

2434



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"Zaragoza"**

**"SEPARACION Y RECONOCIMIENTO DE LOS
ESTEREOISOMEROS DEL OXIDO DE LINALOOL"**

T E S I S

**Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

p r e s e n t a

ALFREDO SANJUAN MARTINEZ

México, D. F.

1987





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	1
I. PARTE TEORICA	2
1. Fundamento	2
2. Objetivos	5
3. Hipótesis	6
4. Fundamento teórico de las técnicas utilizadas..	7
4.1 Cromatografía	7
4.2 Espectroscopia de Infrarrojo	9
4.3 Resonancia Magnética Nuclear ^1H	12
4.4 Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C	14
4.5 Espectrometría de Masas	16
II. MATERIAL, SUBSTANCIAS Y EQUIPOS	19
1. Material	19
2. Substancias	20
3. Equipos	20
III. METODOLOGIA	21
1. Separación de los isómeros de la muestra original por cromatografía de gases preparativa ...	21
2. Trazado y obtención de espectroscopias	23
IV. PARTE EXPERIMENTAL	24
1. Interpretación de cromatogramas y espectroscopias	24

1.1 Cromatografía de Gases	25
1.2 Espectros de Infrarrojo	28
1.3 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear..	33
1.3.1 Resonancia Magnética Nuclear ¹ H	33
1.3.2 Resonancia Magnética Nuclear ¹³ C	44
1.4 Espectrometría de Masas	48
V. RESULTADOS	52
VI. CONCLUSIONES	65
VII. PROPUESTAS	66
VIII. BIBLIOGRAFIA	67

INTRODUCCION

Las condiciones actuales por las que atravieza el país nos obliga a ser más productivos y a incrementar la productividad como vía de desarrollo. Uno de los múltiples productos que la industria química mexicana importa del extranjero es conocido como el "Oxido de Linalool" materia prima utilizada en formulaciones de perfumería, cosméticos y sabores .

Este trabajo de tesis presenta la metodología analítica utilizada en la resolución e identificación de los componentes del "Oxido de Linalool" utilizado comercialmente. Se presentan las condiciones óptimas para la separación de los componentes de la mezcla original y se discuten los resultados obtenidos para cada constituyente por separado.

La información contenida en esta tesis representa un acervo importante que permitirá desarrollar sistemáticamente el proceso de reconocimiento con fines de fiscalización; así como constituirá un material didáctico importante para ser utilizado en los cursos de espectroscopia orgánica.

I. Parte Teórica

1. Fundamento

Todo el trabajo de desarrollo analítico, tecnológico o aplicativo requiere del conocimiento y definición básica de la constitución del problema. El caso del óxido de linalool no constituye una excepción, por tratarse de un producto de consumo nacional y de aplicación especializada, su tráfico internacional está sujeto, como muchas - otras mercancías, a procesos de reconocimiento a fin de determinar el tratamiento arancelario que le deba corresponder.

El sistema arancelario mexicano se aplica a todas las mercancías sujetas a comercio exterior y para el caso de productos químicos prevé la necesidad de reconocer analíticamente cada mercancía como apoyo técnico para una correcta clasificación arancelaria. En el caso específico del óxido de linalool, el establecimiento de su crédito fiscal correcto requiere elucidar la composición química de sus componentes cualitativa y cuantitativamente.

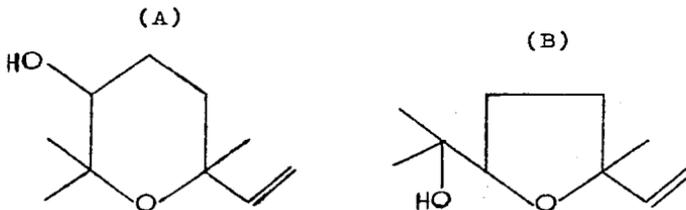
Esta información es valiosa en otros campos de aplicación como son: control analítico de la calidad, desarrollo de tecnología, estudios de estereoquímica, espectros copia aplicada, etc.

Estudios anteriores realizados⁽¹⁾ sobre el óxido de linalool importado indicaban que estaba constituido por

dos componentes mayoritarios los cuales se podían separar por cromatografía de gases analítica además de que el análisis espectroscópico de la muestra original no permitía distinguir las dos especies involucradas.

El óxido de linalool ha sido detectado como constituyente de la fracción volátil de las lilas⁽²⁾, en el aceite de coriander⁽³⁾, y en el aroma de las flores de azahar de naranja amarga. Sintéticamente el óxido de linalool se produce a partir de la oxidación del linalool^(4,5), de la oxidación del citral⁽⁶⁾ o por la oxidación de algunos epoxiacilatos^(7,8).

Sintéticamente la oxidación del linalool⁽⁴⁾ produce dos tipos de óxido de linalool: el tetra hidro-2,2,6-trimetil-6-vinil-3-piranol (A) y el 2-metil-2-vinil-5-hidroxil isopropil tetrahidrofurano (B).



Esquema 1. Estructuras involucradas de la oxidación del linalool .

Las diferencias conformacionales que resultarían de la posición axial o ecuatorial del grupo hidroxilo en C-3 para la estructura (A), así como las diferencias conformacionales debidas a la posición del sustituyente en C-2 en la estructura (B) podrían tener significado en las diferencias analíticas que se podrían encontrar entre las estructuras involucradas .

2. Objetivos

Se pretende diseñar y ejecutar una estrategia de separación analítica de los componentes de la muestra original de óxido de linalool, obtener sus espectroscopias de infrarrojo, resonancia magnética nuclear ^1H , resonancia magnética nuclear ^{13}C y de espectrometría de masas de la muestra original y de cada uno de los componentes separados, y resolver unívocamente la composición isomérica real de acuerdo a las posibilidades antes indicadas .

3. Hipótesis

Considerando las diferencias químicas entre los isómeros A y B (esquema 1), las diferencias de polaridad deberán ser tan significativas que presentarán constantes de reparto diferentes, de modo que permita la separación de cada uno de ellos utilizando cromatografía de gases equipada con columnas polares (carbowax) .

Las mismas diferencias estructurales entre A y B deberán reflejarse en la espectroscopia de cada isómero individualmente y permitirá la asignación de señales características diferenciales en la espectroscopia de la muestra original de óxido de linalool .

4. Fundamento teórico de las técnicas utilizadas

4.1 Cromatografía

La cromatografía es una técnica analítica de separación de gran utilidad para la obtención de compuestos puros, así como en la separación de mezclas .

Esta técnica se caracteriza por que los componentes de la mezcla se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria mientras que la otra se le conoce como fase móvil, la cual se filtra a través de los intersticios de la fase fija⁽⁹⁾ .

Para que se efectúe una separación cromatográfica , existen tres técnicas que se conocen como: análisis frontal, el cual consiste en adicionar continuamente muestra a la columna de tal manera que va ocurriendo una separación parcial donde uno de los componentes se adsorbe fuertemente en la parte superior de la columna, mientras que el otro prácticamente no es retenido lo que hace que fluya a lo largo de la columna. La otra técnica es el desplazamiento, la cual consiste en agregar un disolvente que se adsorba más fuertemente que los componentes de la mezcla, para que éstos se vayan separando. Así un compuesto tenderá a adsorberse más que el otro, ya que se irán desplazando con velocidades distintas a lo largo de la columna. La última técnica es la elución, que es

la que consiste en introducir la muestra en la columna , la cual se va eluyendo con un disolvente que se adsorbe pobremente, hasta que la sustancia más móvil sale primero por la parte inferior de la columna , seguida del componente más retenido⁽⁹⁾ .

Dependiendo de la naturaleza química de las fases estacionaria y móvil, así como de la mezcla a separar y de la interacción fisicoquímica que tenga lugar entre ellas se tendrán fundamentalmente dos clases de cromatografía: de adsorción, en la que hay un efecto de superficie el cual ocurre en el límite entre la fase estacionaria (adsorbente) y la fase en movimiento, lográndose la separación por adsorción selectiva de los componentes por separar. Y la cromatografía de partición, en donde la fase estacionaria es un líquido que se mantiene fijo por adsorción sobre un sólido inerte y poroso, mientras que la fase móvil es un gas o un líquido. Dentro de esta cromatografía cuando se combina una fase estacionaria líquida con una fase móvil gaseosa encontramos la cromatografía de gases, en la cual se necesita una pequeña cantidad de muestra y en donde se logra la separación de los componentes en un menor tiempo⁽¹⁰⁾ .

4.2 Espectroscopia de Infrarrojo

La radiación infrarroja está comprendida entre las regiones visible y de microondas. Es la porción del espectro donde las frecuencias oscilan entre 4000 y 400 ondas por centímetro .

Desde el punto de vista molecular una molécula absorbe radiación infrarroja con frecuencias aproximadamente menores de 100 cm^{-1} convirtiéndola en energía de rotación molecular. La absorción se cuantifica; siendo así , un espectro de rotación molecular consistente en líneas discretas. También una molécula absorbe la radiación infrarroja en la gama de aproximadamente $10000\text{-}100 \text{ cm}^{-1}$ y la convierte en energía de vibración molecular. Esta absorción aparece como bandas, debido a que un cambio de energía vibracional va acompañado de varios cambios de energía rotacional. Son estas bandas de energía vibracional-rotacional, las que son de mayor interés en el espectro. (11)

Las vibraciones moleculares se clasifican como: vibraciones de alargamiento y de deformación. Una vibración de alargamiento representa un movimiento rítmico a lo largo del eje de enlace de tal modo que la distancia interatómica aumenta o disminuye. Las vibraciones de deformación consisten en un cambio en el ángulo de enlace entre los enlaces de un átomo. Estas vibraciones son subclasificadas como de tijera, abanico, torsión y balanceo.

Las frecuencias de las vibraciones de alargamiento y de deformación, dependen de la masa de las unidades vibracionales y de la dureza de los enlaces químicos de la unidad vibracional. Las vibraciones de alargamiento siempre tienen frecuencias más altas que las vibraciones de deformación del mismo grupo⁽¹²⁾.

Los espectros de infrarrojo pueden obtenerse de muestras líquidas o sólidas. Los líquidos pueden analizarse en forma pura o solución; los líquidos en solución se manejan en celdas especiales, además de una celda de compensación que contenga el solvente puro, colocándose en el haz de referencia.

Los sólidos se analizan generalmente en forma de pastilla la cual se forma mezclando la muestra con bromuro de potasio en una proporción aproximada de 1:10, para después prensar la mezcla formándose la pastilla transparente⁽¹²⁾.

La importancia del espectro de infrarrojo consiste en que nos da información básica acerca de la composición y estructura de un compuesto en base a sus grupos funcionales tales como: -OH, -NH, -CN, -CO, -COOH, -COC, etc., estos grupos tienen frecuencias características de absorción en infrarrojo. Los desplazamientos en la posición de absorción y los cambios en los contornos de las bandas, los cuales acompañan a los cambios del medio molecular, también puede sugerir detalles importantes de la es

estructura. La ausencia de absorción en los intervalos de finidos para los diversos grupos funcionales se emplean como prueba de la ausencia de tales grupos en la molécula al interpretar un espectro .

4.3 Resonancia Magnética Nuclear ^1H

La resonancia magnética nuclear es un método espectro métrico de análisis no destructivo, que se basa en la absorción de energía en la zona de radiofrecuencia por parte de los núcleos de algunos átomos, cuando son colocados en un campo magnético intenso y muy homogéneo ⁽¹³⁾ .

Para que un núcleo del átomo presente el fenómeno de RMN basta que tenga impar su número de carga o de masa debido a que tiene un spin nuclear y en consecuencia, - asociado a éste, tendrá también un momento magnético nuclear. También es necesario someter estos núcleos a la presencia de un campo magnético, en donde la orientación de un núcleo está asociado a un cambio de energía. Este cambio de energía se efectúa en la zona de radiofrecuencia del espectro electromagnético y es del orden de los megahertz .

El desplazamiento químico de los protones se ve afectado por su posición relativa a grupos capaces de crear zonas de protección o desprotección. Los protones que muestran señales hacia campos más altos se encuentran en zonas de protección positiva y aquéllos que originan señales a campos bajos, en zonas de protección negativa ⁽¹⁴⁾ .

Las muestras, un líquido o una solución en un solvente adecuado, se colocan en tubo de vidrio de 5 mm de diámetro exterior. Cuando una muestra está en solución debe estar lo bastante concentrada para que la relación señal

a ruido permita que un espectro sea útil .

La interpretación de un espectro de RMN ^1H consiste en asignar a los átomos de la muestra en estudio la mayor cantidad posible de señales que aparecen en la gráfica. Esto implica que hay que tomar en cuenta varios aspectos tales como: el número de señales, que nos indica cuántos "tipos" diferentes de protones hay en la molécula; la posición de las señales, que nos dicen algo acerca del ambiente electrónico de cada protón, ayuda a identificar el tipo de protón. La posición de las señales nos indica los desplazamientos químicos que son causados por la protección electrónica; la intensidad de las señales, nos dice cuántos protones de cada tipo hay; la división de las señales en varios picos, nos revela el ambiente de un protón con respecto a otros protones cercanos, esta división es causada por acoplamiento de spines (12) .

