

AVANCES EN EL DESARROLLO DE UN LOTE PILOTO A MRC PARA q RMN

Luciano Paolo¹, Leandro Santos², Sergio Rillo², Lucía Gandolfi Donadío^{1,3}

⁽¹⁾Depto. de Ingredientes Activos y Biorrefinerías, ⁽²⁾Depto. de Metrología en Ambiente y Salud, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), Av. Gral. Paz 5445, San Martín, Bs. As., Argentina, ⁽³⁾ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) | lpaulo@inti.gob.ar

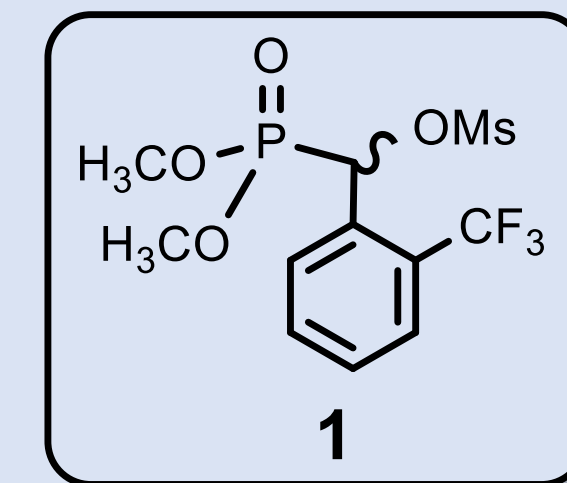
RESUMEN

La resonancia magnética nuclear cuantitativa (q RMN) es un método de medición primaria empleada para cuantificar el componente principal de un material, usando un **estándar interno (EI)** adecuado, en condiciones experimentales optimizadas previamente. La principal ventaja de esta técnica radica en que la medición involucra una propiedad nuclear, permitiendo utilizar un mismo **material de referencia certificado (MRC)** como estándar interno para asignar pureza a múltiples sustancias. La presencia de más de un núcleo de interés cuantitativo en la estructura del MRC (ej: ^{19}F y ^{31}P) permite trabajar de manera multi-elemental, ampliar la variedad de sustancias a cuantificar y aumentar la selectividad de las determinaciones.

INTRODUCCIÓN

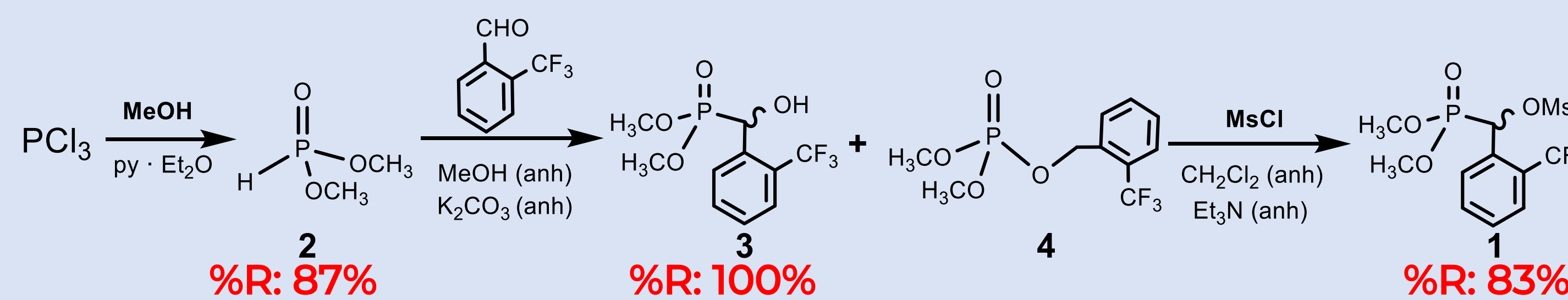
Actualmente, no se dispone de un MRC para ser utilizado tanto en q RMN de ^{19}F como de ^{31}P , por ese motivo se desarrolló mediante síntesis química una primera biblioteca de potenciales candidatos a MRC fósforo-fluorados. Los resultados obtenidos fueron presentados en la SINAQO XXIII llevada a cabo en 2021.¹

