

# Galna kiselina i njeni kompleksi

---

Lešina, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:514126>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



**Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za kemiju**

**Preddiplomski studij kemije**

Filip Lešina

## **Galna kiselina i njeni kompleksi**

**Završni rad**

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Martina Medvidović- Kosanović

Neposredni voditelj: Dominik Goman

Osijek, 2023.

## Sažetak

Galna kiselina pripada fenolima, skupini spojeva koji sadrže hidroksilnu skupinu (-OH) direktno vezanu na aromatski benzenski prsten. Galna kiselina u svojoj strukturi sadrži tri hidroksilne skupine, stoga pripada polifenolima. Uz hidroksilne skupine, galna kiselina sadrži i jednu karboksilnu (-COOH) skupinu koja ju dalje svrstava u fenolne kiseline. Antioksidansi su tvari koje imaju sposobnost odgađanja ili inhibiranja oksidacije neke tvari. Galna kiselina ima snažnu antioksidacijsku aktivnost, kao i protuupalno, antimikrobno te potencijalno i antikancerogeno djelovanje. Nalazi se u slobodnom obliku u raznim prehrambenim proizvodima, posebno voću i povrću, a biosintetizira se iz biljaka i gljiva iz šikiminske kiseline. Najznačajnije reakcije galne kiseline su reakcije esterifikacije, oksidacije i dekarboksilacije. Galna kiselina i njeni derivati tvore komplekse s nizom metala u različitim omjerima koristeći kelirajući potencijal hidroksilnih skupina. Galna kiselina sastavna je komponenta željezno-galne tinte, glavne tinte za pisanje i slikanje do 19. stoljeća.

**Ključne riječi:** galna kiselina, antioksidansi, derivati galne kiseline, kompleksi galne kiseline

## **Abstract**

Gallic acid belongs to phenols, a group of compounds that contain a hydroxyl group (-OH) directly attached to an aromatic benzene ring. Gallic acid contains three hydroxyl groups in its structure, therefore it belongs to polyphenols. In addition to hydroxyl groups, gallic acid also contains one carboxyl (-COOH) group, which further classifies it as a phenolic acid. Antioxidants are substances that have the ability to delay or inhibit the oxidation of a substance. Gallic acid has strong antioxidant activity, as well as anti-inflammatory, antimicrobial and potentially anti-cancer activity. It is found in free form in various food products, especially fruits and vegetables, and is biosynthesized from plants and fungi from shikimic acid. The most important reactions of gallic acid are reactions of esterification, oxidation and decarboxylation. Gallic acid and its derivatives form complexes with a number of metals in different proportions using the chelation potential of hydroxyl groups. Gallic acid is an integral component of iron-gal ink, the main ink for writing and painting until the 19th century.

**Keywords:** gallic acid, antioxidants, gallic acid derivatives, gallic acid complexes

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. FENOLI I FENOLNE KISELINE</b> .....	2
<b>3. OKSIDATIVNI STRES</b> .....	4
3.1. ANTIOKSIDANSI .....	5
<b>4. GALNA KISELINA</b> .....	6
4.1. SVOJSTVA GALNE KISELINE.....	6
4.2. (BIO)SINTEZA GALNE KISELINE .....	7
4.3. DERIVATI GALNE KISELINE.....	8
4.3.1. Esteri.....	9
4.3.2. Glikozidi .....	10
4.3.3. Ostali derivati i reakcije.....	11
4.4. VAŽNOST GALNE KISELINE .....	12
4.4.1. Antioksidacijska aktivnost.....	12
4.4.2. Prevencija peroksidacije lipida.....	13
4.4.3. Medicinske primjene .....	14
<b>5. KOMPLEKSI GALNE KISELINE</b> .....	16
5.1. KELACIJA S METALNIM IONIMA .....	16
5.2. ŽELJEZNO-GALNO CRNILO (TINTA).....	17
5.3. PRIMJERI KOMPLEKSA .....	18
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	21
<b>7. LITERATURA</b> .....	22

# 1. UVOD

Galna kiselina, također poznata kao 3,4,5-trihidroksibenzojeva kiselina, je organska kiselina koja se prirodno javlja u mnogim biljkama. Pripada skupini fenolnih kiselina, a u prošlosti se prvobitno dobivala iz šiški hrasta. Galna kiselina posebno je zanimljiva zbog svojih karakterističnih bioloških, farmakoloških i prehrambenih svojstava, među kojima treba posebno istaknuti njeno antioksidacijsko, antikancerogeno, protuupalno i antimutageno djelovanje. Galna kiselina sudjeluje u mnogim reakcijama, kao što su reakcije esterifikacije, oksidacije, dekarboksilacije, dok s metalima gradi stabilne komplekse zanimljivih svojstava koji se sve više proučavaju.

Cilj ovog rada je objasniti kemijska i fizikalna svojstva galne kiseline te njihov utjecaj na njenu reaktivnost i upotrebu.

U glavom dijelu rada opisat će se fenoli i fenolne kiseline te antioksidansi kao skupine spojeva kojima pripada galna kiselina. Nakon toga fokus će biti na detaljnom opisu galne kiseline kroz njena svojstva, sintezu, mehanizme, upotrebu, reakcije i spojeve, a navest će se i neki od najznačajnijih kompleksa galne kiseline te proučiti njihova struktura i svojstva.

U završnom dijelu rada navest će se zaključak proizašao iz znanja prikupljenog o galnoj kiselini i njenim kompleksima.

## 2. FENOLI I FENOLNE KISELINE

Fenoli su spojevi koji imaju hidroksilnu skupinu izravno vezanu na benzen ili benzenski prsten. Najjednostavniji predstavnik ove skupine spojeva je fenol,  $C_6H_5OH$ , kemikalija koja ima važnu primjenu u industriji. Fenoli su dvofunkcionalni spojevi; sadrže hidroksilnu skupinu i aromatski prsten. Mnoga svojstva fenola su slična onima alkohola, ali postoje i razlike koje su primarno uvjetovane interakcijama između hidroksilne skupine i benzenskog prstena. Takve interakcije dovode do nekih novih i korisnih svojstava fenola. Što se tiče strukture i veza, fenol je planaran s C-O-H kutom od  $109^\circ$ , vrlo sličnim tetraedarskom kutu koji iznosi  $109,5^\circ$  te C-O-H kutu od  $108,5^\circ$  u molekuli metanola. Na fizikalna svojstva fenola najveći utjecaj ima hidroksilna skupina (ili skupine) koja omogućuje fenolima stvaranje vodikovih veza s drugim fenolnim molekulama i vodom. Karakteristično svojstvo za fenole je njihova kiselost, kiseliji su od alkohola, a manje kiseli od karboksilnih kiselina [1]. U tablici 1 prikazana je podjela fenola na skupine s obzirom na njihovu strukturu.

Tablica 1. Strukturna podjela fenola na skupine [2].

Skupina	Struktura
Jednostavni fenoli, benzokinoni	C6
Fenolne kiseline	C6-C1
Derivati cimetine kiseline, fenilpropanoidi	C6-C3
Acetofenoni, fenilacetatne kiseline	C6-C2
Ksantoni	C6-C1-C6
Stilbeni, antrakinoni	C6-C2-C6
Flavonoidi, izoflavonoidi	C6-C3-C6
Lignani, neolignani	$(C_6-C_3)_2$
Lignini	$(C_6-C_3)_n$
Tanini	$(C_6-C_3-C_6)_n$

Danas je poznato više od 8000 različitih fenolnih spojeva. Oni mogu biti podijeljeni u velik broj skupina od kojih su najvažnije flavonoidi, fenolne kiseline i tanini (Tablica 1.) [2].

