

УДК 615.1:546.284"161-32:547.82

*І.В. Литвинчук, А.Г. Грицюк, В.О. Гельмбольдт***СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ 2-, 3-, 4-АМІНОФЕНІЛОЦТОВИХ КИСЛОТ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ****Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна**

Запропоновано методику синтезу нових потенційних антикарієсних агентів – 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкатів, амонієві катіони яких містять фармакофор протизапальної активності. Методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ -, мас-спектроскопії встановлено склад та іонну будову синтезованих сполук  $[2\text{-}, 3\text{-}, 4\text{-НО}(\text{O})\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$  (I–III, відповідно). У ІЧ-спектрах солей I–III смуги валентних і деформаційних коливань амонієвих катіонів  $\nu(\text{NH}_3^+)$ ,  $\delta(\text{NH}_3^+)$  проявляються при  $3179\text{--}2906\text{ cm}^{-1}$ ,  $1630\text{--}1619\text{ cm}^{-1}$ , смуги  $\nu(\text{SiF})$ ,  $\delta(\text{SiF}_2)$  аніонів  $\text{SiF}_6^{2-}$  фіксуються при  $774\text{--}703\text{ cm}^{-1}$ ,  $476\text{--}436\text{ cm}^{-1}$ , відповідно, причому дублетний характер коливань  $\delta(\text{SiF}_2)$  у спектрах I, II може вказувати на зниження геометрії аніонів порівняно з октаедричною  $\text{O}_h$ . У спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  водних розчинів I–III аніонам  $\text{SiF}_6^{2-}$  відповідають інтенсивні синглетні сигнали з характеристичними значеннями хімічних зсувів  $\delta(^{19}\text{F})$  близько  $-130$  м.ч. та констант  $J(\text{Si}^{29}\text{--}^{19}\text{F})=106,7$  Гц,  $107,3$  Гц,  $107,9$  Гц, відповідно. Визначено розчинність I–III у воді, метанолі, етанолі (96%) та диметилсульфоксиді, відзначено вплив природи розчинника та катіона на характеристики розчинності солей. Зафіксовано зменшення значень рН до  $3,38\text{--}3,70$  розведених ( $1\cdot 10^{-3}$ ,  $1\cdot 10^{-4}$  моль/л) водних розчинів I–III як результат процесу гідролізу, можливим інтермедіатом якого, за даними ЯМР  $^{19}\text{F}$ , є аквааніон  $[\text{SiF}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ .

**Ключові слова:** 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкати, синтез, будова, розчинність, гідроліз.

**DOI:** 10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68**Вступ**

В даний час фторидні препарати залишаються найбільш ефективними та широко використовуваними засобами лікування та профілактики карієсу [1]. При цьому актуальними є як удосконалення існуючих протоколів фторидної терапії карієсу з використанням традиційних агентів – простих неорганічних фторидів або фторидів з органічними амонієвими катіонами (амінофториду, фторинолу) [2], так і пошук нових антикарієсних агентів, серед яких останніми роками активно досліджуються амонієві гексафторосилкати (АГФС) [3,4]. Увага до АГФС з біологічно активними катіонами продиктована, в тому числі, можливістю використання фармакологічних ефектів катіона для посилення антикарієсної дії гексафторосилкатного аніона

[3]. Слід зазначити, що відомі приклади вивчених в експерименті АГФС обмежені переважно солями катіонів піридинію [5–7], тоді як фармакологічний потенціал АГФС із заміщеними феніламонієвими катіонами у карієспрофілактичних процедурах залишається недослідженим. Мета цієї роботи – синтез та встановлення фізико-хімічних характеристик 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкатів, катіони яких містять протизапальний фармакофор – залишок оцтової кислоти.

**Експериментальна частина**

У роботі використовували комерційні 2-, 3-, 4-амінофенілоцтові кислоти ( $\text{L}^1\text{--}\text{L}^3$ , Sigma Aldrich, 95, 97, 98%, відповідно) та кислоту кремнійфторводневу (ККФ, 45%, «ч.д.а.», Реахім). Розчинники – метанол, етанол (96%), диметил-

© І.В. Литвинчук, А.Г. Грицюк, В.О. Гельмбольдт, 2022



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*Synthesis, structure and some properties of 2-, 3-, 4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates*

сульфоксид (ДМСО) використовували без додаткового очищення.

