

I. В. ЛИТВИНЧУК ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),М. С. ФОНАРЬ ² (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>), канд. хім. наук,В. Х. КРАВЦОВ ² (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>), канд. фіз.-мат. наук,В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.¹ *Одеський національний медичний університет, Одеса*² *Інститут прикладної фізики, Державний університет Молдови, Кишинів***ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕТВОРЕННЯ
2-АМІНОФЕНІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ
НА 2-ОКСІНДОЛ У М'ЯКИХ УМОВАХ****Ключові слова:** антикарієсні агенти, 2-амінофенілоцтОВОЇ кислоти
гексафторосилкат, внутрішньомолекулярна дегідратація, 2-оксіндолI. V. LYTVYNCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),M. S. FONARI ² (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>),V. Ch. KRAVTSOV ² (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>),V. O. GELMBOLDT ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)¹ *Odesa National Medical University, Odesa*² *Institute of Applied Physics, Moldova State University, Chisinau***EXPERIMENTAL STUDY OF THE TRANSFORMATION OF
2-AMINOPHENYLACETIC ACID HEXAFLUOROSILICATE
INTO 2-OXINDOL UNDER MILD CONDITIONS****Key words:** anti-caries agents, 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate, intramolecular
dehydration, 2-oxindole

Проблема карієсу зубів залишається серйозним викликом для систем охорони здоров'я багатьох країн [1], що стимулює пошук нових, більш ефективних та безпечних препаратів для лікування та профілактики цієї патології. На сьогодні як нові антикарієсні агенти активно досліджують амонієві гексафторосилкати (АГФС) [2, 3], які завдяки специфічному механізму антикарієсної дії демонструють певні переваги порівняно з традиційними фторидними препаратами [4]. За результатами досліджень на щурах в умовах моделі експериментального карієсу АГФС виявляють більш значну карієспрофілактичну ефективність відносно референт-препарату – натрію фториду з одночасним суттєвим поліпшенням біохімічних показників пульпи зубів та відсутністю гепатотоксичної дії [2].

Раніше нами було синтезовано 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкати (2-, 3-, 4-АГФС) [5], для яких поряд з антикарієсною дією, за даними методу PASS-online, очікується висока ймовірність прояву протиінфекційної, антисептичної та противірусної (грип) активності. При спробі перекристалізації цих сполук з етанолу у разі солі 2-АГФС було одержано кристалічний продукт червоного кольору.

Мета дослідження – враховуючи потенціальну фармакологічну перспективність 2-, 3-, 4-АГФС, ми вважали за доцільне встановлення складу і будови продукту перекристалізації 2-АГФС.

Матеріали та методи дослідження

Синтез 2-АФГФС здійснювали згідно з [5], процедуру перекристалізації соли з етанолу виконували за кімнатної температури при мимовільному випаровуванні розчинника з одержанням монокристалів червоного кольору. Мас-спектри ЕІ реєстрували на спектрометрі МХ-1321 (РФ) (пряме введення зразка в джерело, енергія іонізуючих електронів 70еВ), мас-спектри FАВ – на спектрометрі VГ 7070 (VГ Analytical, Великобританія) (десорбцію іонів з поверхні рідкої фази здійснювали пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ, як матрицю використовували гліцерин). Рентгеноструктурний аналіз (РСА) здійснювали на дифрактометрі Xcalibur E (США) (кімнатна температура, двохкоординатний ССD-детектор, графітовий монохроматор, МоК α -випромінювання). Всі розрахунки для вирішення структури і уточнення моделі було виконано з використанням пакета програми SHELX97 [6].

Результати дослідження та обговорення

Як впливає з порівняння зовнішнього огляду зразків вихідного 2-АФГФС та продукту його перекристалізації (ПП), вони суттєво відрізняються – світло-коричневий аморфний 2-АФГФС і червоний кристалічний ПП. Також відрізняються характеристики мас-спектрів 2-АФГФС і ПП.

Мас-спектр ЕІ зразка 2-АФГФС [5]: $[\text{ML}^1]^+$ ($m/z = 151, I = 49\%$), $[\text{ML}^1-\text{H}_2\text{O}]^+$ ($m/z = 133, I = 54\%$), $[\text{ML}^1-\text{CO}_2-\text{H}]^+$ ($m/z = 106, I = 100\%$), $[\text{SiF}_3]^+$ ($m/z = 85, I = 40\%$).

