

Кадилова Шохида Озотбоевна
Национальный университет Узбекистана
имени Мирзо Улугбека, PhD студент

Email-sh.kadirova0985@mail.ru

Юлдашева Мухаббат Раззоқбердиевна
Национальный университет Узбекистана имени
Мирзо Улугбека, профессор

Email-ymuxabbat@bk.ru

Рахимов Рахматилла Нуриллович
Старший научный сотрудник Института биорганической химии
E-mail: rrakhimov.83@mail.ru

УДК:547.523

СИНТЕЗ ЭФИРОВ 3,4,5-ТРИГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ.

Аннотация: Изучены физические и химические свойства галловой кислоты – одного из природных соединений. Реакции этерификации спиртов (метилового, этилового, пропилового, бутилового, пентилового) проводили галловой кислотой. Также из галловой кислоты синтезированы 3,4,5-триацетоксибензойная кислота, 3,4,5-триметоксибензойная кислота и ее метиловый эфир. Полученное вещество анализировали методами тонкослойной хроматографии, ИК-, УФ-, ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопии и изучали его биологическую активность *in vitro*.

Ключевые слова: галловая кислота, 3,4,5-триацетоксибензойная кислота, 3,4,5-триметоксибензойная кислота и ее эфир.

Kadirova Shokhida Ozotboyevna
National University of Uzbekistan
named after Mirzo Ulugbek, PhD student
E-mail: sh.kadirova0985@mail.ru

Yuldasheva Mukhabbat Razzoqberdiyevna
National University of Uzbekistan
named after Mirzo Ulugbek, professor
Email-ymuxabbat@bk.ru

Rakhimov Rakhmatilla Nurillayevich
Senior Researcher at the Institute of Bioorganic Chemistry
E-mail: rrakhimov.83@mail.ru

SYNTHESIS OF ESTERS OF 3,4,5-TRIHIDROXYBENZOIC ACID

Abstract: *The physical and chemical properties of gallic acid, one of the natural compounds, have been studied. The esterification reaction of alcohols (methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl) with gallic acid was carried out. Also, 3,4,5-triacetoxybenzoic acid, 3,4,5-trimethoxybenzoic acid and its methyl ester were synthesized from gallic acid. The resulting substance was analyzed by thin layer chromatography, IR, UV, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, and its biological activity was studied in vitro.*

Key words: *gallic acid, 3,4,5-triacetoxybenzoic acid, 3,4,5-trimethoxybenzoic acid and its ester.*

Kadirova Shoxida Ozotboyevna

O'zbekiston Milliy universiteti tayanch-doktoranti

Email-sh.kadirova0985@mail.ru

Yuldasheva Muxabbat Razzoqberdiyevna

O'zbekiston Milliy universiteti professori

Email-ymuxabbat@bk.ru

Raximov Raxmatilla Nurillayevich

Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi

E-mail:rrakhimov.83@mail.ru

3,4,5-TRIGIDROKSIBENZOY KISLOTA EFIRLARI SINTEZI.

Annotatsiya: *Tabiiy birikmalarlardan biri bo'lgan gall kislotaning fizik va kimyoviy kattaliklari o'rganildi. Gall kislota bilan spirtlarning (metil, etil, propil, butil, pentil) etirifikasiya reaksiyalari olib borildi. Shuningdek, gall kislotadan 3,4,5-triasetoksibenzoy kislota, 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota va uning metil efiri sintez qilindi. Olingan modda yupqa qatlam xromatografiyasi, IQ-, UB-, ^1H va ^{13}C -YAMR-spektroskopiya usullari yordamida taxlil qilindi va biologik faolligi in vitro usulida o'rganildi.*

Kalit so'zlar: *gall kislota, 3,4,5-triasetoksibenzoy kislota, 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota va uning efir.*