Fenolni spojevi su najrasprostranjeniji sekundarni metaboliti, sveprisutni su u biljnom carstvu, a neuobičajeni u bakterijama, gljivicama i algama. Procjenjuje se da se oko 2% cjelokupnog ugljika fotosintetiziranog biljkama pretvara u flavonoide ili srodne spojeve. Više biljke sintetiziraju nekoliko tisuća poznatih različitih fenolnih spojeva, a broj onih koji su potpuno opisani neprestano raste [3].

Fenolne kiseline su spojevi koji sadrže fenolni prsten i barem jednu karboksilnu skupinu [4]. Sastoje se od hidroksicimetne i hidroksibenzojeve kiseline koje nastaju od nefenolnih molekula cimetne i benzojeve kiseline [2]. Česti predstavnici fenolnih kiselina (C6-C1) su galna, p-hidroksibenzojeva, salicilna, vanilinska i siringinska kiselina [3]. Fenolne kiseline čine gotovo jednu trećinu fenola u prehrani te su povezane s organoleptičkim, nutritivnim i antioksidacijskim svojstvima hrane. Ljudski organizam potrebe za fenolnim kiselinama ostvaruje raznovrsnom prehranom koja uključuje odgovarajuće količine voća, povrća i cjelovitih žitarica. Izvori fenolnih kiselina su mango, bobičasto voće, jabuke, agrumi, šljive, trešnje, kivi, luk, čaj, kava, crno vino te pšenično, rižino, kukuruzno i zobeno brašno. Budući da su rasprostranjene u hrani biljnog podrijetla, ljudi konzumiraju fenolne kiseline na dnevnoj bazi. Lako se apsorbiraju u organizmu zbog svoje jednostavnosti, a glavna uloga im je antioksidacijska aktivnost [4].



### 3. OKSIDATIVNI STRES

Neravnoteža između oksidansa i antioksidansa u korist oksidansa, koja potencijalno vodi do oštećenja, naziva se oksidativnim stresom (Slika 1.). Oksidansi nastaju kao normalni produkt aerobnog metabolizma, ali se mogu proizvoditi povišenim brzinama u patofiziološkim uvjetima. Obrana od oksidansa uključuje nekoliko strategija, i enzimskih i neenzimskih [5]. Reaktivne kisikove vrste (ROS) nastaju iz molekularnog kisika. Molekule koje sadrže jedan ili više nesparenih elektrona i tako daju reaktivnost molekuli nazivaju se slobodni radikali. Kada dva slobodna radikala dijele svoje nesparene elektrone, govorimo o neradikalnim oblicima ROS-a. Glavni oblici ROS-a u organizmu su superoksidni anion ( $O_2^-$ ), koji nastaje iz različitih izvora dodavanjem jednog elektrona molekularnom kisiku, vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ), koji nastaje iz superoksida djelovanjem enzima superoksid dismutaze te hidroksilni radikal ( $\cdot OH$ ), koji je najreaktivniji i oslobađa se kada je  $H_2O_2$  u prisustvu metalnih iona. Od ostalih endogenih (unutrašnjih) kisikovih radikala, utjecaj imaju i peroksilni radikali ( $ROO\cdot$ ), od kojih je najjednostavniji hidroperoksilni radikal ( $HOO\cdot$ ). S druge strane, neki od egzogenih izvora ROS-a su izlaganje ozonu, dim cigarete, hiperoksija (prekomjerno izlaganje kisiku), ionizirajuće zračenje te ioni teških metala [6].



Slika 1. Napad slobodnih radikala na stanicu [7].

Živčane stanice posebno su osjetljive na modifikacije stanica do kojih dolazi tijekom oksidativnog stresa. Razlog tomu je što se živčane stanice ne dijele pa nakupljaju oksidacijska oštećenja tijekom života. Stoga nije čudno što se oksidativni stres najčešće povezuje s bolestima neurološkog sustava kao što su Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, amiotrofna lateralna skleroza (ALS), multipla skleroza, depresija, gubitak pamćenja. Od ostalih negativnih posljedica oksidativnog stresa izdvaja se i oksidacijsko oštećenje DNA te bolesti poput ateroskleroze i koronarne bolesti, astme i reumatoidnog artritisa [6].

### 3.1. ANTIOKSIDANSI

Antioksidansi su tvari koje, kada su prisutne u niskim koncentracijama u usporedbi s koncentracijama oksidansa, značajno odgađaju ili inhibiraju oksidaciju supstrata. Ova definicija uključuje spojeve neenzimske kao i enzimске prirode. Neenzimski antioksidansi su skupina antioksidansa koja primarno djeluje na način da „presretne“ štetnu vrstu, kako bi se spriječile daljnje štetne reakcije. Takav proces naziva se deaktivacija. Drugi cilj ove vrste antioksidansa je prijenos djelovanja radikala s osjetljivijih ciljanih mjesta na odjeljke stanice u kojima bi oksidativni izazov bio manje štetan. To znači prijenos oksidacijskih ekvivalenata iz hidrofobne faze u vodene faze, npr. iz membrane u citosol ili iz lipoproteina u vodenu fazu plazme. Antioksidansi koji prekidaju lanac često su fenolni spojevi. Enzimski antioksidansi u eukariotskim stanicama imaju nekoliko funkcija, a to su pomoćna uloga, transport i eliminacija reaktivnih spojeva. Različite vrste stanica sadrže različite količine antioksidacijskih enzima [5].

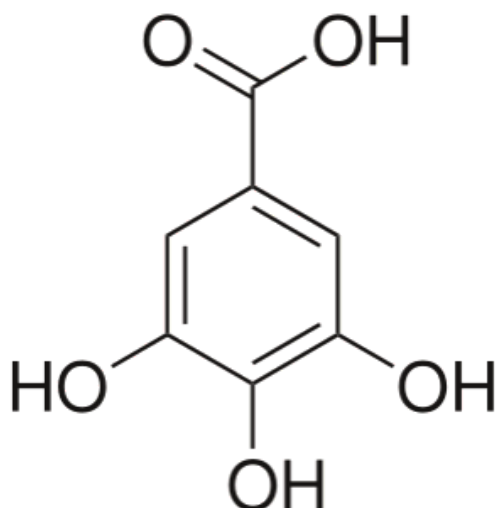
Antioksidacijske molekule najčešće su endogeni spojevi male molekulske mase kao što su glutation, mokraćna kiselina, ubikinon (koenzim Q), lipoična kiselina i bilirubin. Od onih koje se u organizam unose hranom, najvažnije su askorbinska kiselina (vitamin C), tokoferoli i tokotrienoli koji pripadaju  $\alpha$ -tokoferolima (vitamin E), karotenoidi i flavonoidi. Glutation (GSH,  $\gamma$ -glutamilcisteinil-glicin) je najvažnija antioksidacijska molekula stanice. GSH ima široko antioksidacijsko djelovanje koje uključuje, između ostalog, izravne reakcije s radikalima u neenzimatskim reakcijama i djelovanje kao kofaktor u brojnim redukcijskim enzimima. Vitamin C (askorbinska kiselina) uklanja slobodne radikale kisika čime osigurava intracelularni i ekstracelularni antioksidacijski kapacitet vodene faze. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) inhibira nastajanje slobodnih radikala i donira elektron peroksilnom radikalima koji nastaje tijekom peroksidacije lipida. Karotenoidi ( $\beta$ -karoten) reagiraju s peroksilnim, hidroksilnim i superoksidnim radikalima pri niskim parcijalnim tlakovima kisika. S druge strane, najvažniji antioksidacijski enzimi u organizmu su superoksid dismutaza (SOD),

katalaza i glutation-peroksidaza (GSH-Px). SOD sakuplja superoksidne radikale u stanici i katalizira reakciju dva superoksidna radikala i dva protona, pri čemu nastaje  $H_2O_2$  i  $O_2$ . Katalaza hvata reaktivne molekule  $H_2O_2$  i katalizira njihovu pretvorbu u  $H_2O$  i  $O_2$ , dok GSH-Px također smanjuje količinu  $H_2O_2$ , ali u isto vrijeme uklanja i lipidne hidroperokside (nastale kao posljedica peroksidacije lipidnih membrana). Ostali antioksidacijski enzimi su glutation S-transferaze (GST), skupina enzima koji se dijele na citosolni GST, mitohondrijski GST i membranski povezani mikrosomalni GST [6].

