

УДК 543.632:546.284'161-32:547.82

І. О. Шишкін, О. В. Нікітін, В. О. ГельмбольдтОдеський національний медичний університет,
пер. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082, Україна;
e-mail: vgelmboldt@te.net.ua**ХІМІЧНА ІДЕНТИФІКАЦІЯ 2-АМІНО-4,6-
ДИГІДРОКСИПРИМІДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ
ЯК ПОТЕНЦІЙНОГО КАРІЄСПРОФІЛАКТИЧНОГО АГЕНТА**

Здійснено дослідження можливості використання методів хімічного аналізу для ідентифікації 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилкату, який був синтезований та охарактеризований раніше як потенційний карієспрофілактичний агент. В експериментах використовували 1%-ві водний та етанольний (96%) розчини солі, процедури аналізу включали ідентифікацію третинного атому нітрогену, гідроксильних груп фенольного типу, ароматичної аміногрупи і гексафторосилкатного аніону. Підтверджено можливість використання реакції утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеоїнами для ідентифікації гетероциклічного катіона.

Ключові слова: 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилкат, карієспрофілактичний агент, ідентифікація, хімічний аналіз

Як відомо, на сьогодні фторидні препарати грають ключову роль у схемах лікування та профілактики карієсу [1, 2], причому, як зазначили автори [3], інтерес фахівців до цього класу лікарських засобів, після понад 100 років їх відкриття, не зменшується. Останніми роками, як нові потенційні антикарієсні агенти вивчаються амонієві гексафторосилкати (АГФС) [4–6], які демонструють певні переваги в порівнянні з відомими фторвмісними препаратами. Раніше нами, на прикладі гексафторосилкатів з катіонами піридинію було показано, що для ідентифікації АГФС, наряду з фізико-хімічними методами аналізу, можуть бути використані методи класичного хімічного аналізу [7], які відрізняються простотою відповідних експериментальних методик та доступністю вихідних реагентів. Мета даної роботи — демонстрація можливостей методів хімічного аналізу для ідентифікації 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилкату, який був синтезований та охарактеризований раніше.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2-Аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилкат (I) був синтезований і досліджений раніше як потенційний антикарієсний агент [8]. Реактиви — тропеолін 0 («ч.д.а.»), тропеолін 000-II («ч.д.а.»), реактив Люголя («ч.д.а.»), реактив Драгендорфа («ч.д.а.»), реактив Марме («ч.д.а.»), кислота фосфорномолібденова («ч.д.а.»), кислота фосфорновольфрамова («ч.д.а.»), кислота пікринова («ч.д.а.»), бензидин («ч.д.а.»), анілін («ч.»), резорцин («х.ч.»), саліциловий альдегід («ч.д.а.»), *n*-диметиламінобензальдегід (ч.д.а.), заліза (III) хлорид («ч.»), срібла нітрат (ч.д.а.) — від українських виробників, тропеолін 00 («ч.») — «Chemarol» (Чеська Республіка).

Робочі розчини були приготовлені відповідно до Державної фармакопеї України, статті «Реактиви» [9].

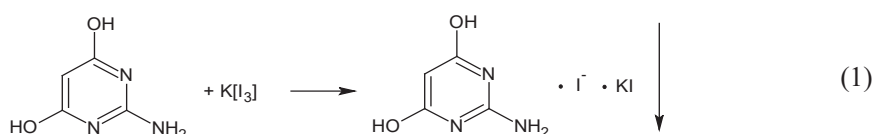
Розчинники — вода очищена та етанол 96% (комерційний реактив, не піддавався додатковому очищенню).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