Dentro de las aplicaciones de la resonancia magnética se encuentra la determinación de estructuras de compuestos puros, así como de mezclas isoméricas. También se pueden realizar análisis cuantitativos ya que no se requiere de ninguna otra magnitud semejante a los coeficientes de extinción necesarios en otras técnicas espectroscópicas, como el infrarrojo o el ultravioleta .

4.4 Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C

Ya que el ^{13}C también tiene un spin nuclear de un medio puede obtenerse un espectro de RMN. Ya que el número de spin del ^{13}C es igual que para el ^1H , se aplican las mismas reglas para la predicción de la multiplicidad de estas absorciones, y siendo las constantes de acoplamiento grandes para el $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ la interpretación de los espectros puede resultar difícil debido al traslape de los multipletes de $^{13}\text{C}-^1\text{H}$. Se puede simplificar el espectro, desacoplando los núcleos de ^1H mediante el uso de la resonancia doble. En estas condiciones, el espectro se reduce a una serie de señales simples que corresponden a cada uno de los átomos de carbono presentes⁽¹⁵⁾.

Las mediciones de ^{13}C aparte de proporcionar una mayor aproximación al esqueleto de los compuestos orgánicos son preferidos sobre las mediciones de ^1H (ya que si bien estas últimas presentan sus señales en un intervalo de 10 ppm, hacia campos más bajos que la señal del TMS); las señales de ^{13}C aparecen a un intervalo de poco más de 200 ppm, hacia campos menores que el TMS⁽¹³⁾.

Los efectos estéricos son importantes en la RMN ^{13}C y su comprensión trae como consecuencia información estructural útil. Este efecto causa pequeños cambios en la geometría molecular haciendo que se alteren la distribución de los electrones en el enlace C-H, y al expandirse el orbital, aumenta el ámbito de protección magnética cau-

sando desplazamientos hacia campos mayores de los carbonos que están en juego en este efecto .

Para que se pueda medir con mayor exactitud espectros de ^{13}C totalmente desacoplados de hidrógeno, es conveniente tener una idea del espectro de ^1H de la molécula a la que se le desea determinar el espectro de ^{13}C . La razón es que mientras más desacoplado esté el espectro - más angostas serán las señales de resonancia y por lo tanto la relación señal-ruido del espectro será más favorable .

También se pueden asignar espectros de ^{13}C utilizando reglas empíricas en donde se da la asignación por analogía estructural con otros compuestos (16) .

4.5 Espectrometría de Masas

La espectrometría de masas es un método de separación y medida de masas con fines analíticos⁽¹²⁾. Aquí se ionizan las moléculas separándose los iones producidos en base a la relación que guardan entre su masa y su carga, registrándose la cantidad relativa de los diferentes iones producidos. Para ionizar las moléculas, se bombardean con un haz de electrones energéticos, cada ion tiene una razón de masa a carga, o un valor m/z .

En la espectrometría de masas se originan varias clases de iones tales como:

El ion padre (M^+), el cual sirve como base para la determinación del peso molecular y como punto de partida para la interpretación analítica de estructuras. El ion molecular tiene varias propiedades como que M^+ es el ion con mayor masa que un compuesto puede producir, M^+ es par cuando un compuesto no contiene nitrógeno, las diferencias de masa entre los fragmentos y el ion molecular deben ser lógicas desde el punto de vista químico, M^+ debe contener todos los elementos que se pueden identificar en los fragmentos.

Otro tipo de ion que se origina es el llamado ion metaestable que se forma por la fragmentación de un ion - después de la aceleración pero antes de entrar al campo magnético, acelerándose en la forma de la masa m_1 , pero se dispersa en el campo magnético en forma de masa m_2 .

Otro tipo de ion, son los iones con carga múltiple - radicando su utilidad en que la frecuencia de su aparición en un espectro da una indicación general sobre el tipo de estructura .

En la espectrometría de masas se dispone de suficiente energía para romper al mismo tiempo más de diez enlaces, encontrándose en los espectros productos proceden - tes de tales procesos como C_3^+ (m/z 36) o C_{10}^+ (m/z 120) .

También podemos encontrar en los espectros de masas - la determinación de isótopos en fragmentos cuando los - compuestos no dan nada o solo un poco del ion molecular y que se protonizan fácilmente o pierden también hidróge no a tensiones bajas (17) .

Dentro de la información que proporciona la espectro - metría de masas está el peso molecular a partir del ion molecular si éste es identificable; pero cuando el ion molecular falta, el peso molecular se puede determinar - indirectamente; otro tipo de información que se puede ob - tener es la composición elemental sobre compuestos que pudieran tener nitrógeno, al tener peso molecular impar así como también proporciona información acerca de hete - roátomos tales como: cloro, bromo, iodo, etc. en base a su patrón isotópico .

De la distribución de las intensidades a lo largo de todo el campo del espectro se pueden deducir consecuen - cias sobre el tipo de estructura, así como también de se

cuencias y valores de números de masa típicos .

Si se estudian detalladamente los espectros de masas se puede reconocer fácilmente una serie de grupos funcionales, si se tienen en cuenta mecanismos específicos de reacción, las secuencias de descomposición y los números de masa de los fragmentos .

Para decidir correctamente entre las distintas posibilidades de una estructura se necesitan datos espectroscópicos adicionales (RMN, IR), espectros de referencia de las estructuras posibles, etc .

II. Material, Substancias y Equipos

1. Material

- Tubos de cobre y conexiones
- Cinta térmica briskeat
- Tubo capilar de acero inoxidable
- Capilares de vidrio
- Ampolletas
- Tubos de borosilicato para RMN
- Cristales de NaCl para IR
- Microjeringas de 1 y 10 mcl Hamilton 700
- Burbujómetro
- Cronómetro
- Mangueras de plástico
- Termómetros
- Embudos de separación y adición de 100 ml
- Vasos de precipitado de 50 y 100 ml
- Baño maría
- Equipo para destilación
- Pipetas Pasteur
- Parrillas de calentamiento
- Agitadores magnéticos
- Embudos de filtración
- Balanza analítica
- Espátula
- Frascos con tapón de rosca

2. Substancias

- Linalool
- Oxido de linalool
- Carbowax 20M
- Chromosob W
- Silica fundida
- OV 17
- Nitrógeno
- Hidrógeno
- TMS
- Cloroformo y cloroformo d_1
- H_2O d_1
- Etanol
- $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$
- H_2SO_4 conc.
- Na_2SO_4 anhidro
- Metanol

3. Equipos

- Cromatógrafo de Gases, Perkin Elmer 880
- Cromatógrafo de Gases, Varian 3700
- GC/MS Finnigan
- Espectrofotómetro de Infrarrojo, Perkin Elmer 1710
- Espectrómetro de RMN 360 Varian
- Espectrómetro de RMN FT-80 Varian
- Espectrómetro de Masas Hitachi 7H

III. Metodología

1. Separación de los isómeros de la muestra original por cromatografía de gases preparativa.
 - 1.1 Se preparan las columnas cromatográficas con Carbowax 20M como fase estacionaria sobre Chromosob W al 20%, y se montan en el horno del cromatógrafo de gases .
 - 1.2 Se purgan las columnas a una temperatura de horno de 200°C , con un flujo de nitrógeno por un lapso de un día .
 - 1.3 Posteriormente se procede a medir el caudal del gas acarreador (nitrógeno) con la ayuda de un burbujómetro hasta lograr mantener un caudal de 30 ml/min .
 - 1.4 Después de esto se buscan las condiciones óptimas de temperatura de las columnas, de la cámara de inyección, así como la del detector de flama. En las que se logre obtener la mejor separación de los isómeros de la muestra original de óxido de linalool .
 - 1.5 Se procede a inyectar diferentes cantidades de muestra hasta ver cual es la cantidad en microlitros de muestra en la cual se logre la mayor efectividad de separación entre los isómeros .
 - 1.6 Se monta un tubo capilar de acero inoxidable en forma de "Y" (splitter), el cual hará que parte de la

muestra eluida y separada se vaya hacia el detector y la otra parte sea colectada. Los isómeros eluidos y separados se recolectarán en ampolletas .

- 1.7 El isómero recolectado primero se etiquetará como el isómero "I", mientras que el isómero que salga después será el isómero "II". Se colectarán aproximadamente 100 mg de cada uno de los isómeros .
- 1.8 Por último se cuantificará la pureza de cada uno de los isómeros separados, por medio de cromatografía - de gases en columna analítica (cromatógrafo de gases Varian 3700) .

2. Trazado y obtención de espectroscopias

- 2.1 A la muestra de linalool, así como de óxido de linalool y a los isómeros "I" y "II" separados se les traza su espectro de infrarrojo en el espectrofotómetro de IR Perkin Elmer 1710 FT, sobre un cristal de NaCl colocando la muestra en forma de película, entre una longitud de onda de 4000 a 400 cm^{-1} .
- 2.2 Se pesan aproximadamente 30 mg por separado, de linalool, de óxido de linalool, así como de los isómeros "I" y "II" en tubos de borosilicato para RMN. Las muestras se disuelven en cloroformo d_1 y se procede a trazar sus espectros de RMN ^1H en el espectrómetro de RMN 360 Varian. Para el trazado de RMN ^{13}C solamente se ocuparán las muestras de óxido de linalool y de los dos isómeros, obteniéndose los espectros en el espectrómetro de RMN FT-80 Varian, utilizándose como referencia al TMS en ambos casos.
- 2.3 Por último se trazan los espectros de masas para el óxido de linalool y para los isómeros "I" y "II" en el espectrómetro de masas Hitachi RMU 7H, así como también se inyectan las muestras en el aparato GC/MS Finnigan.

IV. Parte Experimental

1. Interpretación de cromatogramas y espectroscopias

1.1 Cromatografía de Gases

Las condiciones a las cuales se logró la mejor separación de los dos isómeros de la mezcla original fueron temperatura de horno 150°C , temperatura de inyector 175°C , con una temperatura del detector de 185°C .

Inyectando 5 μl de muestra, el cromatograma que se obtiene presenta dos picos uno a 6.85 min. y el otro a 7.27 min., siendo el isómero I el de menor tiempo de retención y el isómero II el que sale posteriormente, además el isómero I es el menos polar (fig. 1).

La cantidad recolectada de cada uno de los isómeros fue de aproximadamente 60 mg. Una vez separados los isómeros, se les cuantificó la pureza por medio de cromatografía de gases analítica, encontrándose que el isómero I presentaba una pureza del 99.5%, mientras que el isómero II colectado presentaba una pureza del 90% (fig. 2 y 3 respectivamente).

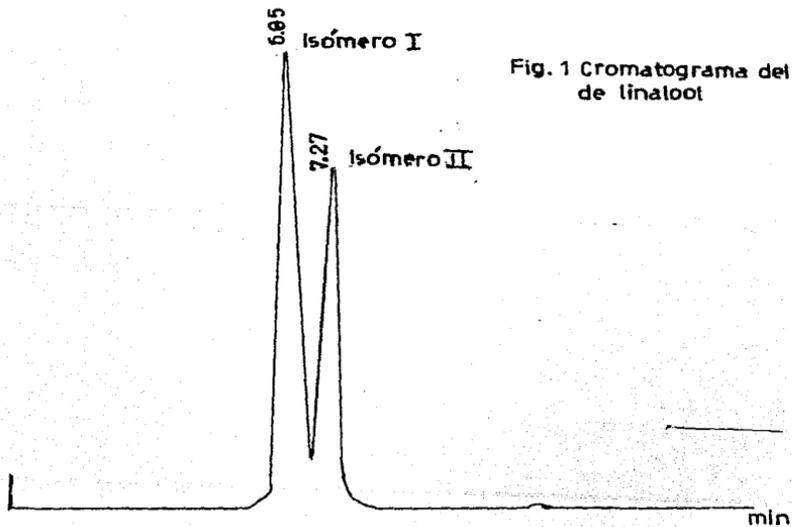


Fig. 1 Cromatograma del óxido de linalool

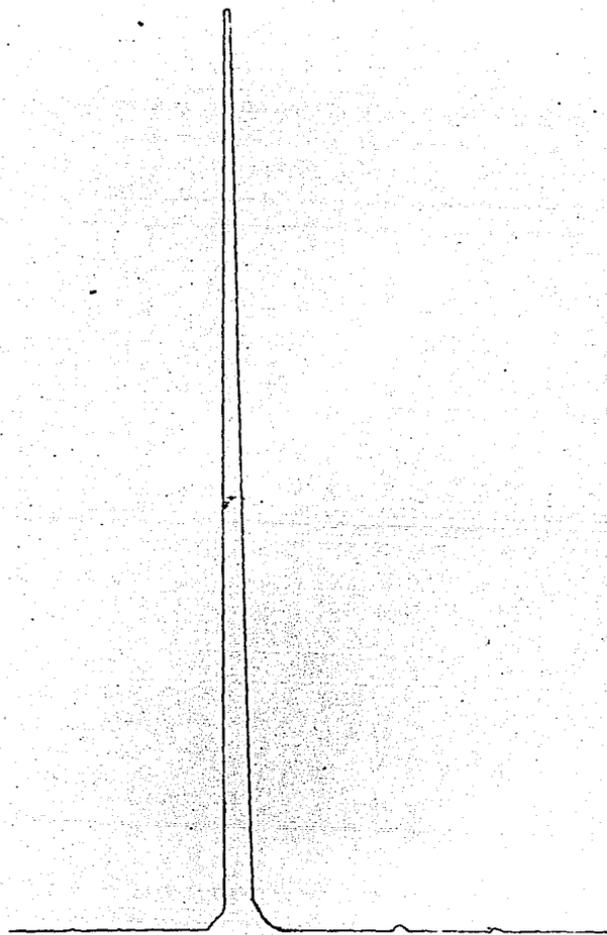


Fig.2 Cromatograma del Isómero I (pureza 99.5%)