## 4. GALNA KISELINA

### 4.1. SVOJSTVA GALNE KISELINE

Galna kiselina (3,4,5-trihidroksibenzojeva kiselina) je bezbojna ili blago žuta kristalna krutina. Molekulska masa joj je  $170,12 \text{ g mol}^{-1}$ , a molekulska formula  $C_7H_6O_5$ . Talište kristala je pri  $210^\circ\text{C}$ , a do raspadanja dolazi u temperaturnom intervalu  $235\text{-}240^\circ\text{C}$ , pri čemu dolazi do oslobađanja  $CO_2$  i  $CO$ . Gustoća galne kiseline je  $1,69 \text{ kg L}^{-1}$  (pri  $20^\circ\text{C}$ ),  $pK_a$  4,40, a  $\log P$  0,70 (pri  $20^\circ\text{C}$ ). Topljiva je u vodi, alkoholu, eteru i glicerolu, a gotovo netopljiva u benzenu, kloroformu i petroleteru. Galnu kiselinu je prvi otkrio Carl Wilhelm Scheele 1786. i to kao tvar koja se nalazi u biljkama. Pripada skupini fenolnih kiselina [8]. U svojoj strukturi posjeduje tri hidroksilne skupine vezane na benzenski prsten na položajima 3, 4 i 5, što se može zaključiti iz IUPAC imena (Slika 2.).



Slika 2. Kemijska struktura galne kiseline [9].

Galna kiselina je planarna molekula koja može tvoriti vodikove veze između vlastitih hidroksilnih skupina, ali i s drugim molekulama. Poznato je kako se antioksidacijska aktivnost fenolnih kiselina povećava s brojem hidroksilnih skupina vezanih na benzenski prsten. Galna kiselina pripada jakim antioksidansima obzirom da sadrži tri hidroksilne skupine. Osim toga, galna kiselina je kao trihidroksi fenolna kiselina dodatno stabilizirana –OH skupinom na orto položaju, kao i nastali antioksidacijski radikal. Priroda i položaj supstituenata u odnosu na hidroksilnu skupinu također utječu na aktivnost polifenola. Lako ionizirajuća karboksilna skupina pridonosi učinkovitoj tendenciji doniranja vodika fenolnih kiselina. Galna kiselina pokazuje veću antioksidacijsku aktivnost od pirogalola, spoja koji također sadrži tri hidroksilne skupine vezane na benzenski prsten, ali ne sadrži karboksilnu skupinu [10]. Time se dokazuje povoljan utjecaj karboksilne skupine na antioksidacijsko djelovanje fenolnih kiselina. Ipak, karboksilna skupina nema glavni utjecaj na antioksidacijsku aktivnost galne kiseline.

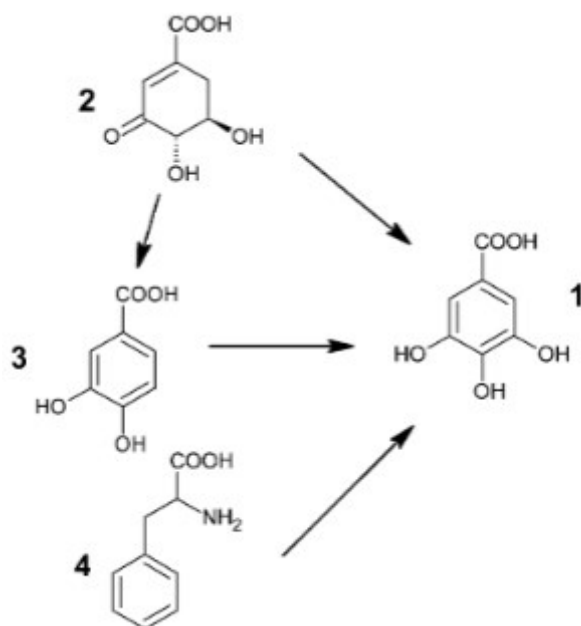
Galna kiselina posjeduje četiri kiselina protona s  $pK_a$  vrijednostima od  $pK_{a1} = 4,0$  (–COOH skupina),  $pK_{a2} = 8,7$ ,  $pK_{a3} = 11,4$  i  $pK_{a4} > 13$  (–OH skupine). Prve tri  $pK_a$  vrijednosti za slobodni radikal galata, dobivenog iz galne kiseline, su 4 (–COOH skupina), 5 i 10 (–OH skupine). Iz tog razloga su, tri hidroksilne skupine vezane na benzenski prsten, sklone oksidaciji, što dovodi do stvaranja  $H_2O_2$ , kinona i semikinona [10].

## 4.2. (BIO)SINTEZA GALNE KISELINE

Galna kiselina ima veliku rasprostranjenost u biljnom svijetu. Nalazi se u slobodnom obliku ili kao derivat galne kiseline u različitim namirnicama kao što su orasi, čaj i grožđe. Ostali izvori uključuju hrastovu koru, med, različito bobičasto voće, šipak, mango, ostalo voće i povrće. Galna kiselina nalazi se u biljnim tkivima u obliku različitih estera.

Galnu kiselinu u značajnim količinama sintetiziraju biljke i gljive. Biosinteza galne kiseline (1) odvija se dvama različitim putevima (Slika 3.). Jedan predviđa sintezu iz fenilalanina (4), a drugi iz ranog intermedijera šikiminske kiseline, 3-dehidrošikiminske kiseline (3-DHS) (2). Međutim, karboksilna skupina galne kiseline biosintetski je jednaka karboksilnoj skupini šikiminske kiseline, a ne onoj fenilalanina. Iz tog razloga se smatra kako galna kiselina primarno nastaje iz 3-DHS-a direktnom dehidrogenacijom ili preko protokatehinske kiseline (3) kao intermedijera. Ključni enzim puta šikiminske kiseline je šikimat dehidrogenaza (SDH). U prisutstvu NADPH, SDH katalizira redukciju 3-DHS-a u

šikiminsku kiselinu. S druge strane, u prisutstvu  $\text{NADP}^+$ , 3-DHS katalizira oksidaciju u 3,5-didehidrošikimat, nestabilan spoj koji spontano prelazi u galat [10].



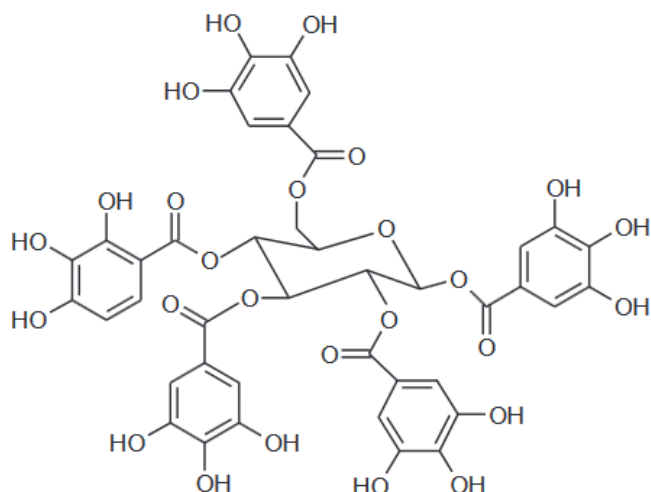
Slika 3. Mogući putevi biosinteze galne kiseline [10].

