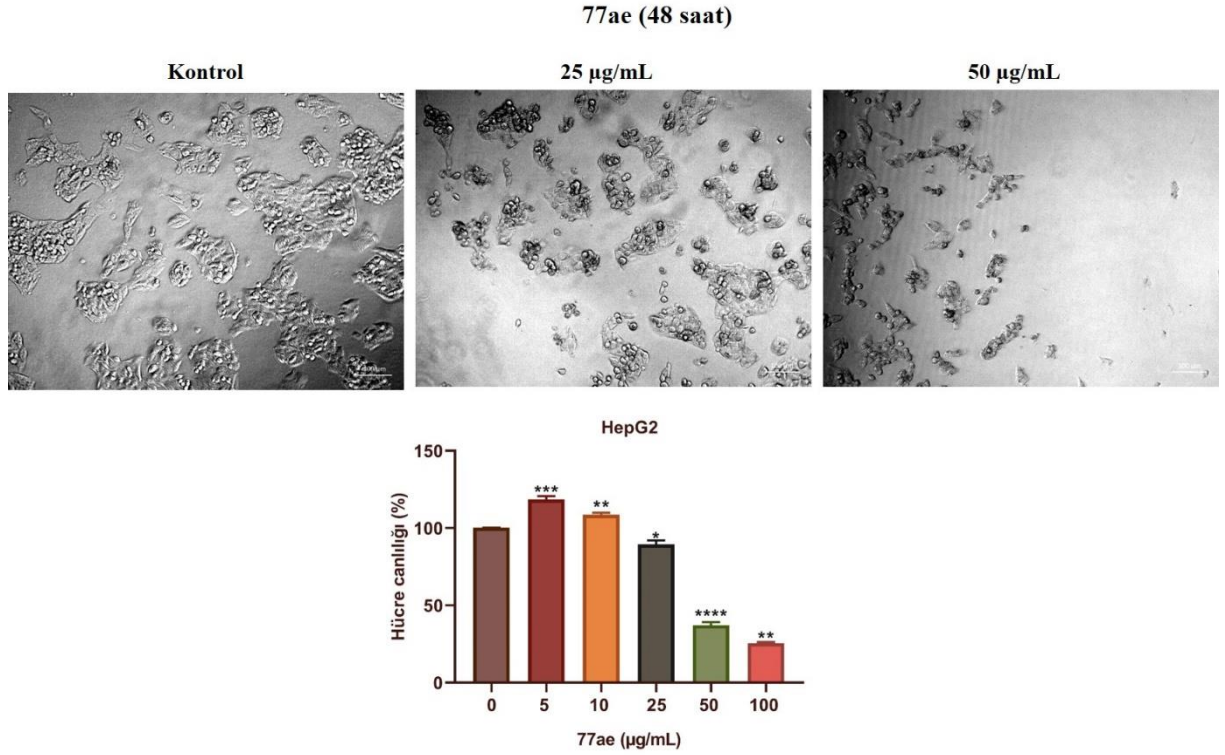
Şekil 66. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77ab**, **77ac**, **77ad**) ve medyum içerisinde çözünen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77ae**, **77af**) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 50 µg/mL ($p<0,0005$) ile 100 µg/mL ($p<0,0001$) arasında sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC₅₀ değeri 75,98±1,07 µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 10). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae** bileşiği için hesaplanan IC₅₀ değerinin alt ve üst dozlarına ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 67'de verilmiştir.



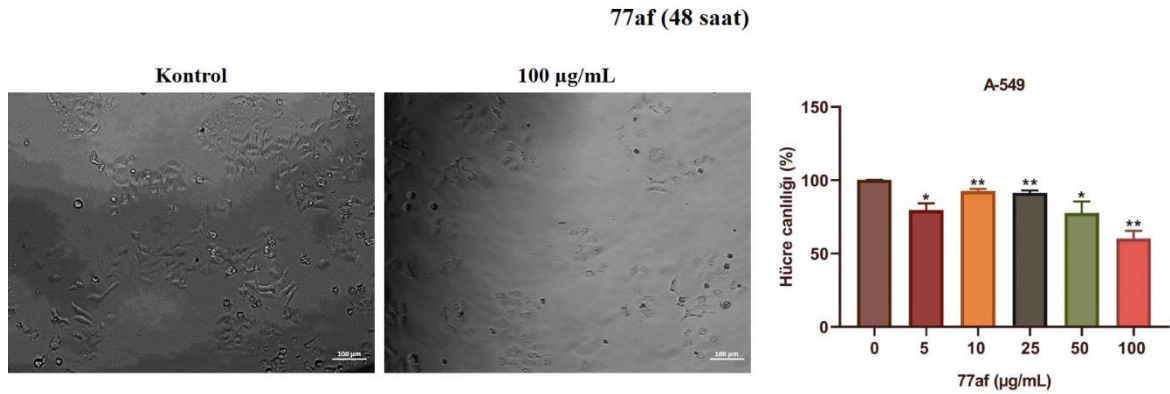
Şekil 67. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae**'nin HepG2 A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 25 µg/mL ($p<0,05$) ile 100 µg/mL ($p<0,01$) arasında doz bağımlı sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 50 µg/mL konsantrasyonda hücrelerin %50'sinden fazlasında öldürücü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,0001$). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC₅₀ değeri 44,17±0,71 µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 10). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae** için hesaplanan IC₅₀ değerinin alt ve üst dozlarına ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 68'de verilmiştir.



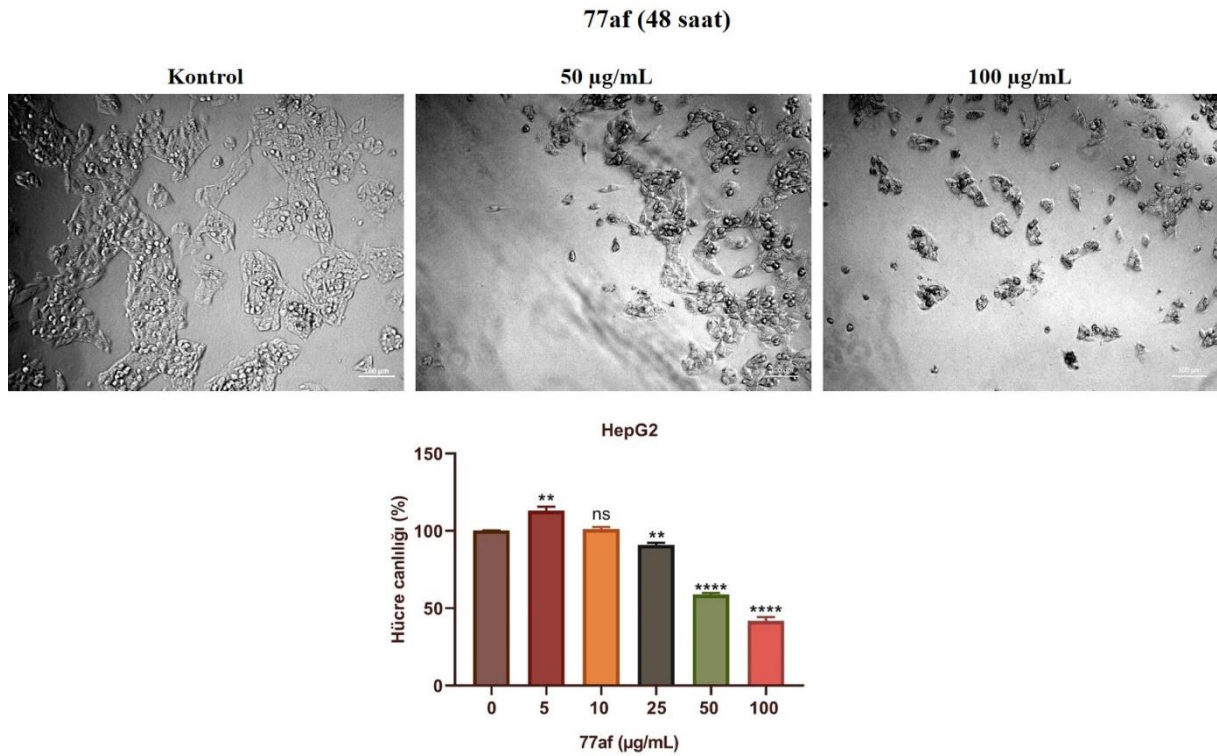
Şekil 68. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77ae**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 10 µg/mL ile 100 µg/mL ($p < 0,01$) arasında sitotoksik etkisinin olduğu bu en yüksek konsantrasyonda hücre canlılığını yaklaşık %40 azalttığı belirlenmiştir. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC_{50} değerinin >100 µg/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 10) ve kontrol ile 100 µg/mL dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 69'da verilmiştir.



Şekil 69. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 25 µg/mL ($p<0,01$) ile 100 µg/mL ($p<0,0001$) arasında doz bağımlı sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 50 µg/mL konsantrasyonda hücreler üzerinde yaklaşık %40 öldürücü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,0001$). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC_{50} değeri $78,91\pm2,65$ µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 10). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af** için hesaplanan IC_{50} değerinin alt ve üst dozlarına ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 70'de verilmiştir.