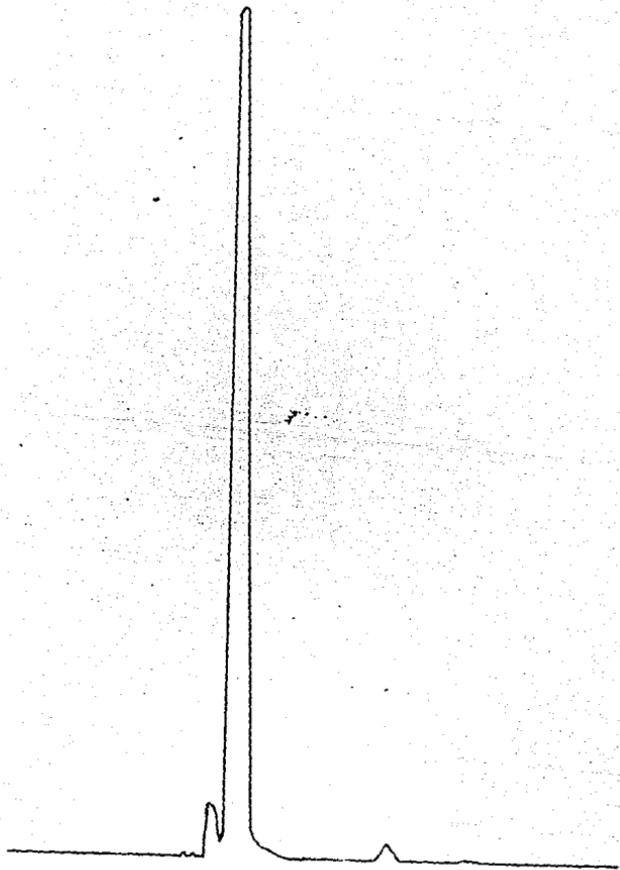


Fig.3 Cromatogramma del Isomero II (purezza 90%)

1.2 Espectros de Infrarrojo

El espectro de infrarrojo obtenido para la muestra original (fig. 4), presenta una señal a 3463 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del enlace -OH , otra señal en 1132 cm^{-1} que es debida a la vibración de tensión del -CO- , la señal debida a la vibración de flexión del hidroxilo se encuentra a 1467 cm^{-1} . Otras bandas importantes en el espectro son las que aparecen a 3088 , 2975 , y 2874 cm^{-1} debidas a las vibraciones de tensión del -CH , así como las señales a frecuencias de 1642 cm^{-1} debida a la absorción del doble enlace C=C , la banda a 921 cm^{-1} se le asigna a la vibración del -CH fuera del plano.

El espectro de infrarrojo obtenido para el isómero I (fig. 5), presenta una señal a 3456 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del -OH , la vibración de tensión del -CO- aparece a 1132 cm^{-1} , la señal a 1467 cm^{-1} es debida a la vibración de flexión del -OH . Las señales que aparecen a 3088 , 2975 , y 2875 cm^{-1} se deben a la vibración de tensión del -CH , la banda de absorción del doble enlace C=C aparece a 1642 cm^{-1} , la frecuencia a 921 cm^{-1} se debe a la absorción fuera del plano del -CH .

El espectro de infrarrojo obtenido para el isómero II (fig.6), presenta una señal a 3467 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del enlace -OH , otra señal a 1132 cm^{-1} debida a la vibración de tensión del -CO- , la señal debi

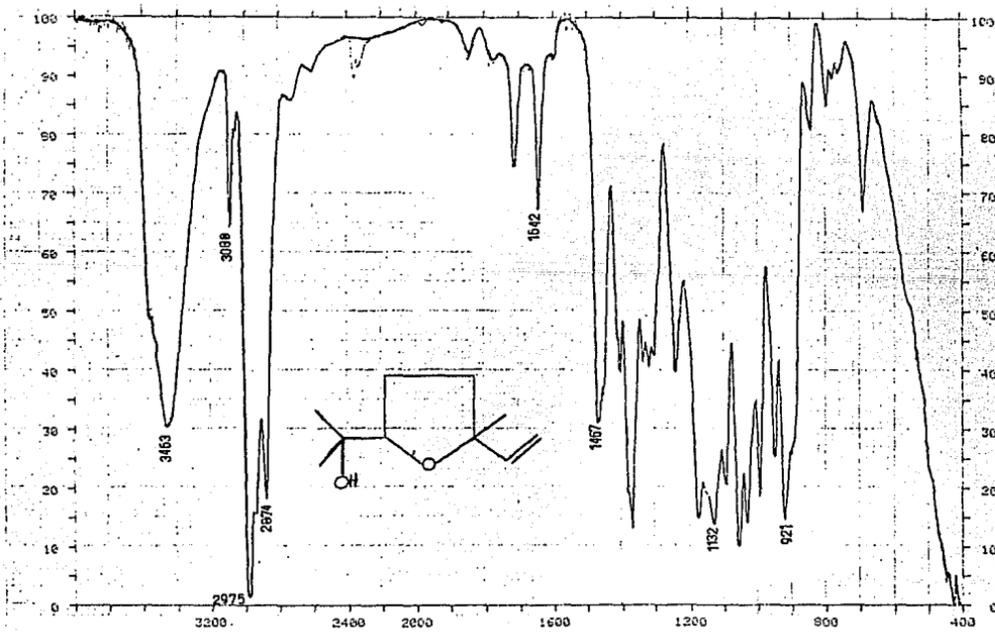


Fig.4 Espectro de IR del Oxido de Linalool (muestra original)

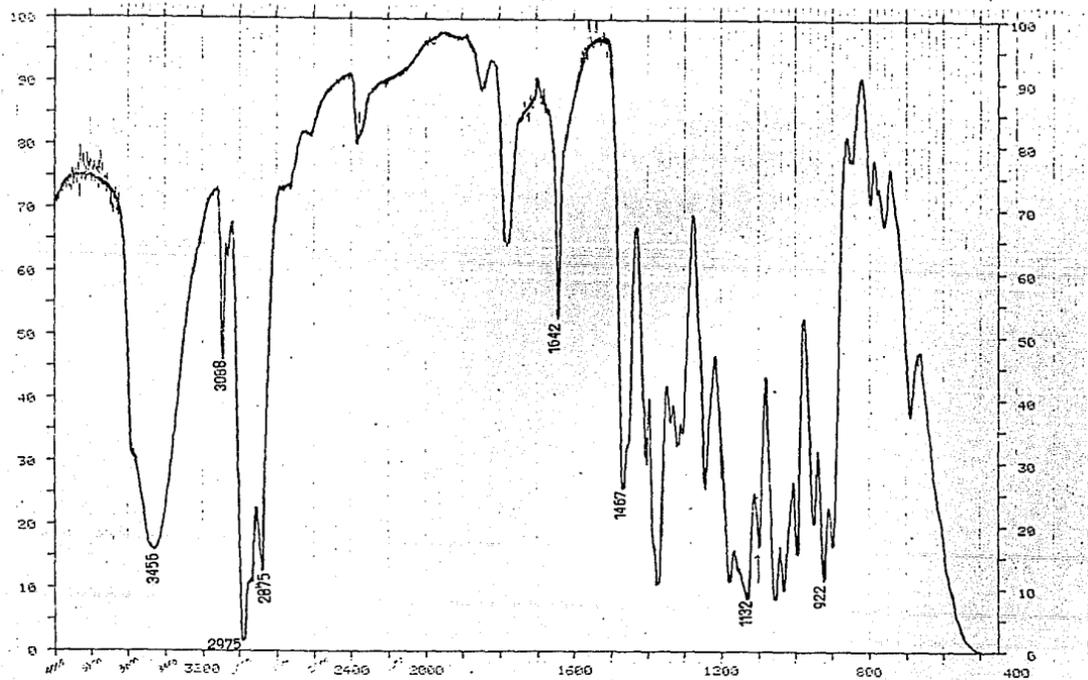


Fig. 5 Espectro de IR del Isómero I

da a la vibración de flexión del hidroxilo se encuentra a 1467 cm^{-1} . Otras bandas importantes en el espectro son las que aparecen a 3088, 2974, y 2875 cm^{-1} debidas a las vibraciones de tensión del $-\text{CH}$, así como las señales a frecuencias de 1642 cm^{-1} debida a la absorción del doble enlace $\text{C}=\text{C}$, la banda a 922 cm^{-1} se le asigna a la vibración del $-\text{CH}$ fuera del plano .

La diferencia más significativa entre el isómero I y el isómero II es que éste presenta tres señales entre $1600\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$, este fenómeno sólo puede explicarse si se consideran fenómenos espaciales que afecten los modos y valores de frecuencias vibracionales en el único enlace $\text{C}=\text{C}$ que poseen los isómeros I y II antes discutidos .

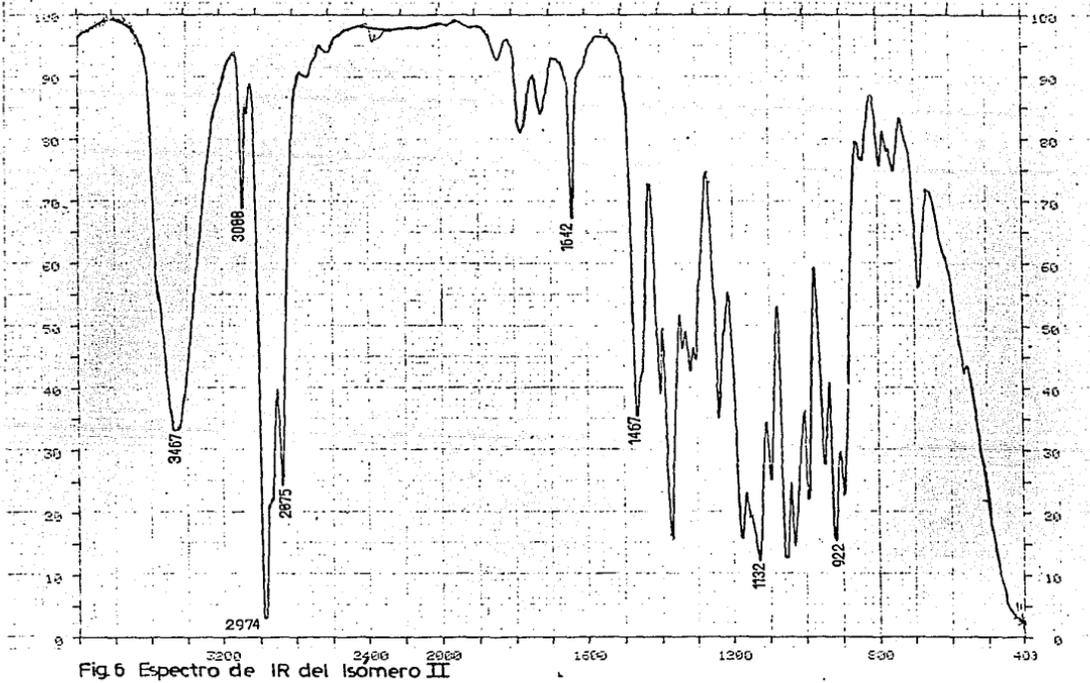


Fig. 6 Espectro de IR del Isomero II

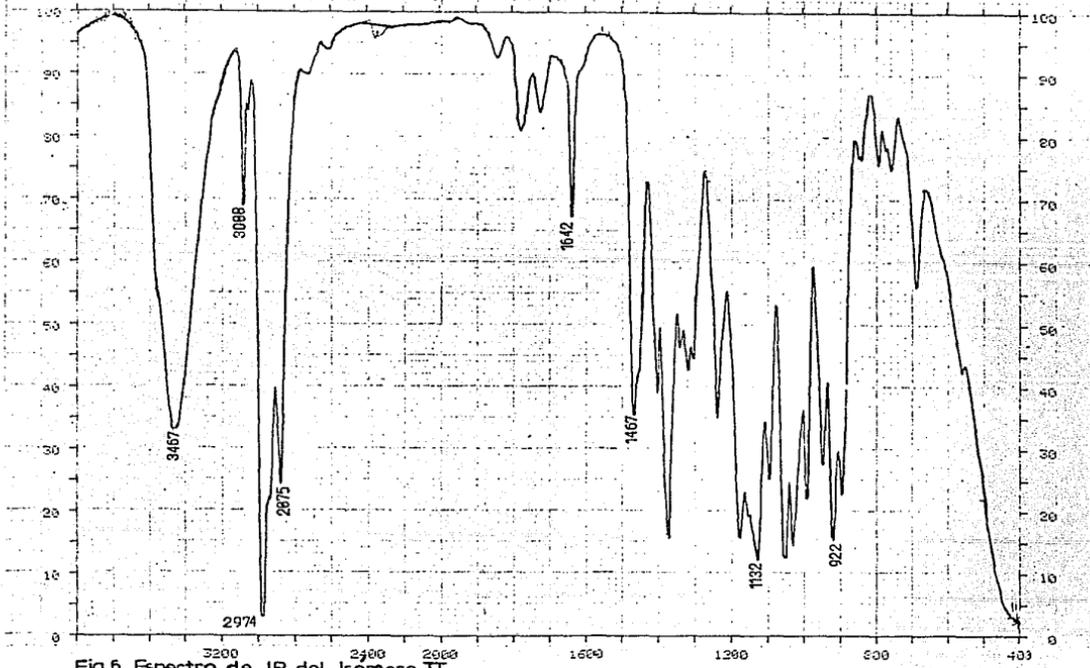


Fig 6 Espectro de IR del Isomero II

1.3 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

1.3.1 Resonancia Magnética Nuclear ^1H

El espectro de RMN ^1H de la muestra original (fig. 7) expone un grupo de señales complejas que aparecen entre 4.7 y 6.5 ppm y que corresponden a tres protones vinílicos exocíclicos (terminal) en los que claramente se observan dos especies con diferentes desplazamientos inferiores a 0.1 ppm y cuyo sistema ABC es muy similar al sistema que presenta el linalool (fig. 8).