Jedan organizam može imati više različitih puteva biosinteze nekog spoja. Mladi listovi lojnog ruja (*Rhus succedanea*) sintetiziraju galnu kiselinu većinski dehidrogenacijom šikiminske kiseline, dok stariji listovi koriste put fenilalanina [10]

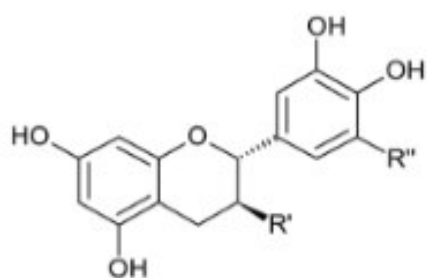
#### 4.3. DERIVATI GALNE KISELINE

Galna kiselina je reaktivna zbog svoje tri  $-\text{OH}$  i jedne  $-\text{COOH}$  skupine. Jednostavni derivati galne kiseline sastoje se od pet ili manje galoilnih skupina koje su esterificirane u glukozu ili kininsku kiselinu. Primjer takvog derivata galne kiseline je 1,2,3,4,6-penta-O-galoil- $\beta$ -D-glukoza (PGG) (Slika 4.) [11].

Zbog svoje rasprostranjenosti, prirodni kompleksni derivati galne kiseline izazivaju veliko zanimanje. Primarne komponente zelenog čaja, galokatehini (Slika 5.), djeluju kao jaki antioksidansi, a posjeduju i antikancerogena svojstva. Ti polifenoli ne samo da su nevjerojatno učinkoviti u uklanjanju biološki štetnih vrsta kisika poput superoksidnog radikala i singletnog kisika, već imaju i rijetku jedinstvenu sposobnost „oporavka“ radikala vitamina E [10].



Slika 4. Kemijska struktura PGG-a [11].



$R' = \text{OH}; R'' = \text{H}$  – Epikatehin

$R' = \text{OH}; R'' = \text{OH}$  – Epigalokatehin

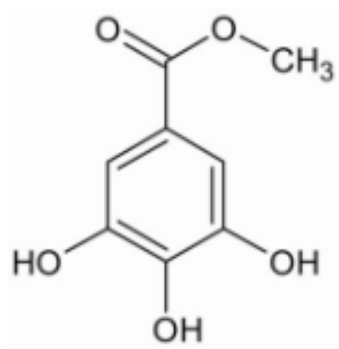
$R' = \text{galatni ester}; R'' = \text{H}$  – Epikatehin galat

$R' = \text{galatni ester}; R'' = \text{OH}$  – Epigalokatehin galat

Slika 5. Prirodni derivati galne kiseline [10].

#### 4.3.1. Esteri

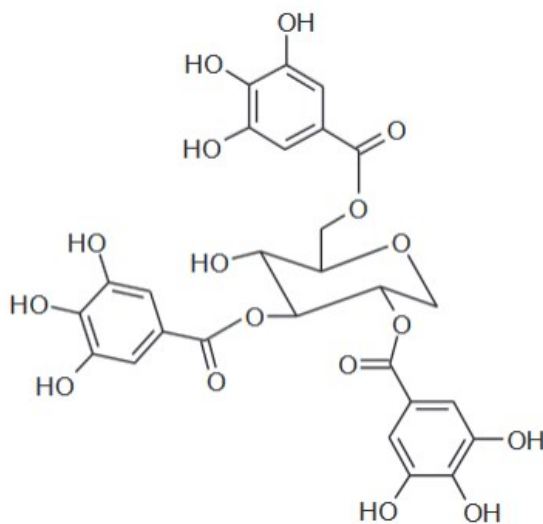
Esteri galne kiseline su spojevi koji nastaju esterifikacijom galne kiseline s različitim alkoholima. Reakcija esterifikacije uključuje zamjenu jedne ili više hidroksilnih skupina galne kiseline s alkilnom ili arilnom skupinom, što rezultira stvaranjem esterske veze. Ti esteri posjeduju jedinstvena svojstva i nalaze primjenu u raznim industrijama. Primjeri estera galne kiseline su metil galat (MG), propil galat (PG) i lauril galat (LG) koji su česti prehrambeni antioksidativni aditivi [10]. MG ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$ ) je najjednostavniji predstavnik skupine estera galne kiseline, a nastaje esterifikacijom galne kiseline s metanolom (Slika 6.). Prisutan je u sjemenkama grožđa i drugim prirodnim tvarima. Kao i drugi polifenoli, pokazuje antioksidacijsko djelovanje i antimikrobna te antikancerogena svojstva, dok je u prošlosti korišten kao adstringens te u oftalmologiji [12].



Slika 6. Kemijska struktura metil galata [12].

#### 4.3.2. Glikozidi

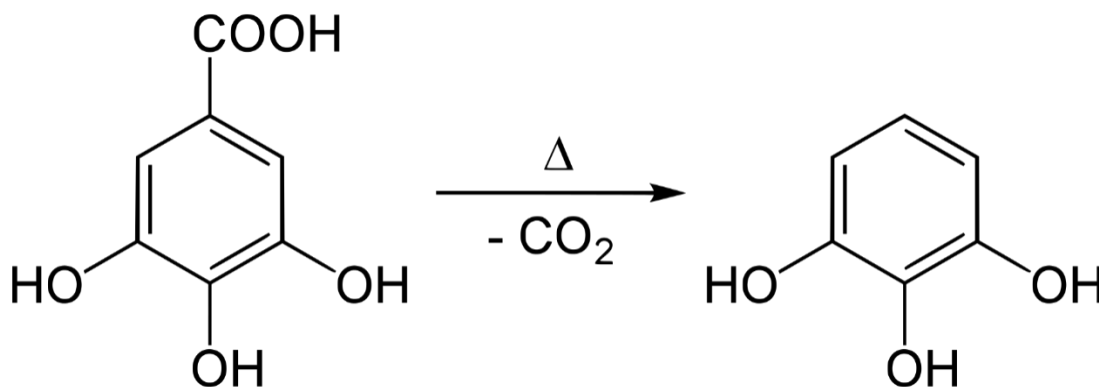
Glikozidi galne kiseline su spojevi koji nastaju spajanjem molekule šećera na hidroksilne skupine galne kiseline. Takvi glikozidi se obično nalaze u biljkama i imaju važne biološke funkcije. Dodatak šećernog ostatka galnoj kiselini mijenja njenu topljivost, stabilnost i bioraspoloživost, kao i svojstva okusa i mirisa. Galotanini su prirodni polimeri koje karakteriziraju višestruke jedinice galne kiseline povezane s molekulom šećera, poput D-glukoze. Ima ih u izobilju u raznim biljkama, uključujući vrste bogate taninima poput hrasta i određenog ljekovitog bilja. Neuobičajeni i jedinstveni galotanini su oni koji sadrže glucitolnu jezgru (GCG) (Slika 7.). To su polifenoli koji sadrže galoilne skupine vezane na jezgru 1,5-anhidro-D-glucitola. GCG su izolirani samo iz vrsta javora (*Acer*), uključujući crveni javor (*Acer rubrum*) [11].



Slika 7. Kemijska struktura GCG-a [11].

#### 4.3.3. Ostali derivati i reakcije

Pirogalol, također poznat kao 1,2,3-trihidroksibenzen ili pirogalna kiselina, fenolni je spoj. Dobiva se dekarboksilacijom galne kiseline tijekom zagrijavanja pod tlakom (Slika 8.). Bijela je kristalna krutina topljiva u vodi, alkoholu i eteru, vrlo je reaktivan, a koristi se primarno kao razvijatelj fotografskog filma te za sintezu drugih kemikalija [13].



Slika 8. Dekarboksilacija galne kiseline [14].

Galna kiselina može sudjelovati u reakcijama oksidacije pri čemu nastaju različiti produkti, među kojima i kinoni. Kinoni su ciklički aromatski spojevi koji sadrže dvije karbonilne (C=O) skupine. Oksidacija galne kiseline tipično uključuje uklanjanje atoma vodika iz hidroksilnih skupina, što rezultira stvaranjem derivata kinona. Specifični mehanizam i uvjeti za oksidaciju galne kiseline u kinone mogu varirati ovisno o reakcijskim uvjetima i željenom kinonskom produktu. Nastali derivati kinona mogu pokazivati različite boje i svojstva ovisno o njihovoj kemijskoj strukturi [15].

