

**Atf İçin:** Aksu K, 2021. Potansiyel Biyolojik Aktif Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat'ın Sentezi. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(3): 2152-2159.

**To Cite:** Aksu K, 2021. Synthesis of Potentially Biologically Active Methyl-4,5-dimethoxy-2-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)benzoate. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(3): 2152-2159.

## Potansiyel Biyolojik Aktif Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat'ın Sentezi

Kadir AKSU<sup>1\*</sup>

**ÖZET:** Benzoik asit, metil benzoat bileşikleri ve bunların türevleri oldukça geniş bir alanda aktivite gösteren, sentezi organik kimyacılar için önemli olan kıymetli bileşiklerdir. Bu çalışmada 3,4-dimetoksisinamik asitten başlanarak bir seri reaksiyon sonucunda benzoik asitin metil ester türevi olan metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat'ın sentezi etkin bir şekilde gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile karakterize edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Benzoik asit, sinamik asit, poli süstitüe metil benzoat

### Synthesis of Potentially Biologically Active Methyl-4,5-dimethoxy-2-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)benzoate

**ABSTRACT:** Benzoic acid, methyl benzoate compounds and their derivatives are valuable compounds that have a wide range of activities and synthesis of these is important for organic chemists. In this study, the synthesis of methyl-4,5-dimethoxy-2-(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl) benzoate, methyl ester derivative of benzoic acid, was carried out effectively as a result of a series of reactions starting from 3,4-dimethoxycinnamic acid. The structure of synthesized compound was characterized by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra.

**Keywords:** Benzoic acid, cinnamic acid, poly substituted methyl benzoate

<sup>1</sup> Kadir AKSU ([Orcid ID: 0000-0002-2729-2168](https://orcid.org/0000-0002-2729-2168)), Ordu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Ordu, Türkiye.

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Kadir AKSU, e-mail: kadiraksu@odu.edu.tr

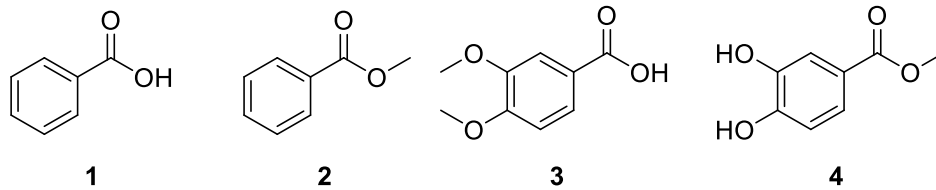
## GİRİŞ

Benzoik asit (**1**) en basit aromatik karboksilli asit olup doğal olarak pek çok bitkiden elde edilmektedir ve birçok organik maddenin sentezlenmesi için çıkış bileşiği olarak kullanılmaktadır. Benzoik asit ve türevleri çok sayıda doğal ürünün yapısında bulunmaktadır dolayısıyla bitki metabolizmasında önemli roller üstlenmektedir (Qualley ve ark., 2012).

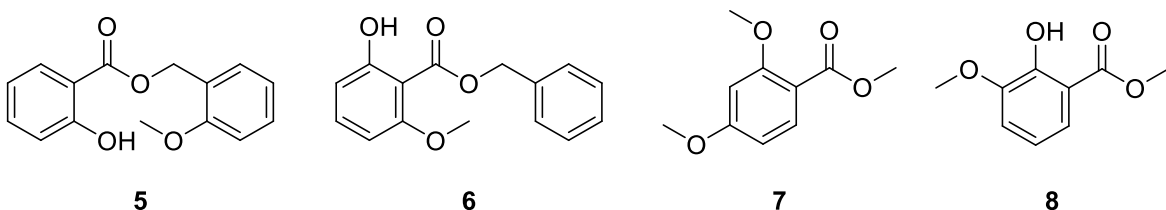
Benzoik asitin oldukça geniş yelpazede etkinlik gösteren birçok türevi bulunmaktadır. Benzoik asit türevi olan *p*-hidroksi benzoik asit esterleri yani parabenler (metil, etil, bütül, heptil ve benzil paraben) özellikle küflere ve mayalara karşı antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Soni ve ark., 2002; Pirinç ve Türkoğlu, 2016). Uçucu bir ester bileşiği olan metil benzoat (**2**), aslanagzı florasında bulunan önemli bir koku bileşiği olup şampuanlar, sıvı sabunlar, gargaralar ve kozmetikler gibi birçok kişisel bakım uygulamasında bir koku bileşeni ve koruyucu olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Mostafiz ve ark., 2020).

