

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком  
УДК 615.1 : 546.284'161-32 : 547.82  
DOI 10.11603/2312-0967.2016.4.7116

## ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТІВ 3,5-ДИЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

© І. О. Шишкін, В. Ю. Анісімов, В. О. Гельмбольдт

Одеський національний медичний університет

**Резюме:** з використанням методу фотоколориметрії проведено визначення ступеня гідролізу гексафторосилікатів 3,5-дизаміщених похідних 1,2,4-триазолу в  $1 \times 10^{-4}$  М водних розчинах їх солей. Встановлено, що ступінь гідролізу солей  $\alpha$  змінюється в межах 63,8 – 92,0 %. Знайдено розчинність їх солей у воді, яка становить  $\leq 0,0002$  мол. %.

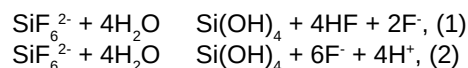
**Ключові слова:** гексафторосилікати 1,2,4-триазолу, гідроліз, розчинність.

**Вступ.** На сьогодні як потенційні карієспротекторні агенти активно вивчають гексафторосилікати амонію [1-3] і гексафторосилікати органічних «онієвих» катионів [4-7], що мають певні переваги над традиційними фторидними засобами лікування і профілактики карієсу. У середовищі слини зазначені сполуки піддаються гідролізу з утворенням розчинної форми діоксиду кремнію, який каталізує процес утворення осаду фосфату (фториду) кальцію [1, 8] і забезпечує пролонговану оклюзію тубул дентину. Раніше [9] нами були синтезовані і охарактеризовані різними методами гексафторосилікати 3,5-дизаміщених похідних 1,2,4-триазолу як потенційні антикарієсні агенти. Найважливішою фізико-хімічною характеристикою лікарських засобів є їх розчинність в воді [10]; у випадку гексафторосилікатів з урахуванням специфіки їх карієспротекторної дії ще один важливий показник – гідролітична нестійкість. Метою цієї роботи є вивчення розчинності і ступеня гідролізу гексафторосилікатів 1,2,4-триазолу описаних в роботі [9] у водних розчинах.

**Методи дослідження.** Методика синтезу гексафторосилікатів складу  $(LH)_2SiF_6 \cdot nH_2O$  ( $L_1 = 3$ -піридин-3-іл-5-(2'-амінофеніл)-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 1$ ;  $L_2 = 3$ -бензофуран-2-іл-5-(2'-аміно-3'-метилфеніл)-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 1$ ;  $L_3 = 5$ -(2'-аміно-5'-хлоро-феніл)-3-фуран-3-іл-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 1$ ;  $L_4 = 3$ -адамтан-1-іл-5-(2'-аміно-феніл)-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 2$ ;  $L_5 = 5$ -(2'-аміно-3'-метил-феніл)-3-фуран-3-іл-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 1$ ;  $L_6 = 3$ -тіофен-3-іл-5-(2'-аміно-3'-фторо-феніл)-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 2$ ;  $L_7 = 3$ -тіофен-2-іл-5-(2'-аміно-3'-фторо-феніл)-1Н-1,2,4-триазол,  $n = 3$ ) наведена у [9]. Робочі  $1 \times 10^{-4}$  М водні розчини солей готували в поліетиленовому посуді. Визначення вмісту розчинної форми діоксиду кремнію (ортокремнієвої кислоти) в продуктах гідролізу гексафторосилікатів проводили фотоколориметричним методом [11], заснованому на здатності кремнієвої кислоти утворювати з молібдат-іонами

(реагент – молібдат амонію  $(NH_4)_2MoO_4$ ) в кислому середовищі комплексну кремнемолібденову кислоту, забарвлену в жовтий колір.

**Результати й обговорення.** Гідроліз гексафторосилікат-аніону описують загальними схемами (1) або (2) [12]:



причому в роботі [9] в насичених водних розчинах гексафторосилікатів 1,2,4-триазолу методом ЯМР  $^{19}F$  був ідентифікований аніон  $[SiF_5(H_2O)]^-$  – продукт першої стадії гідролізу аніону  $SiF_6^{2-}$ .