Galna kiselina sudjeluje i u reakcijama aciliranja, u kojima je acilna skupina vezana za jednu od hidroksilnih skupina galne kiseline. Acilni derivati galne kiseline uključuju spojeve kao što su acetil galat i benzil galat koji se koriste kao antioksidansi i konzervansi u hrani i kozmetičkim proizvodima. Galati na bazi sulfonamida su spojevi koji kombiniraju strukturne elemente galata (estera galne kiseline) i sulfonamida, tj. imaju galatnu skupinu, izvedenu iz galne kiseline, zajedno sa sulfonamidnom skupinom. Sinteza galata na bazi sulfonamida uključuje esterifikaciju galne kiseline s odgovarajućim alkoholom, nakon čega slijedi reakcija sa sulfonamidom. Galati na bazi sulfonamida su specifična skupina spojeva te se njihova svojstva još istražuju. Hidrazidi galne kiseline su spojevi nastali reakcijom galne kiseline s hidrazinom ili derivatima hidrazina. Sadrže hidrazidnu funkcionalnu skupinu (-CONHNH<sub>2</sub>) vezanu na molekulu galne kiseline. Reakcijom galata (kao što je



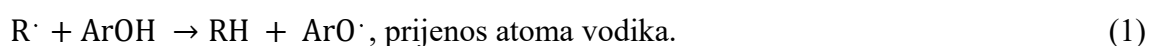
galna kiselina ili njezini esteri) s primarnim aminima, u prisutnosti prikladnog sredstva za kondenzaciju, nastaju Schiffove baze galata. Reakcija rezultira stvaranjem iminske (Schiffove baze) veze između galatnog dijela i amino skupine amina. Hibridne molekule galne kiseline također su vrlo korisne i rasprostranjene, a čine ih spojevi koji kombiniraju strukturne elemente galne kiseline s drugim molekulama ili funkcionalnim skupinama. Svrha stvaranja hibridnih molekula galne kiseline je prenijeti specifična svojstva ili pojačati aktivnost spoja [16].

#### 4.4. VAŽNOST GALNE KISELINE

Galna kiseline i njeni esteri važni su u prehrambenoj industriji, kozmetici, farmaceutskoj industriji, u analitičkoj kemiji, u laboratorijskim istraživanjima te kao prirodna bojila. Posebnu važnost galna kiselina ima kao spoj koji se koristi za sintezu drugih korisnih složenih spojeva.

##### 4.4.1. Antioksidacijska aktivnost

Fenolne kiseline mogu djelovati kao antioksidansi doniranjem atoma vodika (prijenosom atoma vodika ili HAT) ili djelovanjem kao elektron donori (prijenosom jednog elektrona ili SET) [10].



Entalpija disocijacije veze (BDE) za O-H vezu i ionizacijski potencijal (IP) dvije su jedinstvene kemijske karakteristike koje određuju koji je mehanizam najpovoljniji. Oba mehanizma uvijek djeluju istovremeno, samo različitim brzinama. Analiza funkcionalne teorije gustoće niza fenolnih antioksidansa pokazala je dominaciju HAT mehanizma. Uzimajući u obzir uključenost pet različitih mehanizama, kao što su HAT, SET, sekvencijalni prijenos elektrona s gubitkom protona (SPLET), sekvencijalni prijenos elektrona s dvostrukim gubitkom protona (SdPLET) i stvaranje radikalnih adukta (RAF), DFT izračuni koriste se u svrhu prikazivanja ovisnosti načina djelovanja o prirodi slobodnog radikala koji reagira te polarnosti okoline. Reakcije hvatanja HO<sup>•</sup> i HOO<sup>•</sup> radikala galne kiseline u vodenom mediju favoriziraju SPLET, odnosno SdPLET. U nepolarnom mediju prevladava mehanizam HAT za HOO<sup>•</sup> radikal i i HAT i RAF za HO<sup>•</sup> radikal. U teoriji, analizom četiri fenolne kiseline, galne kiseline (GA), metil galata (MG), etil galata (EG) i 4,5-dihidroksi-3-metoksi benzojeve kiseline (OME), vrijednosti BDE i IP trebale bi biti: GA > OME > MG > EG za BDE i GA > MG > EG > OME za IP, što ukazuje na veći

antioksidacijski potencijal EG od GA. Međutim, pretvorba u karboksilat (protonskom disocijacijom) rezultira značajnim smanjenjem BDE vrijednosti GA zbog elektron donorskog učinka karboksilatne skupine, što rezultira većom antioksidacijskom učinkovitošću galne kiseline u usporedbi s njenim esterskim derivatima. Radikalizacija galne kiseline daje radikal u kojem je gustoća spina nesparenih elektrona delokalizirana preko cijele molekule sa središtem na tri ugljikova atoma vezana za hidroksilne grupe. Dva radikala, 3-OH (5-OH) i 4-OH, mogu nastati izdvajanjem vodikova atoma iz odgovarajućih meta ili para hidroksilnih grupa. Para O-H veza je najslabija od svih, s najnižom energijom veze. Iz tog razloga, prisutnost elektron odvlačeće skupine (-COOH) na para poziciji i prisutnost elektron donorske skupine (-OH) na orto poziciji povećava stabilnost slobodnih radikala rezonancijom. Nastali radikal (4-OH radikal) je stabiliziran pomoću dvije vodikove veze s obje strane. [10] [16].

Antioksidacijski kapacitet galne kiseline i njenih esterskih derivata uočen je za niz reaktivnih vrsta kisika i dušika, uključujući peroksil, azid i hidroperoksilne radikale. Galna kiselina ima važnu ulogu u održavanju i jačanju endogenog antioksidativnog obrambenog sustava. Dokazano je da galna kiselina pojačava aktivnost ključnih antioksidacijskih enzima kao što su superoksid dismutaza (SOD), katalaza i glutation peroksidaza (GPx). Potičući njihovu aktivnost, galna kiselina pomaže u održavanju snažnog antioksidacijskog obrambenog sustava. Uz to, galna kiselina može regenerirati i obnoviti aktivnost drugih antioksidansa u tijelu, kao što su vitamin C i vitamin E. Recikliranjem i obnavljanjem ovih antioksidansa, pomaže se u održavanju njihove učinkovitosti u borbi protiv oksidativnog stresa. Galna kiselina je po mnogim testovima jači antioksidans od kafeinske kiseline, askorbinske kiseline, troloksa, sinapinske kiseline, izoeugenola, mokračne kiseline, sezamola, protokatehinske kiseline, kapsaicina i melatonina [10].

#### 4.4.2. Prevencija peroksidacije lipida

Peroksidacija lipida je proces koji se događa u biološkim sustavima, gdje reaktivne kisikove vrste (ROS) napadaju i oksidiraju lipide, što dovodi do oštećenja stanica. Dva najčešća ROS-a koja imaju veliki utjecaj na lipide su hidroksilni radikal ( $\text{HO}^\cdot$ ) i hidroperoksil ( $\text{HO}^\cdot_2$ ). Galna kiselina je pokazala nekoliko mehanizama putem kojih može pomoći u sprječavanju peroksidacije lipida. Kao jaki antioksidans galna kiselina ima sposobnost neutralizacije ROS-a. Može donirati atome vodika ili elektrone radikalima, učinkovito prekidajući lančanu reakciju peroksidacije lipida i sprječavajući daljnju oksidaciju lipida, što pomaže pri zaštiti

staničnih membrana i lipida od oksidativnog oštećenja. Na učinkovitost galne kiseline u sprječavanju peroksidacije lipida utječu razni čimbenici, uključujući koncentraciju, vrijeme izlaganja, stanični kontekst i lipidni sustav koji se proučava [17] [18].