Fenolik veratrik asit (**3**), sebze ve meyvelerden elde edilen ayrıca doğal olarak *Tabebuia impetiginosa*'da bulunan başlıca benzoik asit türevlerinden biridir [Saravanakumar ve Raja, 2012]. Aynı zamanda veratrik asit gefitinib, alfuzosin hidroklorür, tümör nekroz faktörü alfa üretimi inhibitörleri ve deslölil glikopeptid antibiyotikleri gibi çeşitli ilaçların hazırlanmasında önemli bir farmasötik ara maddedir (Li ve ark., 2013). İlave olarak veratrik asidin antifungal, antihipertansif, antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve antispazmodik biyoaktiviteleri literatürde bilinmektedir (Saravanakumar ve Raja, 2012; Li ve ark., 2013; Saravanakumar ve Raja, 2011; Narasimhan ve ark., 2009).

Metil-3,4-dihidroksibenzoat (MDHB) (**4**), esas olarak *Kalimeris indica* ve *Oldenlandia diffusa*'dan ekstrakte edilen bir fenolik asit türevidir. MDHB'nin nörotrofik, antioksidatif, nöroprotektif ve yaşlanma önleyici etkiler dahil olmak üzere birçok aktivite sergilediği ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır. Özellikle MDHB kan-beyin bariyerine nüfuz edebilir ve tüm organlara hızlı bir şekilde dağılılabılır (Wang ve ark., 2020).



Bunlara ek olarak benzoik asit türevi metoksi benzoatlar da biyolojik aktif bileşiklerdir. Benzil benzoatların (2-metoksibenzil-2-hidroksibenzoat (**5**), benzil-2-hidroksi-6-metoksibenzoat (**6**)) biyolojik etkileri fare periton makrofajları kullanılarak in vitro olarak araştırılmış ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde potansiyel kullanımıyla birlikte makrofaj fonksiyonlarını uyararak immünoterapötik ajanlar olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir (Choi ve ark., 2005). Metil benzoatlar (metil-2,4-dimetoksibenzoat (**7**), metil-2-hidroksi-3-metoksibenzoat (**8**)) oldukça etkin antifeedant (**Beslenme önleyiciler**: böcekler ve otlayan hayvanların saldırısını önlemek için bitkiler tarafından üretilen organik bileşiklerdir) oldukları literatürde bilinmektedir (Unelius ve ark. 2006).



Oldukça geniş bir sahada biyolojik aktivite gösteren bu tür bileşiklerin sentezi geçmişten günümüze kadar sentetik organik kimyacıların ilgisini çekmiş ve bu alanda çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen halen daha ilgi çekmeye devam etmektedir. Bu çalışma kapsamında biyolojik aktivite gösterebileceği tahmin edilen metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (**17**) bileşiğinin sentez ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

## MATERYAL VE METOT

### Materyaller ve Cihazlar

Çalışma kapsamında kullanılan tüm kimyasallar ticari olarak temin edilmiş olup saflaştırma işlemi yapılmamıştır.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları için Bruker Avance III 400 MHz NMR spektrometresi ve erime noktası tayini için Electothermal IA9100 cihazları kullanılmıştır.

### Bileşiklerin Sentezi

**3-(3,4-Dimetoksifenil)propanoik asit (10):** 250 mL'lik bir reaksiyon balonu içerisinde 10.00 g (48.03 mmol) 3-(3,4-dimetoksifenil) sinamik asit (**9**) 100 mL THF içerisinde çözüldü %10 Pd/C ilave edildi ve üzerine içi hidrojenle dolu bir balon takıldı. Reaksiyon balonunun içerisindeki hava vakum yardımıyla dışarıya çıkarıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında hidrojen atmosferinde 24 saat süreyle karıştırıldı. Karışım mavi bant filtre kağıdı üzerinden süzülde, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 3-(3,4-Dimetoksifenil)propanoik asit (**10**) 9.98 g (47.47 mmol) %99 verimle beyaz katı halinde elde edildi. Yapı  $^1\text{H}$  NMR ve erime noktası yardımı ile karakterize edildi. Verilerin literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi [Stubba ve ark., 2015]. **Erime Noktası:** 97-100 °C (Beyaz katı) (Lit: 95-97 °C);  **$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6.76-6.83 (m, 3H, ArH), 3.89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.93 (t, 2H,  $J=7.7\text{Hz}$ , -CH<sub>2</sub>), 2.69 (t, 2H,  $J=7.7\text{Hz}$ , -CH<sub>2</sub>).

