

# ANALISIS DEL MECANISMO DE OXIDACION DE PARACETAMOL CON REACTIVO FOTO-FENTON

Villota N., Camarero L.M., Lomas J.M., García G.

Departamento de Ingeniería Química y del Medio Ambiente. Escuela de Ingeniería de Vitoria-Gasteiz. Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU. ([natalia.villota@ehu.es](mailto:natalia.villota@ehu.es))

## Resumen

Dentro de las sustancias contaminantes emergentes generadas por el sector farmacéutico, el paracetamol (acetaminofen) destaca porque su consumo ha experimentado un importante aumento en los últimos tiempos. El paracetamol es excretado a través de la orina, produciendo metabolitos que se van acumulando en las aguas de alcantarillado de las ciudades. Los sistemas de depuración actuales no están provistos de tratamientos efectivos para degradar estos compuestos, por lo que son vertidos directamente a cauce.

Este trabajo presenta un análisis del mecanismo de oxidación de paracetamol, lo que permite analizar la naturaleza de los subproductos de reacción generados al degradar el paracetamol. El mecanismo de oxidación propuesto estaría estructurado en base a cinco vías de oxidación generales, que discurrirían, fundamentalmente, a través de la formación de acetamida, hidroquinona, 3-hidroxiacetaminofen, 4-aminofenol y ácido fórmico. Estos intermedios, a su vez, serían degradados a subproductos de oxidación, donde cabe destacar la formación de benzoquinonas, debido a que aportan toxicidad y color a las aguas oxidadas. Una de las características del mecanismo estudiado consiste en que la degradación transcurre principalmente a través de especies para-sustituídas, lo que reduce la posibilidad de formación de complejos de hierro con la materia orgánica presente en la mezcla de reacción.

## Abstract

Paracetamol (acetaminophen) stands out among the emerging contaminant substances generated by the pharmaceutical sector, because its consumption has increased remarkably in recent times. Paracetamol is excreted through the urine, producing metabolites that are accumulated in the sewage waters of cities. Current purification systems are not equipped with effective treatments able to fully degrade these compounds, so they are discharged directly into watercourses.

This paper presents an analysis of the mechanism of oxidation of paracetamol, which allows analyzing the nature of the reaction of the products generated by its degradation. Then the proposed mechanism of oxidation would be structured based on five general oxidation pathways, which would run mainly through the formation of acetamide, hydroquinone, 3-hydroxyacetaminophen, 4-aminophenol and formic acid. These intermediates, in turn, would be degraded to subsequent oxidation products. Among them, formation of benzoquinones is emphasized, due to their contribution of toxicity and color to the oxidized water. An important feature of the mechanism studied is that the degradation occurs mainly through para-substituted species. This fact reduces the possibility of formation of iron complexes with the organic matter present in the reaction mixture.

**Palabras clave:** acetamida, ácido fórmico, pirogallol, hidroxihidroquinona; hidroquinona, paracetamol

## 1 Introducción

El consumo de medicamentos para el tratamiento de ciertas dolencias está cada vez más extendido. Una vez metabolizados por el organismo, los fármacos generan metabolitos, que se excretan junto al principio activo residual llegando de esta forma a las plantas de tratamiento de aguas residuales (Petrovic et al., 2009). Paralelamente,

la utilización de fármacos en otros campos, también genera residuos, ya que se aplican habitualmente en piscifactorias, como promotores de crecimiento o en el tratamiento de las enfermedades que puede sufrir el ganado (Kantiani et al., 2009).

En las plantas de tratamiento de aguas residuales, estos restos de contaminantes emergentes no pueden ser completamente degradados (Diniz et al., 2010), por lo que son vertidos al medio ambiente (ríos, lagos) a través del agua de salida y de los fangos activos generados. Por otra parte, los residuos obtenidos en las explotaciones ganaderas (abonos) y los plaguicidas empleados en actividades agrícolas pueden llegar a contaminar las aguas subterráneas (Postigo et al., 2010b). Esta contaminación implica efectos negativos tanto en los organismos acuáticos, como en las bacterias que se encuentran en los efluentes naturales (Postigo et al., 2010a).