Comparando los dos espectros anteriores se detectan diferencias en el multiplete localizado a 3.85 ppm para el óxido de linalool, el cual corresponde a un hidrógeno de base de funcionalidad oxigenada⁽¹⁸⁾ mismo que se encuentra ausente en el linalool. En la parte baja del espectro entre 1.5 y 1 ppm el óxido de linalool presenta tres señales correspondientes a grupos metilo perfectamente resueltas, una señal múltiple en 1.85 ppm que integra para cuatro hidrógenos y que corresponde a dos grupos metileno en un sistema cíclico y por último la señal localizada en 2.3 ppm que corresponde a un protón de funcionalidad $-\text{OH}^{18}$). En el espectro de resonancia del linalool (fig. 8), se distinguen los dos grupos metilo unidos a la doble ligadura desplazados a campos más bajos, mientras que el metilo unido al carbón base del alcohol aparece en la misma posición (1.3 ppm) que la señal co-

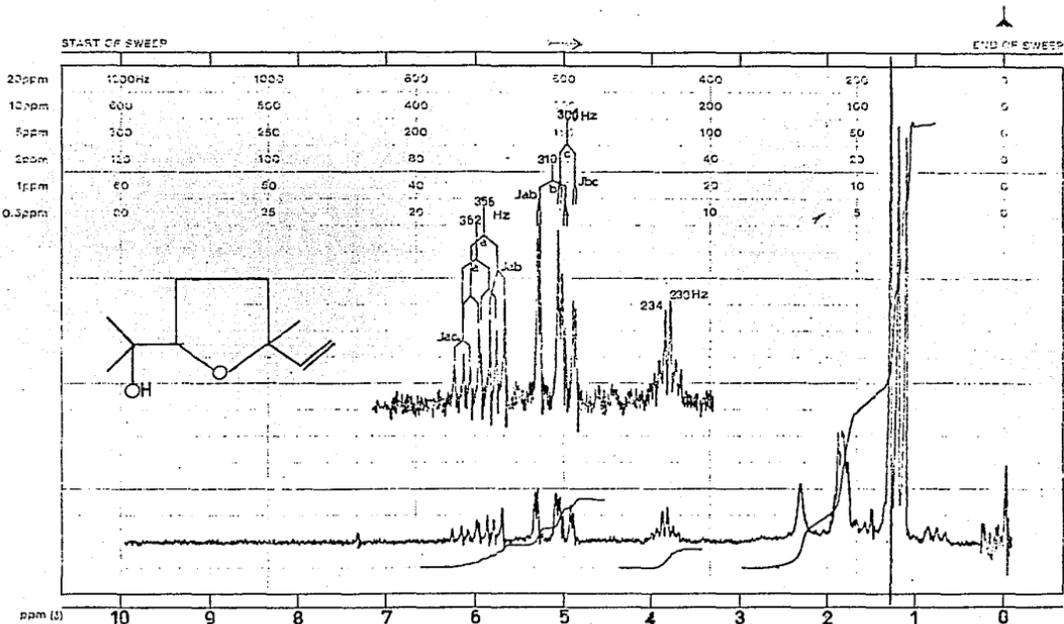
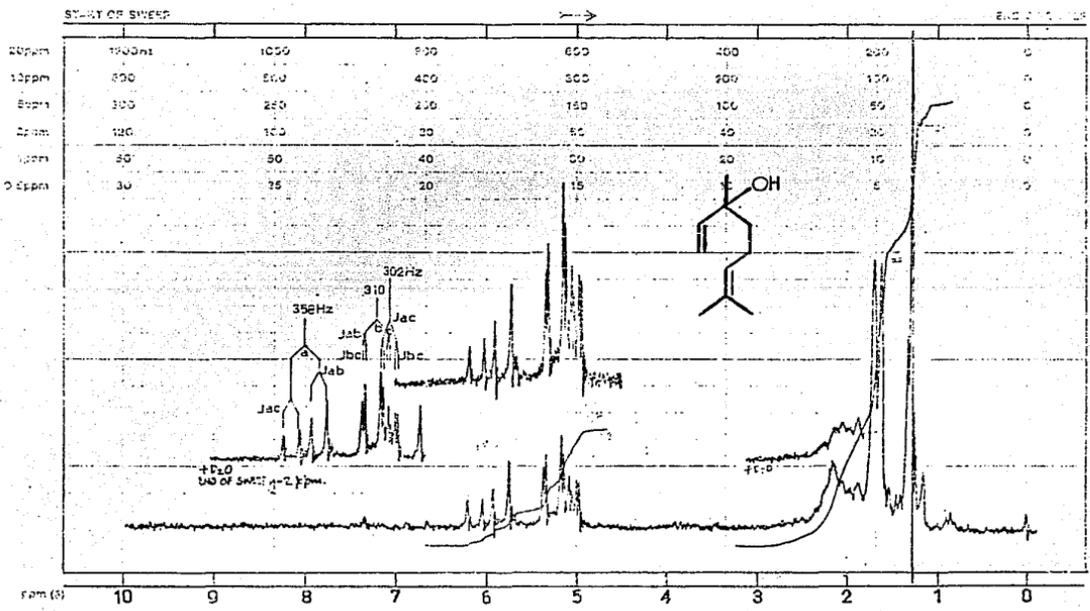


Fig. 7 Espectro de RMN¹H del Oxido de Linalool (muestra original)

Verifica el contenido de la página
 en el sitio web de la biblioteca



BM-360 (40 MHz) NMR SPECTROMETER

rrespondiente en el óxido de linalool .

El espectro de resonancia obtenido para el isómero I (fig. 9), resulta muy similar con el espectro obtenido para la muestra original. Las señales características para el sistema ABC se encuentran resueltas completamente de tal manera que al compararlas con las del óxido de linalool original, éstas corresponden con las del isómero más protegido (campo más alto) . Lo anterior se confirma con el espectro del isómero II (fig. 10), en donde las señales tanto del sistema ABC como del multiplete en - 3.9 ppm, corresponden con la señal a campo más bajo en el espectro del óxido de linalool de muestra original. .

En la figura 11 se muestra el espectro amplificado de la región comprendida entre 3 y 8 ppm para el linalool.

En las figuras 12, 13, y 14 también se presentan los espectros amplificados de la región de 3 a 8 ppm en donde podemos observar con mayor claridad, en especial para la muestra original (fig. 12), la diferencia en desplazamiento químico entre los dos isómeros involucrados en la mezcla original de óxido de linalool .

Como se había dicho anteriormente en las figuras 13 y 14 se puede observar con claridad la diferencia en desplazamiento químico de las señales debidas al sistema vinilo terminal (ABC) para los isómeros I y II .