**5,6-Dimetoksi-1-indanon (11):** 26.13 g (266.68 mmol) Orto-fosforik asit alınarak üzerine 46.86 g (330.16 mmol) P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ilave edildi. Karışım 80 °C' de şeffaf bir çözelti halini alıncaya dek karıştırıldı. Hazırlanan polifosforik asitin üzerine 9.60 g (45.67 mmol) 3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**10**) ilave edildi ve 400 rpm'de 1.5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 200 g buz içerisine alınarak asit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile nötrale edildi ve EtOAc (3×100 mL) ile yıkandı. Organik fazlar birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Oluşan ürün EtOAc/Hekzan üzerinden kristallendirildi. 7.73 g (40.22 mmol) %88 verimle sarı kristal olarak elde edildi. Spektral veriler literatürle uyumludur [Fillion ve ark., 2005]. **Erime Noktası:** 118-120 °C (Sarı Kristal) (Lit: 116-118 °C);  **$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.19 (s, 1H, ArH), 6.90 (s, 1H, ArH), 3.98 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.05-3.08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.67-2.70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>).

**2-(Karboksimetil)-4,5-dimetoksibenzoik asit (13):** Buz banyosu içerisinde 100 mL'lik bir balona 10 mL MeOH konuldu. Üzerine 1.26 g (54.63 mmol) Na metali parça parça ilave edilerek NaOMe elde edildi. Yeni hazırlanan NaOMe 20 mL toluen içerisine alındı. 5.00 g (26.01 mmol) 5,6-dimetoksi-1-indanon (**11**) ve 6.08 g (41.62 mmol) dietilokzalit 50 mL toluen içerisinde çözüldü. Hazırlanan bu çözelti 0 °C' de 45 dk içerisinde damla damla NaOMe çözeltisine ilave edildi. İlave işlemi yapılırken reaksiyon karışımının sıcaklığı kontrol altında tutularak 0°C' nin üstüne çıkmasına izin verilmedi. Ekleme yapıldıktan sonra 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü uzaklaştırıldı ve oluşan ürün (**12**) izole edilmeden bir sonraki aşamaya geçildi. **12** Numaralı bileşik 20 mL MeOH içerisinde süspansiyon haline getirildi, üzerine katı KOH (8.75 g, 156.01 mmol) 45 dk. içerisinde parça parça ilave edildi bu sırada reaksiyon sıcaklığı 50°C' nin altında tutuldu. İlave işlemi bittikten sonra 1 saat oda sıcaklığında karıştırılan bu çözeltiye, %30'luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisinden 26.6 mL (29.50 g, 260.18 mmol) 3 saat içerisinde yavaş yavaş damlatılarak reaksiyon sıcaklığının 64°C' nin