## 2 Materiales y métodos

Las ensayos se han realizado con soluciones sintéticas de paracetamol paracetamol comercial con excipiente de sorbitol. El catalizador se añadió como ión ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  Panreac, 80%). Estos reactivos se mezclaron en un reactor de 500 mL, provisto de una lámpara UV de 150W (TQ150-Heraeus). La reacción empezaba al añadir el oxidante ( $\text{H}_2\text{O}_2$  30 %, Foret). El pH se mantuvo constante en 3,0 añadiendo  $\text{NaOH}=0,2\text{M}$  con una bureta automática (Dosimat 665-Metrohm). La temperatura se mantuvo a 25°C con un baño crio-termostático (Frigiterm-10 Selecta).

El análisis cuantitativo de los compuestos orgánicos han sido realizados mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC (Agilent Technologies 1200 Series) conectado a un espectrofotómetro UV/Vis, que detecta hidroquinona, catecol e hidroxihidroquinona a 280 nm y resorcinol, p-benzoquinona, pirogallol, ácido mucónico, ácido fórmico y ácido acético a 210 nm. Los análisis fueron realizados inyectando manualmente 20  $\mu\text{L}$  de muestra que es arrastrada mediante un flujo de 1 mL/min formado por una mezcla de  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}:20/80$ , a través de una columna  $\text{C}_{18}$ , de 25 cm de longitud y 4,6 mm de diámetro (Bridge Waters).

## 3 Resultados y discusión

### 3.1 Mecanismo de degradación de paracetamol

En la Figura 1 se muestra el mecanismo de degradación de paracetamol propuesto en este estudio. La molécula de paracetamol al oxidarse, se rompe a través del enlace entre el anillo aromático y el grupo amino, dando lugar a lo que sería una molécula de fenol y una molécula de acetamida. La molécula constituida por el anillo aromático transcurriría de forma mayoritaria a través de anillos di y tri hidroxilados para-sustituidos (hidroquinona, hidroxihidroquinona), aunque también tendría lugar la formación de anillos orto (catecol, pirogallol) y meta-sustituidos (resorcinol). Sin embargo, su formación de sería muy minoritaria en este sistema, y solo se produce en condiciones excepcionales.

Por otro lado, tiene lugar la ruptura del enlace entre el nitrógeno del grupo amino y el grupo ceto, generando una molécula de 4-aminofenol y ácido fórmico. Finalmente, puede tener lugar la hidroxilación de la molécula de paracetamol, en la configuración más estable, que correspondería a la sustitución de dos grupos hidroxilo en posición orto, en forma de 3-hidroxiacetaminofen. Finalmente la degradación finalizaría generando ácido fórmico y acético que son ácidos biodegradables pero de naturaleza refractaria que perdurarían en la mezcla de reacción. Si las condiciones del medio son suficientemente oxidante, de degradarían hasta agua con desprendimiento de  $\text{CO}_2$ .

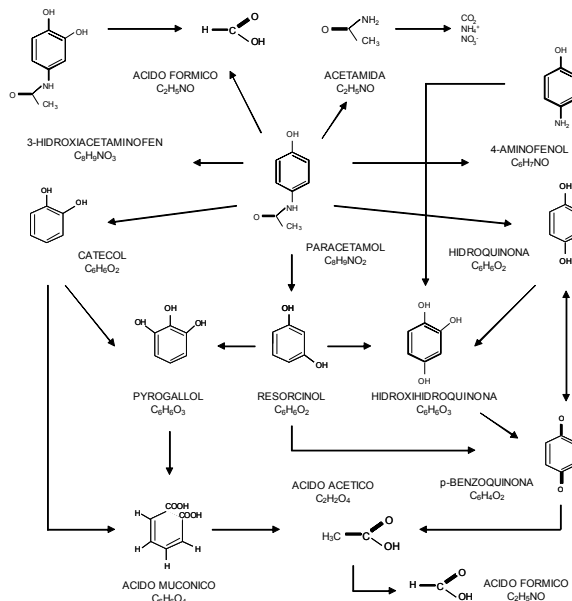


Figura 1. Mecanismo de degradación de paracetamol.