Se seleccionó al candidato 1 (lote de desarrollo: rendimiento global = 30,9%, fracción másica 98,5 g/100g e incertidumbre U: 3,6 (k=2)) por presentar propiedades fisico-químicas convenientes para ser usado como estándar interno para q RMN: es estable; soluble en diversos solventes deuterados; inerte y sus espectros de RMN mostraron buena resolución espectral.²



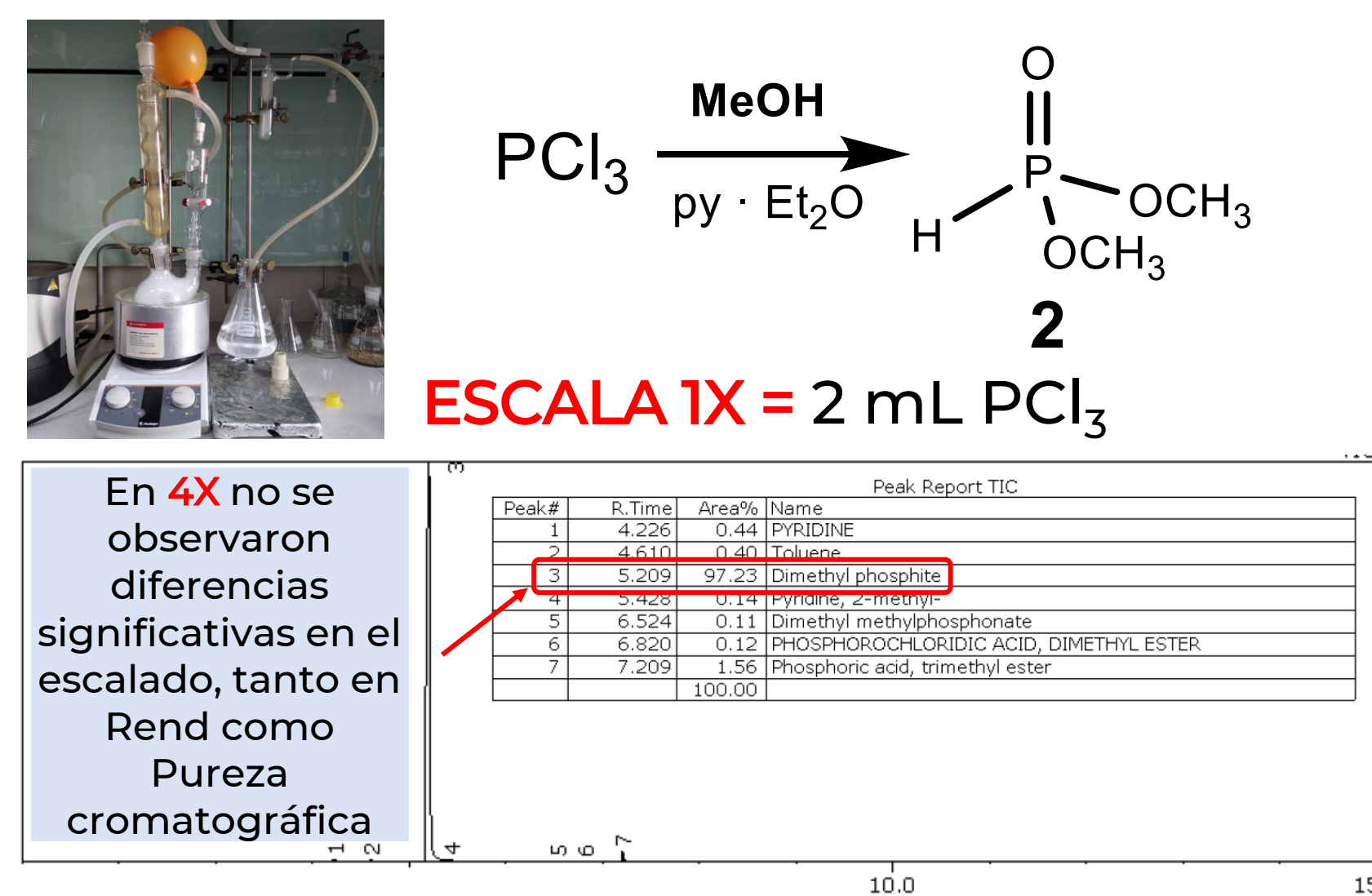
OBJETIVOS

- ✓ Optimización de la ruta de síntesis para la obtención de 1 (Esquema 1).
- ✓ Optimización de condiciones de purificación.
- ✓ Escalado y producción de un lote piloto que permita avanzar con la caracterización.