#### 4.4.3. Medicinske primjene

Galna kiselina i njeni derivati posjeduju potencijalna antikancerogena svojstva, kako in vivo tako i in vitro. Za takva svojstva je zaslužna prooksidacijska, a ne antioksidacijska aktivnost galatnih spojeva. ROS nastale od galata odgovorne su za apoptotičnu i nekrotičnu staničnu smrt. Galati izazivaju selektivnu apoptozu u brzorastućim tumorskim stanicama, ostavljajući zdrave stanice netaknutima. Stanice raka su osjetljivije na apoptozu izazvanu galnom kiselinom od normalnih zdravih stanica jer ne mogu proizvoditi dovoljnu količinu inhibitora za apoptozu [10]. Derivati galne kiseline, kao što su izobutil galat-3,5-dimetil eter i metil galat-3,5-dimetil eter, mogu smanjiti veličinu tumora i povećati stopu preživljavanja u in vivo modelima raka. Galna kiselina regulira proteine povezane sa staničnim ciklusom kao što su ciklin A, ciklin D1 i ciklin E, te usporava diobu stanice indukcijom enzima p27KIP i inhibicijom aktivnosti CDK. U slučaju hepatocelularnog karcinoma, galna kiselina smanjuje veličinu tumora i razinu enzima tumorskih markera u serumu kao što su aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), laktat dehidrogenaza (LDH), alkalna fosfataza (ALP) i gama-glutamil transferaza (GGT) inhibicijom proliferacije jetrenih stanica [19].

Fenolne kiseline, uključujući i galate, pokazuju snažnu inhibiciju mijeloperoksidaze (MO), ključnog enzima kod infekcija i upala, koji pretvara vodikov peroksid i klorid u HOCl. Galna kiselina i njeni n-alkil esterski derivati, koji se razlikuju po lipofilnosti, protuupalno djeluju pomoću dva mehanizma: snažne inhibicije aktivnosti MO te izravne inhibicije proizvodnje HOCl i uklanjanja štetnih reaktivnih vrsta koje proizvodi enzim [10].

Galna kiselina pokazuje i antimikrobno djelovanje protiv raznih mikroorganizama, uključujući bakterije, gljivice i viruse. Galna kiselina pokazuje inhibitorne učinke protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Opisano je antimikrobno djelovanje protiv bakterija kao što su *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Helicobacter pylori* i *Bacillus subtilis*. Galna kiselina djeluje antimikrobno napadanjem stanične membrane bakterija, inhibicijom enzima bitnih za rast bakterija ili napadanjem replikacije bakterijske DNA. Antifungalno djelovanje očituje se u inhibiciji rasta gljivica narušavanjem cjelovitosti stanične membrane gljivica, ometanjem staničnih procesa ili inhibicijom

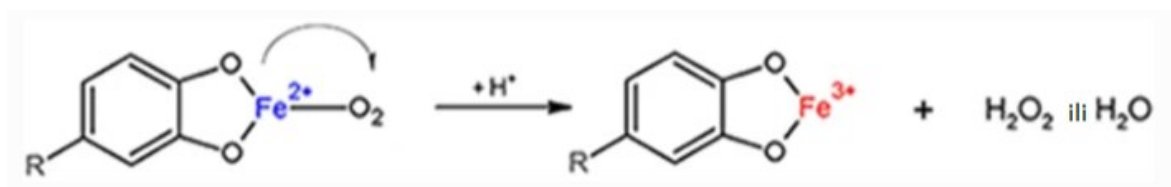
gljivičnih enzima za gljivice poput *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* i *Trichophyton mentagrophytes*. Antivirusna aktivnost galne kiseline uključuje ometanje vezanja virusa i ulaska u stanice domaćina, inhibiciju replikacije virusa te moduliranje imunološkog odgovora domaćina. Inhibitorni učinci djelotvorni su na niz virusa, uključujući herpes simplex virus (HSV), virus humane imunodeficijencije (HIV) i respiratorni sincicijski virus (RSV). Galna kiselina, alkil galati i derivati galne kiseline na bazi hitozana mogu sinergizmom pojačati antimikrobno djelovanje drugih antibiotika, uključujući eritromicin, gentamicin, norfloksacin, ciprofloksacin, ampicilin, penicilin i oksacilin [19].

Galna kiselina štiti želučanu sluznicu od oštećenja uzrokovanih čimbenicima poput pretjeranog lučenja želučane kiseline, oksidativnog stresa i različitih infekcija. Može pomoći u smanjenju želučane upale, spriječiti stvaranje čira i pospješiti zacjeljivanje čireva inhibicijom rasta *Helicobacter pylori*, bakterije povezane s želučanim čirevima. Galna kiselina, zahvaljujući svom antioksidativnom potencijalu smanjuje štetne oksidativne posljedice kod ishemije miokarda, stanja uzrokovanog neravnotežom između opskrbe i potrebe miokarda za kisikom, i to na način da povećava aktivnost antioksidativnih enzima i/ili povećava koncentracije neenzimskih antioksidansa. Kod metaboličkih poremećaja, galna kiselina inhibira hiperglikemiju i hipertrigliceridemiju izazvanu prehranom, smanjuje veličinu adipocita i štiti  $\beta$ -stanice gušterače inducirajući ekspresiju receptora- $\gamma$  aktiviranog proliferatorom peroksisoma (PPAR- $\gamma$ ), jezgrenog transkripcijskog faktora koji inducira diferencijacije i inzulinske osjetljivosti u adipocitima. Galna kiselina povećava unos glukoze u stanicu putem stimulacije signalnog puta fosfatidilinozitol 3-kinaze i translokacije transportera glukoze stimuliranih inzulinom, kao što su GLUT4, GLUT2 i GLUT1. Galna kiselina i njeni derivati imaju i neuroprotektivna svojstva, koja mogu pomoći u zaštiti mozga od raznih neurodegenerativnih bolesti. Mogu pomoći u smanjenju oksidativnog stresa, inhibirati neuroinflamaciju i modulirati signalne putove uključene u preživljavanje i funkcioniranje neurona. Derivati galne kiseline su potencijalni agensi za neuroprotekciju kod Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti i moždanog udara [19].

## 5. KOMPLEKSI GALNE KISELINE

### 5.1. KELACIJA S METALNIM IONIMA

Galna kiselina utječe na bioraspoloživost određenih ključnih minerala poput željeza, cinka i kalcija, tvoreći netopljive komplekse s njima. Među različitim metalnim ionima prisutnima u tijelu, željezo je najzastupljeniji prijelazni metal, s prehrambenim unosom u feri obliku ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Sklonost polifenola stvaranju kompleksa može dovesti do anti-nutritivnih učinaka željeza, uzrokujući nedostatak željeza u organizmu. Koristeći kelacijski potencijal hidroksilnih skupina, polifenoli, među kojima i galna kiselina, mogu inhibirati negativno djelovanje  $\text{Fe}^{3+}$  iona na DNA vezanjem s  $\text{Fe}^{2+}$  ionom (Slika 9.) ili stabiliziranjem  $\text{Fe}^{3+}$ -polifenolnog kompleksa, nastalog autooksidacijom u prisutnosti kisika. Galna kiselina, kao jak kelatni agens, stvara visoko stabilne komplekse s  $\text{Fe}^{3+}$  ionima. Stvaranje kompleksa s  $\text{Fe}^{3+}$  dovodi do oksidacije galne kiseline u hidroksikinon uz istovremenu redukciju  $\text{Fe}^{3+}$  u  $\text{Fe}^{2+}$  [10]. Kompleksiranje je proces ovisan o pH. Stvaranje kompleksa počinje pri pH=3 i nastavlja se do pH=9, s tim da keliranje jača s povećanjem pH od 3 do 9 [21]. U kompleksu galne kiseline sa željezom u omjeru 1:1, željezo je vezano na dvije susjedne hidroksilne skupine molekule galne kiseline. Utvrđeno je kako galna kiselina i njeni azo derivati tvore stabilne komplekse s omjerima koji variraju od 1:1 do 1:4 te kako do formiranja 1:3 kompleksa s  $\text{Fe}^{3+}$  dolazi pri pH u rasponu od pH = 4 do pH = 6 [10].