Kirish

Bugungi kunda dunyo aholisi orasida infeksiyali kasalliklar, ayniqsa orttirilgan immunitet tanqisligi sindromi va saraton kasalliklarini keltirib chiqaruchi mikroorganizmlarga qarshi kurashish va uni davolash sog'liqni saqlash

sohasining jiddiy muammolaridan biri bo'lib kelmoqda. Shu sababli, zararli mikroorganizmlarga qarshi samarali vositalar ishlab chiqish hozirgi kunning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Bunday preparatlar yaratishda gall kislota va uning hosilalari alohida ahamiyatga ega. Gall kislota va uning hosilalari o'simliklar tarkibida mavjud tabiiy birikmalardan bo'lib, u asosida sintez qilingan efirlar biologik faollik xususitati yuqori ekanligi aniqlangan. Ular asosida tayyorlangan preparatlar yurak qon tomir, kandli diabet, onkologik kasalliklar, yalliglanish jarayonlarida qo'llaniladi. Shuningdek, oziq-ovqat sanoatida gall kislota hosilalaridan oziq-ovqat mahsulotlarining uzoq muddat sifatli saqlanishida qo'llaniladi[1]

Adabiyotlar tahlili

1786 yilda ilk bor Karl Vilgelm Scheele o'simlik tarkibidagi gall kislotani aniqladi[1]. Gall kislota (3,4,5 trigidroksibenzoy kislota) oq yoki och sariq rangli kristall modda. Uning molekulyar og'irligi 170 g/mol, brutro formulasi $C_7H_6O_5$. Gall kislota $210^{\circ}C$ da suyuqlanadi, $240^{\circ}C$ da karbonat angidrid va uglerod oksidi hosil qiladi, zichligi 1,69 kg/l ($20^{\circ}C$). Suvda, spirtida, efirda va glitserinda yaxshi eriydi, benzol, xloroform diyarli erimaydi[2].

Gall kislota yuqori miqdorda yong'oq, uzum, choy barglari va eman po'stlog'ida ko'p miqdorda uchraydi. Gall kislota ikki shaklda erkin molekula va taninlarning bir qismi sifatida mavjud. Sof gall kislota rangsiz kristalli organik kukun, ko'plab moddalari tuzlari va efirlari [3] asosan standart sifatida foydalaniladi, kimyoviy tadqiqotlar va sanoatda fenol miqdorini aniqlash uchun Folin-Ciocalteau tahlili usulida qo'llaniladi[4], shuningdek, bo'yoq va siyoh tayyorlash uchun ishlatiladi[5].

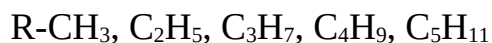
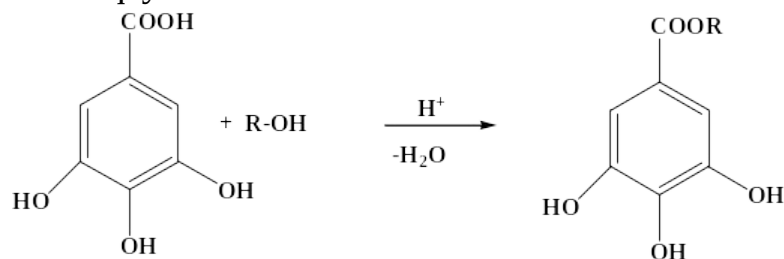
Tadqiqot metodologiyasi

Gall kislota odatda farmatsevtika sanoatida keng qo'llaniladi, Biologik faol gall kislota hosilalaridan inson va hayvon hujayrasida ko'plab in vivo va in vitro tadqiqotlar olib borilgan[6]. Organizmda saraton hujayralariga qarshi, diabet shuningdek, antifungal va antiviralga ega xususiyatlari, antioksidant sifatida qo'llanilganda organizmni himoya qilishga yordam beradi. Ichki qon ketish holatlarida biriktiruvchi vosita sifatida ishlatilidi va tashqi gemorroyni davolash uchun qo'llaniladi[7].

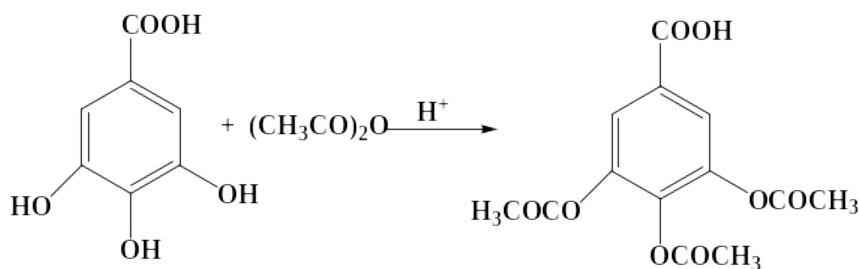
Tahlillar va natijalar

Yumaloq tubli kolbaga (0,1mol) gall kislota va spirtlar (metil, etil, propil, butil, pentil), sulfat kislota (2 tomchi) katalizatorligida qo'shildi. Ushbu