Вміст азоту в продуктах синтезу визначали за методом К'ельдаля [8], кремнію – фотоколориметричним методом [9] шляхом фотометрування жовтого кремніємолібденового комплексу (довжина хвилі 380 нм) з використанням спектрофотометра КФК-3.

Мас-спектри ЕІ реєстрували на приладі МХ-1321 (пряме введення зразка в джерело, енергія іонізуючих електронів 70 еВ), мас-спектри FАВ реєстрували на спектрометрі VГ 7070 (VГ Analytical) (десорбцію іонів з поверхні рідкої фази здійснювали пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ, як матрицю використовували гліцерин).

ІЧ-спектри реєстрували за допомогою приставки ППВО (порушеного повного внутрішнього відображення) Quartz «Сресас» на спектрометрі FT-IR-8400S «Shimadzu» (діапазон 4000–400 см<sup>-1</sup>, зразки – у вигляді таблеток з калію бромідом).

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F записували на спектрометрі Varian MercuryPlus (301,55, 188,14 МГц, відповідно, розчинники – D<sub>2</sub>O, ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішні стандарти – ТМС, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>).

Вимірювання значень рН водних розчинів виконували з використанням рН-метра мілівольтметра рН-150МА при температурі 20°C.

Визначення розчинності виконували згідно з вимогам Державної фармакопеї України [10] з використанням наступних розчинників: вода, метанол, етанол 96%, ДМСО.

*Синтез 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату [2-НО(О)ССН<sub>2</sub>С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>НН<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> (I) (рис. 1,а)*

2-Амінофенілоцтову кислоту (L<sup>1</sup>, 1,0 г, ~0,007 моль) розчиняли в гарячому метанолі (100 мл) і до отриманого розчину додавали розчин 45%-ної ККФ (3,5 мл, 0,042 моль, мольне співвідношення L<sup>1</sup>:ККФ=1:6). Реакційну суміш залишають під тягою для мимовільного випарування розчинників при кімнатній температурі. Вихід світло-коричневого цільового продукту склав 96,0%.

Склад комплексу I встановлений за даними елементного аналізу. Знайдено, %: N 6,24; Si 6,35. Розраховано для (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>, %: N 6,28; Si 6,29.

Мас-спектр ЕІ I: [ML<sup>1</sup>]<sup>+</sup> (m/z=151, I=49%), [ML<sup>1</sup>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (m/z=133, I=54%), [ML<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>-H]<sup>+</sup> (m/z=106, I=100%), [SiF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (m/z=85, I=40%).

Мас-спектр FАВ I: [ML<sup>1</sup>]<sup>+</sup> (m/z=151, I=5%).

ІЧ-спектр I, ν, см<sup>-1</sup>: 3179, 2947, 2919

[ν(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)], 1670 [ν(CO)], 1624 [δ(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)], 1299 [ν(CN)], 774, 732 [ν(SiF), ρ(CH<sub>2</sub>), δ(CCH)], 457 [δ(SiF<sub>2</sub>)].

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР I, δ, м.ч.: 3,51 (с, 2H, –CH<sub>2</sub>), 6,97 (д, 1H, –CH аром., J=8 Гц), 7,09 (т, 1H, –CH аром., J<sub>1</sub>=7,6 Гц, J<sub>2</sub>=0,8 Гц), 7,26–7,31 (м, 2H, –CH аром.), 7,40–7,48 (м, 1H, –CH аром.).

Спектр ЯМР <sup>19</sup>F I, δ, м.ч.: –129,94 [с, 6F, J(SiF)=106,7 Гц] (D<sub>2</sub>O); –136,73 [с, 6F] (ДМСО).

*Синтез 3-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату [3-НО(О)ССН<sub>2</sub>С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>НН<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> (II) (рис. 1,б)*

Синтез проводили аналогічно I з використанням розчину L<sup>2</sup> в 200 мл метанолу, вихід світло-коричневого цільового продукту практично кількісний.