### 3.2 Intermedios de degradación de paracetamol

Para verificar el mecanismo de degradación de paracetamol propuesto, en la Figura 2 se ha representado la máxima concentración de intermedios generada durante las primeras dos horas de degradación de paracetamol en función de las relaciones molares de oxidante empleadas en el tratamiento.

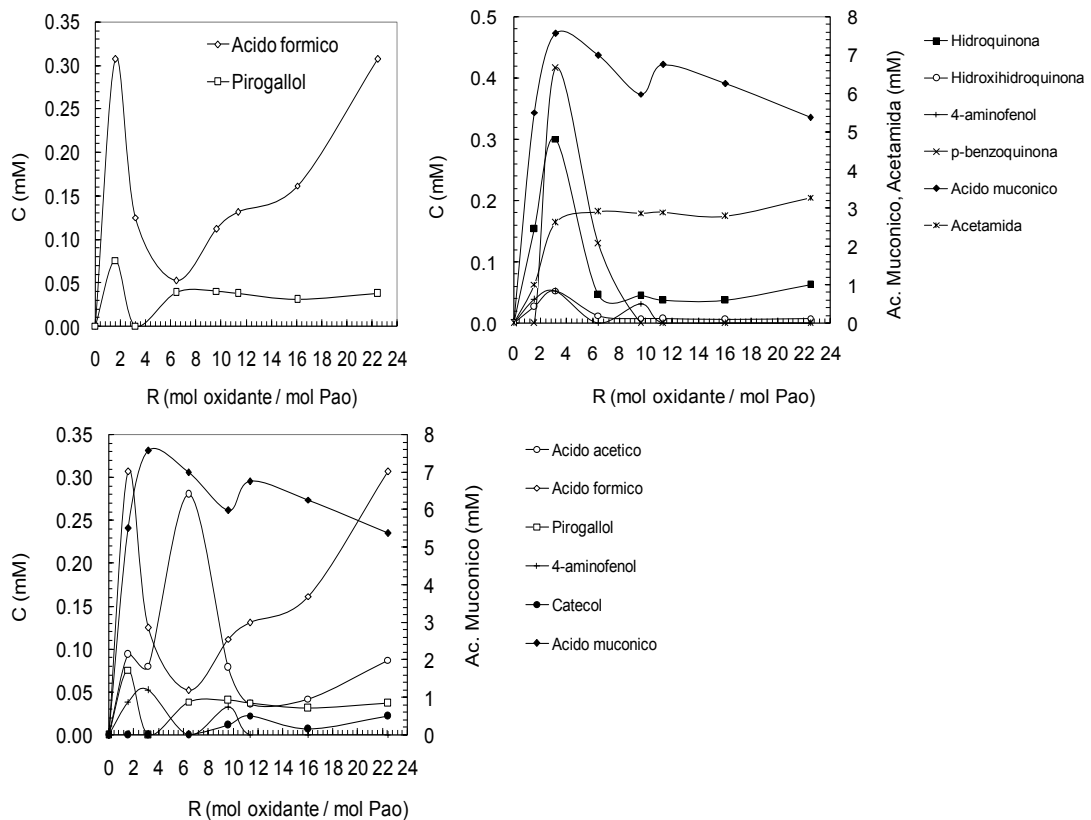


Figura 2. Concentración de intermedios generados en función de las relaciones molares de oxidante empleadas en el tratamiento.  $P_{a0}=100$  mg/L;  $Fe=20,0$  mg/L;  $pH=3,0$ ;  $T=25^{\circ}C$ .