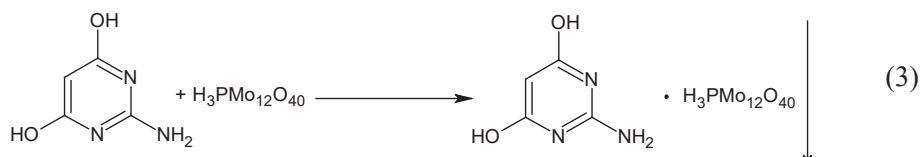
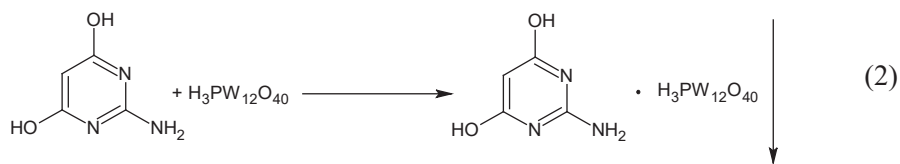
Експерименти щодо розробки хімічних методів аналізу сполуки **I** були поділені на чотири етапи: ідентифікація третинного атому нітрогену, ідентифікація фенольних гідроксильних груп, ідентифікація ароматичної аміногрупи, ідентифікація гексафторосилікатного аніону. У зв'язку з низькою розчинністю **I** у води [10] розчинення проводили при кип'ятінні, ідентифікацію здійснювали після охолодження розчину. Процедури аналізу проводили також з використанням етанольного розчину солі **I**.

Ідентифікація третинного атому нітрогену. За наявності двох третинних атомів нітрогену в структурі катіону 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію були використані реакції з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

У типовому прикладі до 5 мл водного розчину **I** додали 1 мл реактиву Люголя; спостерігали утворення осаду коричневого кольору:



В аналогічних умовах були проведені реакції з реактивами Майєра, Марме, Драгендорфа, кислотами пікринової, фосфорновольфрамової (2) та фосфорномолібденової (3). Відповідні аналітичні результати наведені у табл. 1.



В результаті досліджень [7] було виявлено специфічну реакцію, яку можна використовувати для розділення АГФС з гетероциклічними катіонами — утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, які екстрагуються хлороформом. Наприклад, при додаванні до 4 мл водного розчину **I** 4 мл розчину тропеоліну **0** і 5 мл хлороформу, при струшуванні протягом 5 хвилин, водний шар забарвлюється в оранжевий колір, а хлороформний — червоний з кільцем криваво-червоного кольору на розділі фаз:

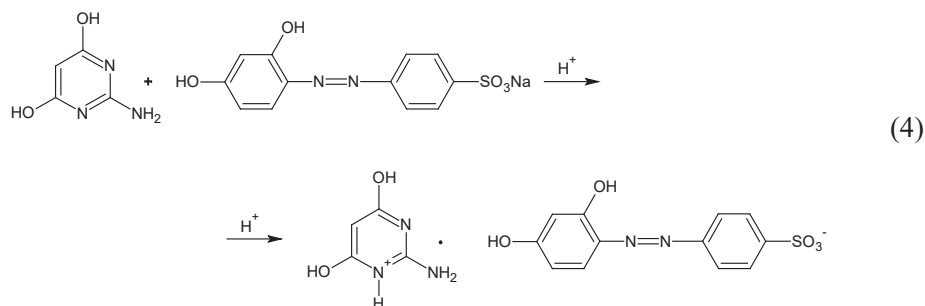
Таблиця 1

Аналітичні результати взаємодії 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікату з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами

Table 1

Analytical results of the interaction of 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium hexafluorosilicate with general alkaloid precipitated reagents