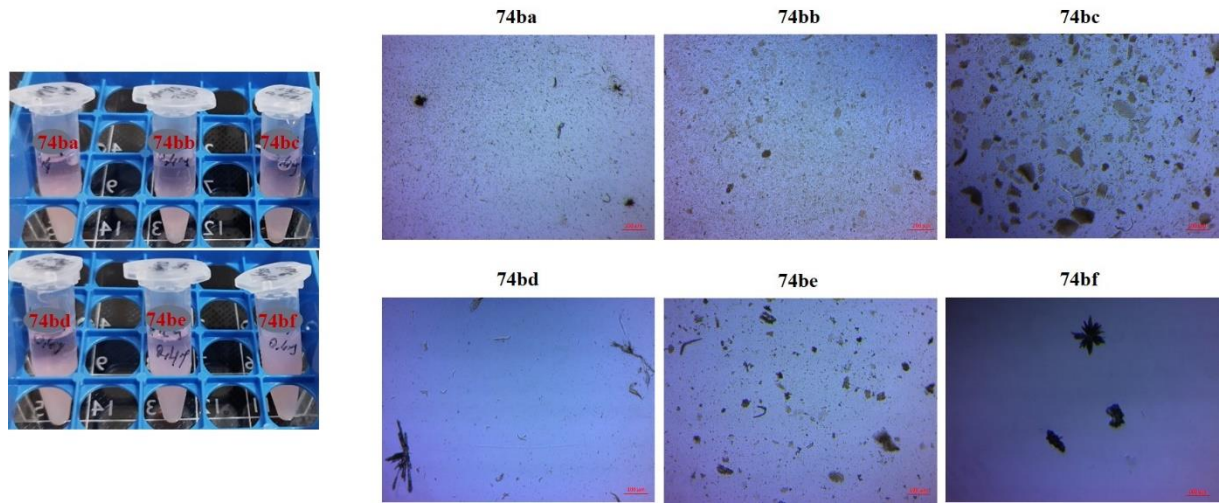
Şekil 70. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77af**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Tablo 10. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77ae**, **77af**) A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki IC_{50} (µg/mL) değerleri

Bileşik Adı	A-549	HepG2
77ae	75,98±1,07	44,17±0,71
77af	>100	78,91±2,65

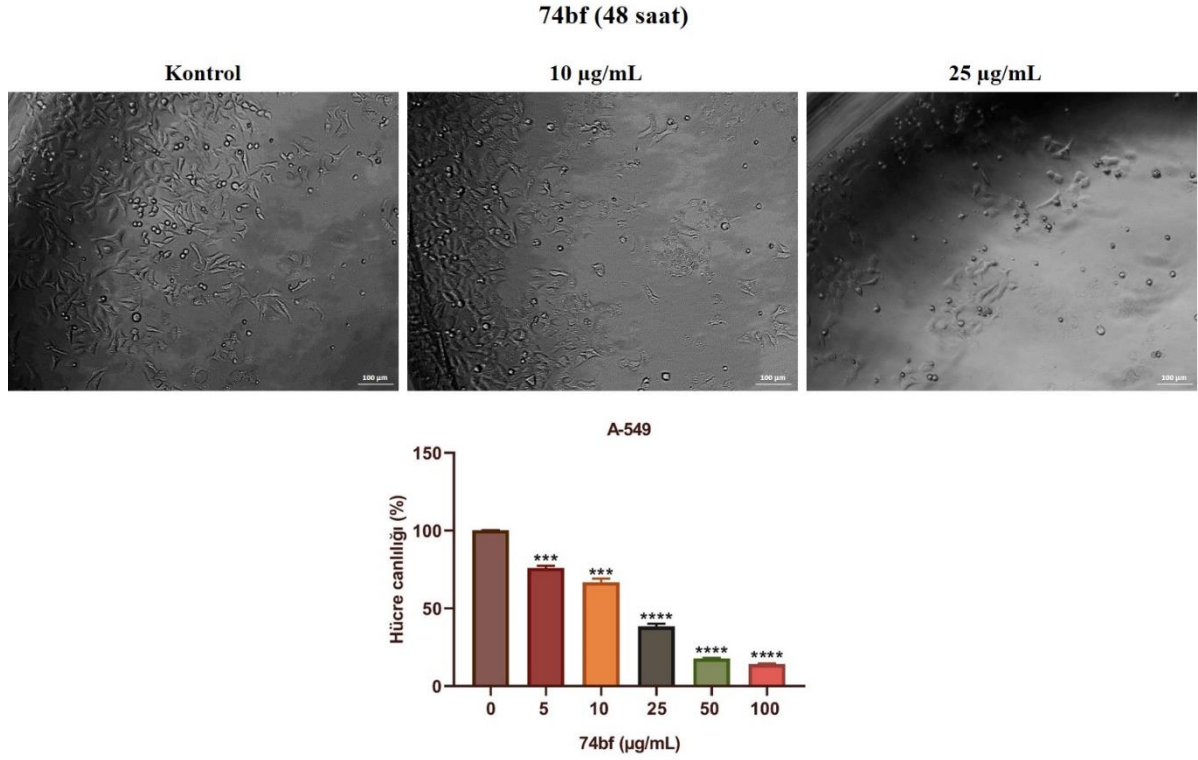
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74ba-bi ve 77ba-bf'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74ba-bf**'nin tartımı yapıp DMSO içerisinde çözündürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde çözünmediği, Şekil 28'de sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri ile gösterilmiştir. Bu nedenle bu bileşiklerin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenememiştir. Sadece enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinden **74bf** için bahsedilen konsantrasyon altında Şekil 71'deki mikroskop görüntüsündeki yapılar gözlenmediği için A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki sitotoksik etkisi XTT testi ile incelenmiştir.



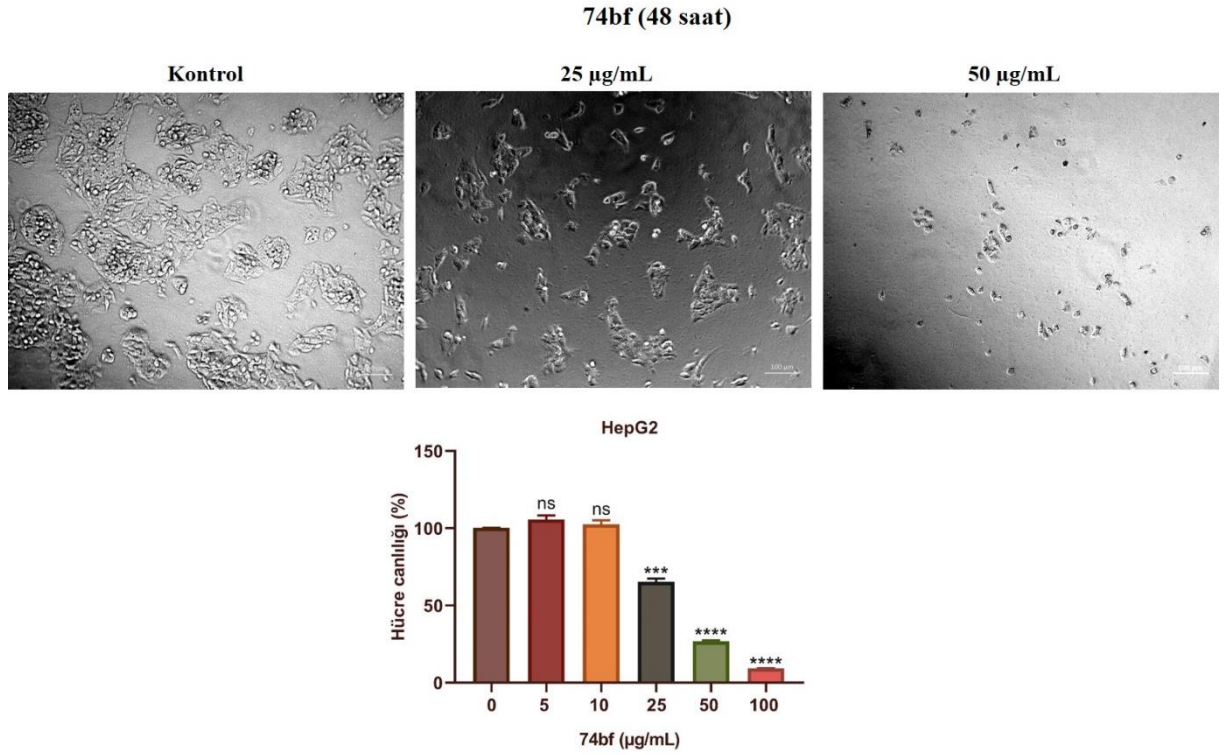
Şekil 71. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**74ba-bf**) ve çözünen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 5 µg/mL ($p < 0,0005$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0001$) arasında doz bağımlı olarak sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 25 µg/mL konsantrasyonda A-549 hücrelerinin %50'sinden fazlasında öldürücü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,0001$). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC_{50} değeri $22,89 \pm 3,69$ µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 11) ve bu bileşik için hesaplanan IC_{50} değerinin alt ve üst dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 72'de verilmiştir.



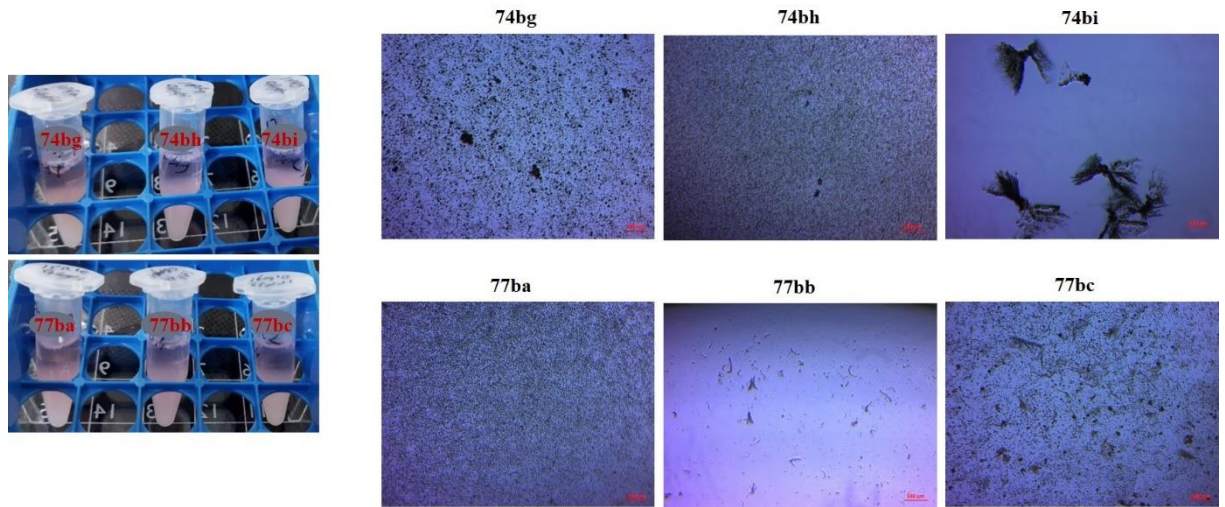
Şekil 72. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 25 µg/mL ($p < 0,0005$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0001$) arasında doz bağımlı sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 50 µg/mL konsantrasyonda HepG2 hücre canlılığını yaklaşık %72 azaltarak sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,0001$). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC_{50} değeri $32,73 \pm 2,01$ µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 11). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf** için hesaplanan IC_{50} değerinin alt ve üst dozuna ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 73'de verilmiştir.