- ✓ Caracterización espectroscópica del candidato, asignación de valor de pureza por q RMN- $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ y ^{19}F utilizando ácido 3,5-bis[trifluorometil]benzoico (3,5-BTFMBA) como EI.



Esquema 1. Ruta de síntesis optimizada para el candidato 1.

RESULTADOS



ESCALA 1X = 250 mg de 2

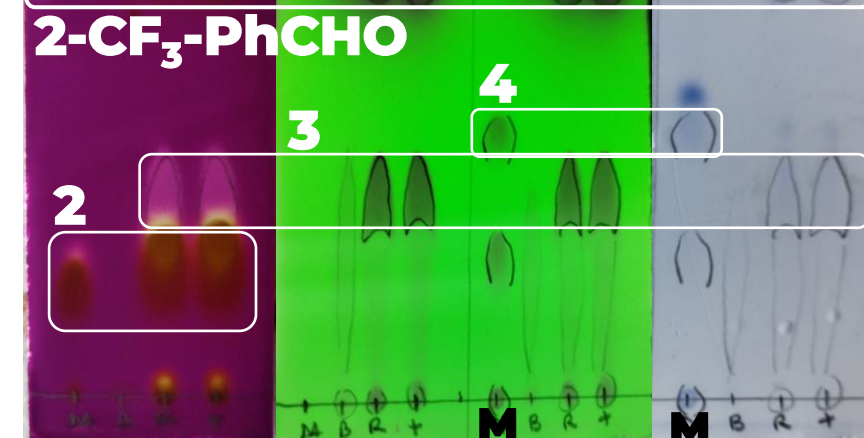
Escala	[2]	[2-CF ₃ -PhCHO]	%mol K ₂ CO ₃	Temp (°C)	t	Conversión*	Relac Molar (3:4)*
1X	3 M	3 M	10%	Ambiente	4h	100%	N/D
1X	3 M	3 M	5%	Ambiente	4h	10%	N/D
1X	5 M	5 M	5%	Ambiente	4h	10%	100:0
1X	5 M	5 M	10%	0 °C - 14 °C	4h	100%	100:0
5X	5 M	5 M	10%	0 °C - 14 °C	4h	100%	95:5
9X	5 M	5 M	10%	Ambiente	4h	100%	40:60
12X	5 M	5 M	10%	8 °C - 14 °C	2h	100%	100:0

*Estimada a partir de la relación de integraciones entre 2, 3 y 4 en RMN- ^{31}P .