Реактив	Аналітичний ефект	
	Водний розчин	Етанольний розчин
Люголя	Утворення осаду коричневого кольору	Утворення осаду темно-оранжевого кольору
Майєра	Утворення білого осаду, забарвлення розчину у червоний колір	Утворення каламутно-сірого осаду
Марме	Утворення білого осаду	Поява ледве зеленувато-жовтого забарвлення розчину
Драгендорфа	Утворення бурого осаду	Утворення коричневого осаду, забарвлення розчину в оранжевий колір
Кислота пікринова	Утворення жовтого осаду, забарвлення розчину в яскраво-жовтий колір	Утворення білого голчастого кристалічного осаду, забарвлення розчину в жовтий колір
Кислота фосфорновольфрамова	Утворення сірого осаду, забарвлення розчину в сірий колір	Поява сірого забарвлення розчину
Кислота фосфорномолібденова	Утворення лимонно-жовтого осаду, забарвлення розчину в зелений колір	Поява лимонно-жовтого забарвлення розчину



В аналогічних умовах були проведені реакції з тропеоліном 00 (5) та тропеоліном 000-II (6). При використанні етанолу як середовища екстракцію хлороформом не здійснювали. Зокрема, при додаванні тропеоліну 0 до етанольного розчину I в кислому середовищі спостерігається поява кривавого забарвлення та осад темно-червоного кольору. Відповідні результати наведені у табл. 2 та на рис. 1 (а-г).

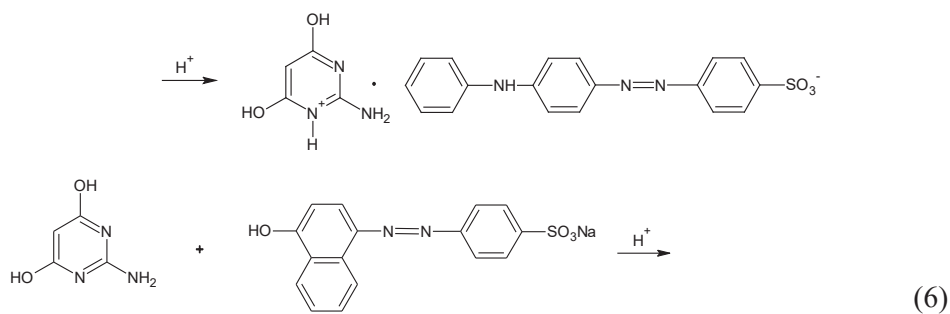
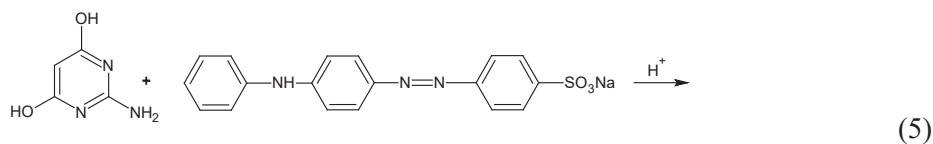
Таблиця 2

Аналітичні результати взаємодії 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікату з тропеолінами

Table 2

Analytical results of the interaction of 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium hexafluorosilicate with tropeolines

Реактив	Аналітичний ефект	
	Водний розчин	Етанольний розчин
Тропеолін 0	Водний шар забарвлюється в оранжевий колір, а хлороформний — червоний з кільцем криваво-червоного кольору на розділі фаз.	Поява кривавого забарвлення та утворення осаду темно-червоного кольору
Тропеолін 00	Водний шар забарвлюється в світло-оранжевий, а хлороформний — морквяний, та на розділі фаз спостерігається утворення кільця коричневого кольору	Поява червоно-фіолетового забарвлення. Сам по собі тропеолін 00 в кислому середовищі утворює фіолетову каламуть
Тропеолін 000-II	Водний шар забарвлюється в червоно-оранжевий колір, а хлороформний шар — криваво-червоний з кільцем червоного кольору на розділі фаз	Поява морквяно-оранжевого забарвлення