Склад комплексу II встановлений за даними елементного аналізу. Знайдено, %: N 6,35; Si 6,32. Розраховано для (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>, %: N 6,28; Si 6,29.

Мас-спектр ЕІ II: [ML<sup>2</sup>]<sup>+</sup> (m/z=151, I=74%), [ML<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>-H]<sup>+</sup> (m/z=106, I=100%), [SiF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (m/z=85, I=25%).

Мас-спектр FАВ II: [ML<sup>2</sup>]<sup>+</sup> (m/z=151, I=3%).

ІЧ-спектр II, ν, см<sup>-1</sup>: 3121, 3005, 2914 [ν(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)], 1699 [ν(CO)], 1630 [δ(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)], 1298 [ν(CN)], 760, 694 [ν(SiF), ρ(CH<sub>2</sub>), δ(CCH)], 474, 436 [δ(SiF<sub>2</sub>)].

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР II, δ, м.ч.: 3,81 (с, 2H, –CH<sub>2</sub>), 7,34–7,38 (м, 2H, –CH аром.), 7,42–7,43 (дт, 1H, –CH аром., J<sub>1</sub>=7,6 Гц, J<sub>2</sub>=0,8 Гц), 7,51–7,55 (м, 1H, –CH аром.).

Спектр ЯМР <sup>19</sup>F II, δ, м.ч.: –129,86 [с, 6F, J(SiF)=107,3 Гц] (D<sub>2</sub>O); –138,41 [с, 6F] (ДМСО).

*Синтез 4-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату [4-НО(О)ССН<sub>2</sub>С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>НН<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> (III) (рис. 1,в)*

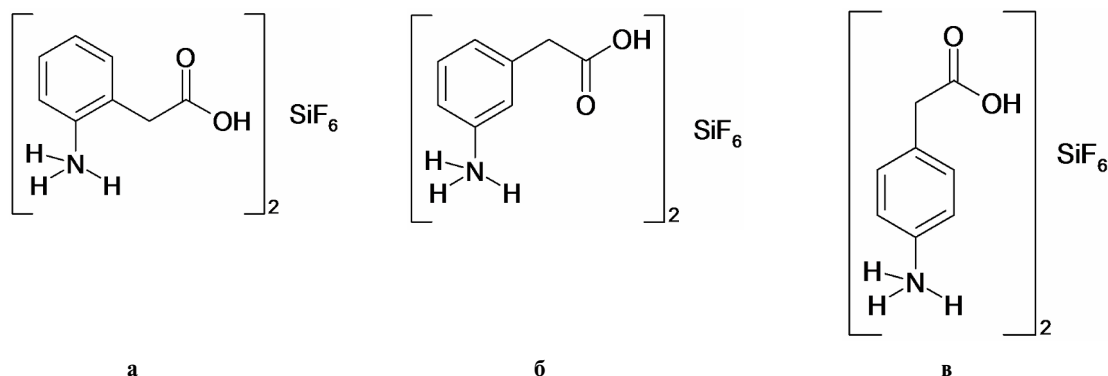
Синтез проводили аналогічно I з використанням розчину L<sup>3</sup> в 430 мл метанолу, вихід світло-коричневого цільового продукту практично кількісний.

Склад комплексу III встановлений за даними елементного аналізу. Знайдено, %: N 6,09; Si 6,15. Розраховано для (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>, %: N 6,28; Si 6,29.

Мас-спектр ЕІ III: [ML<sup>3</sup>]<sup>+</sup> (m/z=151, I=44%), [ML<sup>3</sup>-CO<sub>2</sub>-H]<sup>+</sup> (m/z=106, I=100%), [SiF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (m/z=85, I=46%).

Мас-спектр FАВ III: [ML<sup>3</sup>]<sup>+</sup> (m/z=151, I=6%).

ІЧ-спектр III, ν, см<sup>-1</sup>: 3123, 3048, 3014, 2906 [ν(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)], 1682 [ν(CO)], 1619 [δ(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)], 1291 [ν(CN)], 768, 703 [ν(SiF), ρ(CH<sub>2</sub>), δ(CCH)], 476,

Рис. 1. Графічне зображення комплексів  $[2-, 3-, 4\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$  (а, б, в – відповідно)

438  $[\delta(\text{SiF}_2)]$ .

