

# CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS EN LA RUTA SINTÉTICA DEL ACETAMINOFÉN

## CHARACTERIZATION OF THE INTERMEDIATE PRODUCTS IN ACETAMINOPHEN SYNTHETIC PATH

Shirley Morocho P.<sup>1</sup>, Sebastián Cuesta H.<sup>1</sup> & Lorena Meneses O.<sup>1</sup>

Recibido: 3 abril 2017 / Aceptado: 13 junio 2017

**Palabras clave:** acetaminofén, espectroscopía, punto de fusión, síntesis

**Keywords:** acetaminophen, melting point, spectroscopy, synthesis

### RESUMEN

Los productos intermedios, 4-nitrofenol y 4-aminofenol, y el producto final de la síntesis del acetaminofén fueron caracterizados usando espectroscopía infrarroja y punto de fusión. La ruta sintética utilizada consta de tres partes: la nitración del grupo fenol, la reducción del grupo nitro a amina y la acetilación del grupo amino. La síntesis tuvo un rendimiento general del 43 %. Los espectros infrarrojos fueron obtenidos y comparados con espectros de la literatura y con la tabla de frecuencias infrarrojas, identificando así los principales grupos

---

<sup>1</sup> Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Escuela de Ciencias Químicas, Quito, Ecuador (shirley\_fercha\_56@hotmail.com; lmmeneses@puce.edu.ec; sebastian\_cuesta@yahoo.com).

funcionales. El punto de fusión fue determinado para cada uno de los productos, encontrando valores dentro del rango de fusión reportados en la literatura. Los resultados obtenidos muestran que la síntesis de acetaminofén a partir de fenol fue exitosa, logrando caracterizar los subproductos en cada paso de la reacción.

## **ABSTRACT**

The intermediate products, 4-nitrophenol and 4-aminophenol, and the final product of acetaminophen synthesis were characterized using infrared spectroscopy and melting points. The synthetic route had three parts: nitration of the phenol group, reduction of the nitro group to amine and the acetylation of the amino group. The synthesis had an overall yield of reaction of 43 %. Infrared spectra were acquired and their main functional groups identified by comparing them to spectra obtained in the literature and in the infrared frequency table. The melting point was determined for each of the products where the values found were within the melting range got in the literature. The results show that the synthesis of acetaminophen from phenol was successful being able to characterize the products at each step of the reaction.

## INTRODUCCIÓN

El acetaminofén, también conocido como paracetamol, es un medicamento usado para tratar golpes, dolores, cefaleas y aliviar la gripe (Ellis, 2002). Actualmente, en el mercado existen más de 90 productos en diferentes formas farmacéuticas que contienen acetaminofén. Es uno de los analgésicos y antipiréticos de mayor uso clínico y domiciliario debido a su libre comercialización, alta efectividad y bajo costo, por lo cual es uno de los medicamentos más usados en el mundo (Józwiak & Nowak, 2014). El acetaminofén se encuentra clasificado dentro de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque su principal efecto farmacológico difiere de la mayoría de miembros del grupo (inhibición de la Ciclooxygenasa 1 y 2), tiene baja actividad antiinflamatoria (Ortiz *et al.*, 2001). Con respecto a su estructura química, el acetaminofén se encuentra dentro del grupo de los derivados del *p*-aminofenol (Figura 1) (Berg *et al.*, 2012). El acetaminofén se sintetizó por primera vez a finales del siglo XIX, su actividad analgésica se reportó por primera vez en 1893 por Von Mering. A pesar de su descubrimiento tem-

prano, no fue hasta la segunda mitad del siglo XX que llegó a la popularidad que hoy posee (Kaplowitz & Deleve, 2013).

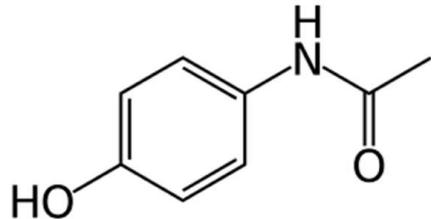


Figura 1. Estructura química del acetaminofén

El acetaminofén es considerado como uno de los AINEs de primera elección debido a su efecto antipirético y analgésico, propiedades que no poseen los otros miembros del grupo. Además, no presenta efectos secundarios, como problemas gástricos, como sucede con aspirina (Velázquez, 2012).

