



AVANCES EN EL DESARROLLO DE UN LOTE PILOTO A MRC PARA qRMN

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) | lpaoleti@inti.gob.ar

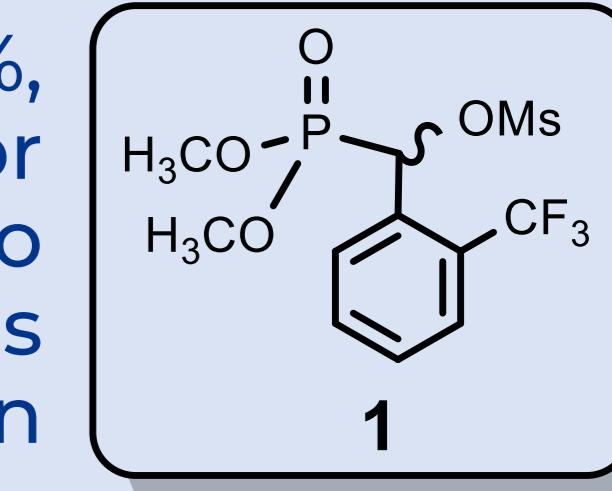
RESUMEN

La resonancia magnética nuclear cuantitativa (qRMN) 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: ¹⁹F y ³¹P) permite trabajar de manera multi-elemental, ampliar la variedad de sustancias a cuantificar y aumentar la selectividad de las determinaciones.

INTRODUCCIÓN

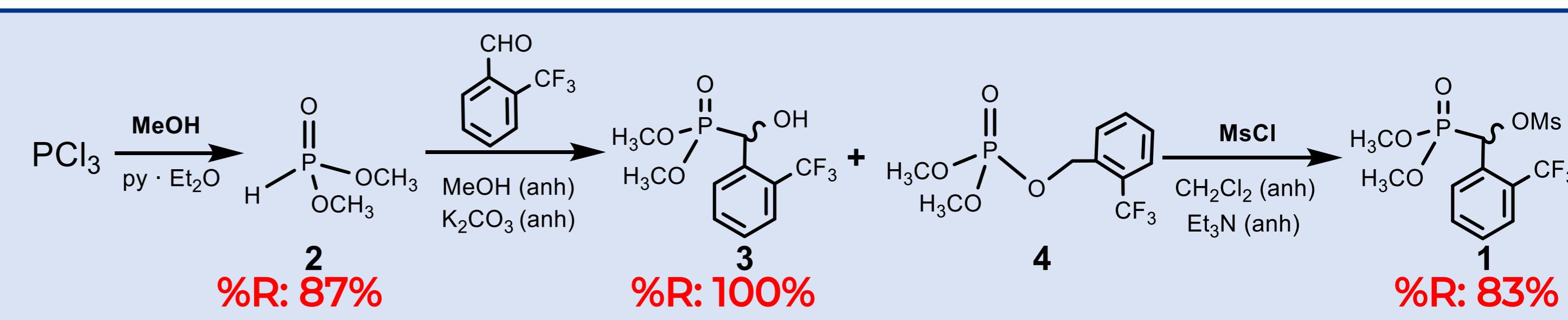
Actualmente, no se dispone de un MRC para ser utilizado tanto en qRMN de ¹⁹F como de ³¹P, por ese motivo se desarrolló mediante síntesis química una primera biblioteca de potenciales candidatos a MRC fósforo-fluorados. Los resultados obtenidos fueron presentados en la SINAQO XXIII llevada a cabo en 2021.¹