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР III,  $\delta$ , м.ч.: 3,78 (с, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 7,38 (д, 2H,  $-\text{CH}$  аром.,  $J=8,4$  Гц), 7,44 (д, 2H,  $-\text{CH}$  аром.,  $J=8,4$  Гц).

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  III,  $\delta$ , м.ч.:  $-129,80$  [с, 6F,  $J(\text{SiF})=107,9$  Гц] ( $\text{D}_2\text{O}$ );  $-137,57$  [с, 6F] ( $\text{DMCO}$ ).

#### Результати та обговорення

Іонна будова синтезованих комплексів I–III узгоджується з даними ІЧ-спектроскопії; віднесення коливань в ІЧ-спектрах I–III проведено з урахуванням даних [3,11]. Валентні  $\nu(\text{N}^+\text{H}_3)$  і деформаційні  $\delta(\text{NH}_3^+)$  коливання катіонів виявляються в діапазонах  $3179\text{--}2906$   $\text{cm}^{-1}$  і  $1630\text{--}1619$   $\text{cm}^{-1}$ , причому розмитий характер максимумів смуг коливань  $\nu(\text{N}^+\text{H}_3)$  може вказувати на участь груп  $-\text{N}^+\text{H}_3$  в міжіонних Н-зв'язках. Коливання  $\nu(\text{SiF})$  і  $\delta(\text{SiF}_2)$  аніонів  $\text{SiF}_6^{2-}$  фіксуються у ділянках спектру при  $774\text{--}703$   $\text{cm}^{-1}$  і  $476\text{--}436$   $\text{cm}^{-1}$ , відповідно; ділянка  $774\text{--}703$   $\text{cm}^{-1}$  може включати також деформаційні коливання  $\rho(\text{CH}_2)$  та  $\delta(\text{CCH})$  катіонів. Розщеплення коливань  $\delta(\text{SiF}_2)$  в ІЧ-спектрах I, II на два компоненти може відображати той факт, що реальна геометрія аніонів  $\text{SiF}_6^{2-}$  в цих комплексах більш низька порівняно з октаедричною  $O_h$  унаслідок участі фторолігандів у Н-з'язках  $\text{NH}\cdots\text{F}$ .

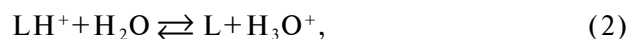
У насичених водних розчинах I–III аніонам  $\text{SiF}_6^{2-}$  у спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  відповідають інтенсивні синглетні сигнали з характеристичними значеннями хімічних зсувів  $\delta(^{19}\text{F})\approx -130$  м.ч. і констант ССВ  $J(\text{Si}^{29}\text{--}^{19}\text{F})\approx 107$  Гц [3]. Відзначимо, що значення  $\delta(^{19}\text{F})$  комплексів I–III залежать від природи розчинника: для розчинів I–III у середовищі  $\text{DMCO}$  хімічні зсуви  $\delta(^{19}\text{F})$  складають  $-136,73$ ,  $-138,41$ ,  $-137,57$  м.ч., відповідно. Аналогічний ефект було виявлено раніше при аналізі спектрів ЯМР  $^{19}\text{F}$  розчинів літію тетрафтороборату у воді і деяких органічних розчинниках [12].

Як відомо, розчинність у воді (РВ) та орга-

нічних розчинниках є фундаментальною характеристикою ліків і кандидатів у лікарські засоби [10]. Результати визначення розчинності гексафторосилікатів I–III у воді та деяких органічних розчинниках наведені у табл. 1. Як впливає з отриманих даних, РВ вивчених сполук змінюється від малорозчинного для I до розчинного та помірно розчинного для II і III, відповідно, причому ліпофілізація розчинника при переході від води до етанолу супроводжується різким зменшенням розчинності солей I–III до дуже малорозчинних. Подібний тренд в зміні розчинності солей був встановлений раніше для 2-, 3-, 4-карбоксиметил- та 2-, 3-, 4-карбоксиетилпіридинію гексафторосилікатів [7].