En la Tabla 1 se encuentran las principales propiedades farmacocinéticas del acetaminofén (Canadian Institutes of Health Research, 2016)

Las propiedades fisicoquímicas, en especial su peso molecular, volumen,

grado de ionización y lipofilidad, permiten que el acetaminofén se difunda de manera rápida por los tejidos atravesando, así, barreras biológicas. El medicamento es absorbido rápidamente en el intestino delgado, y la velocidad de absorción depende del vaciado gástrico (Linder & Fleita, 2010).

**Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas del acetaminofén**

Parámetro	Valor
Biodisponibilidad	70-90 %
Unión a proteínas plasmáticas	<20 %
Tiempo de Vida Media	1,5-3 h
Volumen de distribución	0,95 L/kg
Metabolismo	90-95 %
Eliminación	5 mL/kg/min

El acetaminofén se absorbe de manera rápida y completa por vía oral, así como por vía rectal, en este último caso se evita el primer paso hepático (Bruton & Parker, 2008).

La biodisponibilidad llega a ser del 90 %, metabolizándose principalmente en el hígado (Velázquez, 2012), donde la mayor parte se con-

vierte en compuestos inactivos por formación de metabolitos hidrofílicos, que son eliminados por vía renal (Bruton & Parker, 2008).

El objetivo de este estudio fue sintetizar acetaminofén a partir de fenol, determinar el punto de fusión de cada uno de los productos intermedios y del producto final y caracterizarlos mediante la comparación y análisis de los espectros obtenidos en la literatura, utilizando espectrofotometría infrarroja (IR), la técnica por excelencia para la identificación de compuestos químicos en la industria farmacéutica, debido a que cada compuesto produce un espectro único (Brittain, 2006).

La síntesis propuesta en este estudio es la más factible de llevar a cabo, en función de la infraestructura de los laboratorios en cuanto a reactivos y equipos. Existen otras técnicas utilizadas para la obtención de acetaminofén, como es la nitración del benceno y la síntesis la acetilación del *p*-aminofenol. (Marín & Valencia, 2017).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Síntesis de acetaminofén

Para la síntesis experimental del acetaminofén, se realizó la nitración de fenol mediante una mezcla de 15 g de nitrato de sodio y 25 g ácido sulfúrico marca Merck, a la cual se añadieron lentamente 9,4 g de fenol sólido H.M, se agitó la mezcla por 2 horas en un baño de hielo. Se controló la temperatura para evitar que sobrepase los 19 °C. Se dejó en reposo y se decantó el líquido.

A la fase sólida se le agregó agua para separar por destilación los dos isómeros formados (2-nitrofenol y 4-nitrofenol).

El 4-nitrofenol se llevó a reflujo por 5 min., se filtró en caliente y se cristalizó en una solución de HCl 0,5M. Los cristales fueron pesados y el rendimiento de la reacción determinado.

En la segunda parte de la reacción, se realizó la reducción del grupo nitro añadiendo, en un Erlenmeyer, 10 mL de NaOH 1M, 0.56 g de borohidruro

de sodio marca Merck y una placa de níquel. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió el 4-nitrofenol en el transcurso de 30 min. La temperatura de la reacción no superó los 17 °C. Luego, se acidificó con HCl 0,02 M, se filtró y se ajustó el pH entre 7-8. Se dejó cristalizar obteniéndose el 4-aminofenol.

En la tercera parte de la reacción se realizó la acetilación del grupo amino para formar el acetaminofén. Al 4-aminofenol obtenido en la etapa anterior, se añadió agua y 1,1 mL de anhídrido acético marca BDH medicinal. Se agitó levemente por 10 min para que se produzca la reacción. Una vez formados los cristales, se filtró la solución, se lavó con agua y se recrystalizó en agua destilada a 80 °C. Finalmente se pesó y se determinó el rendimiento de la reacción.