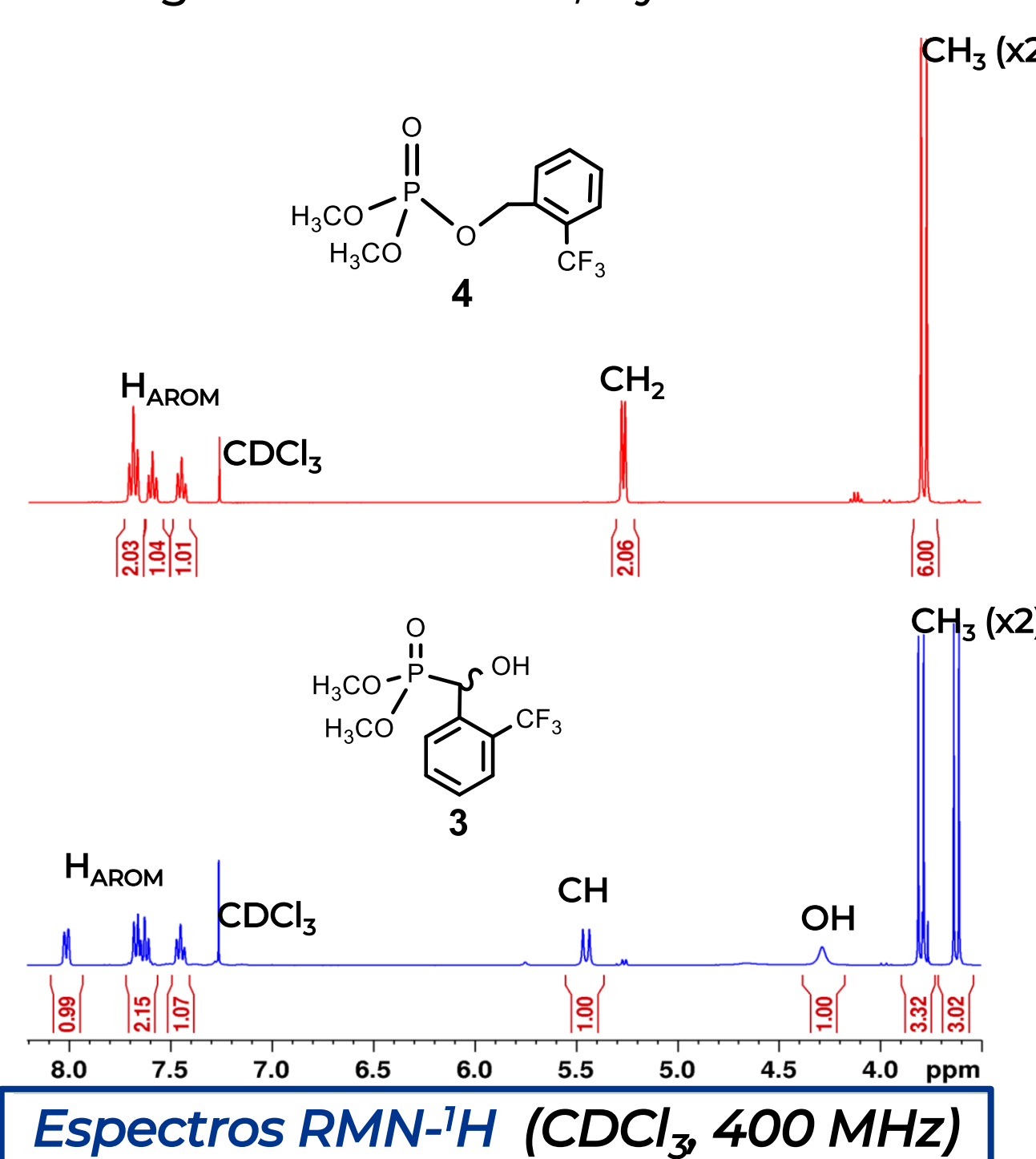
Condiciones de reacción que minimizan la formación del subproducto 4.