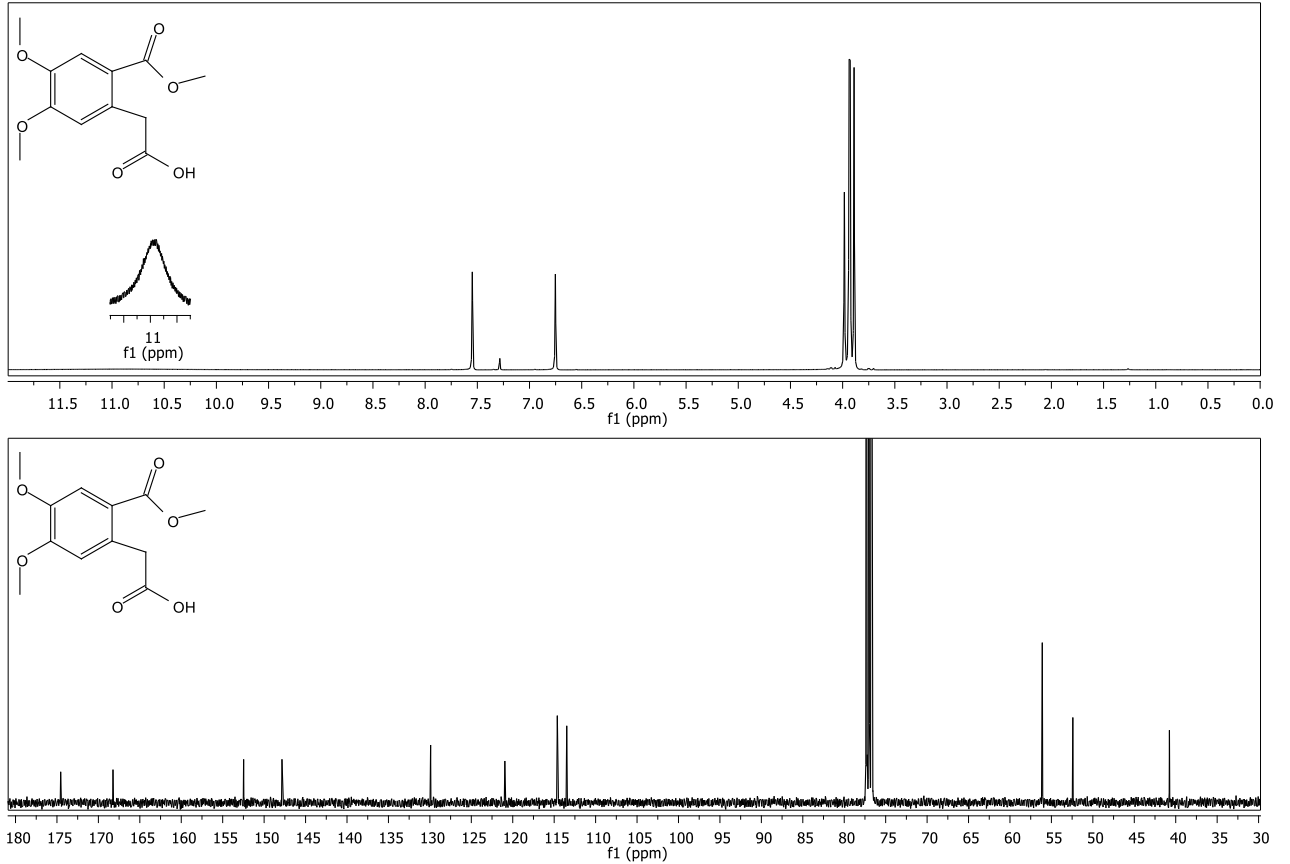
üzerine çıkması engellendi. Daha sonra 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı süzülde, çözücü evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı, kalıntı eter ile yıkandı ve organik faz atıldı. Su fazı pH 2-3 aralığına gelinceye dek derişik HCl asit ile asitlendirildi, EtOAc (3×100 mL) ile yıkandı. Organik fazlar birleştirilerek tuzlu su ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Kalıntı sıcak etanolde çözümlenerek kristallendirildi. %70 Verimle (4.40 g, 18.32 mmol) beyaz kristal yapıda 2-(karboksimetil)-4,5-dimetoksibenzoik asit (**13**)'ün sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Spektral veriler literatürle uyum içerisindedir [Ahmed ve ark., 2006]. **Erime Noktası:** 208-210 °C (Beyaz kristal) (Lit: 212 °C); **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>):** δ 10.84 (bs, 2H, 2-CO<sub>2</sub>H), 7.61(s, 1H, ArH), 6.99 (s, 1H, ArH), 4.04 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-metoksi-2-oksoetil)benzoat (14):** 2-(Karboksimetil)-4,5-dimetoksi benzoik asit (**13**) (3.30 g, 13.74 mmol) 50 mL MeOH içerisinde çözüldü. Bu çözeltiliye oda sıcaklığında 4.90 g (41.21 mmol) SOCl<sub>2</sub> damla damla ilave edildi. Daha sonra bir yağ banyosu yardımıyla 12 saat süreyle reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı, ham ürün kısa bir kolondan (silikajel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) süzülerek saflaştırıldı. Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-metoksi-2-oksoetil)benzoat (**14**) %62 verimle (2.27 g, 8.46 mmol) elde edildi. Alınan spektrumlar literatürle örtüşmektedir [Geneste ve ark., 2013]. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.57 (s, 1H, ArH), 6.73 (s, 1H, ArH), 3.98 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 172.2, 166.9, 152.0, 147.6, 130.4, 121.3, 114.7, 113.6, 56.1, 56.0, 52.0, 51.9, 40.4.