En la Figura 2 se muestra el esquema de la reacción de síntesis de acetaminofén.

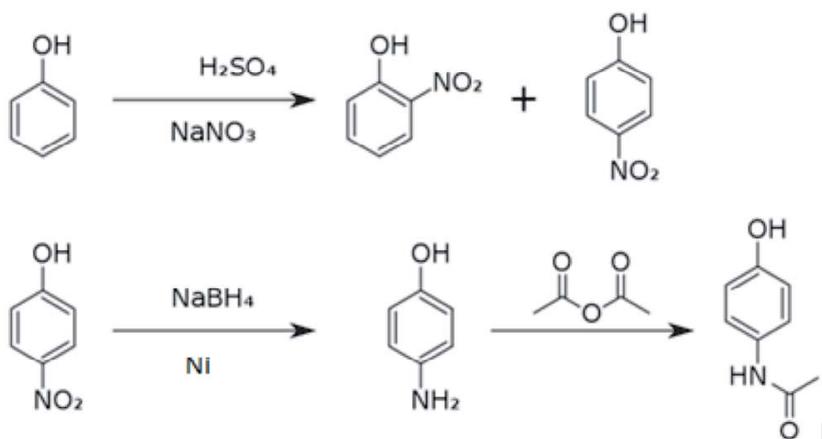


Figura 2. Esquema general de la síntesis de acetaminofén

### Punto de Fusión

Para determinar el punto de fusión de los productos obtenidos en cada paso, se utilizó un equipo Stuart MPS30 (Figura 3). Las lecturas se realizaron por triplicado. Los valores obtenidos se compararon con los tabulados en la literatura (Lide, 2004).



Figura 3. Equipo Stuart MPS30

### Espectroscopía infrarroja

Para la obtención de los espectros infrarrojos, se utilizó un espectrofotómetro infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR) Perkin Elmer BX (Figura 4).



Figura 4. Equipo FT-IR Perkin Elmer BX

El equipo debe estar limpio antes de su utilización para evitar contaminar la muestra. Una vez limpio, se co-

locó con la espátula una cantidad mínima de la muestra. Los espectros se obtuvieron usando el “software” del equipo con las siguientes condiciones: Rango entre 4000–520  $\text{cm}^{-1}$ ,

número de repeticiones 10, resolución de 4.0  $\text{cm}^{-1}$ , intervalos de 2.0  $\text{cm}^{-1}$ . Este procedimiento se siguió para el análisis de todas las muestras.

## RESULTADOS

En la Tabla 2 se muestra el rendimiento total y el de cada etapa de la reacción de síntesis del acetaminofén. En la obtención de nitrofenol se obtuvo un rendimiento promedio muy bajo del 7 %. En la reducción para obtener aminofenol, se logró un rendimiento promedio del 60 %. En la tercera parte de la síntesis, para la

obtención de acetaminofén, se consiguió un porcentaje de rendimiento del 63 %. El rendimiento total promedio tomando en cuenta las repeticiones fue del 43 %.

El acetaminofén se obtuvo en forma de cristales cúbicos de color amarillo.

**Tabla 2. Rendimiento de la reacción de síntesis**

<b>Repetición</b>	<b>Rendimiento</b>		
	<b>4-nitrofenol</b>	<b>4-aminofenol</b>	<b>Acetaminofén</b>
<b>1</b>	2 %	34 %	nd
<b>2</b>	2 %	62 %	56 %
<b>3</b>	7 %	68 %	77 %
<b>4</b>	16 %	77 %	56 %
<b>Promedio</b>	7 %	60 %	63 %
<b>Total</b>		43 %	

En la Tabla 3 se observan los rangos de fusión promedio de los productos de la reacción. Además, se muestran

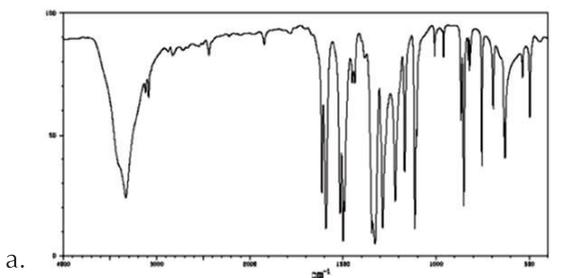
los valores teóricos obtenidos de la literatura (Lide, 2004).