У таблиці 1 наведено концентрації кремнію, визначені в продуктах гідролізу гексафторосилікатів у формі кремнієвої кислоти ( $C_{Si, вид.}$ ), розрахована загальна концентрація кремнію в розчинах солей ( $C_{Si, заг.}$ ) і відповідне значення ступеня гідролізу ( $\alpha$ , %).

Ступінь гідролізу сполук  $(L^1H)_2SiF_6 \cdot nH_2O$  і  $(L^4H)_2SiF_6 \cdot 2H_2O$  визначити не вдалось внаслідок появи опалесценції реакційних розчинів після додавання  $(NH_4)_2MoO_4$ . Слід зазначити загальну тенденцію до зменшення значень  $\alpha$  для гексафторосилікатів 1,2,4-триазолу порівняно з солями піридинію [4, 13], для яких ступінь гідролізу близька до кількісної. У випадку солей 1,2,4-триазолу менш ефективно вивільнення фторид-іонів за схемами гідролізу (1, 2) може супроводжуватися зменшенням карієспротекторного ефекту вивчених сполук. У процесі приготування  $1 \times 10^{-4}$  М розчинів солей у всіх випадках спостерігалось випадання осаду малорозчинної вільної основи L в результаті гідролізу по катіону:



При заданій концентрації розчинів ( $1 \times 10^{-4}$  М) осади не піддавалися подальшому розчиненню при трива-

Таблиця 1. Концентрації кремнію в розчинах і ступінь гідролізу «онієвих» гексафторосилікатів

Сполука	$C_{Si, \text{гідр.}}$ мг/дм <sup>3</sup>	$C_{Si, \text{зар.}}$ мг/дм <sup>3</sup>	$\alpha$ , %	Література
(L <sup>2</sup> H) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	1,791	2,809	63,8	*
(L <sup>3</sup> H) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	1,944	–	69,2	*
(L <sup>5</sup> H) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O	2,358	–	83,9	*
(L <sup>6</sup> H) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2,539	–	90,4	*
(L <sup>7</sup> H) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub> ·3H <sub>2</sub> O	2,583	–	92,0	*
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	2,686	–	95,6	[13]
(4,4'-DipyH <sub>2</sub> )SiF <sub>6</sub>	2,659	–	94,7	[13]
[2-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	2,537	–	90,3	[13]
[3-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	2,755	–	98,1	[13]
[4-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	2,785	–	99,1	[13]
[2,6-(HOCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	2,716	–	96,7	[4]
[2-CH <sub>3</sub> -3-OH-4,5-(HOCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	2,753	–	98,0	[4]

Примітка. \* – наведено у даній роботі.

лому витримуванні, що дозволяє оцінити верхню межу розчинності солей 1,2,4-триазолу у  $\leq 0,0002$  мол. %. Це надзвичайно низький показник – так, наприклад, для гексафторосилікатів піридинію і дипіридинію розчинність у воді становить 11,6 - 0,36 мол. % [4], цетилпіридинію – 0,15 мол. % [6], 3,5-діаміно-1,2,4-триазолу – 0,28 мол. % [14]. Драматичні (на порядки) відмінності в розчинності вивчених в даній роботі солей 3,5-дізаміщених похідних 1,2,4-триазолу і 3,5-діаміно-1,2,4-триазолу пов'язані, очевидно, з домінуванням ліпофільного вкладу в гідрофільно-ліпофільний баланс гетероциклічних основ L<sup>1</sup> - L<sup>7</sup>.