У табл. 2 наведено розраховані значення РВ (мол.%) солей I–III та їх аналогів – відповідних піридинію гексафторосилікатів IV–VI. Дані табл. 2 добре узгоджуються із встановленими у роботах [3,13] взаємозв'язками між будовою амонієвого катіона та РВ відповідних АГФС. По перше, за значеннями РВ солі I–III потрапляють до групи АГФС, до складу катіонів яких входять функціональні групи із вираженими Н-донорними властивостями, зокрема  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ . По друге, солі феніл амонію, в цілому, гірше розчиняються у воді у порівнянні з солями піридинію, що може відображати відмінності в ефектах Н-зв'язків, які стабілізують структури відповідних гексафторосилікатів [3].

Відомо [3,14], що у водних розчинах АГФС піддаються гідролітичним перетворенням за загальними схемами:



тобто реакції (1) і (2) забезпечують зсув значень

Таблиця 1

**Розчинність 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів у воді, метанолі, етанолі та диметилсульфоксиді**

Розчинник	Дані щодо розчинності 100 мг порошку субстанції/об'єм розчинника, мл	Розчинність, вимоги [10]
<b>2-Амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікат (I)</b>		
вода	розчинилися у 48 мл розчинника	малорозчинний
метанол	розчинилися у 3 мл розчинника	розчинний
етанол 96 %	розчинилися у 145 мл розчинника	дуже малорозчинний
ДМСО	розчинилися у 0,9 мл розчинника	легкорозчинний
<b>3-Амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікат (II)</b>		
вода	розчинилися у 1 мл розчинника	розчинний
метанол	розчинилися у 26,5 мл розчинника	малорозчинний
етанол 96%	розчинилися у 141 мл розчинника	дуже малорозчинний
ДМСО	розчинилися у 1,1 мл розчинника	розчинний
<b>4-Амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікат (III)</b>		
вода	розчинилися у 4,2 мл розчинника	помірно розчинний
метанол	розчинилися у 152,6 мл розчинника	дуже малорозчинний
етанол 96%	розчинилися у 730 мл розчинника	дуже малорозчинний
ДМСО	розчинилися у 4,8 мл розчинника	помірно розчинний

Таблиця 2

**Розчинність феніламонію та піридинію гексафторосилікатів у воді**

Комплекс	Розчинність у воді, С, мол.%	Джерело
[2-НО(О)ССН <sub>2</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> НН <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> (I)	0,01	дана робота
[3-НО(О)ССН <sub>2</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> НН <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> (II)	0,47	дана робота
[4-НО(О)ССН <sub>2</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> НН <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> (III)	0,10	дана робота
[2-НО(О)ССН <sub>2</sub> С <sub>5</sub> Н <sub>3</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> (IV)	0,82	[5]
[3-НО(О)ССН <sub>2</sub> С <sub>5</sub> Н <sub>3</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> (V)	1,02	[5]
[4-НО(О)ССН <sub>2</sub> С <sub>5</sub> Н <sub>3</sub> НН] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> (VI)	0,58	[5]

pH розчинів АГФС в кислу ділянку [3]. У табл. 3 наведені результати визначення pH у розведених водних розчинах I–III, що у першому наближенні моделюють поведінку відповідного фторидного препарату в середовищі слини.

Таблиця 3

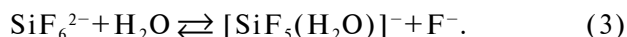
**Значення pH водних розчинів 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів**

Концентрація, моль/л	I	II	III
1·10 <sup>-3</sup>	3,4	3,38	3,47
1·10 <sup>-4</sup>	3,67	3,70	3,70

Отримані результати pH-метричних вимірювань узгоджуються з даними досліджень [3] та опосередковано вказують на високий ступінь конверсії аніонів SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup> у фторид-іони за схемою (1). Слід відзначити, що у спектрах ЯМР <sup>19</sup>F насичених водних розчинів солей I–III, поряд із сигналом аніона SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup>, реєструються додаткові малоінтенсивні сигнали з хімічними зсувами δ(<sup>19</sup>F) = -129,99 м.д., -129,13 м.д. (I),

-129,92 м.д., -129,09 м.д. (II), -129,07 м.д. (III) (рис. 2).