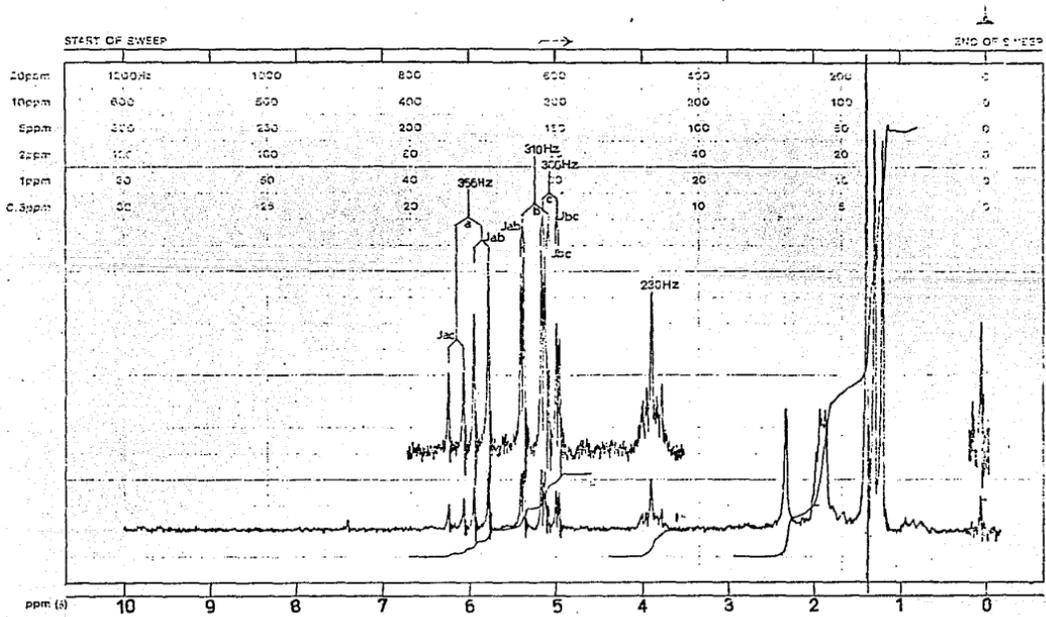


Fig. 9 Espectro de RMN¹H del Isómero I

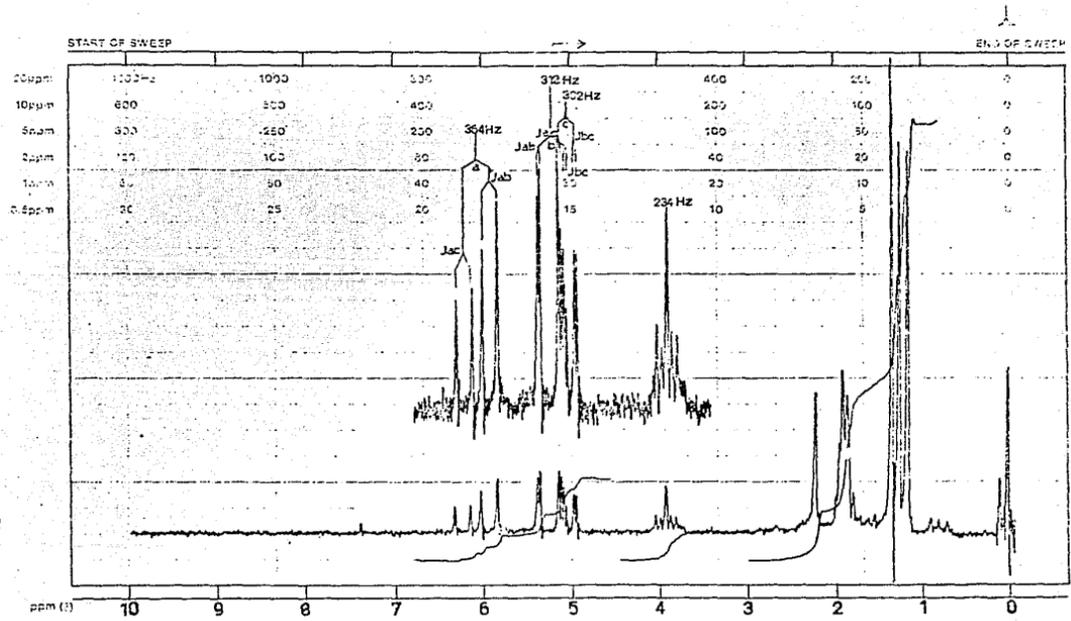


Fig. 10 Espectro de RMN¹H del Isómero II

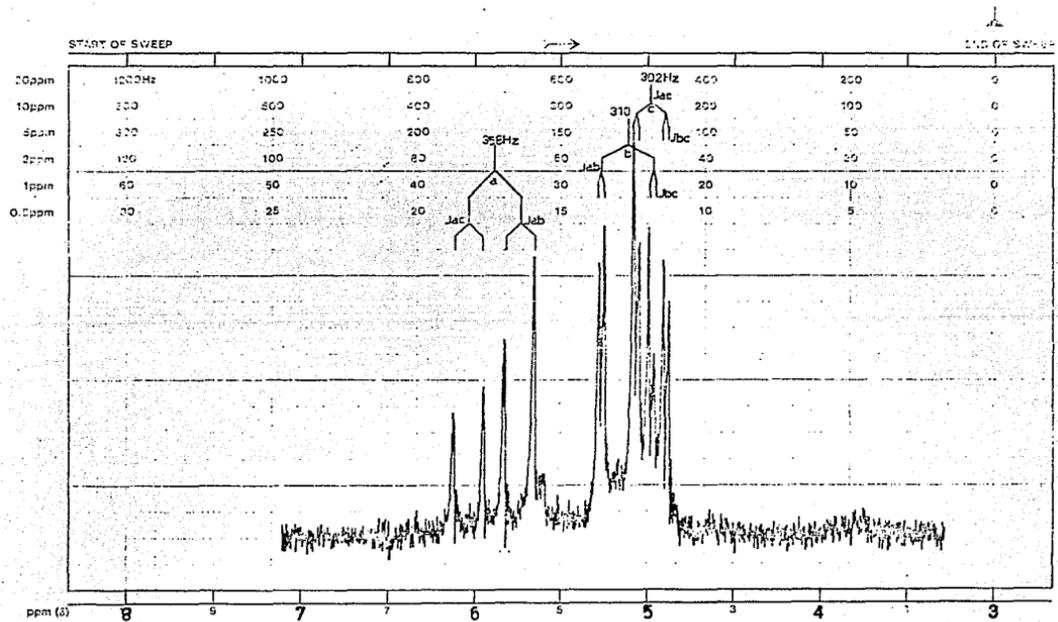


Fig. 11 Espectro de RMN¹H del Linalool

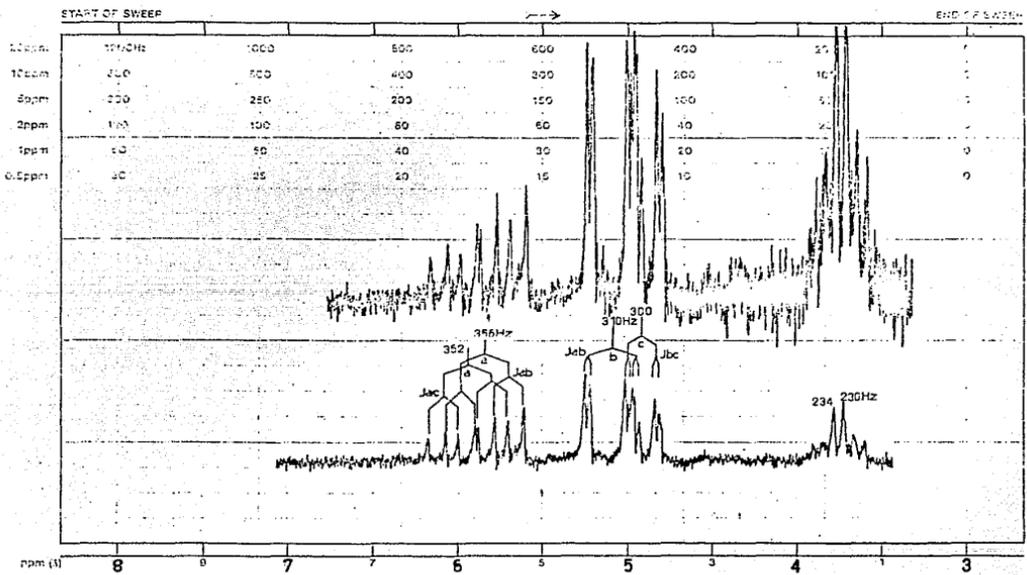


Fig. 12 Espectro de RMN ¹H del Oxido de Linalool

Protón	Isómero I	Isómero II
	Hz	
A	356	364
B	310	312
C	300	302
Base Oxig.	230	234

Como podemos observar el isómero I es el que presenta las señales a campo más alto por lo que se puede deducir que es el isómero más protegido, mientras que el isómero II presenta sus señales a campo más bajo por lo que se - debe de tratar del isómero desprotegido .

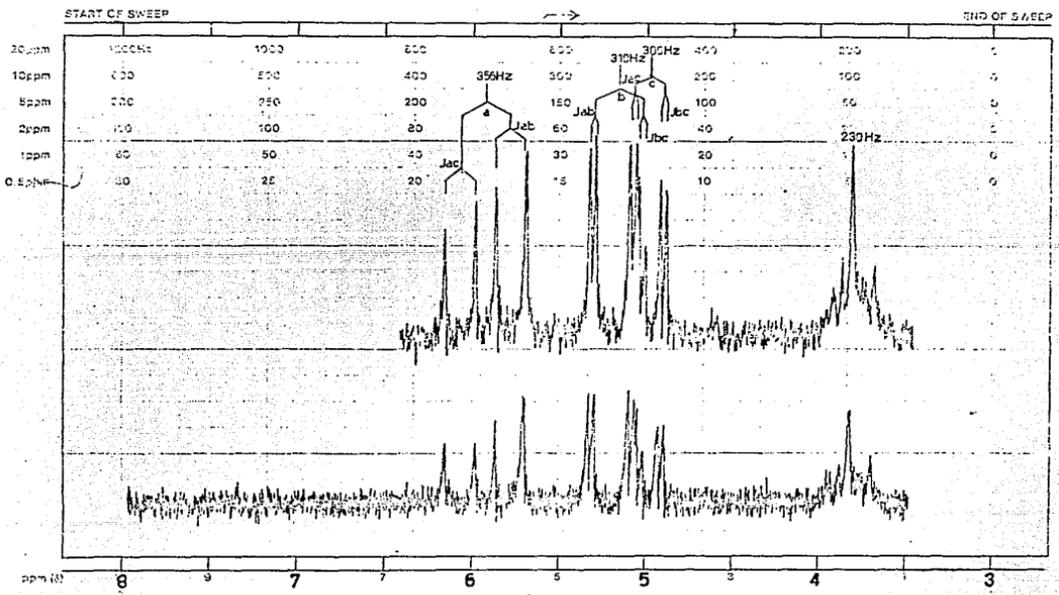


Fig. 13 Espectro de IRMN ¹H del isómero I

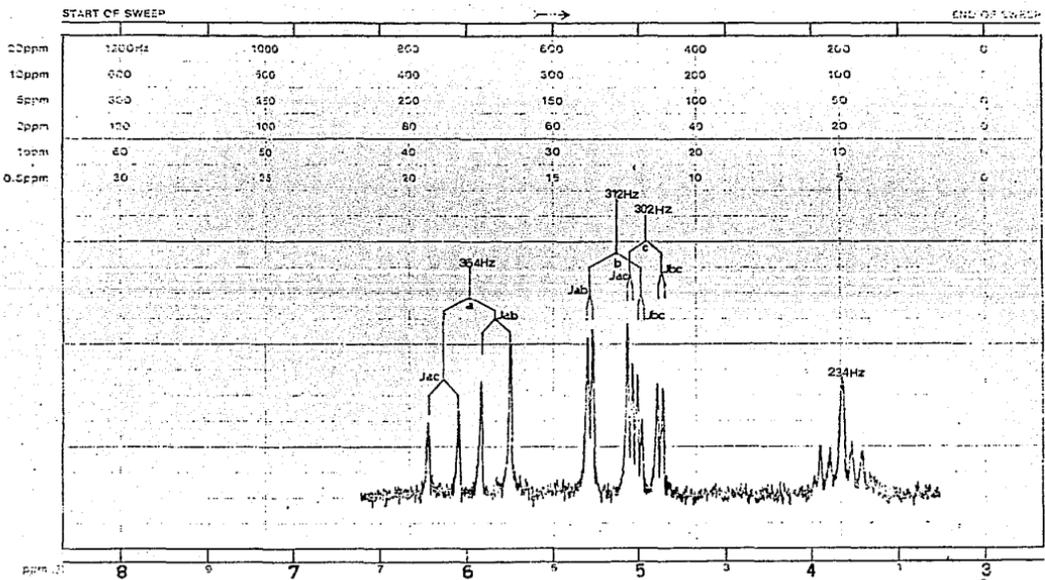


Fig. 14 Espectro de RMN ¹H del Isómero II

1.3.2 Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C

Los espectros para la muestra original de óxido de linalool y para los isómeros I y II se presentan en las figuras 15, 16, y 17, los valores de desplazamiento químico observados para cada carbón presentan buena correspondencia entre si. Las señales de ^{13}C desplazadas a campos más bajos corresponden con las del isómero más polar, lo cual coincide con las observaciones hechas en resonancia protónica .

Considerando los valores de desplazamiento químico reportados en la literatura (13,19,20), así como los calculados mediante fórmulas (16), se pueden asignar los valores de desplazamiento químico para los carbonos alfa y beta de la doble ligadura, que se encuentran entre 110 y 150 ppm y para los tres carbonos de base oxigenada entre 70 y 86 ppm. Resulta notable la aparición de las señales en 40 y 25 ppm aproximadamente que corresponden a dos grupos metileno con diferentes características de protección y desprotección respectivamente. En los isómeros I y II individualmente, es fácil distinguir las señales correspondientes a los tres metilos entre 26.3 y 27.4 ppm .

Por lo anterior se puede decir que las diferencias isoméricas entre I y II provocan el dobleteo de señales en el espectro de la muestra original, sin que se pueda discriminar las formas isoméricas A o B como las responsables de las diferencias en desplazamiento observadas.