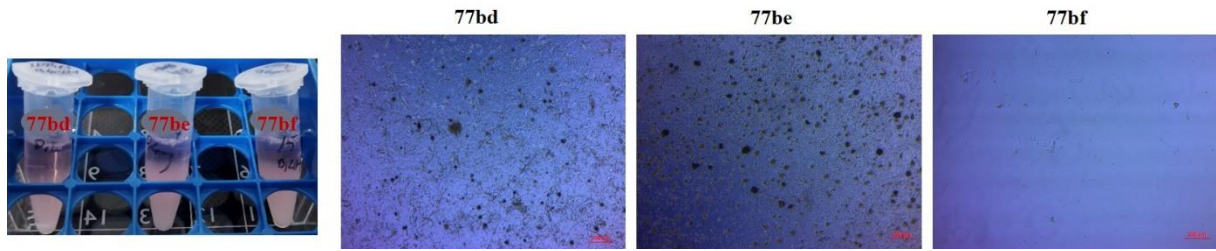
Şekil 73. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74bg-bi** ve **77ba-bc**'nin tartımı yapıp DMSO içerisinde çözdürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde çözünmediği, Şekil 74'de sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri ile gösterilmiştir. Bu nedenle bu bileşiklerin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenememiştir.



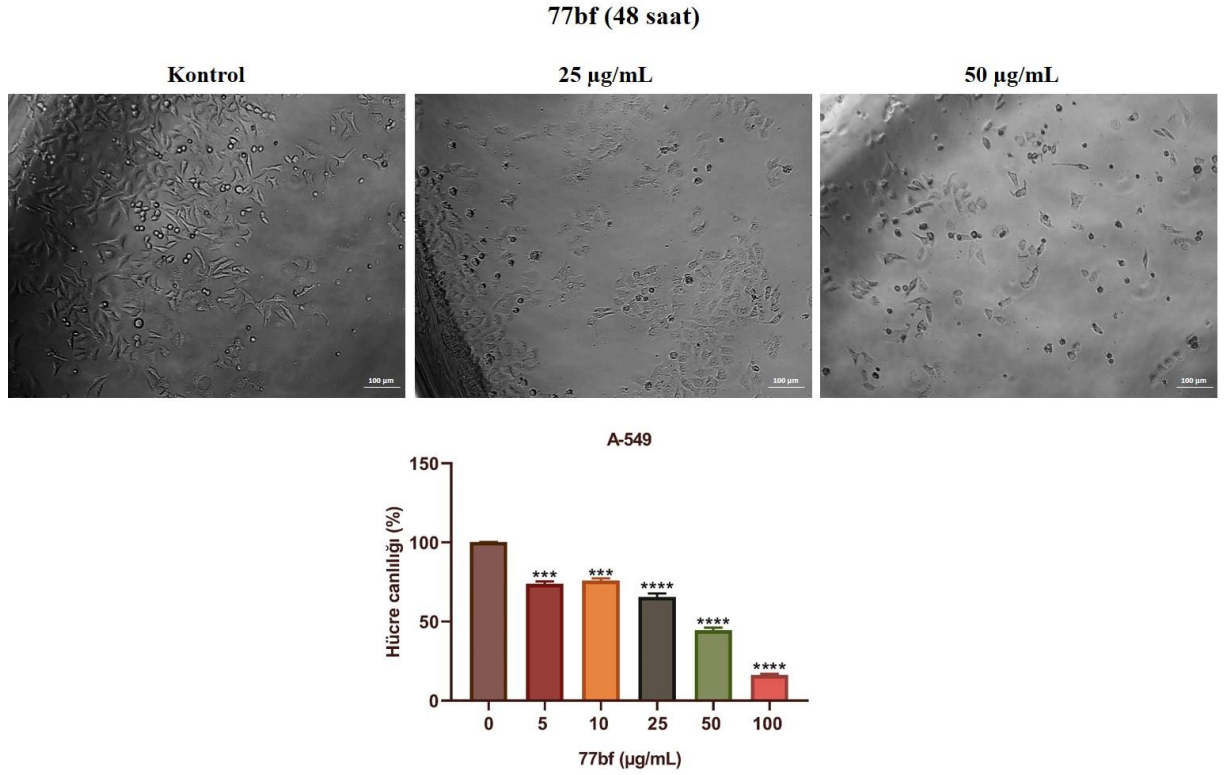
Şekil 74. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74bg-bi** ve **77ba-bc**) invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **77be** ve **77bf**'nin tartımı yapıp DMSO içerisinde çözündürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde çözünmediği, Şekil 75'de sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri ile gösterilmiştir. Bu Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinden **77bf** için bahsedilen konsantrasyonda Şekil 75'deki mikroskop görüntüsündeki yapılar gözlenmediği için A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki sitotoksik etkisi XTT testi ile incelenmiştir.



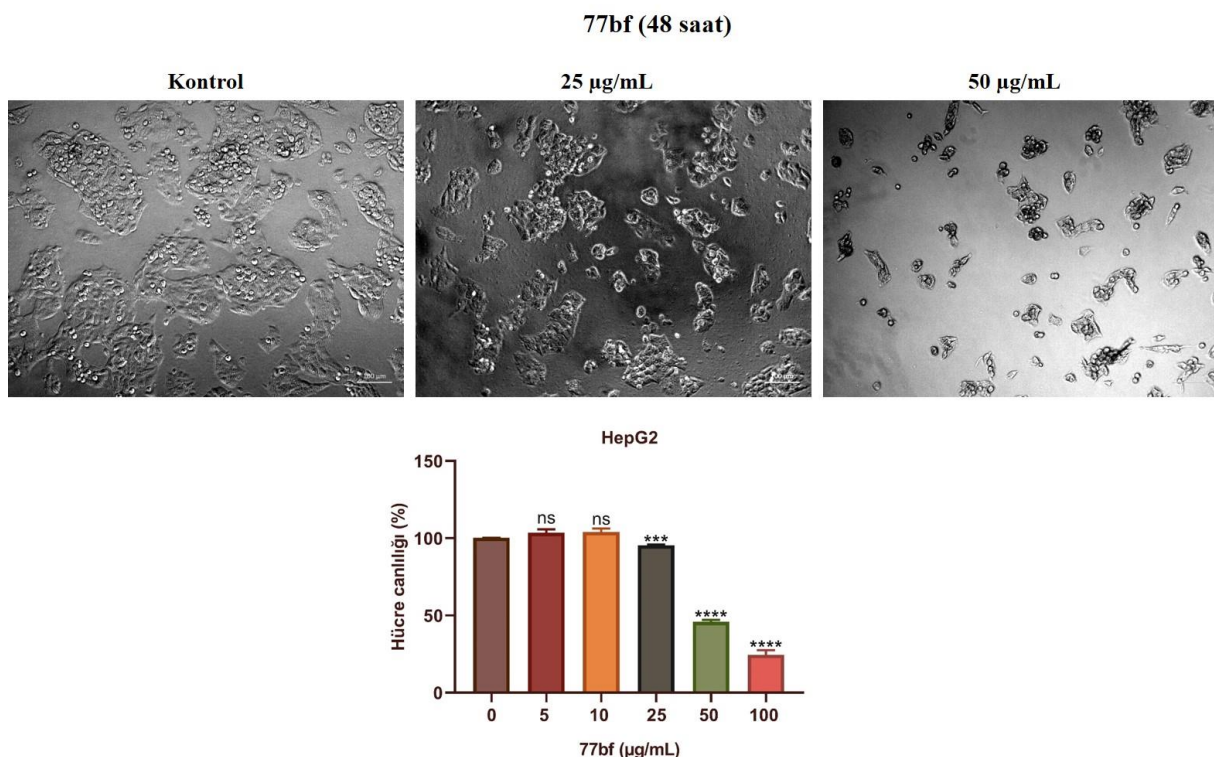
Şekil 75. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77bd**, **77be**) ve medyum içerisinde çözünen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf**'nin invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 5 µg/mL ($p < 0,0005$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0001$) arasında doz bağımlı olarak sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 50 µg/mL konsantrasyonda A-549 hücre canlılığını yaklaşık %55 azaltarak sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,0001$). Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf** için A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC_{50} değeri $46,24 \pm 1,65$ µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 11) ve enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf** için hesaplanan IC_{50} değerinin alt ve üst dozuna ait A-549 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 76'da verilmiştir.



Şekil 76. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf**'nin A-549 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saat inkübasyonu sonucunda 25 µg/mL ($p < 0,0005$) ile 100 µg/mL ($p < 0,0001$) arasında doz bağımlı sitotoksik etkisinin olduğu gözlenmiştir. 50 µg/mL konsantrasyonda hücrelerin %50'sinden fazlasında öldürücü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir ($p < 0,0001$). enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf** için HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saate ait IC_{50} değeri $41,50 \pm 2,91$ µg/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 11). enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf** için hesaplanan IC_{50} değerinin alt ve üst dozlarına ait HepG2 hücrelerinin mikroskop görüntüleri Şekil 77'de verilmiştir.