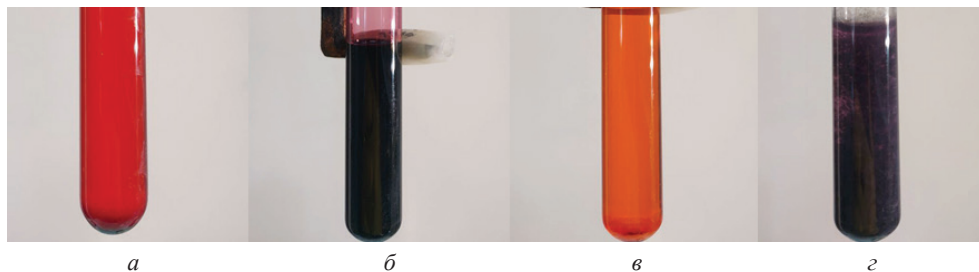
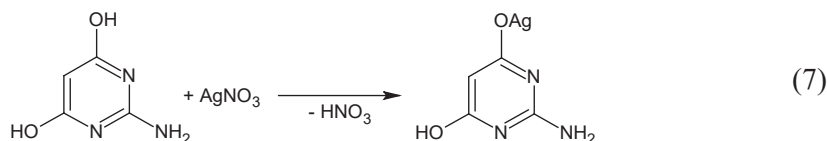


Рис. 1. Аналітичний ефект взаємодії 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилкату з тропеолінами у розчині етанолу: а — тропеолін 0; б — тропеолін 00; в — тропеолін 000-2; г — вихідний тропеолін 00

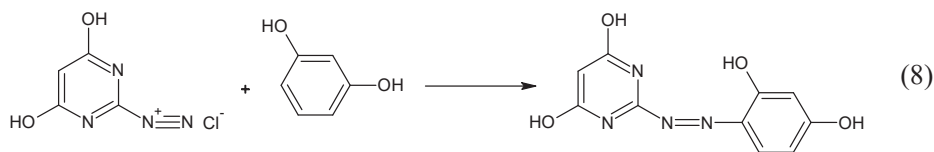
Fig. 1. Analytical effect of the interaction of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate with tropeolins in ethanol solutions: a — tropeolin 0; b — tropeolin 00; c — tropeolin 000-2; d — original tropeolin 00

Ідентифікація фенольних гідроксильних груп в положеннях 4, 6. В експерименті у водному середовищі при використанні розчину заліза (III) хлориду очікуваного аналітичного ефекту не спостерігалось. Однак при додаванні до водного розчину I розчину срібла нітрату утворюється сіль рожево-сірого кольору:

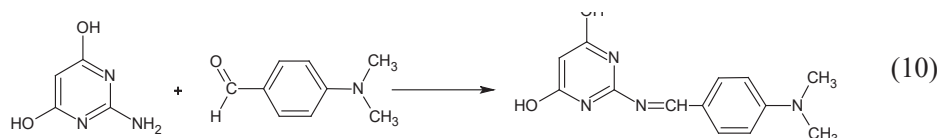
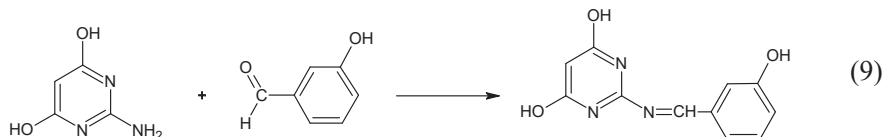


При здійсненні реакції у спиртовому середовищі утворюється срібна сіль рожевого кольору.

Ідентифікація ароматичної аміногрупи в положенні 2. Першою групою використаних процедур є реакції утворення азобарвників. При додаванні до продукту реакції діазотування 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідину при підкисленні 2 мл розчину резорцину утворюється азобарвник жовтуватого кольору:



Аналітичні результати здійснення аналогічних процедур азосполучення та конденсації за участю аніліну, саліцилового альдегіду (9), *n*-диметиламінобензальдегіду (10) у водному та спиртовому середовищах наведені у табл. 3 та на рис. 2.



