

AVANCES EN LA SÍNTESIS DE CANDIDATOS A MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO PARA q RMN DE ^1H , ^{19}F Y ^{31}P

L.S. Paolo ⁽¹⁾, L. N. Santos ⁽²⁾, L. Gandolfi Donadío ^(1,3)

lpaolo@inti.gob.ar

⁽¹⁾ Dto. Ingredientes Activos y Biorrefinerías-SOlyS-GODTeI-INTI.

⁽²⁾ Dto. Metrología en Ambiente y Salud-DT Metrología Química-SOMCeI-GOMyC-INTI.

⁽³⁾ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

Palabras Clave: q RMN; material de referencia; compuestos fósforo-fluorados.

INTRODUCCIÓN

Para el desarrollo de la industria química y farmacéutica es fundamental contar con mediciones precisas y exactas cuyos resultados sean trazables al Sistema Internacional de Unidades (SI). El uso de materiales de referencia certificados (MRC) y métodos primarios de medición garantizan la trazabilidad metrológica del resultado al SI [1].

La resonancia magnética nuclear cuantitativa (q RMN) es una técnica de medición primaria empleada para cuantificar el componente principal dentro de un material, usando un estándar interno (EI) adecuado en condiciones experimentales optimizadas previamente. La principal ventaja de esta técnica sobre otras metodologías analíticas radica en que la medición involucra una propiedad nuclear, permitiendo utilizar un mismo MRC como EI para asignar pureza a muchas otras sustancias. Un MRC apto para ser empleado como EI en q RMN debe presentar la mínima cantidad posible de señales en su espectro de RMN, ser un sólido estable y soluble en la mayoría de los solventes deuterados disponibles. Si, además, el MRC contiene en su estructura más de un núcleo de interés cuantitativo (ej: ^{19}F y ^{31}P), permite trabajar de manera multi-elemental, incrementa la variedad de sustancias a cuantificar y aumenta la selectividad de las determinaciones [2]. En la actualidad, no hay disponible ningún MRC apto para emplearse tanto en q RMN de ^{19}F como de ^{31}P . En este trabajo, se presenta una primera generación de sustancias fósforo-fluoradas como candidatos a MRC primarios para emplearse en q RMN ^1H , ^{19}F y ^{31}P .

OBJETIVOS

Diseñar y sintetizar sustancias, que contengan núcleos de ^{31}P y ^{19}F como potenciales candidatos a MRC para q RMN. Realizar una evaluación de sus propiedades. Seleccionar y

caracterizar el candidato más adecuado como MRC.

DESARROLLO

A partir del estudio bibliográfico, se diseñó una ruta de síntesis que mediante pequeños cambios en la selección de reactivos permitiera obtener una amplia variedad estructural de productos. Empleando precursores económicos y disponibles se pusieron a punto las condiciones de síntesis utilizando benzaldehído como modelo (Fig. 1, compuestos **1a-4a**) [3-6]. Posteriormente, se aplicaron las mejores condiciones encontradas para la preparación de análogos fluorados utilizando 2-(trifluorometil)benzaldehído (**1a'**, **3a'**, **2b'** y **3b'**).

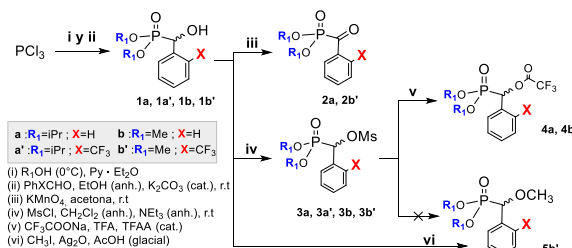


Figura 1: Ruta sintética de obtención de los fosfonatos, donde $\text{Ms} = -\text{SO}_2\text{CH}_3$.

Los compuestos sintetizados fueron evaluados y, en función de su factibilidad de síntesis y propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, se seleccionó el candidato más adecuado y se pusieron a punto los procedimientos necesarios para llevar a cabo la asignación de pureza del material por q RMN- ^1H .

RESULTADOS

Síntesis de candidatos a MR: En primera instancia, se sintetizaron los derivados con $\text{R}_1 = \text{iPr}$ por ser más estables. Sin embargo, dado que no se evidenciaron diferencias en la estabilidad durante su manipulación, se decidió continuar con sus análogos metilados por su menor complejidad espectral.

Por mesilación de los derivados **1** se obtuvieron la serie de análogos **3** que resultaron ser

sólidos estables. Por reacción con TFA/TFAA se obtuvieron los ésteres correspondientes (**4a-b**) que resultaron inestables frente a las condiciones de purificación. Los intentos de eterificación de los mesilatos (**3b** y **3a'-b'**) a distintos pH fueron infructuosos, observándose siempre el material de partida sin reaccionar. Sin embargo, el compuesto **5b'** se logró sintetizar partiendo de **1b'** y realizando una sustitución nucleofílica sobre el CH₃, obteniéndose un sólido de bajo punto de fusión.

Se probaron distintos oxidantes para la obtención de los acilfosfonatos (**2a** y **2b'**). El uso de KMnO₄ condujo al producto deseado (**2b'**), pero con muy bajo rendimiento.