**Tabla 3. Rangos de fusión de los productos de la reacción de síntesis de acetaminofén**

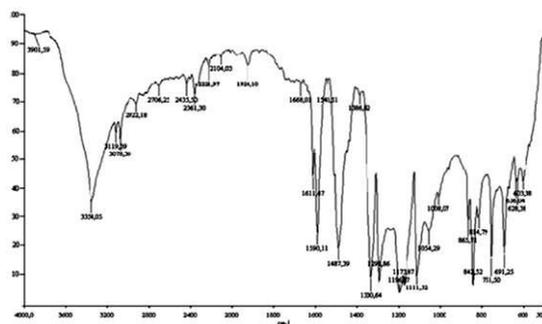
	Rango de fusión experimental (°C)	Rango de fusión teórico (°C)
<b>4-nitrofenol</b>	113,3-113,7	113-114
<b>4-aminofenol</b>	185,6-186,7	185-187
<b>Acetaminofén</b>	168,7-169,4	169-170

A continuación, se presentan los espectros de los productos obtenidos en cada paso de la síntesis. Cada espectro fue analizado usando la tabla

teórica de frecuencias infrarrojas y comparándolos con espectros obtenidos de la literatura (Pavia *et al.*, 2001).



a.



b.

**Figura 5. Espectro infrarrojo del 4-nitrofenol**

En la Figura 5 se observa el espectro teórico (a) y experimental (b) para el 4-nitrofenol. Se observa claramente la similitud de los dos espectros, determinando que efectivamente se obtuvo el producto deseado.

En la Figura 6 se observan los espectros de la literatura (a) y el derivado del proceso de síntesis (b) para el 4-aminofenol. En este se encontraron diferencias significativas indicando una contaminación.

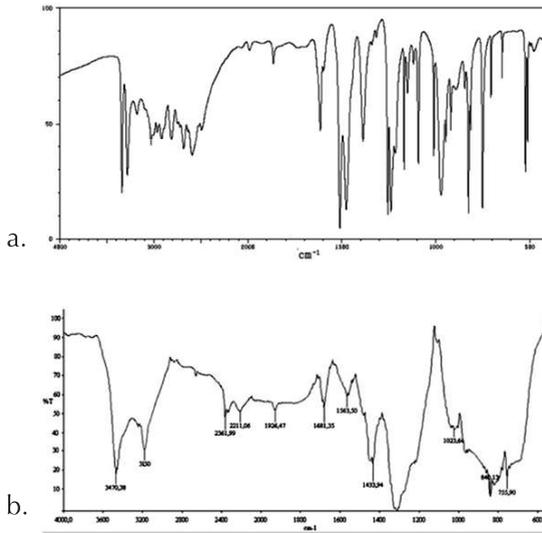


Figura 6. Espectro infrarrojo del 4-aminofenol

En la Figura 7 se muestra la comparación del espectro IR obtenido de la literatura (a) con el obtenido del proceso de síntesis (b). Estos son bastan-

tes similares lo que sugiere que sí se logró la síntesis de acetaminofen, pero no se encuentra puro.