Şekil 77. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **77bf**'nin HepG2 kanser hücre hattı üzerinde 48 saatteki canlılık üzerine etkisi ve invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

Tablo 11. Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74bf** ve **77bf**'nin A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerinde 48 saatteki IC₅₀ (µg/mL) Değerleri

Bileşik Adı	A-549	HepG2
74bf	22,89±3,69	32,73±2,01
77bf	46,24±1,65	41,50±2,91

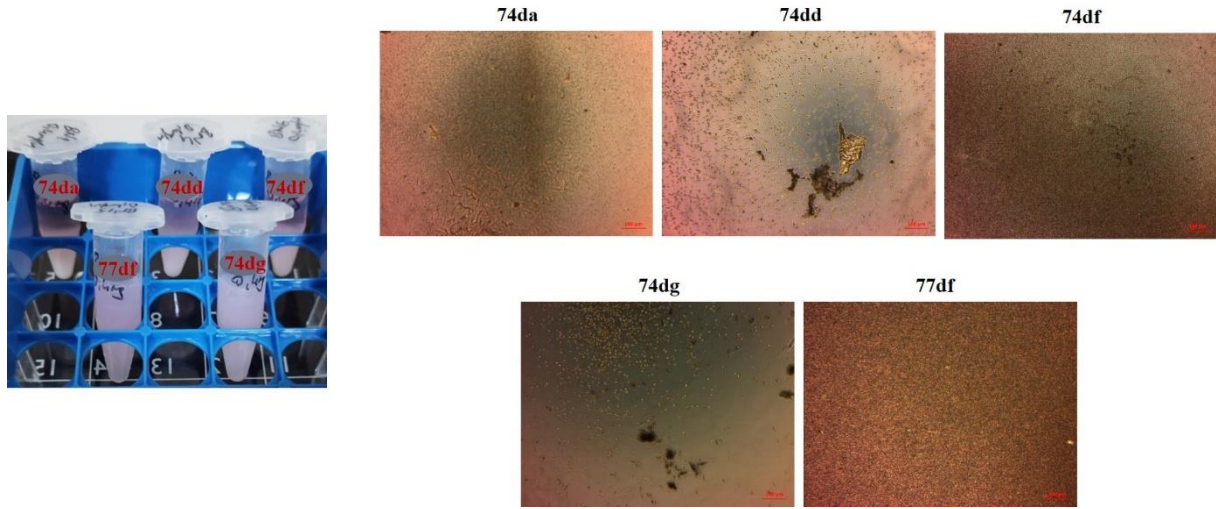
(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74ca-74ci ve 77ca-77cf'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

(S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74ca-ci** ve **77ca-cf**'nin sentezi başarılı bir şekilde yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Ancak **74ca**, **74cb**, **74cc**, **74cg** ve **77cc**, **77cd**, **77ce**, **77cf** haricinde diğer türevlerin sentezinde kısmi rasemleşmeler gözlenmiştir. Adı geçen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74ca**, **74cb**, **74cc**, **74cg** ve **77cc**, **77cd**, **77ce**, **77cf**) insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesi bu tez kapsamına dahil edilmemiştir.

(S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevleri 74da-74di ve 77da-77df'nin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kansere Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

(S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74da-74di** ve **77da-77df**'nin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine rağmen (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74db, 74dc, 74de, 74dh, 74di** ve **77da, 77db, 77dc, 77dd, 77de**'nin sentezinde kısmi rasemleşme gözlenmiştir ve bu nedenle adı geçen bileşiklerin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmemiştir.

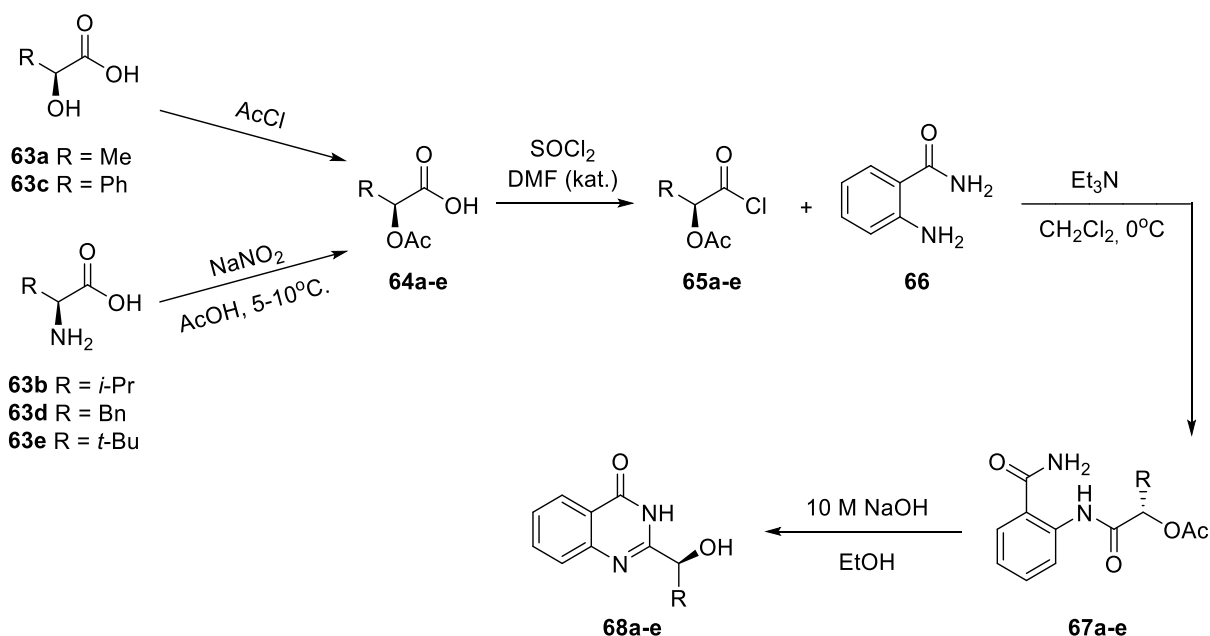
Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74da, 74dd, 74df, 74dg** ve **77df**'nin tartımı yapıp DMSO içerisinde çözündürüldükten sonra 100 µg/mL konsantrasyonda hazırlamak için RPMI komplet medyuma ilave edildiğinde çözünmediği, Şekil 78'de sol tarafta ependrof içerisindeki ve sağ tarafta ise 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 24 saat bekledikten sonraki elde edilen invert mikroskop görüntüleri ile gösterilmiştir. Bu nedenle enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74da, 74dd, 74df, 74dg** ve **77df**'nin A-549 ve HepG2 kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenememiştir.



Şekil 78. RPMI medyum içerisinde çözünmeyen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74da, 74dd, 74df, 74dg** ve **77df**'nin invert mikroskop görüntüleri (Ölçek: 100 µm)

SONUÇ VE ÖNERİLER

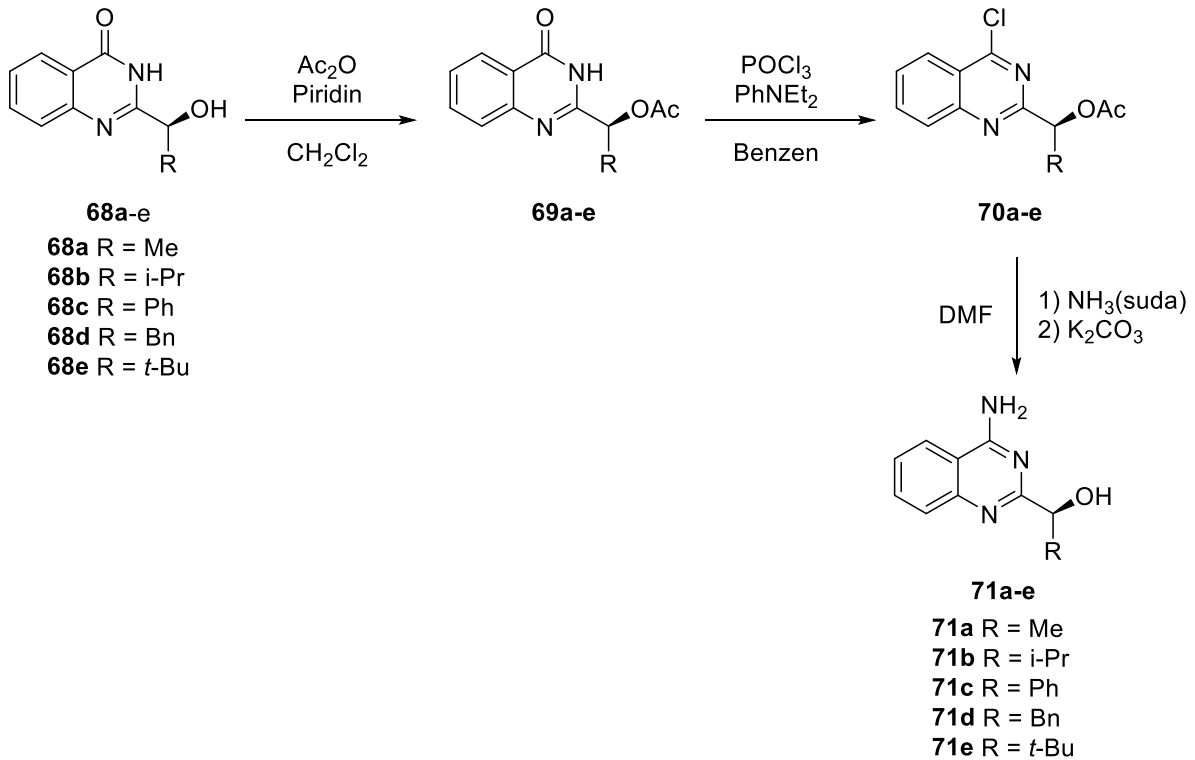
Doktora tezi olarak sunulan bu çalışmada, öncelikle farmakofor grup olarak kinazolin (**19**) ihtiva eden, kiralitenin 2-pozisyonundan dahil edilmesi ile elde edilen, yapısında amino, anilin iskeleti ve benzilamin iskeleti ihtiva eden ve antikanser etki gösterebilme potansiyeline sahip (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi ve sonrasında ise elde edilen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) hücre hatları üzerindeki potansiyel antikanser etkilerinin XTT testi ile araştırılmasını amaçladık. Bu çalışma kapsamında öncelikle başlangıç maddesi olarak kolay ulaşılabilen ve ucuz bir şekilde satın alınan enantiomerik olarak saf (S)-2-hidroksikarboksilik asit türevleri (**63a,c**) (sırasıyla *L*-laktik asit, *L*-mandelik asit) ve (S)-2-aminoasit türevlerinden (**63b,d,e**) (sırasıyla *L*-valin, *L*-fenil alanin ve *L*-tert-lösin) yola çıkılarak literatürde (Çatır *et al.* 2009; Cakici *et al.* 2010) belirtilen yöntemler üzerinden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**71a-e**) çıkış bileşikleri olarak kullanılacak olan kinazolinon iskeletine sahip enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) sentezi başlangıçtaki (S)-konfigürasyonları korunarak yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildi (Şekil 79).



