

Acoplamiento ^{13}C - ^{19}F ($J_{\text{C-F}}$): sensibilidad y especificidad en la detección de flúor en principios activos farmacéuticos

Santos, L.N.⁽¹⁾; López, E.E.⁽¹⁾; Feltrinelli, M.⁽¹⁾

⁽¹⁾INTI-Química

Introducción

En la caracterización de principios activos farmacéuticos se hace uso de diversas técnicas para elucidar la estructura de los mismos. Se debe verificar además con esas determinaciones la presencia de los distintos heteroátomos que conforman la estructura, además del carbono e hidrógeno. Esto se puede realizar según los casos por análisis elemental, fluorescencia de Rayos X o también espectroscopía de masas.

El flúor natural es 100% monoisotópico apareciendo como ^{19}F con un número cuántico de espín $I = 1/2$, por lo tanto producirá acoplamiento con el ^{13}C . Es así que las señales de los átomos de carbono, se desdoblan por el acoplamiento con el flúor, llegando a percibirse dicho fenómeno en las señales de los átomos de carbono ubicados hasta cuatro enlaces.

Así resulta factible de verificar la presencia de flúor (F) en la molécula mediante la Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13, ya que la presencia del átomo de flúor tiene un acoplamiento característico de más de 100 Hz a un enlace y de varias decenas de Hz en el segundo enlace, dependiendo de la molécula en cuestión.

En este trabajo se utiliza la Resonancia Magnética Nuclear para caracterizar al **haloperidol**, una butirofenona con propiedades antipsicóticas, que se usa en el tratamiento de la esquizofrenia y de la manía y a la **bicalutamida**, un antiandrogénico no esterooidal utilizado en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata y verificar simultáneamente la presencia de flúor en sendas moléculas

Metodología / Descripción Experimental

Se utilizó un espectrómetro de RMN marca Bruker Avance DPX400 a 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C . Las muestras se disolvieron en solventes deuterados para poder efectuar el lock del equipo: para el Haloperidol se utilizó cloroformo deuterado, referenciando la señal a $\delta = 7.28$ ppm para protón y a $\delta = 77.5$ ppm para carbono. La Bicalutamida en cambio se disolvió en dimetilsulfóxido- d_6

(DMSO d_6) y se referenció a $\delta_{\text{DMSO}} = 2,5$ ppm para protón y $\delta_{\text{DMSO}} = 39,5$ ppm para carbono. Los espectros de carbono se realizaron con desacople de protón, con un pulso de 30° y un $T1 = 2.0$ segundos y 50×10^5 acumulaciones. El ancho de ventana es de 25125 Hz para ver el acoplamiento ^{13}C - ^{19}F .

La cantidad de muestra utilizada en cada caso oscila entre 25 y 30 mg.

Resultados

En base a los distintos espectrogramas y teniendo en cuenta la bibliografía de referencia ^{[1], [2]}, se han asignado los distintos desplazamientos de protones y carbonos en ambas moléculas. Para el Haloperidol (ver Fig. 1), se tiene una constante de acoplamiento ^{13}C - ^{19}F de 260.6 Hz. mientras que para la Bicalutamida (ver Fig. 2), la constante de acoplamiento ^{13}C - ^{19}F es de 252.5 Hz

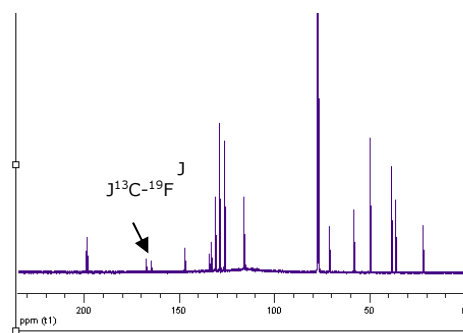


Fig. 1: RMN ^{13}C desacoplado de Haloperidol.

Las constantes de acoplamiento $J^{13}\text{C}$ - ^{19}F a un enlace para compuestos aromáticos son superiores a los 200 Hz^[2].

En cuanto a la relación señal/ruido para el haloperidol se tiene una relación de 4/1 para un solo F unido a carbono, mientras que en la Bicalutamida la relación

llega a ser de 14/1, teniendo en cuenta que se unen tres flúor a un carbono.

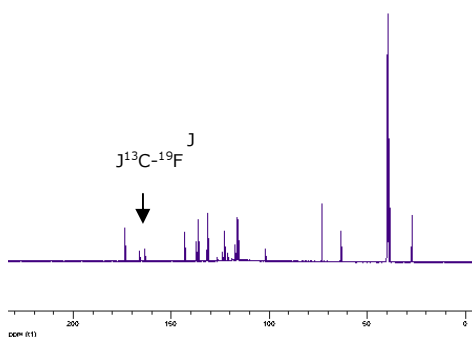


Fig. 2: RMN ^{13}C desacoplado de Bicalutamida.

Conclusiones

- Los $J^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ a un enlace resultan útiles para determinar la presencia de este elemento en compuestos orgánicos.
- Método apropiado para fármacos de alto valor o productos de síntesis, ya que requiere pequeñas cantidades de sustancia y permite recuperar la muestra, por ser un ensayo no destructivo.
- La sensibilidad de la RMN ^{13}C para este elemento (flúor) supera a la Fluorescencia de Rayos X.

Referencias

[1] E.Pretsch, P. Buhlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez "Determinación estructural de compuestos orgánicos" Springer, 2001.

[2] Eberhard Breitmaier, Wolfgang Voelter "Carbon-13 NMR Spectroscopy" VCH, 1987.

Para mayor información contactarse con:
Eduardo E. López – eelopez@inti.gov.ar