Мас-спектр ЕІ зразка ПП: $m/z = 133, I = 100\%$, $m/z = 105, I = 40\%$, $m/z = 104, I = 63\%$, $m/z = 78, I = 34\%$.

Мас-спектр FАВ зразка ПП: $m/z = 134, I = 100\%$, $m/z = 133, I = 58\%$.

Слід підкреслити, що мас-спектр ЕІ ПП не містить піки молекулярного іона 2-амінофенілоцтової кислоти $[\text{ML}^1]^+$ ($m/z = 151$) й іона $[\text{SiF}_3]^+$ ($m/z = 85$) – характерного продукту фрагментації аніона SiF_6^{2-} . При цьому характеристики мас-спектра ЕІ ПП практично збігаються з показниками табульованого мас-спектра 2-оксіндолу (2-ОКСИН) [7]. Так, у спектрі ЕІ ПП фіксується пік молекулярного іона 2-ОКСИН $[\text{ML}^2]^+$ ($m/z = 133$) із максимальною інтенсивністю.

Пряме структурне підтвердження факту утворення 2-ОКСИН при перекристалізації 2-АФГФС було отримано методом РСА. Кристали ПП моноклінні: $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$, $M = 133,15$, $a = 14,4160(8)$, $b = 13,1563(6)$, $c = 7,0788(5)$ Å, $\beta = 101,941(6)^\circ$, $V = 1313,52(14)$ Å³, пр. гр. $P2_1/c$, $Z = 8$, $D_{\text{розрах}} = 1,347$ мг/м³, $\mu = 0,090$ мм⁻¹, $F(000) = 560$.

Судячи з одержаних даних, ПП – це моноклінний поліморф із двома незалежними молекулами 2-ОКСИН в асиметричній частині елементарної комірки. Відомо декілька моноклінних (пр. гр. $P2_1/c$) і триклінних (пр. гр. $P-1$) поліморфних модифікацій 2-ОКСИН [8, 9], причому для охарактеризованих моноклінних модифікацій параметри елементарних комірок незначно відрізняються. Можливо, це пов'язано з деякими відмінностями у температурах зйомок монокристалів.

Схема утворення 2-ОКСИН у процесі перекристалізації 2-АФГФС досить очевидна – як і у разі відомого синтезу за Байером [10] (рисунок), 2-ОКСИН є продуктом внутрішньомолекулярної дегідратації 2-амінофенілоцтової кислоти.

Однак, на відміну від процедури синтезу Байера [10], процес перекристалізації 2-АФГФС з одержанням 2-ОКСИН не потребує нагрівання реакційної суміші, тобто реалізується в більш м'яких умовах. Не виключено, що це може бути пов'язано з участю протонованої форми 2-амінофенілоцтової кислоти у складі 2-АФГФС у хімічних перетвореннях. Таким чином, слід з обережністю ставитися до експе-

риментів як із розчинами, так і, очевидно, з твердими зразками 2-АФГФС під час процедур очищення солі або інших маніпуляцій.

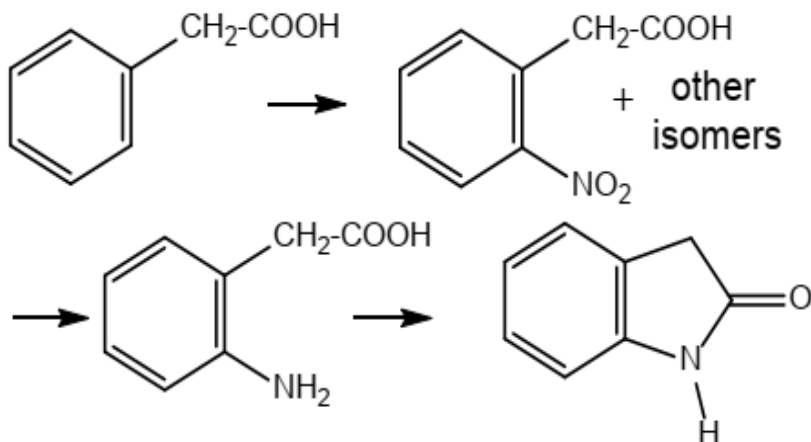


Рис. Схема синтезу 2-оксіндолу за Байєром

Висновки

1. Із використанням методів мас-спектрометрії та РСА показано, що перекристалізація 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату з етанолу призводить до утворення 2-оксіндолу.