En la figura superior de la izquierda, se comprueba que en la primera etapa de degradación, que tendría lugar al emplear relaciones del orden a  $R=1,5$  mol  $H_2O_2$ /mol paracetamol, la molécula de paracetamol se rompería dando lugar a ácido fórmico, y el anillo aromático se hidroxilaría generando compuestos tipo pirogallol. En la figura de la derecha se muestran los resultados obtenidos al aumentar la relación molar de oxidante hasta valores cercanos a  $R=3,0$ , se alcanzarían niveles de oxidación superiores, caracterizados por un aumento en la variedad de especies presentes en el medio de reacción. En esta etapa se forman los anillos de benceno para-sustituídos (hidroquinona, hidroxihidroquinona, p-benzoquinona) que desembocarían en la generación de ácido mucónico y los intermedios que contienen nitrógeno en su estructura interna: 4-aminofenol y acetamida. En la figura inferior, se han representado los intermedios generados al realizar el tratamiento con relaciones molares elevadas. Al operar con  $R=6,0$  se genera la máxima concentración de ácido acético y pirogallol. Este comportamiento puede indicar que la formación de pirogallol procedería de dos ramas y en este caso estaría derivada de la degradación de la hidroquinona. Operando con  $R=11,0$ , el catecol muestra su máxima formación y el ácido mucónico experimenta un ligero aumento en la concentración, debido a que podría recibir un aporte adicional de la rama de oxidación orto-sustituída.

## 4 Conclusiones

Se ha propuesto un mecanismo de degradación de paracetamol contrastado con los resultados experimentales obtenidos. Para ello, se han degradado soluciones acuosas de paracetamol con diferentes relaciones molares de oxidante para establecer la máxima concentración de intermedios obtenidos en los diferentes estadios de la oxidación. Los resultados obtenidos permiten establecer que durante las primeras etapas de degradación, tendría lugar la formación de ácido fórmico, y pequeñas cantidades de pirogallol. Al alcanzar niveles superiores de oxidación, se formarían anillos de benceno para-sustituídos (hidroquinona, hidroxihidroquinona, p-benzoquinona) que desembocarían en la generación de ácido mucónico y los intermedios nitrogenados (4-aminofenol y acetamida).

## Referencias

- Diniz, M.S., Mauricio, R., Petrovic, M., López de Alda, M. J., Amaral, L., Peres, I., Barceló, D., Santana, F. (2010). Assessing the estrogenic potency in a Portuguese wastewater treatment plant using an integrated approach. *J. Environ. Sci.* 22, 1613-1622.
- Kantiani, L., Farré, M., Barceló, D. (2009). Analytical methodologies for the detection of  $\beta$ -lactam antibiotics in milk and feed samples. 28, 729-744.
- Petrovic, M., López de Alda, M. J., Díaz-Cruz, S., Postigo, C., Radjenovic, J., Gros, M., Barceló, D. (2009). Fate and removal of pharmaceuticals and illicit drugs in conventional and membrane bioreactor wastewater treatment plants and by riverbank filtration. *Philosophical Transactions of The Royal Society.* 367, 3979-4003.
- Postigo, C., López de Alda, M. J., Barceló, D. (2010a). Drugs of abuse and their metabolites in the Ebro River basin: Occurrence in sewage and surface water, sewage treatment plants removal efficiency, and collective drug usage estimation. *Environ. International.* 36, 75-84.
- Postigo, C., López de Alda, M. J., Barceló, D., Ginebreda, A., Garrido, T., Fraile, J. (2010b). Analysis and occurrence of selected medium to highly polar pesticides in groundwater of Catalonia (NE Spain): An approach based on on-line solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry detection. *Journal of Hydrology.* 383, 83-92.