Şekil 79. Enantiomerik olarak saf (S)-2-hidroksikarboksilik asit türevleri (**63a,c**) ve (S)-2-aminoasit türevleri (**63b,d,e**) üzerinden (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) sentezi

Enantiomerik olarak saf (S)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**68a-e**) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra sentez stratejimizde önemli bir yere sahip olan ipso süstitüsyon reaksiyon basamağının sentezine geçildi. Bu amaçla öncelikle (S)-4-kinazolinon

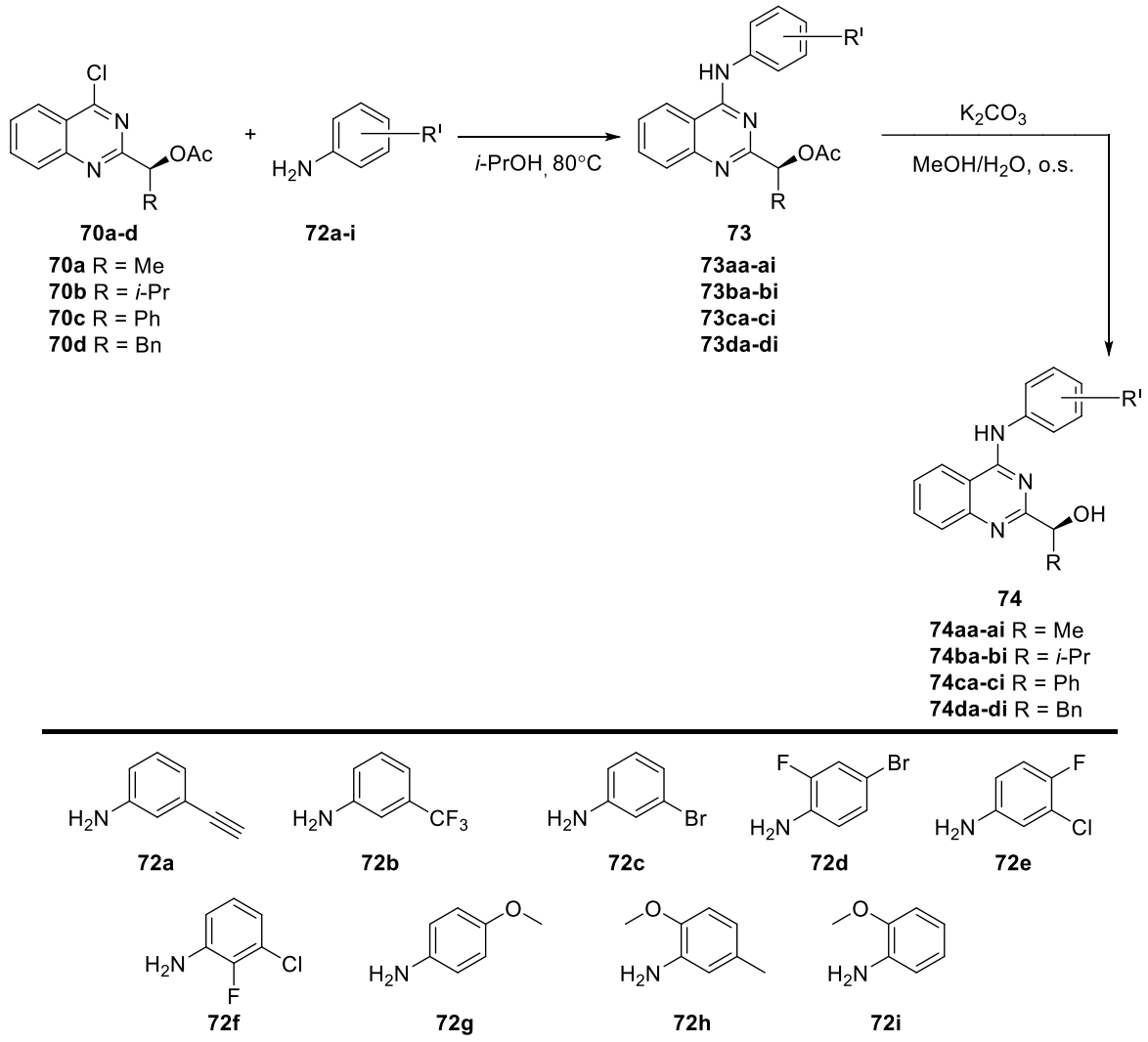
alkol türevlerinin (**68a-e**) hidroksil fonksiyonel gruplarının piridin varlığında diklorometan (CH_2Cl_2) içerisinde asetik anhidrid (Ac_2O) ile reaksiyonu sonrasında korunması ile enantiomerik olarak saf asetat korunmuş ilgili (*S*)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**69a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (*S*)-4-kinazolinon alkol türevlerinin (**69a-e**) benzen içerisinde geri akışlı kaynama ortamında *N,N*-dietil anilin (PhNEt_2) varlığında fosfor oksiklorür (POCl_3) ile klorinasyonu sonucunda enantiomerik olarak saf (*S*)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra hemen ardından enantiomerik olarak saf (*S*)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-e**) dimetil formamid (DMF) içerisinde sulu amonyak ile yapılan reaksiyon sonrasında 4-pozisyonundan amino grubu ile ipso süstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu basamak tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamına ilave edilen potasyum karbonat (K_2CO_3) ile asetat grubunun hidrolizinin sağlanması sonucunda hedeflenen enantiomerik olarak saf (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**71a-e**) sentezi başlangıçtaki (*S*) konfigürasyonları korunarak yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 80).



Şekil 80. Enantiomerik olarak saf (*S*)-4-kinazolinon alkol türevleri (**68a-e**) üzerinden (*S*)-4-aminokinazolin türevlerinin (**71a-e**) sentezi

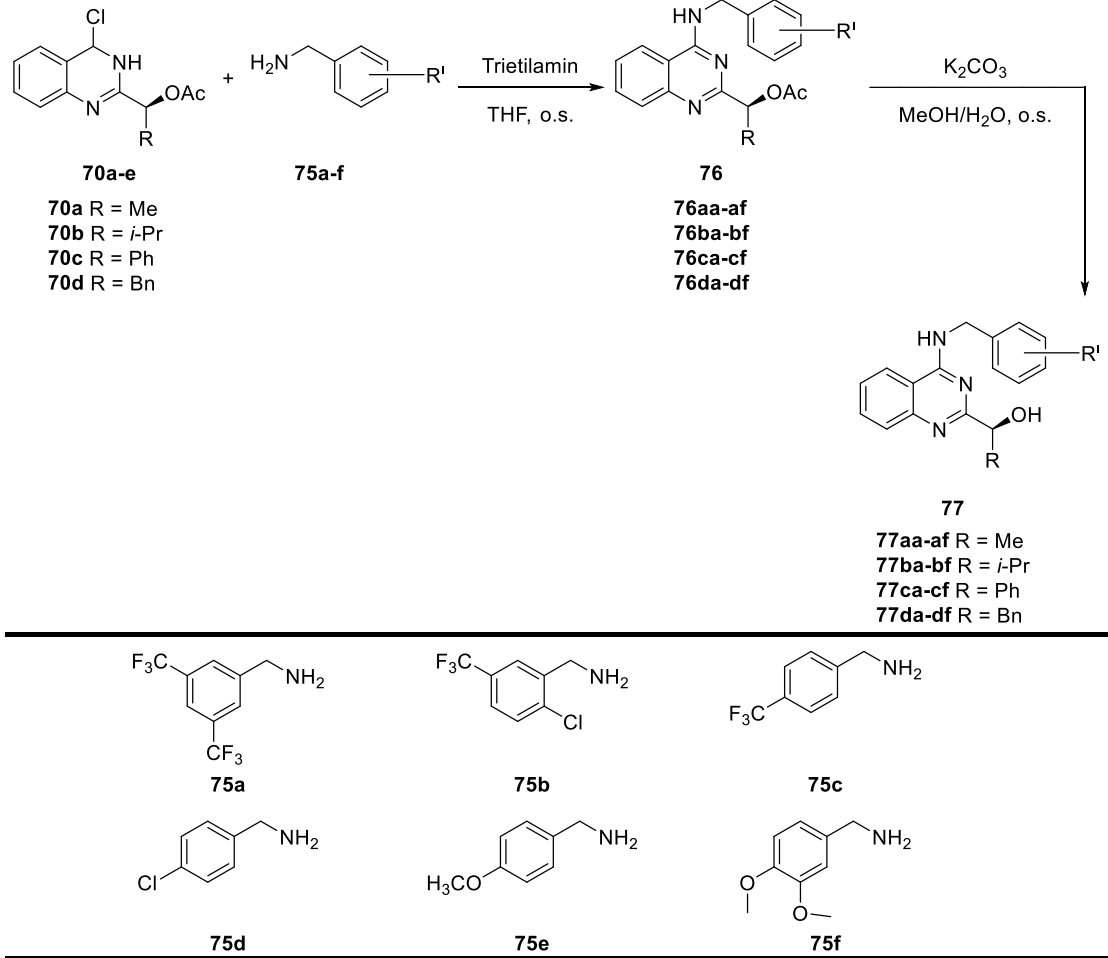
Enantiomerik olarak saf (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**71a-e**) sentezi yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra 4-pozisyonundan türevlendirmek koşuluyla sentez çalışmalarına devam edilmiştir. Bu amaçla enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (*S*)-4-klorokinazolin alkol türevlerinden (**70a-d**) yola çıkılarak ilgili literatürde

(Wang *et al.* 2016) verilen ve oldukça yüksek verimlere sahip şartlar üzerinden *i*-propanol kaynama sıcaklığında geri akışlı olarak anilin türevleri (**72a-i**) ile ipso süstitüsyon reaksiyonu sonucunda asetat korunmuş (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**73aa-ai**, **73ba-bi**, **73ca-ci**, **73da-di**) sentezi yüksek verimlerle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ilgili literatürde (Brown *et al.* 2018) belirtilen ve oldukça yüksek verimlere sahip şartlar üzerinden, metanol/su (3:1) içerisinde potasyum karbonat (K_2CO_3) varlığında oda sıcaklığında asetat koruma grubunun hidrolizi sonucunda (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevlerinden fenil türevi **74cd**, **74ce**, **74cf**, **74ch**, **74ci** ve benzil türevi **74db**, **74dc**, **74de**, **74dh**, **74di**'nin sentezinde kısmi rasemleşme gözlenmesine rağmen bunların haricindeki diğer anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**74ca**, **74cb**, **74cc**, **74cg** ve **74da**, **74dd**, **74df**, **74dg**) enantiomerik olarak saf elde edilmiştir (Şekil 81).