Slika 9. Nastanak  $\text{Fe}^{3+}$ -fenolnog kompleksa [22].

Osim željeza, galna kiselina također tvori komplekse s raznim drugim metalnim ionima. Kompleks s neodimijem (Nd), u omjeru 1 : 2, dobiven je kao krutina. Lantanoidni kompleksi s galnom kiselinom imaju opću formulu  $\text{Ln}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_5)(\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_5) \times n\text{H}_2\text{O}$ . Galna kiselina i njeni azo derivati tvore stabilne komplekse s ionima prijelaznih metala kao što su  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  i  $\text{Cd}^{2+}$  [10].

## 5.2. ŽELJEZNO-GALNO CRNILO (TINTA)

Željezno-galno crnilo je jedno od najčešćih tinti pronađenih u rukopisima iz razdoblja srednjeg vijeka, sve do 19. stoljeća. Boja željezno-galne tinte kreće se od plavo-crne kada je svježe napravljena do hrđavo smeđe kada se degradira oksidacijom. Sveprisutna je u knjižnicama i arhivima, a često se naziva i „obična tinta“. Komercijalna proizvodnja željezno-galne tinte započela je oko 18. stoljeća, a osim pisaca, koristili su ju i poznati slikari toga doba [23].

Željezno-galne tinte su opisane kao kompleksi željeznih iona s galnom ili taninskom kiselinom, prisutnih u ekstraktima šiške. Budući da polifenolni ligandi stabiliziraju ione  $\text{Fe}^{3+}$  jače od  $\text{Fe}^{2+}$  iona, kateholatni i galatni kompleksi  $\text{Fe}^{2+}$  brzo oksidiraju u prisutnosti  $\text{O}_2$  dajući ranije prikazan  $\text{Fe}^{3+}$  polifenolni kompleks. Oksidacija  $\text{Fe}^{2+}$  dobro je dokumentirana u istraživanju hrane i zdravlja, iako kemija vezanja željeza i redoks procesi još uvijek nisu u potpunosti poznati [22].

Željezno-galna tinta sastoji se od četiri glavna sastojka:

1. šiške hrasta (izvor tanina),
2. željezovog (II) sulfata ( $\text{FeSO}_4$ ) (izvor željeza),
3. vode (otapalo),
4. arapske gume (ljepilo) [23].



Slika 10. Šiške hrasta [23].

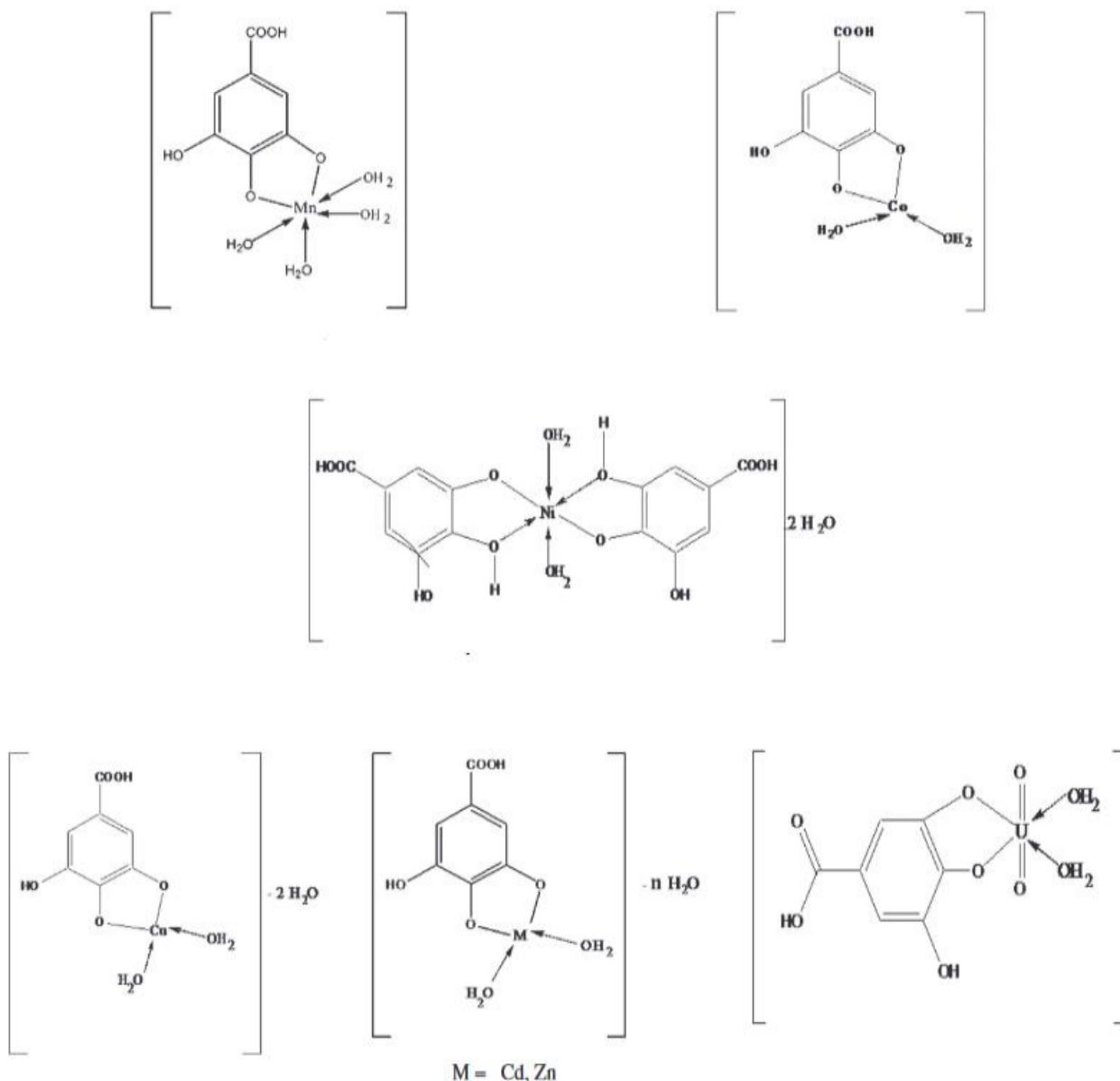
Šiške hrasta (Slika 10.) se koriste kao izvor tanina. Stoljećima su bili glavni izvor crne boje za svilu na Mediteranu i u ostatku Europe. Ekstrakcija tanina iz šiški može se izvesti na nekoliko načina: miješanjem, maceriranjem, kuhanjem ili fermentacijom. Količina ekstrahiranih tanina varira ovisno o korištenoj metodi. Nije neuobičajeno nakupljanje plijesni na površini otopine koja fermentira. Plijesan potiče stvaranje galne kiseline otpuštanjem enzima koji potiču hidrolizu galotaninske kiseline u galnu kiselinu. Korištenje blago kiselog otapala kao što je vino ili pivo također povećava proizvodnju galne kiseline. Budući da reakcijom galne kiseline sa željezovim (II) sulfatom nastaje crni kompleks željeza i tanina, što je veća količina galne kiseline, tinta će biti bolja ili stabilnija jer će postojati više šanse da se galna kiselina veže sa željezom. Željezov (II) sulfat (Slika 11.), koji se najčešće pojavljuje kao heptahidrat ( $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ ), je metalna sol koja se može dobiti iz rudnika različitim tehnikama ekstrakcije, otapanjem željeza u sumpornoj kiselini ili kao nusproizvod proizvodnje stipse. Različiti aditivi, poput arapske gume ili drugih prirodnih guma, mogu se dodati za poboljšanje protoka tinte, prijanjanja i drugih svojstava. [23].