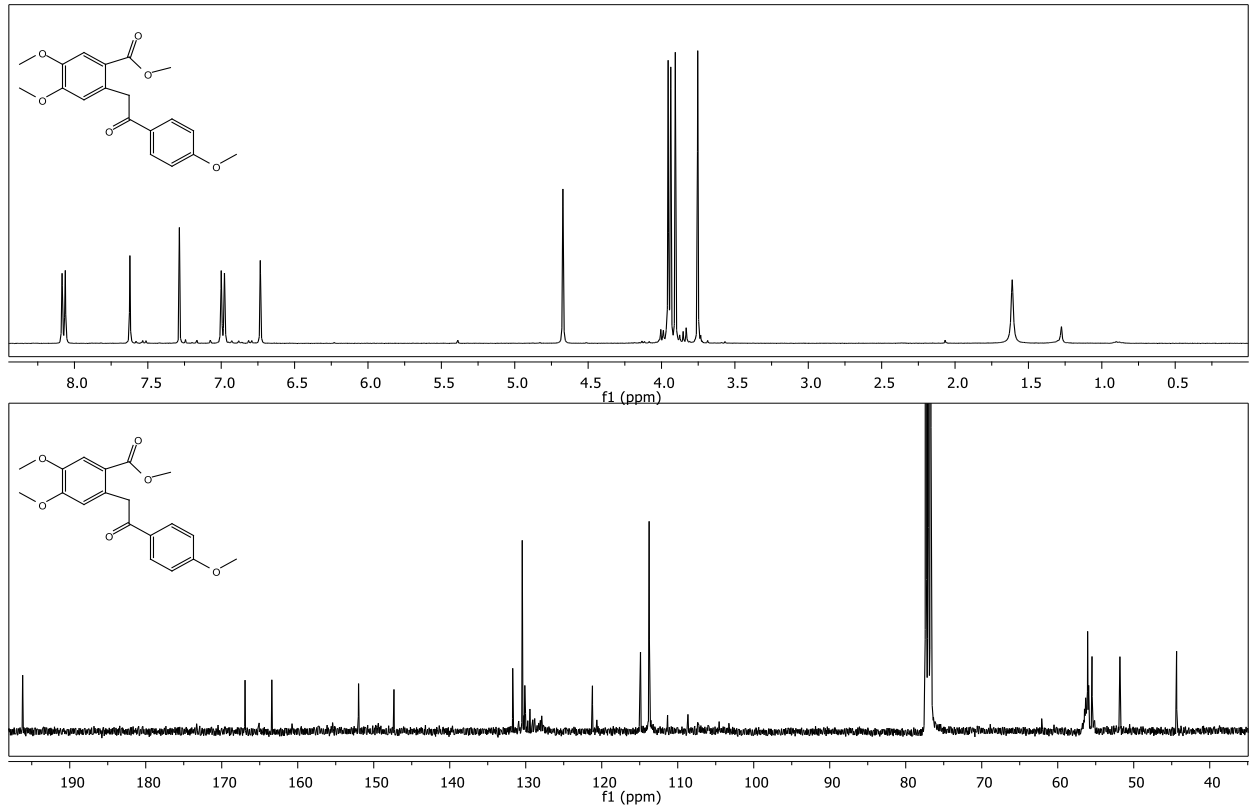
**2-(4,5-Dimetoksi-2-(metoksikarbonil)fenil)asetik asit (15):** 0,95 g (3.54 mmol) 2 Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-metoksi-2-oksoetil)benzoat (**14**) 30 mL MeOH/H<sub>2</sub>O(1:1) içerisinde çözüldü. Hazırlanan bu çözeltiliye aşırı K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.08 g, 7.79 mmol) eklenerek 60 °C'de 2 saat süreyle karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımına damla damla HCl asit çözeltisi ilave edilerek asitlendirildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. İçerisinde reaksiyona girmeyen **14** ve oluşan ürün **15** bulunan çözeltili %10'luk NaOH (3×25 mL) ile yıkandı. Sulu fazlar birleştirilerek asitlendirildi ve EtOAc (3×25 mL) ile ekstrakte edildi, organik fazlar birleştirilip Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Açık sarı katı halde %79 (0.71 g, 2.79 mmol) verimle sentez gerçekleştirildi. Erime noktası literatürle uyumludur [Chakrabarti, 1968]. Daha önce sentezi bilinen bu bileşimin NMR spektrumları ilk kez literatüre kazandırılmıştır. **Erime Noktası:** 171-174 °C (Açık sarı katı) (Lit: 176-178 °C); **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.83 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.55 (s, 1H, ArH), 6.75 (s, 1H, ArH), 3.98 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 174.6, 168.2, 152.5, 147.9, 129.9, 121.0, 114.6, 113.5, 56.1, 52.4, 40.8 (Şekil 1).

**Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (17):** 25 mL'lik bir balona 0.19 g (0.75 mmol) 2-(4,5-dimetoksi-2-(metoksikarbonil)fenil)asetik asit (**15**) alınarak 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>' de çözüldü. Karışıma 113 mg (0.89 mmol) (COCl)<sub>2</sub> ve 2 damla DMF ilave edildi ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra çözücü ve reaktiflerin fazlası vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (**16**) izole edilmeden bir sonraki reaksiyon kademesine geçildi. Oluşan açıl klorür 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>' de çözümlenerek 119 mg (0.89 mmol) AlCl<sub>3</sub> eklendi ve 1 saat karıştırıldı. Manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiliye 97 mg (0.89 mmol) anisol ilave edildi. 16 saat oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı 10 g buz içerisine alındı ve HCl ile asitlendirildi, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×25 mL) ile ekstrakte edildi. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (silikajel/ EtOAc-Hekzan (1:1)). Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (**17**) koyu sarı renkte yarı katı halde %66 verimle 0.17 g (0.49 mmol) elde edildi. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.07 (d, 2H, J=8.8Hz, ArH), 7.62 (s, 1H, ArH), 6.99 (d, 2H, J=8.8Hz, ArH), 6.73 (s, 1H, ArH), 4.67 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, -

OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 196.2, 166.9, 163.4, 152.0, 147.3, 131.7, 130.5, 130.1, 121.2, 114.9, 113.8, 113.7, 56.1, 56.0, 55.5, 51.8, 44.4 (Şekil 2).



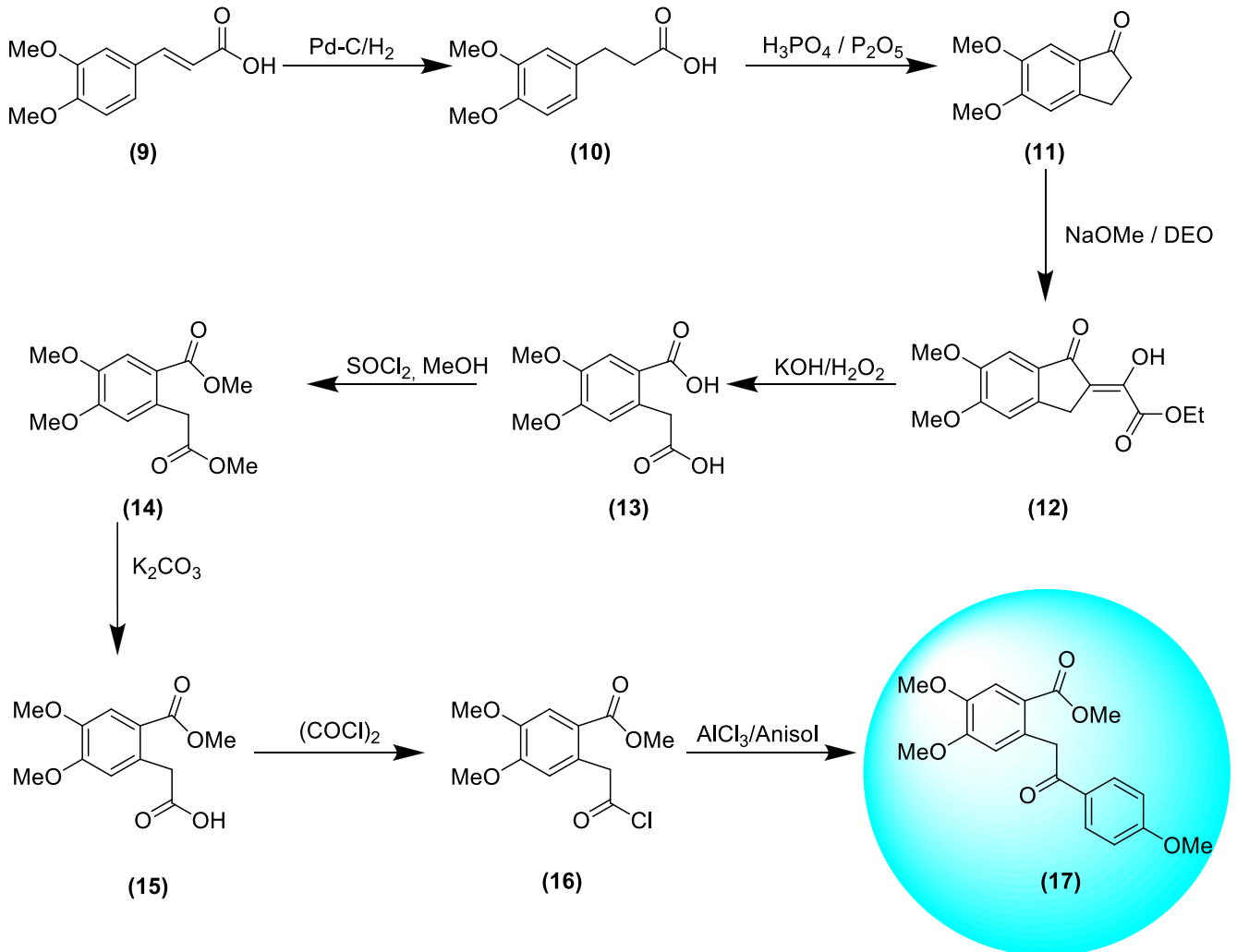
Şekil 1. 2-(4,5-Dimetoksi-2-(metoksikarbonil)fenil)asetik asit (15)'in <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu



Şekil 2. Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (17)'nin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında önemli biyolojik aktivite gösterdikleri bilinen çeşitli benzoik asit ve esterlerin benzeri bir bileşik olan metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (**17**)'nin sentezi amaçlandı. Bu hedef doğrultusunda 3,4-dimetoksisinamik asit (**9**) Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyon reaksiyonuyla indirgenerek propanoik asit türevi **10** elde edildi. Elde edilen bu asitin polifosforik asit ile kenetlenme reaksiyonu sonucu 5,6-dimetoksi-1-indanon (**11**) başarılı bir şekilde sentezlendi. 5,6-dimetoksi-1-indanon (**11**)'nin önce sodyum metoksit ve dietilokzalit ile reaksiyona tabi tutuldu ve oluşan ürün **12** izole edilmeden KOH ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileştirilerek homoftalik asit türevi 2-(karboksimetil)-4,5-dimetoksibenzoik asit (**13**) elde edildi. Sentezlenen asit bileşiğinin MeOH içerisinde SOCl<sub>2</sub> ile reaksiyonu diester bileşiği **14**'ün elde edilmesiyle sonuçlandı. **14** numaralı diester bileşiğinin K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile bölge seçici hidrolizi sonucu monoester **15** sentezlendi. Sentezlenen bu bileşik okzalil klorürle açıl klorürüne dönüştürüldü. Oluşan ürününde anisol ile Friedel-Crafts reaksiyonu sonucunda **17** bileşiği sentezlenmiş oldu (Şekil 3). Sentezi gerçekleştirilen bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile aydınlatıldı.



Şekil 3. Metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (**17**)'nin sentez şeması.

## SONUÇ

Yapısı incelendiğinde **17** numaralı bileşiğin poli süstitüe metil benzoat türevi olduğu açıkça görünmekte ve bu yapılarında biyolojik olarak oldukça aktif olduğu bilinmektedir. Bu da metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (**17**) bileşiğinin potansiyel olarak biyolojik aktif bir



tür olma ihtimalini işaret etmektedir. Bunların yanı sıra bu tür bileşiklerin organik, inorganik ve biyokimya alanlarında sıkça araştırılan izokumarin ve izokinolin türevi bileşiklerin sentezi için çıkış bileşiği olarak kullanıldıkları bilinmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma kapsamında metil-4,5-dimetoksi-2-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetil)benzoat (17)'in sentezi gerçekleştirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Yalnızca ilk kez sentezlenmesi değil aynı zamanda yeni bileşiklerin sentezi için de çıkış bileşiği olarak kullanılabilmesi göz önünde tutulduğunda yapılan çalışmanın önemi ortaya çıkmaktadır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından “AP-1714” kodlu proje ile desteklenmiş olup, Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

## Çıkar Çatışması

Makaleye ait çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

## Yazar Katkısı

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması makale tek yazarı olarak tarafımda yapıldığı beyan ederim.