aralashmaga toluol (30 ml) qo'shildi va reaksiya aralashmasi 8-10 soat davomida qayta oqimga keltirildi. Azeotrop aralashma Dean-Stark apparati yordamida suv ajratildi. Reaksiya YuQX da tekshirib borildi. Reaksiya tugagandan so'ng, reaksiya aralashmasi sovutildi. So'ng natriy bikarbonat (10%) eritmasi bilan yuvildi. Cho'kmaga tushgan qattiq modda darhol filtrlandi va quritildi. So'ng mahsulot qaynoq suvdan qayta kristallandi.



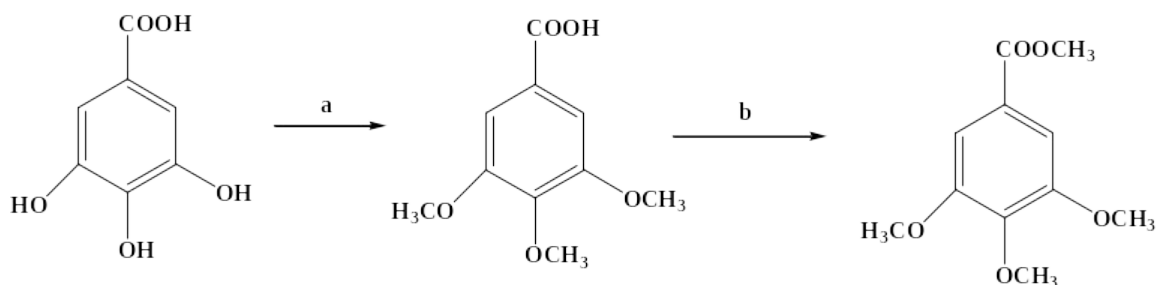
3,4,5-triasetoksibenzoy kislotasi sintezi. Yumaloq tubli kolbaga 3,4,5 trigidroksibenzoy kislotasiga (5,0 g, 0,02mol) va 7,5 g (0,07mol) qayta distillangan sirka anhidridi va 4-6 tomchi konsentrlangan H_2SO_4 qo'shildi, 20-25 daqiqa davomida taxminan $50-60^\circ \text{C}$ gacha qizdirildi. Reaksiya aralashmasi sovutildi va sovutish paytida vaqti-vaqti bilan aralashtirildi, reaksiya yupqa qatlam xramatografiyasi bilan nazorat qilindi. So'ng 30-40 ml suv qo'shiladi va olingan mahsulot Mg_2SO_4 yordamida quritildi. Triatsetoksibenzoy kislotasi etanoldan qayta kristallandi.



3,4,5-trimetoksibenzoy kislotasi sintezi (a) Yuqori haroratga chidamli yumaloq tubli kolbaga 5 g (0,266 mol) gallik kislota 50 ml suvga (2 mol) natriy gidroksid solindi. Reaksiya aralashmasi vaqti-vaqti bilan chayqatildi. So'ng 6,7 ml (0,71 mol) dimetil sulfat qo'shildi va kolba 1 soat davomida aralashtiriladi, bu vaqt davomida harorat $30-35^\circ \text{C}$ da olib borildi. Keyin kolbaga qayta oqim kondensatori o'rnatildi va 2 soat davomida qayta oqimga keltirildi. Natriy gidroksidi 3 ml suvda

eritiladi va 2 soat davomida qaytarildi. Reaksiya yupqa qatlam xromatografiyasi tomonidan nazorat qilindi. Keyin reaksiya aralashmasi sovutildi va suyultirilgan HCl bilan cho'kma hosil qilindi. 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota filtrlendi va sovuq suv bilan yuvildi. Mahsulot 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota qaynoq suvdan qayta kristallandi.

3, 4, 5-trimetoksibenzoy kislotasining metil efiri sintezi (b) Yumaloq tubli idishga 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota (0,1mol) va 30 ml metanolda eritildi hamda 1ml sulfat kislota qo'shildi. Unga 0,74 g (1,25 mol) dimetil sulfat va 2,01 g (1,25 mol) suvsiz natriy bikarbonat qo'shildi va reaksiya aralashmasi 8-10 soat davomida qayta oqimda qizdirildi. Reaksiya yupqa qatlam xromatografiyasi tomonidan nazorat qilindi. Reaksiya aralashmasiga muzli sovuq suv quyildi va hosil bo'lgan cho'kma filtrlendi va quritildi. Olingan 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota metil efiri etanoldan qayta kristallandi.