TABLE-1 - 8

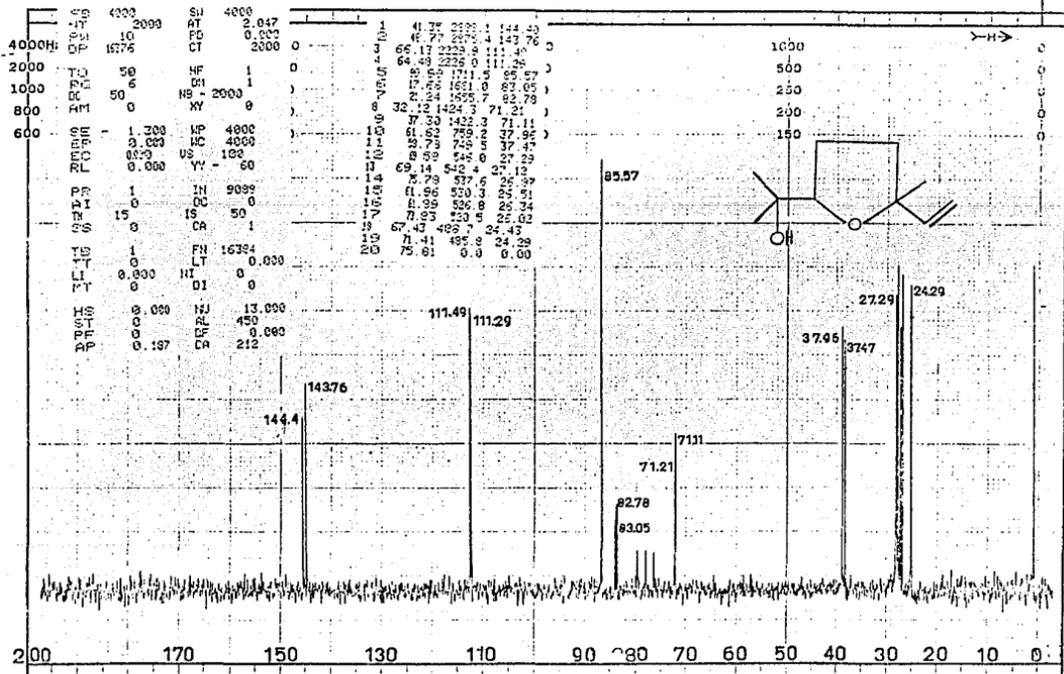


Fig. 15 Espectro de RMN¹³C del Oxido de Linalool

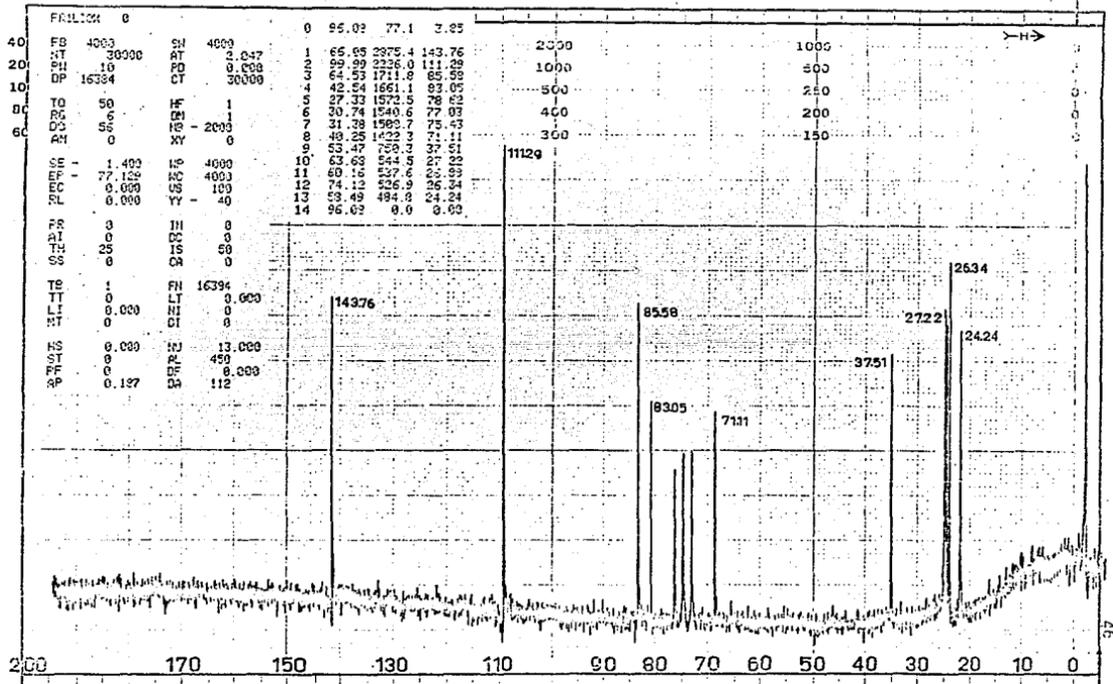


Fig. 15 Espectro de RMN¹³C del Isómero I

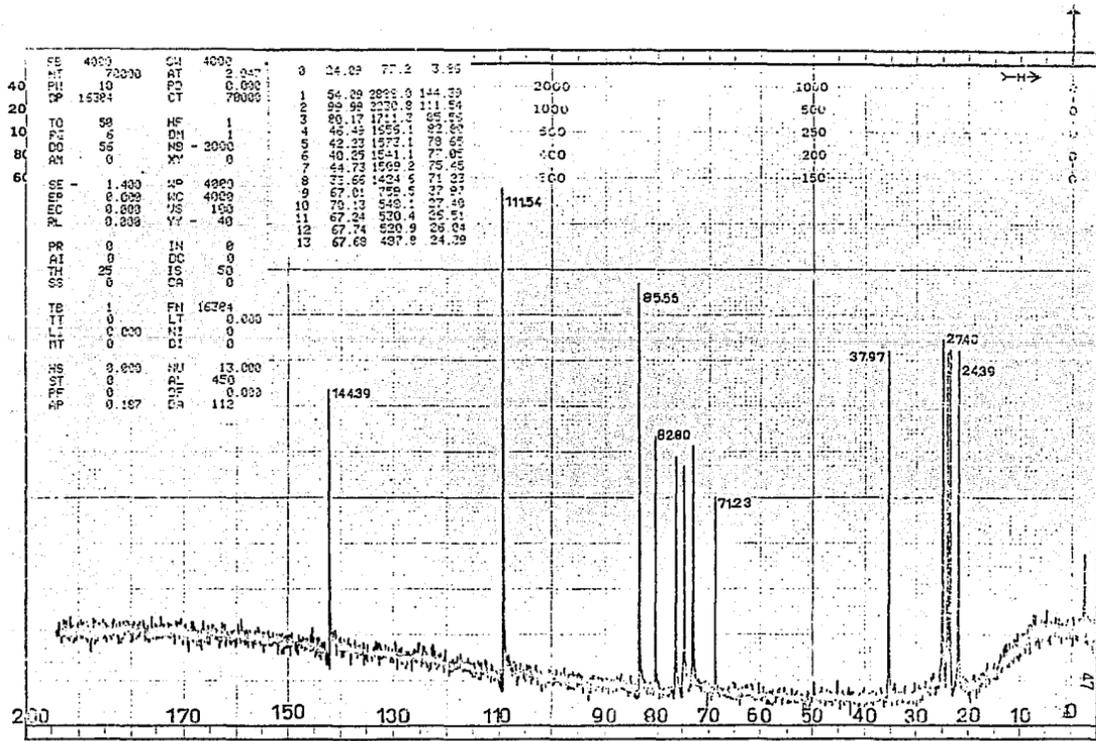


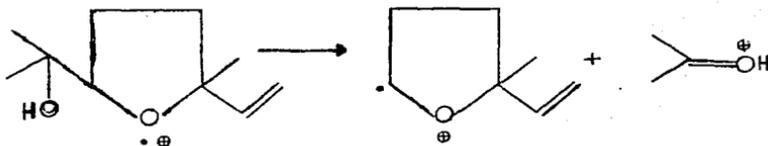
Fig. 17 Espectro de RMN¹³C del Isómero II

1.4 Espectrometría de Masas

Los espectros de masas obtenidos para la muestra original, el isómero I y el isómero II se presentan en las figuras 18, 19 y 20, en todos los casos el pico base del espectro aparece a m/z 59 .

Los espectros para los isómeros I y II son muy semejantes entre si. Las diferencias se pueden apreciar en la región de m/z alta, en los iones a m/z 55, 41 y 39, y en las abundancias relativas de los iones a m/z 93, 94 , y 111 .

El pico base m/z 59 corresponde al ion oxonio $C_3H_7O^+$ - el cual resultaría de la fractura beta a la funcionalidad alcohol en la estructura B acorde a:



Para el caso de la estructura A se podrían observar descomposiciones diferentes a M^+-CH_3 , M^+-H_2O , $M^+-CH=CH_2$ y algunos iones de reagrupamiento a m/z 68 y 70 (21) .

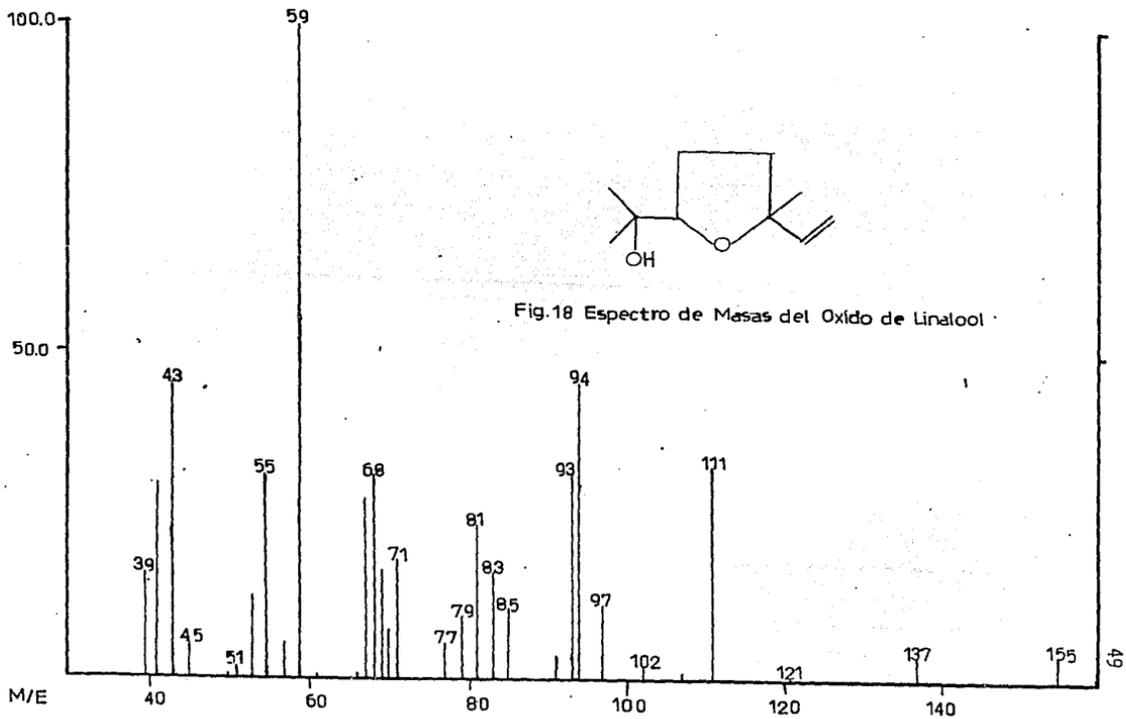
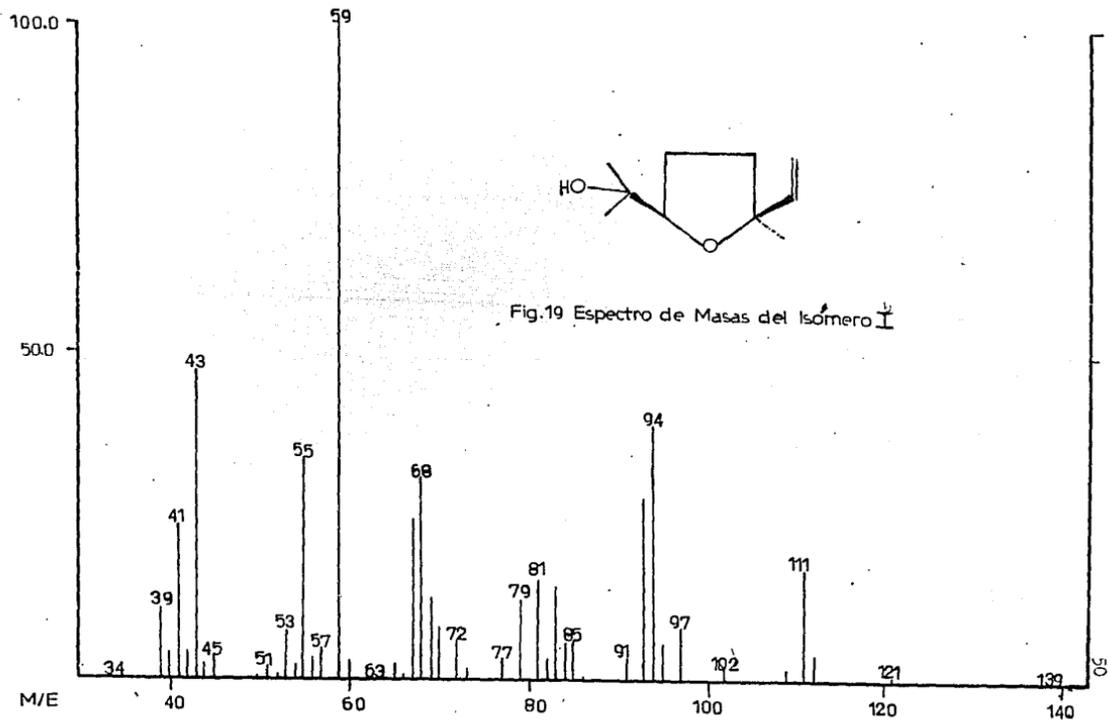
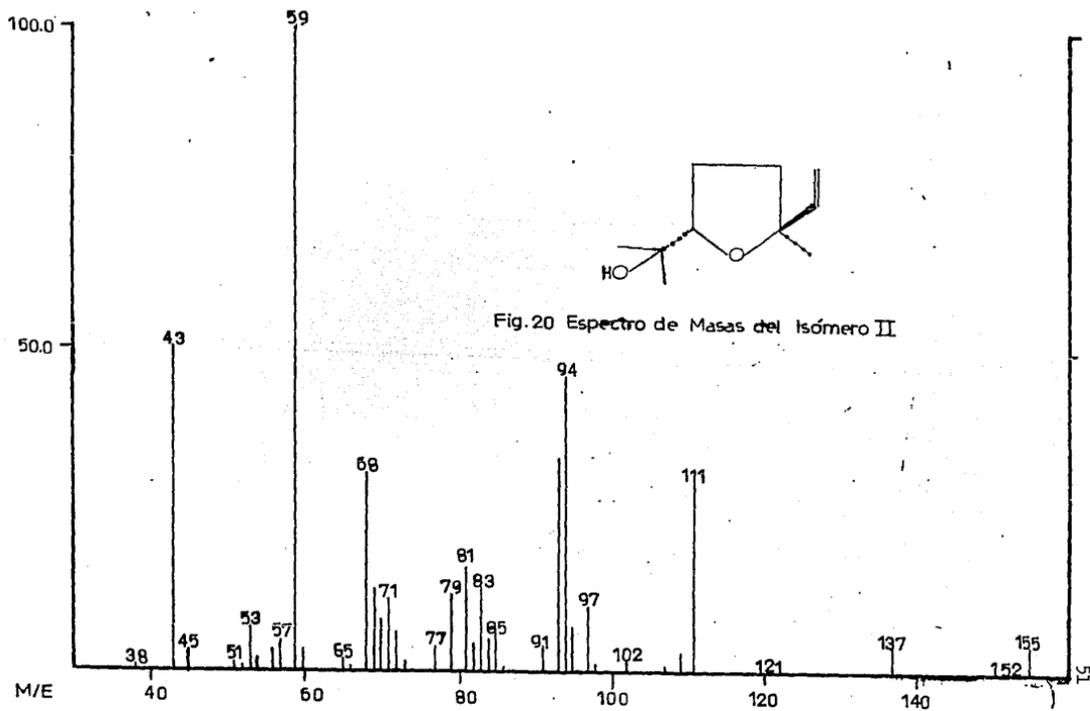


Fig.18 Espectro de Masas del Oxido de Linalool





V. Resultados

Como discutimos anteriormente el pico base para el isómero I y II, es m/z 59 el cual sólo puede racionalizarse a partir del compuesto 2-metil-2-vinil-5-hidroxi-isopropil tetrahidrofurano (B), por lo que estamos en la posibilidad de decidir cual de las dos estructuras A o B están involucradas en la composición del óxido de linalool (muestra original) .