Slika 11. Kristali  $\text{FeSO}_4$  [23].

### 5.3. PRIMJERI KOMPLEKSA

Ioni prijelaznih metala poput mangana, kobalta, nikla, bakra, kadmija i cinka te uranil koordiniraju s galnom kiselinom kao ligandom, tvoreći koordinacijske komplekse (Slika 12.). Koordinacijske veze uključuju interakciju između metalnog iona i hidroksilnih skupina galne kiseline. Molekule vode povezane su s kompleksom vodikovim vezama i pridonose ukupnoj stabilnosti i strukturi spojeva.



Slika 12. Primjeri metalnih kompleksa galne kiseline [24].

Poznati su i kompleksi galne kiseline s kalcijem, magnezijem, kromom, selenijem, aluminijem. Kompleksi galne kiseline s metalima mogu se sintetizirati i karakterizirati spektroskopskim metodama (infracrvenom (IR), ultraljubičastom (UV), protonskom nuklearnom magnetskom rezonancijom ( $^1\text{H}$  NMR) i magnetskim momentima), skenirajući elektronsku mikroskopija (SEM), transmisijskom elektronskom mikroskopijom (TEM), difrakcijom X-zraka (XRD) i termogravimetrijskom analizom (TGA) [25].

Metalni kompleksi galne kiseline pokazuju obećavajuća biološka i medicinska svojstva. Ovi kompleksi pokazuju pojačane antioksidacijske, protuupalne, antimikrobne i antikancerogene aktivnosti u usporedbi sa slobodnom galnom kiselinom [25]. Koordinacija



galne kiseline s metalnim ionima može modificirati njenu biološku aktivnost, čineći je učinkovitijom u određenim primjenama. Određeni metalni kompleksi galne kiseline pokazuju katalitičku aktivnost, što im omogućuje ubrzavanje specifičnih kemijskih reakcija. Mogu se koristiti kao katalizatori u organskoj sintezi i oksidacijskim reakcijama. Jedinstvena svojstva metalnih kompleksa galne kiseline omogućuju raznoliku primjenu u područjima kao što su medicina, kataliza i analitička kemija.

## 6. ZAKLJUČAK

Galna kiselina je fenolna kiselina jedinstvenih svojstava i široke primjene. Antioksidacijsko, protuupalno i antimikrobno djelovanje najvažnije su osobine galne kiseline i njenih kompleksa. Galna kiselina pokazuje i nekoliko mehanizama putem kojih može pomoći u sprječavanju peroksidacije lipida. Potencijal galne kiseline u prevenciji raka čini ju važnom za daljnja istraživanja znanstvenika i liječnika, a njena primjena u prehrambenoj industriji te njen značaj kod sinteze drugih važnih spojeva daju joj dodatnu važnost. Reaktivnost galne kiseline posljedica je njene kemijske strukture, odnosno posjedovanja tri hidroksilne skupine i jedne karboksilne skupine vezane na aromatski (benzenski) prsten. Najrasprostranjeniji derivati galne kiseline su esteri i glikozidi, spojevi vrlo sličnih fizikalnih i kemijskih svojstava. Galna kiselina posjeduje kelirajuća svojstva, što znači da ima sposobnost vezanja i tvorbe stabilnih kompleksa s određenim metalima ili metalnim ionima. Iako je danas poznat velik broj metalnih kompleksa galne kiseline, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se odredile točne karakteristike tih kompleksa.

## 7. LITERATURA

- [1] Carey F.A., Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, 2003
- [2] Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2019). *Phenolic Compounds. Bioactive Compounds*, 33–50.
- [3] Lattanzio, V. (2013). *Phenolic Compounds: Introduction. Natural Products*, 1543–1580.
- [4] Goleniowski, M., Bonfill, M., Cusido, R., & Palazón, J. (2013). *Phenolic Acids. Natural Products*, 1951–1973.
- [5] Sies, H. (1997). *Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Experimental Physiology*, 82(2), 291–295.
- [6] <https://bonifarm.hr/laboratorij/strucni-clanci/oksidativni-stres/> (25.5.2023.)
- [7] <https://www.eau-thermale-avene.com.hr/novosti/2021-06/utjecaj-slobodnih-radikala-na-kozu> (25.5.2023.)
- [8] Fernandes, F. H. A., & Salgado, H. R. N. (2015). *Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 46(3), 257–265.
- [9] [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0d/Gallic\\_acid.svg/300px-Gallic\\_acid.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0d/Gallic_acid.svg/300px-Gallic_acid.svg.png) (29.5.2023.)
- [10] Badhani, B., Sharma, N., & Kakkar, R. (2015). *Gallic acid: a versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. RSC Advances*, 5(35), 27540–27557.
- [11] Amarowicz, R., & Janiak, M. (2018). Hydrolysable Tannins. Reference Module in Food Science. Pages 337-343
- [12] Bebout D, Pagola S. (2009). Methyl gallate. Acta Crystallographica. Section E, Structure Reports Online, 317-8.
- [13] <https://www.britannica.com/science/pyrogallol> (10.6.2023.)
- [14] [https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrogallol#/media/File:Decarboxylation\\_Gallic\\_acid.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrogallol#/media/File:Decarboxylation_Gallic_acid.svg) (10.6.2023.)
- [15] Olson KR, Gao Y, Straub KD. (2021). Oxidation of Hydrogen Sulfide by Quinones: How Polyphenols Initiate Their Cytoprotective Effects. International Journal of Molecular Sciences, 961.

- [16] Zahrani, N. A. A., El-Shishtawy, R. M., & Asiri, A. M. (2020). *Recent developments of gallic acid derivatives and their hybrids in medicinal chemistry: A review. European Journal of Medicinal Chemistry, 112609.*
- [17] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 360438.*
- [18] Priscilla DH, Prince PS (2009). Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chemico-Biological Interactions, 118-24.*
- [19] Kahkeshani N, Farzaei F, Fotouhi M, Alavi SS, Bahramsoltani R, Naseri R, Momtaz S, Abbasabadi Z, Rahimi R, Farzaei MH, Bishayee A. (2019). Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iranian Journal of Basic Medicinal Sciences, 225-237.*
- [20] Frešer F, Hostnik G, Tošović J, Bren U. (2021). Dependence of the Fe(II)-Gallic Acid Coordination Compound Formation Constant on the pH. *Foods, 2689.*
- [21] Masoud, Mamdouh Saad, Sawsan S. Hagagg, Alaa E. Ali and Nessma M. Nasr. (2012). "Synthesis and spectroscopic characterization of gallic acid and some of its azo complexes." *Journal of Molecular Structure, 17-25.*
- [22] Díaz Hidalgo, R.J., Córdoba, R., Nabais, P. *et al.* (2018). New insights into iron-gall inks through the use of historically accurate reconstructions. *Heritage Science 6, 63.*
- [23] <https://travelingscriptorium.com/2013/03/21/iron-gall-ink/> (18.6.2023.)
- [24] Masoud, Mamdouh Saad, Sawsan S. Hagagg, Alaa E. Ali and Nessma M. Nasr. (2012). "Synthesis and spectroscopic characterization of gallic acid and some of its azo complexes." *Journal of Molecular Structure, 17-25.*
- [25] El-Megharbel, Samy M. and Reham Z. Hamza. (2022.) "Synthesis, spectroscopic characterizations, conductometric titration and investigation of potent antioxidant activities of gallic acid complexes with Ca (II), Cu (II), Zn(III), Cr(III) and Se (IV) metal ions." *Journal of Molecular Liquids, 119196*