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



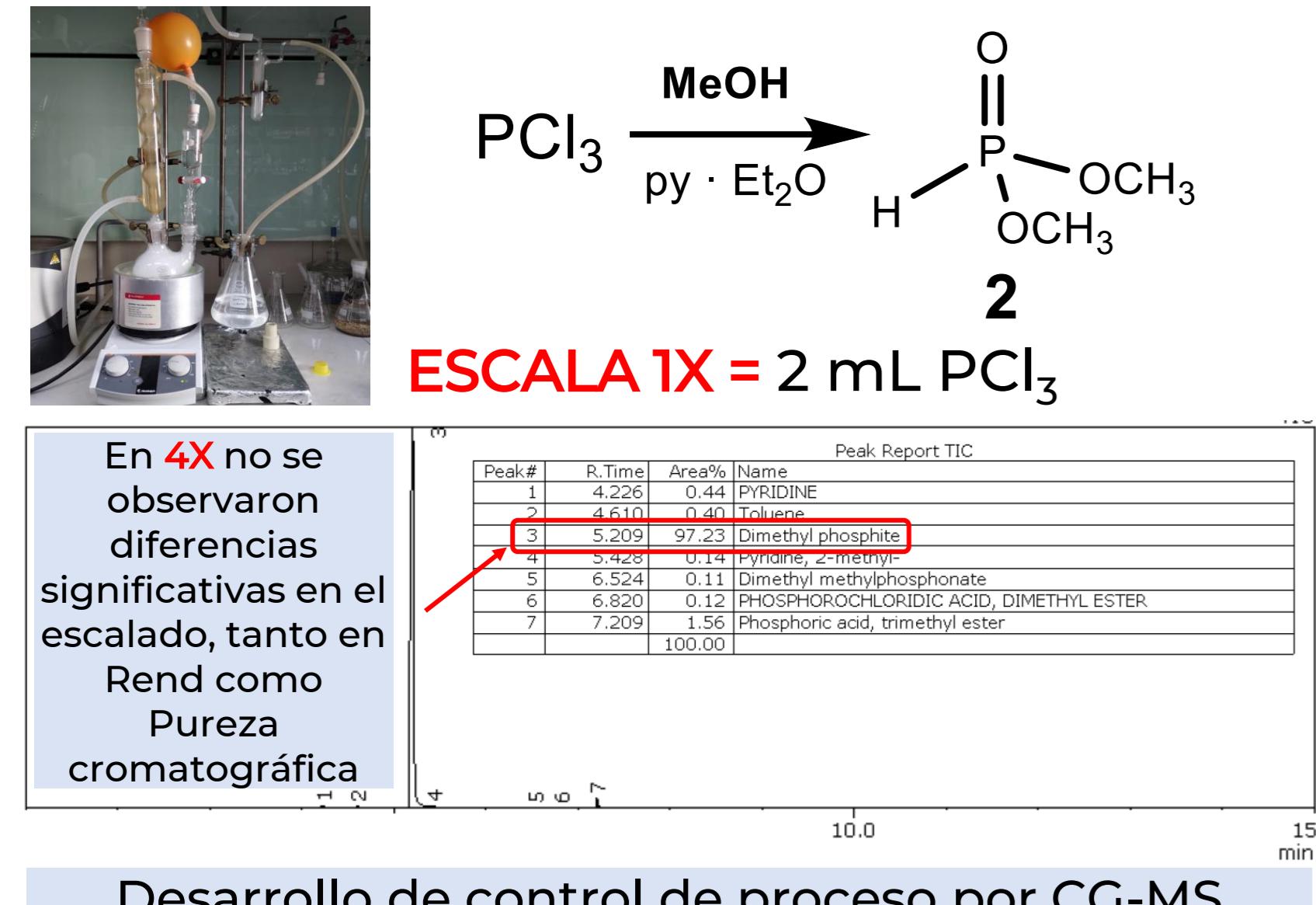
OBJETIVOS

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

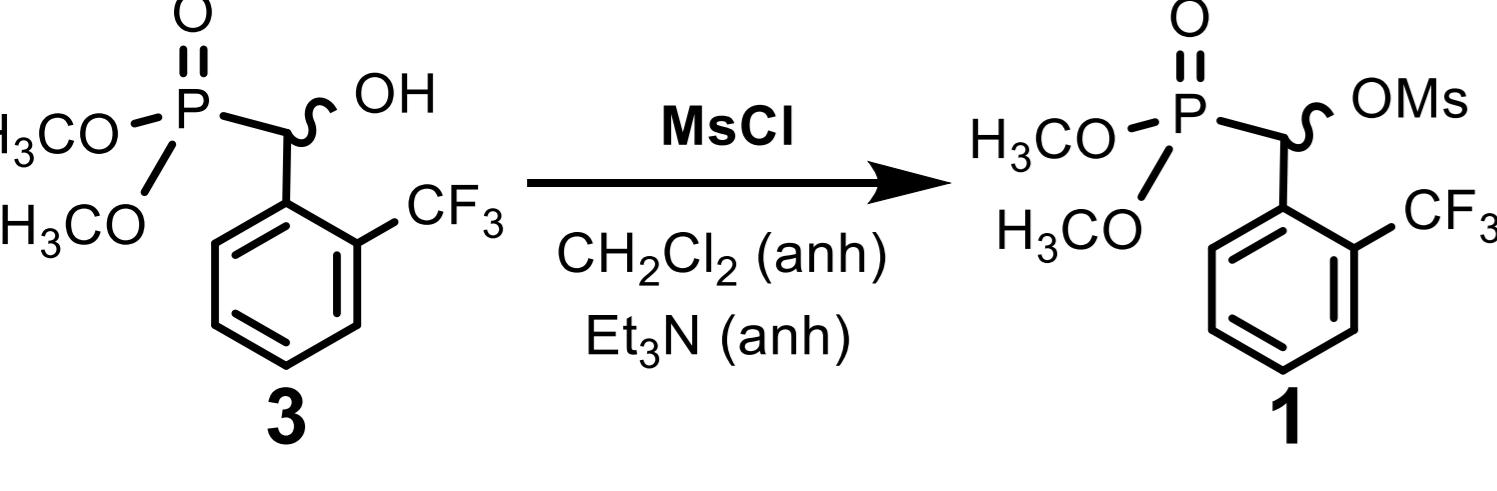


Esquema 1. Ruta de síntesis optimizada para el candidato 1.

RESULTADOS



Desarrollo de control de proceso por CG-MS



ESCALA 1X = 250 mg de 3

Escala	t _{reacción}	%Rend Columna	%Rend Recrist
1X	90 min	60,9 %	N/A
10X	60 min	84,5 %	78,0 %
28X	20 min	87,3 %	93,6%

Perfil de elución obtenido en cromatografía flash.



Lote Piloto

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

Espectros RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)

Condiciones de reacción que minimizan la formación del subproducto 4.

Solvente de elución Hex : AcOEt

KMnO₄ UV Ce/Mo

2-CF₃-PhCHO

2

3

4

1

28X

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

3

4

1

2

<p