Таблиця 3

Аналітичні результати взаємодії 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікату з резорцином, аніліном, саліциловим альдегідом та *p*-диметиламінобензальдегідом

Table 3

Analytical results of the interaction of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate with resorcinol, aniline, salicylaldehyde and *p*-dimethylaminobenzaldehyde

Реактив	Аналітичний ефект	
	Водний розчин	Етанольний розчин
Резорцин	Утворення азобарвника жовтуватого кольору	Утворення азобарвника яскраво морквяно-оранжевого кольору
Анілін	Утворення азобарвника голубого кольору	Утворення азобарвника оранжево-червоного кольору
Саліциловий альдегід	Утворення азометинового барвника жовтуватого кольору	Утворення азометинового барвника яскраво жовтого кольору
<i>p</i> -Диметиламінобензальдегід	Утворення азометинового барвника малинового кольору	Утворення азометинового барвника жовто-зеленого кольору

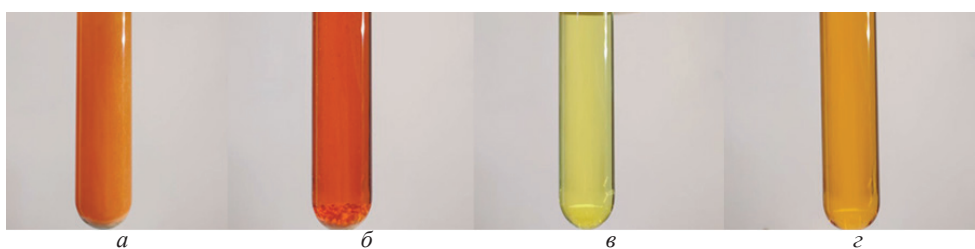
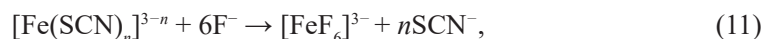


Рис. 2. Аналітичний ефект взаємодії 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікату (продукту реакції його діазотування) з резорцином (а), аніліном (б), саліциловим альдегідом (в) та *p*-диметиламінобензальдегідом (г) в розчині етанолу

Fig. 2. Analytical effect of the interaction of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate (the reaction product of its diazotization) with resorcinol (a), aniline (b), salicylaldehyde (c) and *p*-dimethylaminobenzaldehyde (d) in ethanol solutions

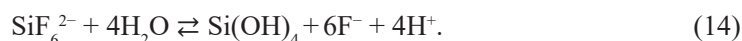
Ідентифікація гексафторосилікатного аніону. Ідентифікацію аніону SiF_6^{2-} проводили за реакцією знебарвлення комплексу заліза (III) тіоціанату інтенсивного криваво-червоного кольору внаслідок утворення безбарвного заліза (III) фториду [11]:



також за реакціями утворення білої каламуті кальцію фториду та плюмбуму (II) фториду при взаємодії водного розчину **I** з розчинами кальцію хлориду та плюмбуму (II) ацетату [11]:



Як було зазначено у [7], поряд із кальцію фторидом є ймовірність утворення кальцію гексафторосилікату за рахунок лише часткового гідролізу досліджуваної солі: саме в результаті гідролізу аніону за загальною схемою (14) [12] з вивільненням фторид-іонів забезпечується можливість реалізації реакцій (12), (13):



При нагріванні водного та спиртового розчинів **I** з лужним розчином бензидину спостерігається поява коричневого забарвлення розчину з чорними лусинками, які знебарвлюються при додаванні кислоти хлористоводневої.