Olib borilgan tatqiqotlar natijasida gall kislota R-CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁ efirlari, 3,4,5-triasitoksibenzoy kislota, 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota va uning metil efiri sintezi amalga oshirildi. Olingan moddalar YuQX, IQ, YaMR spektroskopiya usullari yordamida o'rganildi va tahlil qilindi.

1. Gall kislota metil efiri oq qattiq modda, 199-200°C da suyuqlanadi. YuQX (1: 1 geksan/EtOAc), $R_f = 0,64$. IQ Spektr ($\nu_{\max}$ KBr, cm^{-1}) 3368, 3220, 3019, 1692, 1618, 1444, 1373. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d₆), δ_{H} 6,93 (s, 2H, H-2, H-6), 3,74 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d₆) δ_{C} 166,5, 145,7, 138,6, 119,4, 108,6, 51,7.

2. Gall kislota etil efiri kulrang qattiq modda, 149-150°C da suyuqlanadi. YuQX (1: 1 geksan/EtOAc), $R_f = 0,66$. IQ Spektr ($v_{\max}$ KBr, sm^{-1}) 3292, 3230, 2975, 1707, 1620, 1319. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) d_H 9,30 (s, 2H, 3,5-OH), 8,96 (s, 1H, 4-OH), 6,95 (s, 2H, H-2, H -6), 4,19 (kvarta, $J = 6,80$ Gts, 2H, H-1'), 1,26 (t, $J = 6,80$ Gts, 3H, H-2'). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) d_C 166,0, 145,7, 138,5, 119,7, 108,6, 60,2, 14,4.

3. Gall kislota propil efiri oq rangli qattiq modda, 145-147°C da suyuqlanadi. YuQX (1:1 geksan / EtOAc), $R_f = 0,87$. IQ Spektr ($v_{\max}$ KBr, sm^{-1}) 3291, 3230, 2965, 1707, 1622, 1320. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) d_H 9,26 (s, 2H, 3,5-OH), 8,92 (s, 1H, 4-OH), 6,96 (s, 2H, H-2, H -6), 4,11 (t, $J = 6,40$ Gts, 2H, H-1'), 1,66 (sext, $J = 7,60$ Gts, 2H, H-2'), 0,94 (t, $J = 7,60$ Gts 3H, H- 3'). $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, DMSO- d_6) d_C 166,0, 145,7, 138,5, 119,7, 108,5, 65,6, 21,8, 10,5.

4. Gall kislota butil efiri oq rangli qattiq modda 125-127°C da suyuqlanadi. YuQX (6:4 geksan/EtOAc), $R_f = 0,86$. IQ spektri ($v_{\max}$ KBr, sm^{-1}) 3361, 3109, 2958, 1695, 1611, 1341. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) d_H 6,95 (s, 2H, H-2, H-6), 4,16 (t, $J = 6,40$ Gts, 2H, H-1'), 1,63 (pent) , $J = 7,20$ Gts, 2H, H-2'), 1,40 (sext, 7,20 Gts, 2H, H-3'), 0,91 (t, $J = 7,20$ Gts, 3H, H-4'). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) d_C 165,9, 145,6, 138,4, 119,7, 108,5, 63,7, 30,4, 18,9, 13,7.

5. Gall kislota pentil efiri och kulrang modda, 94-96°C da suyuqlanadi. YuQX (6:4 geksan/EtOAc), $R_f = 0,81$. IQ spektr ($v_{\max}$ KBr, sm^{-1}) 3362, 3209, 3110, 1695, 1611, 1328. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6); d_H 6,95 (s, 2H, H-2, H-6), 4,14 (t, $J = 6,40$ Gts, 2H, H-1'), 1,65 (m, 2H, H-2'), 1,33 (m, 4H, H-3', H-4'), 0,88 (t, $J = 6,40$ Gts, 3H, H-5'). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) d_C 165,9, 145,6, 138,4, 119,7, 108,5, 64,1, 28,1, 27,8, 21,9,14,0.