Para corroborar y decidir unívocamente la composición real del óxido de linalool, se decidió preparar la cetona de A o la lactona de B por el procedimiento de Klein et al (22). El cual consiste en hacer reaccionar el óxido de linalool con dicromato de sodio en medio ácido, manteniendo la temperatura abajo de los 60°C durante la adición de la mezcla oxidante. Completada la reacción el producto formado se extrae con cloroformo, lavando los extractos con una solución de bicarbonato de sodio, y secando el extracto con sulfato de sodio anhidro, evaporando el cloroformo en baño de agua bajo un flujo de nitrógeno. El producto obtenido es de consistencia oleosa y con un aroma mentolado .

El análisis por cromatografía de gases de este producto sorprendentemente presentó un solo producto mayoritario (fig. 21), que aparece a un tiempo de retención diferente a los observados para los alcoholes originales .

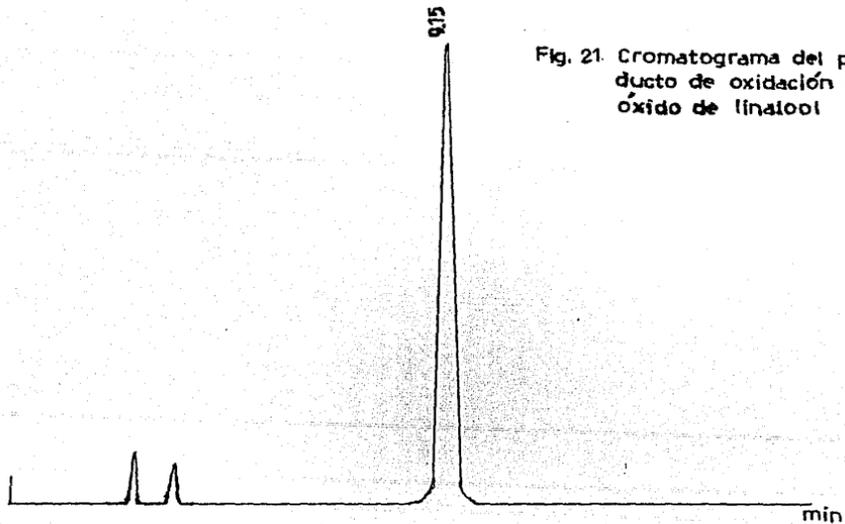


Fig. 21. Cromatograma del producto de oxidación del óxido de linalool

Existen unas pequeñas impurezas como puede apreciarse en el cromatograma (fig. 21) .

Según las estructuras propuestas al principio de la tesis, se esperaría que el resultado de esta oxidación nos diera dos compuestos . Los resultados cromatográficos antes discutidos descartan la posibilidad de una mezcla de los isómeros A y B como componentes de la muestra original de óxido de linalool .

Al obtener el espectro de infrarrojo de este producto de oxidación (fig. 22), se observa que presenta una banda de vibración debida a el -OH residual en 3524 cm^{-1} .

Persisten las vibraciones de alargamiento longitudinal -CH para la doble ligadura en 3091 cm^{-1} , así como de los metilos y metilénos entre 2977 y 2876 cm^{-1} . Aparece una vibración de alargamiento longitudinal debida al grupo carbonilo en 1778 cm^{-1} . La banda a 1640 cm^{-1} evidencia la doble ligadura exocíclica muy similar a la correspondiente en el óxido de linalool original .

Resulta evidente que el producto de esta oxidación haya inalterado la doble ligadura exocíclica y que se haya afectado la funcionalidad alcohol original .

Para la cetona de A se debería esperar una vibración de alargamiento longitudinal del carbonilo entre 1720 y 1710 cm^{-1} y para la lactona de B el valor experimental de 1778 cm^{-1} concuerda con el reportado⁽²²⁾ para la lactona de B en el espectro de infrarrojo .

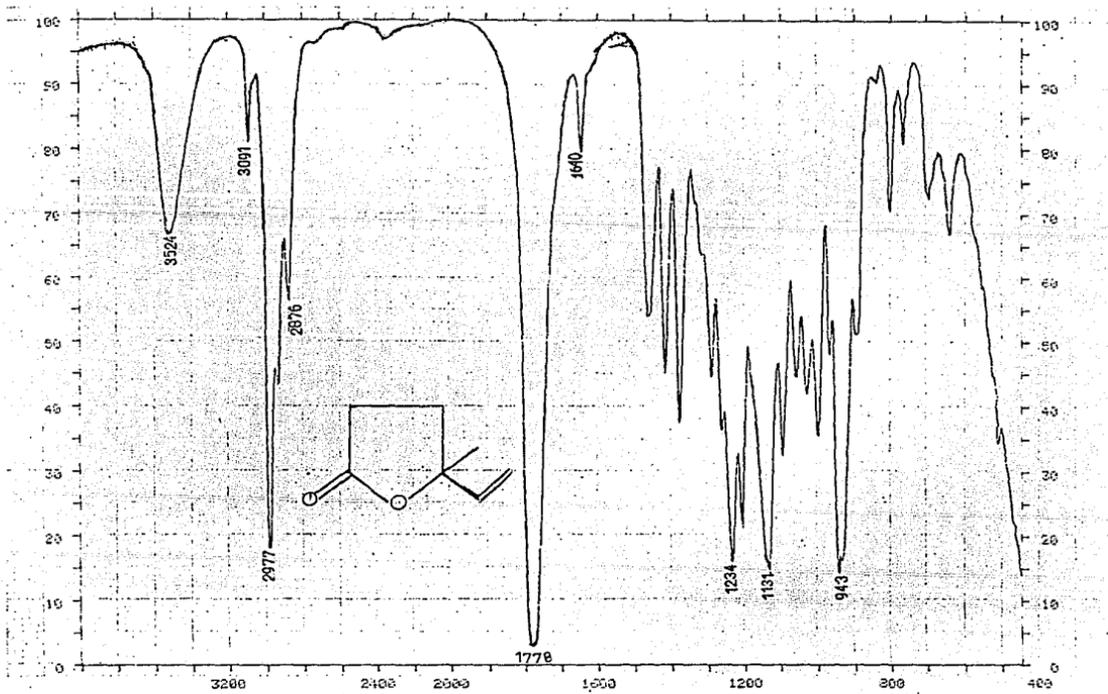


Fig. 22 Espectro de IR de la Lactona

El espectro de RMN ^1H (fig. 23) de la lactona presenta el mismo sistema ABC, dispuesto entre 4.8 y 6.2 ppm, que aparece en las espectroscopias de los alcoholes anteriormente discutidos. La señal múltiple que originalmente aparecía en la vecindad de 4 ppm desaparece completamente en la lactona. La señal del -OH que originalmente aparece en 2.3 ppm, en el espectro de este producto deja de aparecer. Los dos grupos metileno que aparecen en el óxido de linalool a 1.85 ppm, en la lactona se observan también a las mismas ppm .

Uno de los aspectos más notables del espectro de RMN ^1H de la lactona lo constituye la desaparición de las señales correspondientes a los grupos metilo geminales entre 1.5 y 1 ppm, quedando presente unívocamente un solo grupo metilo lo cual evidentemente sugiere que este producto de oxidación ha reducido su peso molecular .

El espectro de masas obtenido para la lactona (fig. - 24), presenta el ion molecular localizado en m/z 126, el pico base del espectro se racionaliza mediante reacciones sucesivas, en donde se observa la pérdida de $-\text{CH}_3$, formándose el ion m/z 111 (a) cuya estabilidad es muy alta. El proceso donde se involucra la pérdida del radical vinilo produce el ion m/z 99 (b), mismo que a su vez puede generar por pérdida de CO el ion m/z 71 (c), el cual genera por pérdida de $-\text{C}_2\text{H}_4$ el ion acetilo m/z 43 (d) .

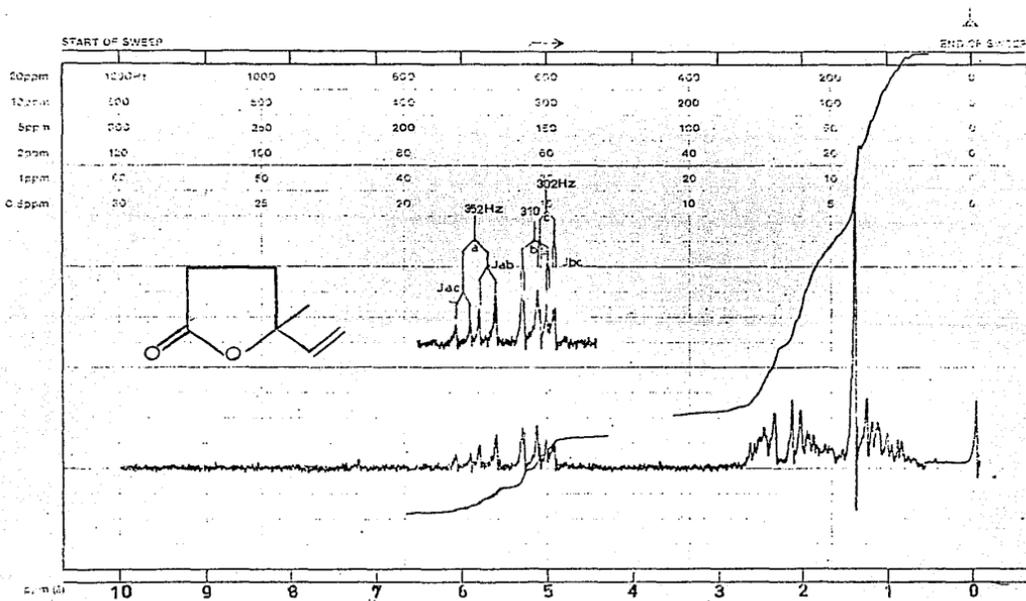
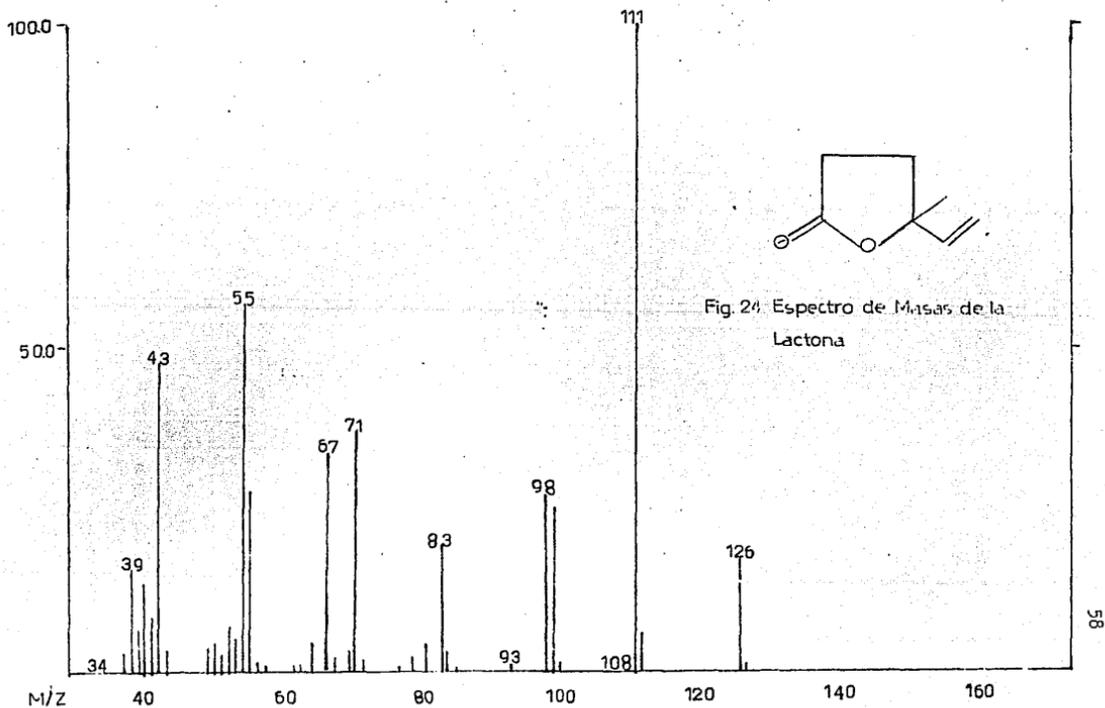


Fig. 23 Espectro de RMN¹H de la Lactona



La influencia del carbonilo se pone de manifiesto en la descarboxilación del ion m/z 111 y del ion m/z 99 generándose los iones m/z 67 (e) y m/z 55 (f) respectivamente. El ion m/z 126 por pérdida de CO genera el ion m/z 98 (g), y la pérdida de CO del ion m/z 111 genera el ion m/z 83 (h), (fig. 25) .