2. Виявлено високу лабільність 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату, що обмежує можливості використання стандартних методів очищення (сублимації, перекристалізації) для цієї сполуки.

Список використаної літератури

1. Pitts N. B., Twetman S., Fisher J., Marsh P. D. Understanding dental caries as a non-communicable disease // *Brit. Dent. J.* – 2021. – V. 231, N 12. – P. 749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>
2. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // *Фармац. журн.* – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
3. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride / Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
4. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials / A review on dental materials. *Advanced Structured Materials*. – Cham: Springer, 2020. – V. 123. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
5. Литвинчук І. В., Грицюк А. Г., Гельмбольдт В. О. Синтез, будова та деякі властивості 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів // *Питання хімії та хім. технології.* – 2022. – № 5. – С. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
6. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. A64. – P. 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
7. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C59483&Units=SI&Mask=200#Mass-Spec>
8. Hachula B., Zubko M., Zajdel P., Książek M., Kusz J., Starczewska O., Janeka J., Pisarski W. Polymorphism of oxindole as the core structure in bioactive compounds // *CrystEngComm.* – 2018. – N 20. – P. 1739–1745. <https://doi.org/10.1039/C7CE01237C>
9. Flakus H. T., Hachuza B. Polarized IR spectra of the hydrogen bond in two different oxindole polymorphs with cyclic dimers in their lattices // *J. Phys. Chem. (A).* – 2011 – V. 115. – P. 12150–12160. <https://doi.org/10.1021/jp206073v>
10. Sánchez-Viesca F., Reina Gómez R. On the Baeyer-Emmerling synthesis of indigo // *World J. Org. Chem.* – 2018. – V. 6. – P. 6–12. <https://doi.org/10.12691/wjoc-6-1-2>

References

1. Pitts N. B., Twetman S., Fisher J., Marsh P. D. Understanding dental caries as a non-communicable disease // *Brit. Dent. J.* – 2021. – V. 231, N 12. – P. 749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>
2. Helmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiеvi heksаftоrоsylikaty: novyi typ antykarіеsnykh аhеntіv // *Farmats. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
3. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride / Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
4. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. / A review on dental materials. *Advanced Structured Materials.* – Cham: Springer, 2020. – V. 123. – P. 47–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3
5. Lytvynchuk I. V., Hrytsiuk A. H., Helmboldt V. O. Syntez, budova ta deіaki vlastyvoѕti 2-, 3-, 4-amіnofenіlotѕovykh kyѕlot heksаftоrоsylikatyv // *Pytannіа khіmіі ta khіm. tekhnohоhіі.* – 2022. – № 5. – S. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
6. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. A64. – P. 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
7. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C59483&Units=SI&Mask=200#Mass-Spec>
8. Hachula B., Zubko M., Zajdel P., Książek M., Kusz J., Starczewska O., Janeka J., Pisarski W. Polymorphism of oxindole as the core structure in bioactive compounds // *CrystEngComm.* – 2018. – N 20. – P. 1739–1745. <https://doi.org/10.1039/C7CE01237C>
9. Flakus H. T., Hachuza B. Polarized IR spectra of the hydrogen bond in two different oxindole polymorphs with cyclic dimers in their lattices // *J. Phys. Chem. (A).* – 2011 – V. 115. – P. 12150–12160. <https://doi.org/10.1021/jp206073v>
10. Sánchez-Viesca F., Reina Gómez R. On the Baeyer-Emmerling synthesis of indigo // *World J. Org. Chem.* – 2018. – V. 6. – P. 6–12. <https://doi.org/10.12691/wjoc-6-1-2>

Надійшла до редакції 12 квітня 2023 р.

Прийнято до друку 21 квітня 2023 р.

I. В. Литвинчук ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
М. С. Фонарь ² (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>),
В. Х. Кравцов ² (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>),
В. О. Гельмбольдт ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

¹ *Одеський національний медичний університет, Одеса*

² *Інститут прикладної фізики, Державний університет Молдови, Кишинів*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕТВОРЕННЯ
2-АМІНОФЕНІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ
НА 2-ОКСІНДОЛ У М'ЯКИХ УМОВАХ

Ключові слова: антикарієсні агенти, 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікат, внутрішньомолекулярна дегідратація, 2-оксіндол
АН О Т А Ц І Я

На сьогодні як нові антикарієсні агенти активно досліджують амонієві гексафторосилікати, які за результатами досліджень на щурах виявляють більш значну карієспрофілактичну ефективність відносно натрію фториду з одночасним суттєвим поліпшенням біохімічних показників пульпи зубів та відсутністю гепатотоксичної дії. Раніше нами було синтезовано 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікати (2-, 3-, 4-АФГФС); при спробі перекристалізації солі 2-АФГФС з етанолу було одержано кристалічний продукт червоного кольору.