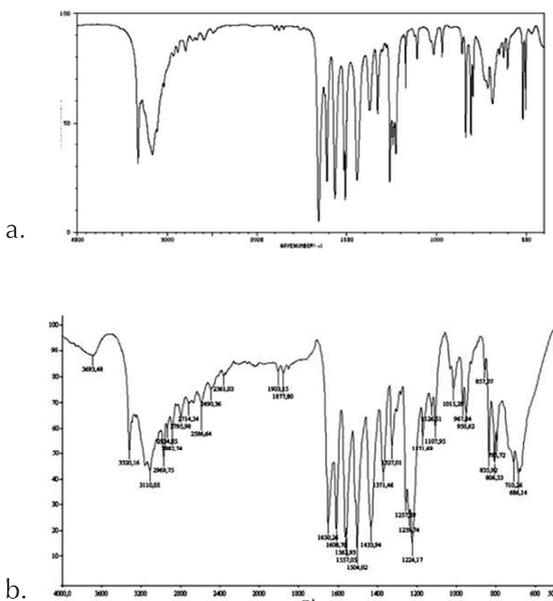


Figura 7. Espectro infrarrojo del acetaminofén

## DISCUSIÓN

En la primera parte de la reacción, los cristales de 4-nitrofenol obtenidos fueron de color café y en forma de agujas bien definidas. El rendimiento promedio no alcanza 20 %, lo que significa que la eficiencia de la reacción no es óptima, pudiendo ser necesaria la utilización de un catalizador o condiciones distintas que logren crear una mayor selectividad en el producto.

En la reacción de reducción, el borohidruro de sodio actuó como agente reductor. Se obtuvieron pequeños cristales de color amarillo en forma de agujas. La reducción de un nitrocompuesto a amina procede suavemente cuando se agita una solución del nitrocompuesto con níquel o platino (Morrison & Boyd, 1998). Aunque catalizadores de paladio y platino, ampliamente usados en laboratorios e industria sugieren ser

mejores que el níquel; sin embargo, descubrimientos mecanísticos sugieren que especies baratas y fáciles de conseguir de níquel pueden ser químicamente más reactivas comparado a estos metales (Anakinov, 2015). Esto concuerda con los resultados obtenidos en este estudio, ya que la utilización de una placa de níquel como catalizador, funcionó de manera óptima en el proceso de síntesis.

Al final de la reacción de síntesis, se obtuvieron cristales de color amarillo, lo cual demuestra que el producto obtenido no es puro, ya que se conoce que los cristales del acetaminofén son de color blanco. Debido al color amarillo de los cristales, se pudo determinar que entre las impurezas se encuentra el 4-nitrofenol (National Center for Biotechnology Information, 2016). Este compuesto puede estar presente debido a que la reacción de reducción no fue completa, o a reacciones secundarias de oxidación que provocaron que el 4-aminofenol regrese a 4-nitrofenol.

No se puede emplear el producto obtenido de la síntesis para la fabricación de pastillas, debido a que el

4-nitrofenol es un compuesto tóxico, que puede causar cianosis, confusión, inconciencia y la muerte (National Center for Biotechnology Information, 2016).

Las diferentes impurezas se pueden eliminar mediante cromatografía o cristalización fraccionada. En este estudio, debido a la poca cantidad de producto obtenido, no se utilizaron ninguna de estas técnicas.

En las tres etapas de la síntesis, las reacciones fueron exotérmicas, fue necesario agregar lentamente los reactivos y utilizar baños de agua y hielo para controlar la temperatura.

Debido al bajo rendimiento de la síntesis, y a la baja pureza del acetaminofén, este proceso no es recomendable para la producción industrial del paracetamol. El rendimiento de la reacción se ve afectado principalmente por reacciones secundarias que se producen en cada etapa de la síntesis.

En cuanto a los rangos de fusión obtenidos en el estudio, estos se encuentran dentro de los valores citados en la literatura (Lide, 2004).

Al analizar los espectros (Figura 5), se observa que la banda más característica aparece alrededor de los  $3350\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la frecuencia de vibración de estiramiento del enlace O-H del fenol. Alrededor de los  $1600\text{ cm}^{-1}$  aparece el pico correspondiente a la tensión C=C de los enlaces del anillo bencénico, mientras que a los  $1487,39\text{ cm}^{-1}$  el pico correspondiente a la tensión N=O del grupo nitro (Pavia *et al.*, 2001; Harris, 2005). Esto demuestra que la nitración se llevó a cabo de manera exitosa.