El espectro de masas antes discutido se comparó contra el espectro de la lactona 4-metil-4-vinil butirolactona encontrado en la literatura⁽¹⁷⁾ siendo éstos similares .

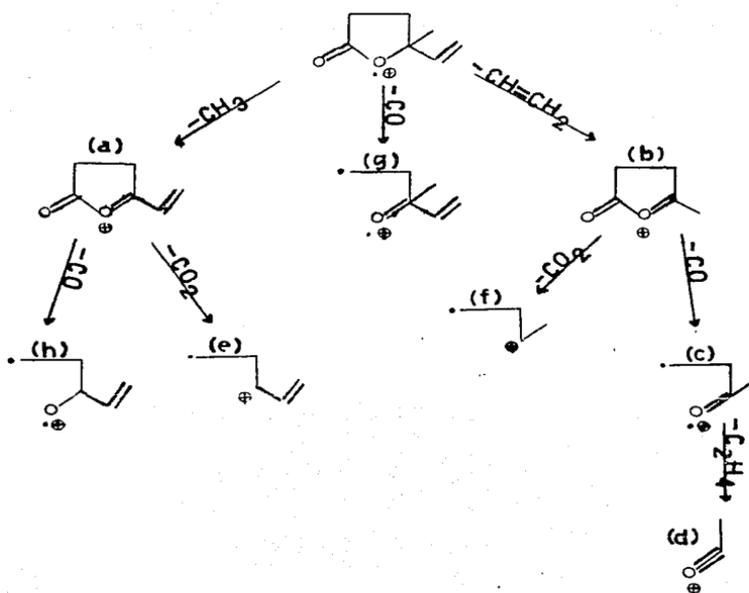


Fig 25 Secuencia mecánica de fragmentación de la lactona

En base a los datos discutidos anteriormente para la lactona, que como ya se dijo se forma a partir del compuesto 2-metil-2-vinil-5-hidroxi isopropil tetrahidrofurano (estructura B), estamos en la posibilidad de hacer la interpretación con seguridad de los espectros de masas para el isómero I y II .

El espectro para el isómero I (fig. 19), presenta el pico base a m/z 59 (a) el cual se puede racionalizar mediante la descomposición unimolecular de M^+ , en donde se puede observar la ruptura beta homolítica dirigida por el grupo hidroxilo terciario . La fragmentación competitiva dirigida por el oxígeno heterocíclico genera el ion m/z 111 (b), este ion a su vez puede generar el ion m/z 43 (c) por pérdida de $-C_5H_8$.

El ion molecular m/z 170 por pérdida de $-C_5H_{10}O_2$ genera el ion m/z 68 (d), que a su vez puede generar el ion 41 (e) por pérdida de $-C_2H_3$.

Por reagrupamiento electrónico del ion m/z 170 y a la vez perdiendo $-CH_3O$ se genera el ion m/z 139 (f), que a su vez genera el ion m/z 121 (g) por pérdida de H_2O , además este ion al perder $-C_2H_3$ genera el ion m/z 94 (h), - (fig. 26) .

Para el isómero II el espectro de masas (fig. 20), también presenta el pico base a m/z 59 (a), el cual se puede racionalizar mediante la descomposición unimolecular de M^+ , en donde se observa la ruptura beta homolítica

ca dirigida por el grupo hidroxilo terciario. La fragmentación competitiva dirigida por el oxígeno heterocíclico genera el ion m/z 111 (b), que por pérdida de $-C_5H_8$ genera el ion m/z 43 (c) .

El ion molecular m/z 170 al perder H_2O genera el ion m/z 152 (d), y cuando hay pérdida de $-CH_3$ se genera el ion m/z 155^(18,23) (e), que a su vez por pérdida de H_2O genera el ion m/z 137 (f), el cual genera el ion m/z 94 (g) por pérdida de $-C_3H_7$. Cuando se involucra la pérdida de $-C_5H_{10}O_2$ a partir del ion molecular se genera el ion m/z 68 (h), (fig. 27) .

Ya que estamos hablando de un alcohol terciario, esto explica el porqué el ion molecular m/z 170 no aparece en ninguno de los espectros de masas de los isómeros I y II (fig. 19 y 20) .

Con todo esto podemos decidir unívocamente que la composición del óxido de linalool muestra original está dada por la mezcla isomérica del compuesto 2-metil-2-vinil-5-hidroxi isopropil tetrahidrofurano (estructura B) .

En la literatura se reporta un espectro de masas para el óxido de linalool⁽²³⁾, el cual es muy similar con el espectro del óxido de linalool (fig. 18), este espectro está constituido por la mezcla cis y trans del óxido de linalool. De esta forma lo anterior explica las diferencias en polaridad y espectroscópicas entre el isómero I y el isómero II .

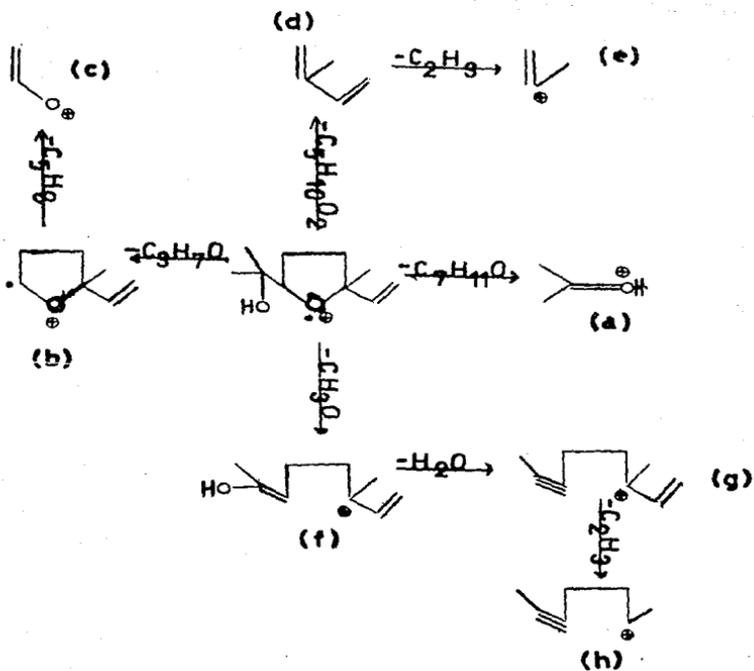


Fig. 26 Secuencia mecánica de fragmentación del isómero I

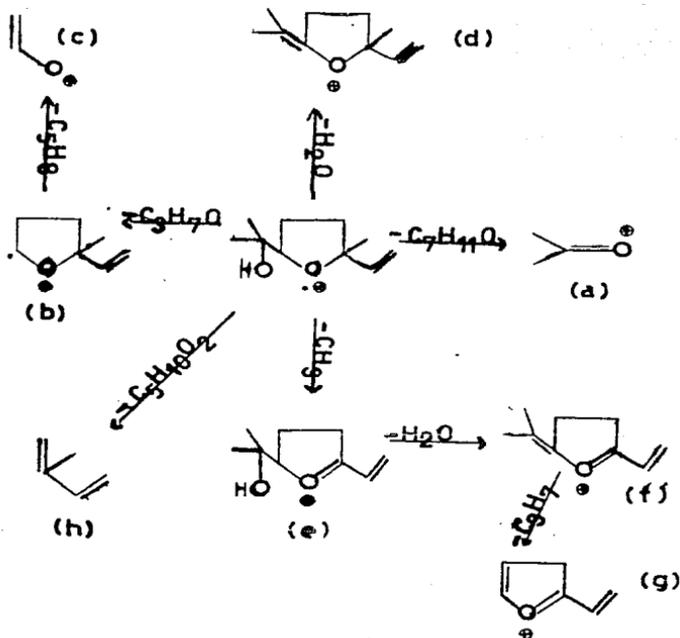


Fig. 27 Secuencia mecánica de fragmentación del isómero II

VI. Conclusiones

De acuerdo con los datos aportados por todo el trabajo realizado, se logró cumplir los objetivos propuestos en esta tesis ya que sí fue posible separar los dos componentes (isómeros) de la muestra original del óxido de linalool, además de que en base a las espectroscopias fue posible elucidar unívocamente la estructura de los isómeros I y II .

Por lo tanto se concluye que la muestra original de óxido de linalool importada en el país, está constituida por la mezcla isomérica cis y trans del 2-metil-2-vinil-5-hidroxi isopropil tetrahidrofurano (estructura B) .

VII. Propuestas

- Continuar el estudio de RMN ^{13}C del óxido de linalool con reactivos de desplazamiento .
- Realizar un estudio profundo de la estereoquímica de la estructura propuesta .
- Encontrar la tecnología apropiada para lograr sintetizar el óxido de linalool con recursos propios del país.

VIII. Bibliografía

1. Arctander, S.
Perfume and Flavor Chemicals, Vol I
Monte Lair, USA, 1969 .
2. Okasaki, Tomomi, Ohsuka, Akio, Kotake and Munio
CA 78 (21) : 136423h .
3. Sitnova, L.M., Sibertseva, V.E. and Karpova, T.J.
CA 90 (12) : 92239u .
4. Japan Patent No. JP 59/225176 A2 (34/225176) 1984 .
5. David, L. and Veschambre, H.
Tetrahedron Lett. 25 (5), 543-6 (1984) .
6. Indian Patent No. IN 97293 (1967) .
7. Indian Patent No. IN 100288 (1967) .
8. British Patent No. 1GB 1122593 (1969) .
9. Abbot D. and Andrews, R.S.
Introducción a la Cromatografía
Alhambra, Madrid, 1973 .
10. Keulemans, A.I.M.
Gas Chromatography
Reinold-Publishing Corp., New York, 1959 .
11. Conly, Robert F.
Infrared Spectroscopy
Allyn and Baron, Inc., Boston, 1969 .

12. Silverstein, Robert M.
Spectrometric Identification of Organic Compounds
John Wiley and Sons, 4a. ed., New York, 1981 .
13. Nathan, J.P.
Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C
OEA, 2a. ed., México, 1982 .
14. Nathan, J.P.
Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear
Limusa-Wiley, México, 1970 .
15. Bible, Roy H. and JR.
Interpretation of NMR Spectra and Empirical Approach
Plenum Press, 1965 .
16. Brow, D.W.
A shotr set of ^{13}C -NMR correlation tables
J. Chem. Educ., 62 (3) : 209-14 1985 .
17. Seibl J.
Espectrometría de Masas
Alhambra, 1a. ed., España, 1973 .
18. Seiji Wakayama and Satoshi Namba
Lilac Alcohol-a and -b, New Naturally Occurring Odorous
Ingredients
Chem. Soc. Joc. Japan 43, 3319 (1970) .
19. Johnson, L.F. and Jankowski, W.C.
Carbon-13 NMR Spectra
Wiley Interscience, Spec No. 407, 1972 .

20. Levy, G.C.
Topics in ^{13}C -NMR Spectroscopy
Wiley Interscience, Vol III, 208, 1979.
21. Waller, G.R. and Dermer, OC
Biochemical Applications of Mass Spectrometry
1st suppl volume
John Wiley and Sons, 315-18, 1972 .
22. Klein, E., Farnow, H. and Rojahn, W.
Die Chemie Der Linalool Oxide
Leibigs Ann. Chem. 674, p 73-82, 1964 .
23. Willhalm, B., Thomas, A.F. and Stoll, M.
Mass Spectra and Organic Analysis IV Some Comments on
the Mass Spectra of monoterpene Alcohols
Acta Chem. Scand. 18, 1573-76 (1964) .

Bibliografía Adicional

24. Dixon, Richard N.
Spectroscopy and Structure
Methuen and Co. Ltd., London, 1965 .
25. Eliel, L.
Elementos de Estereoquímica
Limusa, 1a. ed., México, 1975 .
26. Guenther, E.
The Essential Oils
Van Nostrand Co., 2a. ed., 1949 .

27. Journal Chromatography, 1977, 138(1), p 173-82 .
28. Nakanishi, K.
Infrared Absorption Spectroscopy Practical
Holden Day Inc., USA, 1962 .
29. Masada, Y.
Analysis of Essential Oils by Gas Chromatography and
Mass Spectrometry
John Wiley and Sons, Inc., Japan, 1976 .
30. Noebels, J. Henry, Wall, R.F., Bremer, N.
Gas Chromatography
AP, New York, 1961 .
31. Tse-Lok Ho and Shing-Hou Liu
Acid-catalyzed Rearrangements of Linalool Oxide
Leibigs Ann. Chem., 1983, 761-69 .
32. The Merck Index
Martha Windholz, 9a. ed., USA, 1976 .