Мета дослідження – враховуючи потенціальну перспективність 2-, 3-, 4-АФГФС, доцільним є встановлення складу і будови продукту перекристалізації 2-АФГФС. Мас-спектри реєстрували на спектрометрах MX-1321 та VG 7070 (VG Analytical), рентгеноструктурний аналіз здійснювали на дифрактометрі Xcalibur E.

Як впливає з порівняння зовнішнього огляду зразків вихідного 2-АФГФС та продукту його перекристалізації (ПП), вони суттєво відрізняються – світло-коричневий аморфний 2-АФГФС і червоний кристалічний продукт його перекристалізації. Також відрізняються характеристики мас-спектрів 2-АФГФС і продукту його перекристалізації. Будову продукту перекристалізації як 2-оксіндолу було об'єктивно встановлено за даними РСА.

Процес перекристалізації 2-АФГФС з одержанням 2-оксіндолу не потребує нагрівання реакційної суміші, тобто реалізується у виключно м'яких умовах. Не виключено, що це може бути пов'язано з участю протонованої форми 2-амінофенілоцтової кислоти у складі 2-АФГФС у хімічних перетвореннях.

Таким чином, слід з обережністю ставитися до експериментів як з розчинами, так і, очевидно, з твердими зразками 2-АФГФС під час процедур очищення солі або інших маніпуляцій. Висока лабільність 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату обмежує можливості використання стандартних методів очищення (сублімації, перекристалізації) для цієї сполуки.

I. V. Lytvynchuk ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

M. S. Fonari ² (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>),

V. Ch. Kravtsov ² (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>),

V. O. Gelmboldt ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

¹ *Odesa National Medical University, Odesa*

² *Institute of Applied Physics, Moldova State University, Chisinau*

EXPERIMENTAL STUDY OF THE TRANSFORMATION OF 2-AMINOPHENYLACETIC ACID HEXAFLUOROSILICATE INTO 2-OXINDOL UNDER MILD CONDITIONS

Key words: anti-caries agents, 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate, intramolecular dehydration, 2-oxindole

ABSTRACT

Currently, ammonium hexafluorosilicates are being actively studied as new anti-caries agents, which, according to the results of researches on rats, show a more significant caries-preventive effectiveness compared to sodium fluoride with a simultaneous significant improvement of the biochemical indicators of the dental pulp and the absence of hepatotoxic effects. Previously, we've synthesized 2-, 3-, 4-aminophenylacetic acid hexafluorosilicates (2-, 3-, 4-ApHFS); in an attempt to recrystallize the 2-ApHFS salt from ethanol, a red crystalline product was obtained.

The purpose of the research – considering the potential prospects of 2-, 3-, 4-ApHFS, it is expedient to establish the composition and structure of the recrystallization product of 2-ApHFS. Mass spectra were recorded on MX-1321 and VG 7070 spectrometers (VG Analytical), X-ray structural analysis was carried out on an Xcalibur E diffractometer.

As follows from the comparison of the external inspection of the original 2-ApHFS and its recrystallization product (RP) samples, they differ significantly: light brown amorphous 2-ApHFS and red crystalline RP. The characteristics of the mass spectra of 2-ApHFS and RP are also different. The structure of RP as 2-oxindole was objectively established by X-ray diffraction data.

The recrystallization process of 2-ApHFS to obtain 2-oxindole does not require heating of the reaction mixture, i.e., it is carried out under extremely mild conditions. It is possible that it's connected with the participation of the protonated form of 2-aminophenylacetic acid in the composition of 2-ApHFS in chemical transformations.

Thus, caution should be exercised in experiments with both solutions and, apparently, solid samples of 2-ApHFS during salt purification procedures or other manipulations. The high lability of 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate limits the possibilities of using standard purification methods (sublimation, recrystallization) for this compound.

*Електронна адреса для листування з авторами: vgelmboldt@te.net.ua
(Гельмбольдт В. О.)*