Şekil 81. Anilin iskeleti (**72a-i**) ihtiva eden (*S*)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezi

(S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74aa-ai**, **74ba-bi**, **74ca-ci**, **74da-di**) sentezi gerçekleştirildikten sonra 4-pozisyonundan türevlendirmek koşuluyla sentez çalışmalarına devam edilmiştir. Bu amaçla enantiomerik olarak saf asetat korunmuş (S)-4-klorokinazolin türevlerinin (**70a-d**) susuz tetrahidrofuran (THF) içerisinde trietilamin varlığında benzilamin türevleri (**75a-f**) ile oda sıcaklığında ipso süstitüsyon reaksiyonu sonucunda benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden asetat korunmuş (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**76aa-af**, **76ba-bf**, **76ca-cf**, **76da-df**) sentezi oldukça yüksek verimler ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ilgili literatürde (Brown *et al.* 2018) belirtilen ve oldukça yüksek verimlere sahip şartlar üzerinden, metanol/su (3:1) içerisinde potasyum karbonat (K_2CO_3) varlığında oda sıcaklığında asetat koruma grubunun hidrolizi sonucunda (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf**, **77da-df**) sentezi oldukça yüksek verimlerle başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 82). Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinden fenil türevi **77ca**, **77cb** ve benzil türevi **77da**, **77db**, **77dc**, **77df**'nin sentezinde kısmi rasemleşme gözlenmesine rağmen bunların haricindeki diğer benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**77cc**, **77cd**, **77ce**, **77cf** ve **77dd**, **77de**) enantiomerik olarak saf elde edilmiştir (Şekil 82).



Şekil 82. Benzilamin iskeleti (**75a-f**) ihtiva eden (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**77aa-af**, **77ba-bf**, **77ca-cf**, **77da-df**) sentezi

Enantiomerik Olarak Saf (S)-4-Aminokinazolin Alkol Türevlerinin İnsan Akciğer (A-549) ve Karaciğer (HepG2) Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Sitotoksik Etkileri

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) hücre hatları üzerine antikanser aktivite çalışmaları ile ilgili elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **71a-e**'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerine bakıldığında 24 saate kıyasla 48 saatte daha iyi etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu nedenle diğer enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin potansiyel antikanser etkilerinin değerlendirilmesi 48 saat üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin insan karaciğer (HepG2) kanser hücre hattına kıyasla insan akciğer (A-549) kanser hücre hattı üzerinde daha etkin sitotoksik etkisinin olduğu, özellikle de enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinden **71d** ve **71e**'nin daha etkili olduğu gözlenmiştir (Tablo 9).

Anilin ve benzilamin iskeleti ihtiva eden metil türevi (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**74aa-ai** ve **77aa-af**) arasında **74aa-ai** ve **77aa-ad**'nin medyum ortamında çözünmediği, **77ae** ve **77af**'ye bakıldığında ise insan akciğer (A-549) kanser hücre hattına kıyasla insan karaciğer (HepG2) kanser hücre hattı üzerinde genel olarak daha iyi sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu iki bileşik arasında, hem insan akciğer (A-549) kanser hücre hattı hem de insan karaciğer (HepG2) kanser hücre hattı üzerinde daha etkin sitotoksik etki gösteren enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol **77ae**'nin olduğu gözlenmiştir (Tablo 10).

Anilin ve benzilamin iskeleti ihtiva eden *i*-propil türevi (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri (**74ba-bi** ve **77ba-bf**) arasında **74bf** ve **77bf** haricinde medyum ortamında çözünmediği, **74bf** ve **77bf**'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hattında genel olarak iyi sitotoksik etki gösterdiği gözlenmiştir. **74bf** ve **77bf** arasında ise hem insan akciğer (A-549) kanser hücre hattı üzerinde hem de insan karaciğer (HepG2) kanser hücre hattı üzerinde daha etkin sitotoksik etki gösteren bileşiğin daha düşük konsantrasyonla enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevi **74bf**'nin olduğu belirlenmiştir (Tablo 11).

Anilin ve benzilamin iskeleti ihtiva eden fenil türevi (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74ca-ci** ve **77ca-cf**'nin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine rağmen **74cd**, **74ce**, **74f**, **74ch**, **74ci** ve **77ca**, **77cb**'nin sentezinde kısmi rasemleşme gözlenmiştir. Diğer taraftan elde edilen enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevlerinin (**74ca**,

74cb, 74cc, 74cg ve 77cc, 77cd, 77ce, 77cf) insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesi bu tez kapsamına dahil edilmemiştir.

Anilin ve benzilamin iskeleti ihtiva eden benzil türevi (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74da-74di** ve **77da-77df**'nin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesine rağmen **74db, 74dc, 74de, 74dh, 74di** ve **77da, 77db, 77dc, 77d, 77de**'nin sentezinde kısmi rasemleşme gözlenmiştir ve bu nedenle adı geçen bileşiklerin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmemiştir. Ayrıca enantiomerik olarak saf **74da, 74dd, 74df, 74dg** ve **77df** ise medyum ortamında çözünmemiştir. Bu nedenle enantiomerik olarak saf (S)-4-aminokinazolin alkol türevleri **74da, 74dd, 74df, 74dg** ve **77df**'nin insan akciğer (A-549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenememiştir (Şekil 78).

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçların; organik sentez ve antikanser etki potansiyeline sahip yeni ilaç yapıları ile ilgili yeni çalışma ve projelerin oluşturulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Alagarsamy, V. (2004). Synthesis and pharmacological investigation of some novel 2-methyl-3-(substituted methylamino)-(3H)-quinazolin-4-ones as histamine H1-receptor blockers. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(10), 753-755.
- Alagarsamy, V., Giridhar, R., Yadav, M. R. (2006a). Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-(4-substituted phenyl)-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistamine agents. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 58(9), 1249-1255.
- Alagarsamy, V., Giridhar, R., Yadav, M. R., Revathi, R., Ruckmani, K., De Clercq, E. (2006b). AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1, 4-disubstituted-1, 2, 4-triazolo [4, 3-a] quinazolin-5 (4 h)-ones. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(4).
- Alagarsamy, V., Pathak, U. S. (2007). Synthesis and antihypertensive activity of novel 3-benzyl-2-substituted-3H-[1, 2, 4] triazolo [5, 1-b] quinazolin-9-ones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(10), 3457-3462.
- Alagarsamy, V., Shankar, D., Solomon, V., Sheorey, R., Parthiban, P. (2009). Synthesis and pharmacological evaluation of 3-cyclohexyl-2-substituted hydrazino-3H-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents. *Acta Pharmaceutica*, 59(1), 75-88.
- Alagarsamy, V., Venkatesaperumal, R., Vijayakumar, S., Angayarkanni, T., Pounammal, P., Senthilganesh, S., Kandeegan, S. (2002). Synthesis and pharmacological investigation of some novel 2-phenyl-3-(substituted methyl amino) quinazolin-4 (3H)-ones as H1-receptor blockers. *Die Pharmazie*, 57(5), 306-307.
- Ali, T. E., El-Edfawy, S. M., (2016). A convenient synthesis and biological evaluation of some novel linear and cyclic α -aminophosphonic acid derivatives containing a quinazolinone ring. *Research on Chemical Intermediates*, 42(2), 1329-1347.
- Ali, Z., Akhtar, M. J., Haider, M. R., Khan, A. A., Siddiqui, A. A., Yar, M. S. (2017). Design and synthesis of quinazoline-3, 4-(4H)-diamine endowed with thiazoline moiety as new class for DPP-4 and DPPH inhibitor. *Bioorganic chemistry*, 71, 181-191.
- Alkadi, H., Jbeily, R. (2018). Role of Chirality in Drugs: An Overview. *Infectious Disorders Drug Targets*, 18(2), 88-95.
- Al-Mulla, A. (2017). A review: biological importance of heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141-1472.
- Al-Omary, F. A., Hassan, G. S., El-Messery, S. M., Nagi, M. N., Habib, E. S. E., El-Subbagh, H. I. (2013). Nonclassical antifolates, part 3: synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of some new 2-heteroarylthio-quinazolin-4-ones. *European journal of medicinal chemistry*, 63, 33-45.
- Al-Rashood, S. T., Aboldahab, I. A., Nagi, M. N., Abouzeid, L. A., Abdel-Aziz, A. A., Abdelhamide, S. G., El-Subbagh, H. I. (2006). Synthesis, dihydrofolate reductase inhibition, antitumor testing, and molecular modeling study of some new 4 (3H)-quinazolinone analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(24), 8608-8621.
- Amir, M., Ali, I., Hassan, M. Z., (2013). Design and synthesis of some new quinazolin-4-(3H)-ones as anticonvulsant and antidepressant agents. *Archives of pharmacological research*, 36(1), 61-68.