Elección del candidato y caracterización: En función de los rendimientos de reacción, propiedades fisicoquímicas y espectrales de los seis compuestos fósforo-fluorados que se lograron obtener, se seleccionó a **3b'** como candidato a MRC para qRMN (Tabla 1, Fig. 2).

Candidato	δ_a (ppm)	δ_b (ppm)	%R	Observaciones
2b'	-1,37	-58,22	11,30	Líquido. Inestable en condiciones de guardado. Bajo %R porque queda material de partida sin reaccionar.
3a'	13,03	-57,13	96,10 (crudo)	Sólido a temperatura ambiente. Estable. Soluble en solvente deuterado. Espectro complejo.
3b'	16,00	-57,58	60,90	Sólido a temperatura ambiente. Estable. Soluble en solvente deuterado. Espectro adecuado.
4a	12,60	-74,72	17,60	Líquido. Se hidroliza al purificarlo y en condiciones de guardado. Soluble en solvente deuterado. Espectro complejo.
4b	16,89	-74,65	71,30	Líquido. Se hidroliza al purificarlo y en condiciones de guardado. Soluble en solvente deuterado. Espectro adecuado.
5b'	20,50	-57,41	32,5	Sólido de bajo punto de fusión. Líquido a temperatura ambiente. Soluble en solvente deuterado. Espectro adecuado.

Tabla 1: Resumen de resultados obtenidos para los candidatos de la primera generación.

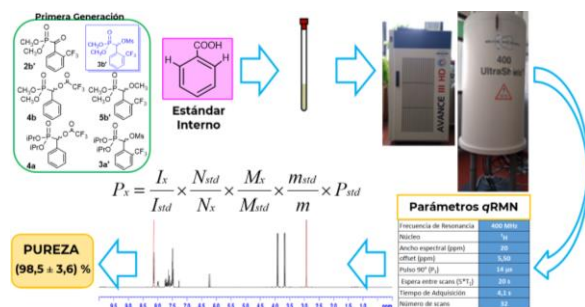


Figura 2: Esquema simplificado para la asignación del valor de pureza de **3b'** por metodología qRMN-¹H.

Se llevó a cabo la primera etapa en la caracterización de **3b'** que consistió en el análisis espectral y asignación de valor de pureza por qRMN. A partir de una mezcla de este candidato y del MRC del NIST (*benzoic acid*, lote 39j), se determinaron los parámetros necesarios para qRMN-¹H. Las mediciones se hicieron, por triplicado, sobre 4 muestras independientes con los parámetros optimizados previamente. Se seleccionaron las señales del metilo singulete del Ms (2,93 ppm) y el doblete a 8,13 ppm del estándar interno, ya que eran las más simples y mejores resueltas. Del procesamiento de espectros, la comparación de áreas de las señales elegidas y el análisis

estadístico de resultados se obtuvo, empleando la fórmula correspondiente, un valor de pureza inicial de 98,5 g/100g con U:3,6 g/100g (k=2), (Fig. 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se presentaron los resultados de síntesis de 13 compuestos organofosforados para el desarrollo de un MRC para ser utilizado en qRMN de ¹H y ³¹P.

Los modelos experimentales planteados nos permitieron avanzar en la síntesis de compuestos fósforo-fluorados y desarrollar una metodología de síntesis.

Se lograron sintetizar 6 compuestos fósforo-fluorados como primera generación de candidatos entre los cuales se seleccionó a **3b'** por su factibilidad sintética, características fisicoquímicas y espectroscópicas.

El alto valor de incertidumbre calculado refiere a la dispersión en las integraciones que está asociado con el procesamiento de espectros. Este valor es preliminar y se espera mejorarlo si se decide escalar la producción de **3b'** como candidato a MRC.

En conclusión, este trabajo sienta los modelos experimentales que nos permitirán avanzar sintética y metodológicamente en la producción y caracterización de nuevos candidatos a MRC fósforo-fluorados de la familia de los fosfonatos.

Índice TRL: 3.

AGRADECIMIENTOS

Instituto de Calidad Industrial (INCALIN-UNSAM) y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] de Bièvre P, et al. "Metrological traceability of measurement results in chemistry: Concepts and implementation". Pure Appl Chem. 83, 10, 2011, 1873-1935.
- [2] Rigger R, et al. "Certified reference material for use in ¹H, ³¹P, and ¹⁹F Quantitative NMR, ensuring traceability to the international system of units". J AOAC Int., 100, 5, 2017, 1365-1375.
- [3] Santschi N, et al. "Electrophilic trifluoromethylation of S-hydrogen phosphorothioates". J. Org. Chem., 76, 10, 2011, 4189-4193.
- [4] Platonov AY, et al. "Transformations of electrophilic reagents in a diethyl phosphite-K₂CO₃- EtOH system". Russ Chem Bull., 48, 1999, 369-372.
- [5] Liao Y, et al. "The preparation of acyl-phosphonates by the heterogeneous oxidation of 1-hydroxyphosphonates". Tetrahedron Lett., 39, 46, 1998, 8389-8392.
- [6] Creary X, et al. "Mesylate derivatives of α-hydroxy phosphonates. Formation of carbocations adjacent to the diethyl phosphonate group". J Am Chem Soc., 1983, 2851-2858.