## KAYNAKLAR

- Ahmed HBUD, Rama NH, Malana MA, Qadeer G, 2006. A Convenient Synthesis of Xyridin A Metabolite from Xyris Indica L. *Indian Journal of Chemistry*. 45B: 820-822.
- Chakrabarti, PM, 1968. Brazilin and Haematoxylin. Part IV. Synthesis of  $\pi$ -Trimethylbrazilone. *Tetrahedron Letters*, 9 (37): 3999-4002.
- Choi SZ, Choi SU, Bae S Y, neung Pyo S, Lee KR, 2005. Immunobiological Activity of A New Benzyl Benzoate from the Aerial Parts of *Solidago virga-aurea* var. *gigantea*. *Archives of Pharmacal Research*, 28 (1): 49-54.
- Fillion E, Fishlock D, Wilsily A, Goll JM, 2005. Meldrum's Acids as Acylating Agents in the Catalytic Intramolecular Friedel–Crafts Reaction. *The Journal of Organic Chemistry*. 70 (4): 1316-1317.
- Geneste H, Ochse, M, Drescher K, Turner S, Behl B, Laplanche L, et al., 2013. Novel Inhibitor Compounds of Phosphodiesterase Type 10a. U.S. Patent Application, No. 13/660,524.
- Li Q, Lu F, Tian Y, Feng S, Shen Y, Wang B, 2013. Solubility of Veratric Acid in Eight Monosolvents and Ethanol + 1-Butanol at Various Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58 (4): 1020-1028.
- Mostafiz MM, Shim JK, Hwang HS, Bunch H, Lee KY, 2020. Acaricidal Effects of Methyl Benzoate Against *Tetranychus Urticae* Koch (Acari: Tetranychidae) on Common Crop Plants. *Pest Management Science*, 76 (7): 2347-2354.
- Narasimhan B, Ohlan S, Ohlan R, Judge V, Narang R, 2009. Hansch Analysis of Veratric Acid Derivatives as Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (2): 689-700.
- Pirinç B, Türkoğlu Ş, 2016. Etil Paraben ve Metil Parabenin *Caenorhabditis Elegans*' ta Yumurta Verimi, Yaşama Yüzdesi ve Fiziksel Büyüme Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. *Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 37 (4): 371-390.

- Qualley AV, Widhalm JR, Adebessin F, Kish CM, Dudareva, N, 2012. Completion of the Core  $\beta$ -oxidative Pathway of Benzoic Acid Biosynthesis in Plants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (40): 16383-16388.
- Saravanakumar M, Raja B, 2011. Veratric Acid, A Phenolic Acid Attenuates Blood Pressure and Oxidative Stress in L-NAME Induced Hypertensive Rats. *European Journal of Pharmacology*, 671 (1-3): 87-94.
- Saravanakumar M, Raja B, 2012. Effect of Veratric Acid on the Cardiovascular Risk of L-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 59 (6): 553-562.
- Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA, 2002. Evaluation of the Health Aspects of Methyl Paraben: A Review of the Published Literature. *Food and Chemical Toxicology*, 40 (10): 1335-1373.
- Stubba D, Lahm G, Geffe M, Runyon JW, Arduengo AJ, Opatz T. 2015. Xylochemistry—Making Natural Products Entirely from Wood. *Angewandte Chemie International Edition*. 54 (47): 14187-14189.
- Unelius CR, Nordlander G, Nordenhem H, Hellqvist C, Legrand S, Borg-Karlson AK, 2006. Structure-Activity Relationships of Benzoic Acid Derivatives as Antifeedants for the Pine Weevil, *Hylobius Abietis*. *Journal of Chemical Ecology*, 32 (10): 2191-2203.
- Wang JH, Chen KQ, Jiang JX, Li HY, Pan JP, Su JY, et al., 2020. Excretion, Metabolism and Cytochrome P450 Inhibition of Methyl 3, 4-Dihydroxybenzoate (MDHB): A Potential Candidate to Treat Neurodegenerative Diseases. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 45 (1): 51-69.