- Armarego, W. L. F., (1979). Quinazolines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 24, pp. 1-62.
- Ashrafian, H., Horowitz, J. D., Frenneaux, M. P. (2007). Perhexiline. *Cardiovascular drug reviews*, 25(1), 76-97.).
- Asif, M. (2014). Chemical characteristics, synthetic methods, and biological potential of quinazoline and quinazolinone derivatives. *International journal of medicinal chemistry*.
- Atia, A. J., Al-Mufrgeiy, S. S. (2012). Synthesis and Antibacterial Activities of New 3-Amino-2-Methyl- Quinazolin-4 (3H)-One Derivatives. *American Journal of Chemistry*, 2(3), 150-156.
- Bahar, A., Kırmızı Sönmez, N. İ., Vızdıklar, C., Aydın, V., Akıcı, A. (2022). Kiralite kavramı ve ilaç güvenliliği ilişkisi: Geleneksel derleme. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*.
- Bavetsias, V., Skelton, L. A., Yafai, F., Mitchell, F., Wilson, S. C., Allan, B., Jackman, A. L., (2002). The design and synthesis of water-soluble analogues of CB30865, a quinazolin-4-one-based antitumor agent. *Journal of medicinal chemistry*, 45(17), 3692-3702.
- Bensimon, G., Lacomblez, L., Meininger, V. F., ALS/Riluzole Study Group. (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 585-591.
- Bentley, R. (2010). Chiral: a confusing etymology. *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*, 22(1), 1-2.
- Blaser, H. U. (1992). The chiral pool as a source of enantioselective catalysts and auxiliaries. *Chemical reviews*, 92(5), 935-952.
- Bozdemir, M. (2019). Asymmetric synthesis of 2, 3-dihydrofurans with bifunctional quinine/squaramide organocatalysts (Master's thesis, Middle East Technical University).
- Brown, C. E., Kong, T., Britten, J. F., Werstiuk, N. H., McNulty, J., D'Aiuto, L., Nimgaonkar, V. L. (2018). Asymmetric Entry into 10 b-aza-Analogues of Amaryllidaceae Alkaloids Reveals a Pronounced Electronic Effect on Antiviral Activity. *ACS omega*, 3(9), 11469-11476.
- Cakici, M., Catir, M., Karabuga, S., Kilic, H., Ulukanli, S., Gulluce, M., Orhan, F. (2010). Synthesis and biological evaluation of (S)-4-aminoquinazoline alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(16), 2027-2031.
- Cansever, A., Battal, S. (2000). Olanzapin: Farmakolojik özellikleri ve psikotik bozuklukların tedavisindeki etkinliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 3(Supp: 1), 22-28.
- Carta, F., Supuran, C. T. (2013). Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: a patent and literature review (2005–2013). *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(6), 681-691.
- Catir, M., Cakici, M., Karabuga, S., Ulukanli, S., Şahin, E., Kilic, H. (2009). Synthesis of 4, 4'-biquinazoline alcohols as chiral catalysts in enantioselective alkynylation of aldehydes with phenyl acetylene. *Tetrahedron: Asymmetry*, 20(24), 2845-2853.
- Cereda, E., Turconi, M., Ezhaya, A., Bellora, E., Brambilla, A., Pagani, F., Donetti, A. (1987). Anti-secretory and anti-ulcer activities of some new 2-(2-pyridylmethyl-sulfinyl)-benzimidazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 22(6), 527-537.

- Chang, W., Zhang, L., Xian, Y., Yu, Z. (2017). "MicroRNA-33a promotes cell proliferation and inhibits apoptosis by targeting PPAR α in human hepatocellular carcinoma", *Experimental and therapeutic medicine*, 13 (5), 2507-2514.
- Chaudhary, A. P., Shukla, A. K., Pandey, J., Kant, P. (2018). Study of developments of biologically active Quinazolinones derivatives: A review. *Chemistry & Biology Interface*, 8(2).
- Chida, N., Sato, T. (2012). 2.8 Chiral pool synthesis: chiral pool syntheses starting from carbohydrates. In *Synthetic Methods I-Chiral Pool and Diastereoselective Methods* (pp. 207-239). Elsevier Ltd.
- Cingi, M. İ., Erol, K. (1993). "Farmakoloji", T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları No: 494, Açıköğretim Fakültesi Yayınları No: 223 Eskişehir.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. (2012). *Organic chemistry*. Oxford university press.
- Clissold, S. P., Todd, P. A., Campoli-Richards, D. M. (1987). Imipenem/cilastatin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 33, 183-241.
- Coffey, K., Blackburn, T. J., Cook, S., Golding, B. T., Griffin, R. J., Hardcastle, I. R., Hewitt, L., Huberman, K., McNeill, H. V., Newell, D. R. (2012). "Characterisation of a Tip60 specific inhibitor, NU9056, in prostate cancer", *PloS one*, 7 (10), e45539.
- Connolly, D. J., Cusack, D., O'Sullivan, T. P., Guiry, P. J. (2005). Synthesis of quinazolinones and quinazolines. *Tetrahedron*, 61(43), 10153-10202.
- Cooper, J. R., Abdullatif, M. B., Burnett, E. C., Kempself, K. E., Conforti, F., Tolley, H., Davies, D. E. (2016). Long term culture of the A549 cancer cell line promotes multilamellar body formation and differentiation towards an alveolar type II pneumocyte phenotype. *PloS one*, 11(10), e0164438.
- Das, D., Hong, J. (2019). Recent advancements of 4-aminoquinazoline derivatives as kinase inhibitors and their applications in medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, 170, 55-72.
- Dave, R. S., Odedara, R. J., Kalaria, R. I., Upadhyay, J. J. (2012). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new quinazolin-4 (3H)-one schiff base derivatives. *J Chem Pharm Res*, 4, 4864-4869.
- Davies, B. J., Herbert, M. K., Culbert, J. A., Pyke, S. M., Coller, J. K., Somogyi, A. A., Sallustio, B. C. (2006). Enantioselective assay for the determination of perhexiline enantiomers in human plasma by liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 832(1), 114-120.
- Devi, K. A., Sriram, M. S. (2012). Synthesis and antimicrobial activity of some quinazolinones derivatives. *Int J Drug*, 4, 324-327.
- Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S. K., Srivastava, S. K. (2011). Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Advances in Biological Research*, 5(3), 120-144.
- El-Badry, Y. A., Anter, N. A., El-Sheshtawy, H. S. (2012). Synthesis and evaluation of new polysubstituted quinazoline derivatives as potential antimicrobial agents. *Der Pharma Chemica*, 4(3), 1361-1370.
- El-Sabbagh, O. I., Shabaan, M. A., Kadry, H. H., Al-Din, E. S. (2010). New octahydroquinazoline derivatives: synthesis and hypotensive activity. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5390-5396.

- Ferguson, F. M., Gray, N. S. (2018). Kinase inhibitors: the road ahead. *Nature reviews Drug discovery*, 17(5), 353.
- Fleuren, E. D., Zhang, L., Wu, J., Daly, R. J. (2016). The kinome at large in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 16(2), 83.
- Gabriel, S., (1903). Ueber das Chinazolin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 36(1), 800-813.
- Gal, J. (2008). The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fermentation of tartaric acid, 1857—a review and analysis 150 yr later. *Chirality: The Pharmacological, Biological, and Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*, 20(1), 5-19.
- Garcia, R., Renedo, A., Martinez, M., Aracil, J. (2002). Enzymatic synthesis of n-octyl (+)-2-methylbutanoate ester from racemic ($\pm$)-2-methylbutanoic acid by immobilized lipase: optimization by statistical analysis. *Enzyme and microbial technology*, 30(1), 110-115.
- Garcia Jr, M. A. (2021). Experimental-Computational Investigation of Chiral Separations with Amino Acid-Based Surfactants (Doctoral dissertation, Texas A&M University-Corpus Christi).
- Ghanem, A. (2002). The Utility of Modified Cyclodextrin, Sol-Gel Procedure and Gas Chromatography in Lipase-mediated Enantioselective Catalysis: Kinetic Resolution of Secondary Alcohols (Doctoral dissertation, Universitätsbibliothek).
- Ghanem, A., Aboul-Enein, H. Y. (2004). Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(21), 3331-3351.
- Ghorab, M. M., Ismail, Z. H., Radwan, A. A., Abdalla, M. (2013). Synthesis and pharmacophore modeling of novel quinazolines bearing a biologically active sulfonamide moiety. *Acta Pharmaceutica*, 63(1), 1-18.
- Giridhar, R. (2012). Drug discovery: Past and present.
- Griess, P., (1869). Ueber die Einwirkung des Cyans auf Anthranilsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 2(1), 415-418.
- Grover, G., Kini, S. G., (2006). Synthesis and evaluation of new quinazolone derivatives of nalidixic acid as potential antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(2), 256-262.
- Gupta, T., Rohilla, A., Pathak, A., Akhtar, M. J., Haider, M. R., Yar, M. S. (2018). Current perspectives on quinazolines with potent biological activities: A review. *Synthetic Communications*, 48(10), 1099-1127.
- Günaydın, Ş., (2021). Liken asitlerinin insan akciğer kanser hücre hattı üzerine tiyoredoksin redüktaz hedefli antikanser etkisinin gen ve protein seviyesinde araştırılması (Y.Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi).
- Günaydın, Ş., Sulukoğlu, E. K., Kalın, Ş. N., Altay, A., Budak, H. (2023). Diffractaic acid exhibits thioredoxin reductase 1 inhibition in lung cancer A549 cells. *Journal of Applied Toxicology*.
- H Brooks, W., C Guida, W., G Daniel, K. (2011). The significance of chirality in drug design and development. *Current topics in medicinal chemistry*, 11(7), 760-770.
- Hagen, T. J., Helgren, T. R. (2021). Chirality and Drug Discovery. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 1–45. And Nguyen, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science: IJBS*, 2(2), 85.

- Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Ali, S. A., Arshia, Ishtiaq, M., Khan, K. M. (2018). Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). *Expert opinion on therapeutic patents*, 28(4), 281-297.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Hassanzadeh, F., Sadeghi-Aliabadi, H., Nikooei, S., Jafari, E., Vaseghi, G. (2019). Synthesis and cytotoxic evaluation of some derivatives of triazole-quinazolinone hybrids. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 130.
- Hour, M. J., Huang, L. J., Kuo, S. C., Xia, Y., Bastow, K., Nakanishi, Y., Lee, K. H. (2000). 6-Alkylamino-and 2, 3-Dihydro-3 '-methoxy-2-phenyl-4-quinazolinones and related compounds: Their synthesis, cytotoxicity, and inhibition of tubulin polymerization. *Journal of medicinal chemistry*, 43(23), 4479-4487.
- Hu, S., Xie, G., Zhang, D. X., Davis, C., Long, W., Hu, Y., Wang, Y. (2012). Synthesis and biological evaluation of crown ether fused quinazoline analogues as potent EGFR inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(19), 6301-6305.
- Humphrey, S. J., James, D. E., Mann, M. (2015). Protein phosphorylation: a major switch mechanism for metabolic regulation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(12), 676-687.
- Jafari, E., Khajouei, M. R., Hassanzadeh, F., Hakimelahi, G. H., Khodarahmi, G. A. (2016). Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities. *Research in pharmaceutical sciences*, 11(1), 1.
- Jatav, V., Mishra, P., Kashaw, S., Stables, J. P., (2008). CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1, 3, 4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4 (3H)-ones. *European journal of medicinal chemistry*, 43(9), 1945-1954.
- Jin, Y., Zhou, Z. Y., Tian, W., Yu, Q., Long, Y. Q. (2006). 4'-Alkoxy substitution enhancing the anti-mitotic effect of 5-(3', 4', 5'-substituted) anilino-4-hydroxy-8-nitroquinazolines as a novel class of anti-microtubule agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(22), 5864-5869.
- Kaul, P. N. (1998). Drug discovery: past, present and future. In *Progress in drug research* (pp. 9-105). Birkhäuser, Basel.
- Khalafi-Nezhad, A., Haghighi, S. M., Purkhosrow, A., Panahi, F. (2012). An efficient one-pot access to quinazolinone derivatives using TiO₂ nanoparticles as catalyst: synthesis and vasorelaxant activity evaluation. *Synlett*, 23(06), 920-924.
- Kikelj, D. (2004). Product class 13: quinazolines.
- Kilinc, E., Guerrero-Toro, C., Zakharov, A., Vitale, C., Gubert-Olive, M., Koroleva, K., Tore, F. (2017). Serotonergic mechanisms of trigeminal meningeal nociception: implications for migraine pain. *Neuropharmacology*, 116, 160-173.
- Kraege, S., Stefan, K., Juvalé, K., Ross, T., Willmes, T., Wiese, M. (2016). The combination of quinazoline and chalcone moieties leads to novel potent heterodimeric modulators of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *European journal of medicinal chemistry*, 117, 212-229.
- Kumar, A., Rajput, C. S., Bhati, S. K. (2007). Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substituted azetidinone/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as anti-inflammatory agent. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(8), 3089-3096.
- Lee, N. K., Lee, J. W., Lee, S., Im, G. J., Han, H. Y., Kim, T. K., Lee, D. Y. (2008). U.S. Patent Application No. 11/772,098.

- Lin, G. Q., You, Q. D., Cheng, J. F. (Eds.). (2011). Chiral drugs: chemistry and biological action. John Wiley & Sons, p.3-28.
- Maggio, B., Daidone, G., Raffa, D., Plescia, S., Mantione, L., Cutuli, V. M. C., Caruso, A. (2001). Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5-(substituted 3, 4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates. *European journal of medicinal chemistry*, 36(9), 737-742.
- Malamas, M. S., Millen, J. (1991). Quinazolineacetic acids and related analogs as aldose reductase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 34(4), 1492-1503.
- Malik, N. N. (2008). Drug discovery: Past, present and future.
- Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S. (2002). The protein kinase complement of the human genome. *Science*, 298(5600), 1912-1934.
- McConathy, J., Owens, M. J. (2003). Stereochemistry in drug action. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 5(2), 70.
- Meyer, J. F., Wagner, E. C. (1943). The Niementowski reaction. The use of methyl anthranilate or isatoic anhydride with substituted amides or amidines in the formation of 3-substituted-4-keto-3, 4-dihydroquinazolines. The course of the reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 8(3), 239-252.
- Nguyen, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science: IJBS*, 2(2), 85.
- Niementowski, S. V. (1895). Synthesen von chinazolinverbindungen. *J Prakt Chem*, 51, 564-572.
- Nowak, E., Kammerer, S., Küpper, J. H. (2018). ATP-based cell viability assay is superior to trypan blue exclusion and XTT assay in measuring cytotoxicity of anticancer drugs Taxol and Imatinib, and proteasome inhibitor MG-132 on human hepatoma cell line HepG2. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 69(1-2), 327-336.
- Noyori, R. (2002). Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2008-2022.
- Paal, C., Busch, M. (1889). Synthese von Chinazolinderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 22(2), 2683-2702.
- Paek, S. M., Jeong, M., Jo, J., Heo, Y. M., Han, Y. T., Yun, H. (2016). Recent advances in substrate-controlled asymmetric induction derived from chiral pool α -amino acids for natural product synthesis. *Molecules*, 21(7), 951.
- Pahwa, R., Lyons, K. E., Hauser, R. A. (2004). Ropinirole therapy for Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 4(4), 581-588.
- Pandey, S. K., Singh, A., Singh, A. (2009). Antimicrobial studies of some novel quinazolinones fused with [1, 2, 4]-triazole, [1, 2, 4]-triazine and [1, 2, 4, 5]-tetrazine rings. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(3), 1188-1197.
- Portela-Cubillo, F., Scott, J. S., Walton, J. C. (2009). Microwave-promoted syntheses of quinazolines and dihydroquinazolines from 2-aminoarylalkanone O-phenyl oximes. *The Journal of organic chemistry*, 74(14), 4934-4942.
- Rajput, R., Mishra, A. P. (2012). A review on biological activity of quinazolinones. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(2), 66-70.
- Sacchi, C., Magni, F., Toia, A., Cazzaniga, F., Galli, G., Berti, F. (1989). Flunoxaprofen, a new non-steroidal anti-inflammatory drug, does not interfere with prostaglandin synthesis in rat gastric mucosa. *Pharmacological research*, 21(2), 177-182.

- Shen, Z. L., He, X. F., Hong, Y. M., Hu, X. Q., Mo, W. M., Hu, B. X., Sun, N. (2011). One-pot synthesis of 4-aminoquinazolines by hexamethyldisilazane-mediated reaction of quinazolin-4 (3 H)-ones with amines. *Synthetic Communications*, 41(24), 3644-3653.
- Singh, J., Hagen, T. J. (2003). Chirality and biological activity. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 127-166.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tutel, B. (2018). Alkaloidler ve Biolojik Önemi. *Acta Biologica Turcica*, 9(1-2), 19-26.
- Tümer, M. F. (2021). Asymmetric synthesis of tetrahydrothiophenes in the presence of bifunctional organocatalysts (Master's thesis, Middle East Technical University).
- Ünlütürk, Z., Erdoğan, Ç (2019). Amiyotrofik Lateral Skleroz Tedavisinde Güncel Onaylanmış Hastalık Modifiye Edici Tedavi: Riluzol ve Edaravone. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 12(2), 351-355.
- Wan, Z. K., Wacharasindhu, S., Binnun, E., Mansour, T. (2006). An efficient direct amination of cyclic amides and cyclic ureas. *Organic letters*, 8(11), 2425-2428.
- Wan, Z. K., Wacharasindhu, S., Levins, C. G., Lin, M., Tabei, K., Mansour, T. S. (2007). The scope and mechanism of phosphonium-mediated S_NAr reactions in heterocyclic amides and ureas. *The Journal of organic chemistry*, 72(26), 10194-10210.
- Wang, C., Li, S., Liu, H., Jiang, Y., Fu, H. (2010). Copper-catalyzed synthesis of quinazoline derivatives via ullmann-type coupling and aerobic oxidation. *The Journal of organic chemistry*, 75(22), 7936-7938.
- Wang, Y., Wang, H., Peng, J., Zhu, Q. (2011). Palladium-Catalyzed Intramolecular C (sp²)–H Amidation by Isonitrile Insertion Provides Direct Access to 4-Aminoquinazolines from N-Arylamidines. *Organic letters*, 13(17), 4604-4607.
- Wang, Z., Wu, X., Wang, L., Zhang, J., Liu, J., Song, Z., Tang, Z. (2016). Facile and efficient synthesis and biological evaluation of 4-anilinoquinazoline derivatives as EGFR inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(11), 2589-2593.
- Weddige, A., Finger, H. (1887). *J. Prakt. Chem.*, 2, 141.
- Wissner, A., Fraser, H. L., Ingalls, C. L., Dushin, R. G., Floyd, M. B., Cheung, K., Loganzo, F. (2007). Dual irreversible kinase inhibitors: quinazoline-based inhibitors incorporating two independent reactive centers with each targeting different cysteine residues in the kinase domains of EGFR and VEGFR-2. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(11), 3635-3648.
- Wu, P., Nielsen, T. E., Clausen, M. H. (2016). Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. *Drug discovery today*, 21(1), 5-10.
- Zayed, M. F., Hassan, M. H. (2014). Synthesis and biological evaluation studies of novel quinazolinone derivatives as antibacterial and anti-inflammatory agents. *Saudi pharmaceutical journal*, 22(2), 157-162.
- Zheng, H., Ke, X., Li, D., Wang, Q., Wang, J., Liu, X., Deng, M., Deng, X., Xue, Y., Zhu, Y. (2018). "NEDD4 promotes cell growth and motility in hepatocellular carcinoma", *Cell Cycle*, 17 (6), 728-738.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı :	Emrah POLAT
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri :	
Uyruğu :	T.C.
Adres :	
Tel :	
E-mail :	
Eğitim	
Lise :	İstanbul Menkul Kıymetler Borsası Lisesi
Lisans :	Atatürk Üniversitesi / Fen Fakültesi / Kimya Bölümü
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Kimya Anabilim Dalı / Organik Kimya Bilim Dalı
Doktora :	Atatürk Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Kimya Anabilim Dalı / Kimya Bilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce :	İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	