ВИСНОВКИ

1. Методи хімічного аналізу використані для ідентифікації 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію гексафторосилікату як потенційного антикарієсного агента.
2. Процедури аналізу включали ідентифікацію третинного атому нітрогену, гідроксильних груп фенольного типу, ароматичної аміногрупи у складі катіону та гексафторосилікатного аніону.
3. Підтверджено можливість використання раніше запропонованої специфічної реакції утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, які екстрагуються хлороформом, для ідентифікації гетероциклічного катіона.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. O'Mullane D. M., Baez R. J., Jones S., Lennon M. A., Petersen P. E., Rugg-Gunn A. J., Whelton H., Whitford G. M. Fluoride and oral health. *Community Dent. Health.* 2016, 33(2), 69–99. https://doi.org/10.1922/CDH_3707OMullane31
2. Whelton H. P., Spencer A. J. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J. Dent. Res.* 2019, 98(8), 837–846. <https://doi.org/10.1177/0022034519843495>
3. Duffin S., Duffin M., Grootweld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: safety and efficacy considerations. *Front. Oral Health.* 2022, 3, 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
4. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів. *Фармацевтичний журнал.* 2018, (5–6), 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
5. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: a prospective alternative to silver diamine fluoride: an undergraduate research scholars' thesis; Texas A&M University. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>

6. Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В. Амонієві гексафторосилікати як потенційні антикарієсні агенти: проблема вибору катіона. *Фармацевтичний журнал*. 2021, 76(2), 11–26. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.02>
7. Шишкін І. О., Нікітін О. В., Гельмбольдт В. О. Ідентифікація амонієвих гексафторосилікатів з використанням хімічних методів аналізу. *Одеський медичний журнал*. 2023, (4(185)), 94–98. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-18>
8. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch. Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate. *Pharm. Chem. J.* 2018, 52(7), 606–610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>
9. Державна Фармакопея України: у 3-х т. / ДП «Укр. наук. фармакоп. центр якості лікар. засобів». 2-е вид. Харків: Укр. наук. фармакоп. центр якості лікар. засобів, 2016. Т. 1. 1128 с.
10. Гельмбольдт В. О., Шишкін І. О. Розчинність 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіримідинію, 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію та октенідину гексафторосилікатів. *Фармацевтичний часопис*. 2019, (1), 5–10. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877>
11. Фармацевтична хімія: підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / за заг. ред. П. О. Безуглого. 3-тє вид., випр., доопрац. Вінниця: Нова книга, 2017. 456 с.
12. Urbansky E. T. Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem Rev.* 2002, 102(8), 2837–2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>

Стаття надійшла до редакції 03.11.2025

Стаття прийнята до друку після рецензування 21.11.2025

Стаття опублікована 29.12.2025

I. O. Shyshkin, O. V. Nikitin, V. O. Gelmboldt

Odesa National Medical University,
2 Valikhovskiy Lane, Odesa, 65082, Ukraine
e-mail: vgelmboldt@te.net.ua

CHEMICAL IDENTIFICATION OF 2-AMINO-4,6-DIHYDROXYPYRIMIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE AS POTENTIAL CARIES PREVENTIVE AGENT

Currently, fluoride preparations play a key role in the treatment and prevention of caries. In recent years, ammonium hexafluorosilicates (AHFS) have been studied as new potential fluoride-containing anti-caries agents, which demonstrate certain advantages in comparison with known fluoride preparations. Earlier, we showed on the example of pyrimidinium hexafluorosilicates that for the identification of AHFS, along with physicochemical methods of analysis, classical chemical analysis methods can be used, which are distinguished by the simplicity of the corresponding experimental techniques and the availability of starting reagents.

The purpose of this work is to demonstrate the capabilities of chemical analysis methods for the identification of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate (**I**), which was synthesized and characterized earlier.

Experiments on the chemical analysis of compound **I** included four stages: identification of the tertiary nitrogen atom, identification of phenolic hydroxyl groups, identification of the aromatic amino group, identification of the hexafluorosilicate anion. Due to the low solubility of **I** in water, dissolution was carried out at boiling, identification was carried out after cooling the solution. Analysis procedures were also carried out using an ethanolic solution of the salt **I**.