En la Figura 6, a simple vista se puede observar que los espectros son diferentes, lo que indicaría que, en la síntesis, o no se produjo el producto esperado o este se encuentra con va-

rios contaminantes. La única banda comparable es la del grupo OH a los  $3470,38\text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo, se continuó con la síntesis.

En la Figura 7, los espectros son bastante similares, se puede determinar que se formó el acetaminofén. Esto indicaría que en el paso anterior de la síntesis sí se encontraba el 4-amino-fenol y que en el último proceso de la síntesis se logró eliminar la mayoría de los contaminantes para obtener un espectro con bandas definidas. Analizando el espectro, se observan los siguientes picos:  $3693,48\text{ cm}^{-1}$  (enlace N-H) y  $3320,16\text{ cm}^{-1}$  (enlace O-H);  $3110,05\text{ cm}^{-1}$  (enlace C-H aromático) y  $1650,26\text{ cm}^{-1}$  (enlace C=O) (Pavia *et al.*, 2001; Harris, 2005).

## CONCLUSIONES

El rendimiento de la reacción en la síntesis de acetaminofén fue del 43 %.

Se comprobó que el uso del níquel no genera un comportamiento diferente en la reducción del grupo nitro a amina en comparación al platino o paladio.

Mediante métodos espectroscópicos se determinó que el producto obtenido de la reacción fue el acetaminofén; aunque debido a diferencias en el espectro IR y en el color, se determinó que este no se encuentra puro. Los espectros y los puntos de fusión teóricos de los productos intermedios

fueron comparados con valores experimentales, concluyendo que en cada

paso de la síntesis se obtuvo el producto esperado.

## LITERATURA CITADA

- Ananikov, V. (2015). Nickel: The 'Spirited Horse' of Transition Metal Catalysis. *ACS Catalyst*, 5, 1964-1971.
- Berg, J., Tymoczko, J., y Stryer, L. (2012). *Biochemistry* (7. ed.). New York: W.H. Freeman and Company.
- Brittain, H. (2006). *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*. USA: CRC Press.
- Bruton, L., y Parker, K. (2008). *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. USA: McGraw-Hill.
- Canadian Institutes of Health Research. (2016). Acetaminophen, Canada, Drug Bank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>
- Ellis, F. (2002). *Paracetamol- a curriculum resource*. London: RSC British library.
- Kaplowitz, N., y Deleve, L. (2013). *Drug induce liver disease* (3. ed.). New York: Elsevier.
- Harris, D. (2005). *Exploring Chemical Analysis* (3., ed.). New York: W.H. Freeman and Company.
- Józwiat, M., y Nowak, J. (2014). Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71, 11-23.
- Lide, D. (2004). *Handbook of Chemistry and Physics* (84., ed.). [http://www.znu.ac.ir/data/members/rasoulifard\\_mohammad/crc.pdf](http://www.znu.ac.ir/data/members/rasoulifard_mohammad/crc.pdf)
- Linder, M., y Fleita, B. (2010). *Segundo seminario Taller*. México: Instituto Superior Tecnológico de Buceo.
- Marín, J., y Valencia, N. (2017). *European patent application*, [http://168.176.60.11/cur-sos/ciencias/2015657/u6/pdf/anexo\\_3.pdf](http://168.176.60.11/cur-sos/ciencias/2015657/u6/pdf/anexo_3.pdf)

- Morrison, R., y Boyd, R. (1998). *Química Orgánica* (5., ed.). México: Pearson Addison Wesley.
- National Center for Biotechnology Information. (2016). 4-nitrophenol, Estados Unidos, Pubchem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Nitrophenol>
- Ortiz, V., López, M., Arroita, A., Aguilera, L., Azkue, J., Torre, F., e Isla, A. (2007). *Antiinflamatorios no esteroideos y Paracetamol en el tratamiento del dolor*. Bilbao: Gac Med.
- Pavia, D., Lampman, G. y Kris, G. (2001). *Introduction to Spectroscopy* (3., ed.). USA: Thomson Learning Inc.
- Velázquez, L. (2012). *Manual de farmacología básica y clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