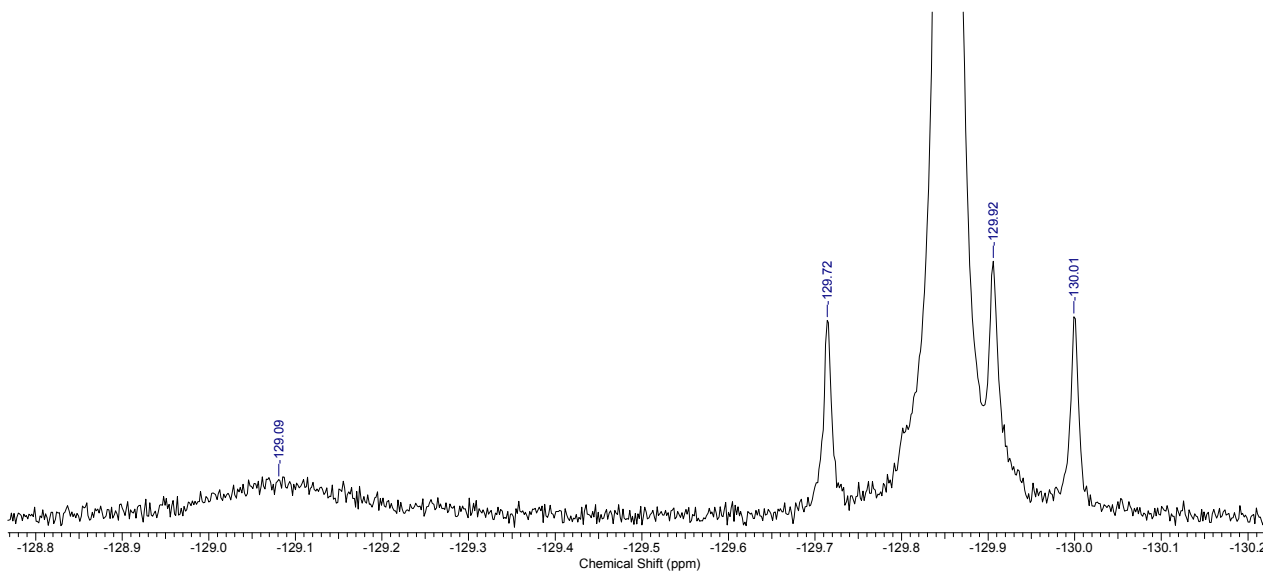
Як зазначалося в [3,5,14], поява цих сигналів може бути пов'язана з утворенням у розчинах лабільного аквакомплексу [SiF<sub>5</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> – продукту першої стадії гідролізу аніону SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup> на шляху процесу (1):



Відомо, що комплекс [SiF<sub>5</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> відносно стабільний лише у складі кристалічних сполук «гість–хазяїн» з протонованими формами азапраун-ефірів [15], а в розчинах легко піддається подальшим гідролітичним перетворенням.

**Висновки**

Здійснений синтез 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів I–III з високими виходами цільових продуктів шляхом взаємодії метанольних розчинів відповідних амінокислот з надлишком 45%-ної кислоти кремній-

Рис. 2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  водного розчину 3-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату

фторводневої. Склад та іонну будову синтезованих комплексів було встановлено за даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ -, мас-спектроскопії. Встановлена розчинність солей І–ІІІ у воді, метанолі, етанолі (96%) та диметилсульфоксиді, отримані свідчення гідролітичних перетворень І–ІІІ у водних розчинах. З урахуванням встановлених фізико-хімічних властивостей та потенційної біологічної активності синтезовані гексафторосилікати І–ІІІ є привабливими об'єктами подальших фармакологічних досліджень як потенційні антикарієсні агенти.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use* / Whelton H.P., Spencer A.J., Do L.G., Rugg-Gunn A.J. // *J. Dent. Res.* – 2019. – Vol.98. – P.837-846.
2. *Dental restorative materials* / Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Ochsner A. // *A review on dental materials. Advanced Structured Materials.* – 2020. – Vol.123. – P.47-172.
3. *Gelmboldt V.O., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S.* Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications // *J. Fluorine Chem.* – 2019. – Vol.221. – No. 5. – P.91-102.
4. *Ouasri A., Rhandour A.* Structural, vibrational, thermal, phase transitions, and properties review of alkylammonium, alkylenediammonium, and aminoacid hexafluorosilicate salts // *Russ. J. Coord. Chem.* – 2021. – Vol.47. – P.502-517.
5. *Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates* / Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Shyshkin I.O., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – Vol.205. – No. 1. – P.15-21.
6. *Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties* / Gelmboldt V.O., Shyshkin I.O., Anisimov V.Yu., Fonari M.S., Kravtsov V.Ch. // *J. Fluorine Chem.* – 2020. – Vol.235. – Art. No. 109547.
7. *Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents* / Gelmboldt V.O., Lytvynchuk I.V., Shyshkin I.O., Khromagina L.N., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S. // *Arch. Pharm.* – 2022. – Art. No. 355.
8. *Климова В.А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 224 с.
9. *Мышляева Л.В., Краснощеков В.В.* Аналитическая химия кремния. – М.: Наука, 1972. – 212 с.
10. *Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».* – 1-е вид., 4 допов. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
11. *Hexafluorosilicates of 2-substituted anilinium derivatives* / Gelmboldt V.O., Ganin Ed.V., Koroeva L.V., Minacheva L.Kh., Sergienko V.S., Ennan A.A. // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2006. – Vol.51. – P.194-201.
12. *Influence of the nature of the solvent on the  $^{19}\text{F}$  chemical shift of the  $[\text{BF}_4]^-$  anion* / Plakhotnyk V.N., Schmutzler R., Ernst L., Kovtun Yu.V., Plakhotnyk A.V. // *J. Fluorine Chem.* – 2002. – Vol.116. – P.41-44.
13. *QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds* / Gelmboldt V., Ognichenko L., Shyshkin I., Kuz'min V. // *Struct. Chem.* – 2021. – Vol.32. – No. 1. – P.309-319.
14. *Pevec A., Demsar A.* The variations in hydrogen bonding

in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluorine Chem.* – 2008. – Vol.129. – No. 8. – P.707-712.

15. Gelmboldt V.O., Ganin Ed.V., Fonari M.S. Supramolecular compounds of fluorocomplexes of p-elements with crown and azacrown ethers: synthesis, transformations and crystal structures // *J. Fluorine Chem.* – 2012. – Vol.135. – P.15-24.

Надійшла до редакції 25.06.2022

## SYNTHESIS, STRUCTURE AND SOME PROPERTIES OF 2-, 3-, 4-AMINOPHENYLACETIC ACIDS HEXAFLUOROSILICATES

I.V. Lytvynchuk, A.H. Hrytsiuk, V.O. Gelmboldt \*

Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

\* e-mail: vgelmboldt@te.net.ua

A method for the synthesis of new potential anti-caries agents, 2-, 3-, 4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates, whose ammonium cations contain a pharmacophore of anti-inflammatory activity, has been proposed. The composition and ionic structure of the synthesized compounds [2-, 3-, 4-HO(O)CCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub> (I–III, respectively) were determined by the methods of elemental analysis, IR, <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F NMR, mass-spectrometry. In the IR spectra of I–III salts, the bands of valence and deformation vibrations of ammonium cations ν(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), δ(NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) appear at 3179–2906 cm<sup>-1</sup> and 1630–1619 cm<sup>-1</sup>; bands ν(SiF), δ(SiF<sub>2</sub>) of SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup> anions are fixed at 774–703 cm<sup>-1</sup>, and 476–436 cm<sup>-1</sup>, respectively; and the doublet nature of δ(SiF<sub>2</sub>) vibrations in the I and II spectra may indicate a decrease in the anion geometry compared to the octahedral O<sub>h</sub>. In the <sup>19</sup>F NMR spectra of I–III aqueous solutions, intense singlet signals with characteristic values δ(<sup>19</sup>F) about –130 ppm and constants J(Si<sup>29</sup>–<sup>19</sup>F)=106.7 Hz, 107.3 Hz, and 107.9 Hz, respectively, correspond to SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup> anions. The solubility of I–III in water, methanol, ethanol (96%) and dimethylsulfoxide was determined, the influence of the nature of the solvent and cation on the solubility characteristics of salts was characterized. For diluted (1·10<sup>-3</sup>, 1·10<sup>-4</sup> mol/l) aqueous solutions of I–III, a decrease in the pH values to 3.38–3.70 was observed resulted from the hydrolysis process, a possible intermediate of which according to NMR <sup>19</sup>F is an aqua-anion [SiF<sub>5</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>.