#### Список літератури

- Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 192–198.
- Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokore [et al.] // J. Oral Science. – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 267–272.
- Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel / Y. Hosoya, K. Tadokore, H. Otani [et al.] // J. Oral Science. – 2013. – Vol. 55, № 2. – P. 115–121.
- Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt, Ed. V. Ganin, M. M. Botoshansky [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2014. – Vol. 160, № 4. – P. 57–63.
- Gelmboldt V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // News of Pharmacy. – 2014. – № 3(79). – P. 42–45.
- Gelmboldt V. O. Synthesis and characterization of cetyl-

**Висновки.** 1. Оцінені значення розчинності гексафторосилікатів 3,5-дізаміщених похідних 1,2,4-триазолу в воді найбільш низькі в ряду аналогічних солей з гетероциклічними катіонами.

2. Ступінь гідролізу гексафторосилікатів 1,2,4-триазолу в  $1 \times 10^{-4}$  М водних розчинах в середньому на 10 – 30 % менша порівняно з відповідними величинами для солей піридинію.

3. Отримані експериментальні і розрахункові дані не дозволяють розглядати гексафторосилікати 3,5-дізаміщених похідних 1,2,4-триазолу як перспективні карієспротекторні агенти.

pyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V. O. Gelmboldt, O.V. Prodan, V. Yu. Anisimov // Am. J. Pharm. Tech. Res. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 513–521.

7. Оценка карієспрофілактической эффективности «ониевых» гексафторосилікатов в эксперименте / В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 10–13.

8. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica / P. Li, K. Nakanishi, T. Kokubo [et al.] // Biomaterials. – 1993. – Vol. 14, № 13. – P. 963–968.

9. Гексафторосилікати 3,5-дізаміщених катіонів 1,2,4-триазолію як потенціальні карієспротекторні агенти / В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, И. О. Шишкин [и др.] // Вестник фармації. – 2016. – 1(71). – С. 80–86.

10. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.

11. Мышляева Л. В. Аналитическая химия кремния /

Л. В. Мышляева, В. В. Краснощеков. – М. : Наука, 1972. – 212 с.

12. Urbansky E. T. Fate of fluorosilicate drinking water additives / E. T. Urbansky // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102, № 8. – P. 2837–2854.

13. Гельмбольдт В. О. Гидролиз гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и дипиридиния /

В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 2(136). – С. 20–23.

14. Synthesis, crystal structure, IR-spectral data and some properties of 3,5-diamino-1,2,4-triazolium tetrafluoroborate and hexafluorosilicate / E. A. Goreschnik, V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin // J. Fluorine Chem. – 2011. – Vol. 132, № 2. – P. 138–142.

## НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛИЯ

**И. О. Шишкин, В. Ю. Анисимов, В. О. Гельмбольдт**

*Одесский национальный медицинский университет*

**Резюме:** с использованием метода фотоколориметрии проведено определение степени гидролиза гексафторосиликатов 3,5-дизамещенных производных 1,2,4-триазолия в  $1 \times 10^{-4}$  М водных растворах солей. Установлено, что степень гидролиза солей  $\alpha$  изменяется в пределах 63,8 – 92,0 %, что на 10 – 30 % меньше величин  $\alpha$  для гексафторосиликатов замещенных производных пиридиния. Найдена растворимость солей в воде, которая составляет значение  $\leq 0,0002$  мол. %.

**Ключевые слова:** гексафторосиликаты 1,2,4-триазолия, гидролиз, растворимость.

## SOME PROPERTIES OF 3,5-DISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLIUM HEXAFLUOROSILICATES

**I. O. Shyshkin, V. Yu. Anisimov, V. O. Gelmboldt**

*Odesa National Medical University*

**Summary:** the present study investigated the solubility in water, hydrolytic instability and potential biological activity of 3.5-disubstituted 1.2.4-triazolium hexafluorosilicates in order to estimate their potential use as caries-preventive agents. The degree of hydrolysis of hexafluorosilicates  $\alpha$  ranges between 63.8 and 92.0 %, that is 10–30 % less than the corresponding values for pyridinium salts. The considerable differences observed in the aqueous solubility of the 1.2.4-triazolium hexafluorosilicates ( $\leq 0.0002$  mol. %).

**Key words:** 1.2.4-triazolium hexafluorosilicates, hydrolysis, solubility.

Отримано 03.10.2016