To identify the tertiary nitrogen atom, reactions with general alkaloid precipitating reagents were used, as well as a specific reaction of formation of ionic associates with azo dyes tropeolins 0, 00, 000-II, which are extracted with chloroform. Identification of phenolic hydroxyls in positions 4, 6 was carried out under the action of a silver nitrate solution, and for the analysis of the aromatic amino group in position 2, reactions of formation of azo dyes with resorcinol, aniline and condensation reactions with the participation of salicylaldehyde,

p-dimethylaminobenzaldehyde with the formation of the corresponding azomethine dyes were used. Identification of the SiF_6^{2-} anion was carried out by known reactions on the fluoride ion, taking into account its hydrolysis in dilute aqueous solutions with the formation of fluoride ions.

Keywords: 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium hexafluorosilicate, caries preventive agent, identification, chemical analysis.

REFERENCES

1. O'Mullane D. M., Baez R. J., Jones S., Lennon M. A., Petersen P. E., Rugg-Gunn A. J., Whelton H., Whitford G. M. Fluoride and oral health. *Community Dent. Health.* 2016, 33(2), 69–99. https://doi.org/10.1922/CDH_3707OMullane31
2. Whelton H. P., Spencer A. J. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J. Dent. Res.* 2019, 98(8), 837–846. <https://doi.org/10.1177/0022034519843495>
3. Duffin S., Duffin M., Grootweld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: safety and efficacy considerations. *Front. Oral Health.* 2022, 3, 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
4. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiivi heksaftorsylikaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv [Ammonium hexafluorosilicates: a new type of anti-caries agents]. *Farm. ž.* [Pharmaceutical Journal]. 2018, (5–6), 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04> [in Ukrainian].
5. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: a prospective alternative to silver diamine fluoride: an undergraduate research scholars' thesis; Texas A&M University. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
6. Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V. Amoniiivi heksaftorsylikaty yak potentsiini antykariiesni agenty: problema vyboru kationa [Ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents: the problem of cation selection]. *Farm. ž.* [Pharmaceutical Journal]. 2021, 76(2), 11–26. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.02> [in Ukrainian].
7. Shyshkin I. O., Nikitin O. V., Gelmboldt V. O. Identyfikatsiia amoniiivnykh heksaftorsylikativ z vykorystanniam khimichnykh metodiv analizu [Identification of ammonium hexafluorosilicates using chemical methods of analysis]. *Odes. med. ž.* [Odesa Medical Journal]. 2023, (4(185)), 94–98. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-18> [in Ukrainian].
8. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch. Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium hexafluorosilicate. *Pharm. Chem. J.* 2018, 52(7), 606–610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>
9. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]: in 3 vols. / DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products"]. 2nd ed. Kharkiv: Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 2016. Vol. 1. 1128 p. [in Ukrainian].
10. Gelmboldt V. O., Shyshkin I. O. Rozchynnist 2-, 3-, 4-karboksymetylpyridyniiu, 2-amino-4?6-dyhidroksypirymidyniiu ta oktenidynu heksaftorsylikativ [Solubility of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium, 2-amino-4,6-dihydropyrimidinium and octenidine hexafluorosilicates]. *Farm. čas.* [Pharmaceutical Review]. 2019, (1), 5–10. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9877> [in Ukrainian].
11. Farmatsevtichna khimiia: pidruchnyk dlia studentiv vyshchykh farmatsevtichnykh zakladiv i farmatsevtichnykh fakultetiv vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv III–IV rivniv akredytatsii [Pharmaceutical chemistry: a textbook for students of higher pharmaceutical schools and pharmaceuticals faculties of higher medical institutions of the III-IV levels of accreditation / ed. by P. O. Bezuglyi. 3rd ed., rev., ext. Vinnytsia: Nova knyha, 2017. 456 p. [in Ukrainian].
12. Urbansky E. T. Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem Rev.* 2002, 102(8), 2837–2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>

ORCID iDs

I. O. Шишкін: <https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>
O. В. Нікітін: <https://orcid.org/0000-0002-2173-0796>
В. О. Гельмбольдт: <https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>