3,4,5-trimetoksibenzoy kislota. 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota gall kislota dimetil sulfat bilan NaOH ishtirokida reaksiyasi natijasida sintez qilindi. R_f 0,86, modda foiz tarkibi C- 56,6%, H-10,0%, O- 43,4%. Reaksiya unumi 68%. IQ spektrlari: C=O cho'zilishi (1684,85), C=C cho'zilishi (aromatik) (1587,47), COC simmetrik cho'zilishi (1226,47), COC assimetrik cho'zilishi (1226,77), OH cho'zilish (2945,40).

3,4,5-trimetoksibenzoy kislota metil efiri. 3,4,5-trimetoksibenzoik kislota dimetil sulfat va natriy bikarbonat bilan reaksiyaga kirishishi natijasida sintez qilindi. 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota metil efiri R_f 0,96; moddaning foiz tarkibi C 56,4%, H 6,19%, O37,4%. IQ spektr ma'lumotlari: C=O cho'zilishi

(1714,77), C=C cho'zilishi (1591,33), COC simmetrik cho'zilishi (1132,36), COC assimetrik cho'zilishi (1228,70).

3,4,5-triasetoksibenzoy kislotasini R_f -0,78. IQ spektrlari: C=O cho'zilishi (1714,77), efirdagi C=O cho'zilishi (1772,64), CH cho'zilishi (Ar 2820,02), OH cho'zilishi (2991,69).

Xulosa

Polifenollar sinfiga kiruvchi moddalarning dastlabki vakillaridan biri bo'lgan gall kislotaning fizik va kimyoviy kattaliklari o'rganildi. Gall kislota bilan metil, etil, propil, butil, pentil spirtlarning etirifikasiya reaksiyalari olib boorish sharoitlari o'rganildi. Shuningdek, gall kislotadan 3,4,5-triasetoksibenzoy kislota, 3,4,5-trimetoksibenzoy kislota va uning metil efiri sintez qilindi. Olingan modda qog'oz xromatografiyasi va yupqa qatlam xromatografiyasi usullari, IQ-, UB-, ^1H va ^{13}C -YAMR-spektroskopiya usullari yordamida tahlil qilindi va ushbu moddalarning kimyoviy tuzilishlari aniqlandi. Kelajakda oily ta'lim talabalari va va ilmiy faoliyat bilan shug'illanuvchi hodimlar uchun manba bo'lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Aera Jang; Na-Young Lee; Bong-Deok Lee; Tae Hoon Kim; Jun Ho Son; Bong Jeun An; Cheorun Jo (2009). Biological functions of a synthetic compound, octadeca-9,12-dienyl-3,4,5-hydroxybenzoate, from gallic acid–linoleic acid ester., 112(2),369–373. doi:10.1016/j.foodchem.2008.05.074
2. Indap MA, Radhika S, Motiwale L, Rao KVK. Anticancer activity of phenolic antioxidants against breast cancer cells and a spontaneous mammary tumor. Indian J Pharm Sci. 2006; 68: 470-474
3. Katbamna RV, Rana MG, Dudhrejiya AV, Sheth NR. In Vitro antioxidant activity of leaves of extracts of *Caesalpinia bonducella*. Pharmacologyonline 2008; 3: 665
4. Kratz JM, andrighetti-Frohner CR, Kolling DJ, et al., Anti-HSV-1 and anti-HIV1 activity of gallic acid and pentyl gallate. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2008; 103: 437
5. Thomas B, Saravanan KS, Mohankumar KP. In Vitro and in vivo evidences that antioxidant action contributes to the neuroprotective effects of the neuronal nitric oxide synthase and monoamine oxidase - B inhibitors, 7-nitroindazole. Neurochemistry International 2008; 52: 990-1001.

6. Di Stefano A, Sozio P, Cocco A, Iannitelli A, Santucci E, Costa M, Pecci L, Nasuti C, Cantalamessa F, Pinnen F. L-dopa and dopamine – (R)- α -lipoic acid conjugates as multifunctional codrugs with antioxidant properties. 2006;49: 1486
7. Zhongbing Lu , Guangjun Nie , Peter S Belton , Huiru Tang , Baolu Zhao, Structure–activity relationship analysis of antioxidant ability and neuroprotective effect of gallic acid derivatives, *Neurochemistry International* 48 (2006), 263– 274.