Solvente de elución
Hex : AcOEt

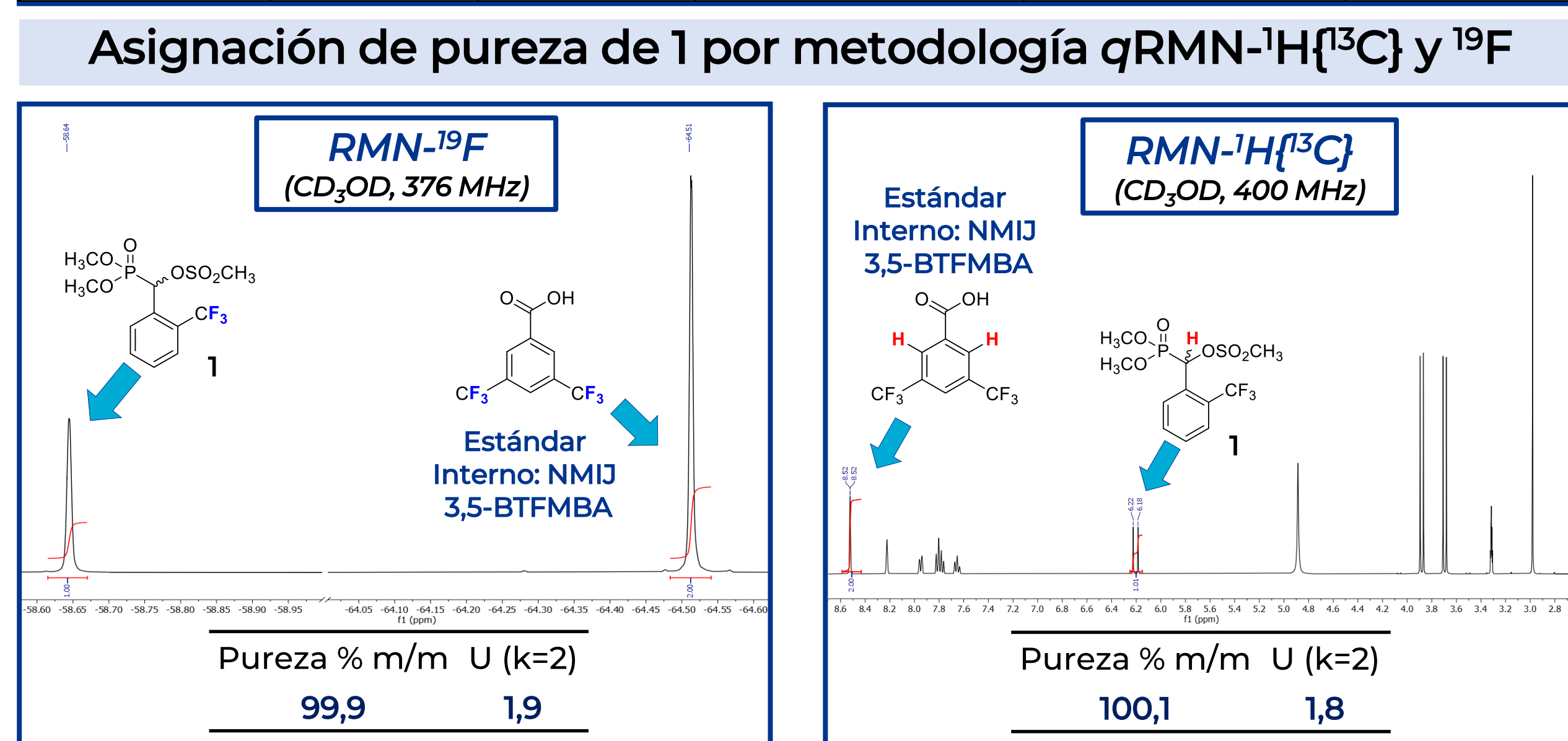
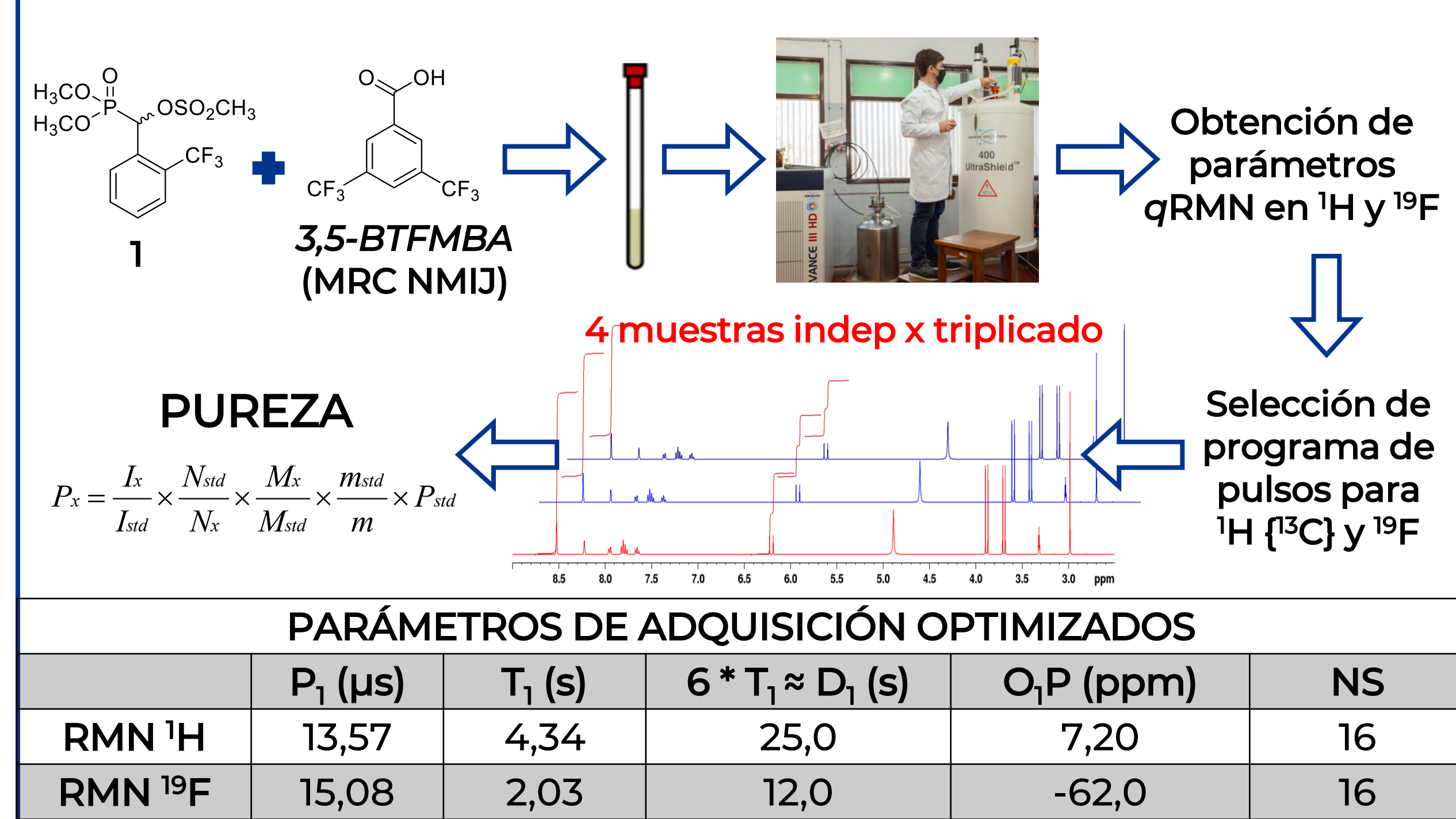
KMnO₄ UV Ce/Mo



Uso de distintos reveladores para monitorear el avance de la reacción.



METODOLOGÍA q RMN



El candidato 1 fue valorado por q RMN- $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ y ^{19}F empleando como estándar interno el 3,5-BTFMBA, un MRC desarrollado por el Instituto Nacional de Metrología de Japón (NMIJ).

A partir del lote de 1 sintetizado, el procesamiento de los espectros, la comparación de las áreas entre las señales elegidas y el análisis estadístico posterior de los resultados, se obtuvieron valores de pureza e incertidumbres aceptables para un MR.

CONCLUSIONES

- ✓ Las mejoras incorporadas en la síntesis del candidato a MRC 1 permitieron obtener 6 g de 1 como un sólido blanco estable con un mayor rendimiento global (60%).
- ✓ El valor de pureza del material candidato se evaluó mediante dos métodos independientes, obteniendo resultados consistentes, con una fracción másica (pureza) de 100,0 g/100g U: 2,6 (k=2).
- ✓ Este primer lote piloto de MRC 1 se fraccionará en unidades de 200 mg, para avanzar en la evaluación de estabilidad, homogeneidad y coordinar un estudio interlaboratorio de q RMN multinuclear a nivel nacional.