**Keywords:** 2-, 3-, 4-aminophenylacetic acids hexafluorosilicates; synthesis; structure; solubility; hydrolysis.

### REFERENCES

- Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J Dent Res.* 2019; 98: 837-846. doi: 10.1177/0022034519843495.
- Reza Rezaie H, Beigi Rizi H, Rezaei Khamseh M, Ochsner A. Dental restorative materials. In: *A review on dental materials. Advanced Structured Materials.* Vol. 123. 2020. p. 47-172. doi: 10.1007/978-3-030-48931-1\_3.
- Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: synthesis, structures, properties, applications. *J Fluorine Chem.* 2019; 221: 91-102. doi: 10.1016/j.jfluchem.2019.04.005.

4. Ouasri A, Rhandour A. Structural, vibrational, thermal, phase transitions, and properties review of alkylammonium, alkylenediammonium, and aminoacid hexafluorosilicate salts. *Russ J Coord Chem.* 2021; 47: 502-517. doi: 10.1134/S1070328421070046.

5. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO, Fonari MS, Kravtsov VCh. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates. *J Fluorine Chem.* 2018; 205: 15-21. doi: 10.1016/j.jfluchem.2017.11.004.

6. Gelmboldt VO, Shyshkin IO, Anisimov VYu, Fonari MS, Kravtsov VCh. Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: synthesis, crystal structure and pharmacological properties. *J Fluorine Chem.* 2020; 235: 109547. doi: 10.1016/j.jfluchem.2020.109547.

7. Gelmboldt VO, Lytvynchuk IV, Shyshkin IO, Khromagina LN, Kravtsov VCh, Fonari MS. Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents. *Arch Pharm.* 2022; 355: e2200074. doi: 10.1002/ardp.202200074.

8. Klimova VA. *Osnovnye mikrometody analiza organicheskikh soedineniy* [Main methods of analysis of organic compounds]. Moscow: Khimiya; 1975. 224 p. (in Russian).

9. Myshlyayeva LV, Krasnoshchekov VV. *Analiticheskaya khimiya kremniya* [Analytical chemistry of silicon]. Moscow: Nauka; 1972. 212 p. (in Russian).

10. *Derzhavna farmakopeya Ukrainy* [State Pharmacopeia of Ukraine]. Kharkiv: State Enterprise «Ukrayinskyi Naukovyi Farmakopeinyi Tsentr Yakosti Likarskykh Zasobiv»; 2011. 540 p. (in Ukrainian).

11. Pretsch E, Buhlmann P, Badertscher M. *Structure determination of organic compounds. Tables of spectral data.* Berlin: Springer; 2009. 433 p.

12. Plakhotnyk VN, Schmutzler R, Ernst L, Kovtun YuV, Plakhotnyk AV. Influence of the nature of the solvent on the <sup>19</sup>F chemical shift of the [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> anion. *J Fluorine Chem.* 2002; 116: 41-44. doi: 10.1016/S0022-1139(02)00072-6.

13. Gelmboldt V, Ognichenko L, Shyshkin I, Kuz'min V. QSPR models for water solubility of ammonium hexafluorosilicates: analysis of the effects of hydrogen bonds. *Struct Chem.* 2021; 32: 309-319. doi: 10.1007/s11224-020-01652-3.

14. Pevec A, Demsar A. The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine. *J Fluorine Chem.* 2008; 129: 707-712. doi: 10.1016/j.jfluchem.2008.06.022.

15. Gelmboldt VO, Ganin EV, Fonari MS. Supramolecular compounds of fluorocomplexes of p-elements with crown and azacrown ethers: synthesis, transformations and crystal structures. *J Fluorine Chem.* 2012; 135: 15-24. doi: 10.1016/j.jfluchem.2011.12.014.