

Oxidación avanzada de Paracetamol mediante irradiación ultrasónica y estudio teórico del mecanismo de degradación

Chino Cruz María Raquel^{1*}, González Rivera Luz Arely², Iuga Cristina³

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Lic. Ing. Química. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Posgrado en Ing. de Procesos. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

³Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Sistemas Biológicos. Calz. del Hueso 1100, Coyoacán, Ciudad de México, C.P. 04960. México.

*Autor para correspondencia: rqlchino@gmail.com

Recibido:

28/febrero/2020

Aceptado:

11/diciembre/2020

Palabras clave:

Oxidación avanzada,
paracetamol,
degradación,
ultrasonido

Keywords:

Advanced oxidation,
paracetamol,
degradation,
ultrasound

RESUMEN

Existen más de 700 compuestos clasificados como emergentes (EPs) que han generado preocupación mundial por el potencial que tienen para causar efectos tóxicos en la salud y en los ecosistemas. Dentro de estos compuestos se encuentra el paracetamol, de los más utilizados en nuestro país, que no se remueve mediante los procesos convencionales de tratamiento de aguas residuales. En el presente trabajo, se estudia la degradación del paracetamol en medio acuoso, mediante ultrasonido de diferentes frecuencias (500 y 1000 kHz). Así mismo, se estudió el mecanismo de reacción de la molécula de paracetamol con radicales OH, mediante química cuántica computacional. Los resultados muestran que, a 500 kHz, se presentan las mejores degradaciones, alcanzando hasta un 72% de degradación en 30 minutos con una potencia del 80%. Se calcularon los perfiles energéticos correspondientes a cada camino de reacción, con la finalidad de elucidar el mecanismo principal de degradación.

ABSTRACT

There are about 700 emerging pollutants (EPs) that have a negative potential effect on human health and ecosystems. The EPs cannot be removed efficiently in the wastewater treatment plants. Among these EPs is the paracetamol, which is one most used worldwide. In this work, the degradation of the paracetamol in aqueous media using ultrasound of 500kHz and 1000 kHz at different power was evaluated. The reaction mechanism of the paracetamol molecule with OH radicals in aqueous medium was studied using computational quantum chemistry methods. The highest paracetamol degradation reached was 72%, at treatment times of 30 minutes, using the sonoreactor of 500kHz and 80% of its power. The energy profiles corresponding to each reaction path were calculated, in order to elucidate the main degradation mechanism.

Introducción

Actualmente es común la presencia de compuestos farmacéuticos en aguas residuales, lo que genera un problema en la modificación de los ecosistemas. Dichos compuestos presentan estructura molecular compleja, lo que ha dificultado poder eliminarlos mediante procesos biológicos convencionales. Por este motivo, se ha mostrado la preocupación por la presencia de compuestos emergentes en los recursos acuáticos. Se consideran emergentes (Geissen et al., 2015) ya que se conoce muy poco acerca del impacto que generan en el medio ambiente, así como también de que existen limitados métodos para su análisis. El paracetamol o N-(4-hidroxifenil) acetamida es utilizado como analgésico, antiséptico y antiinflamatorio. Se detecta regularmente en aguas superficiales (partes por millón) con toxicidad acuática derivada de los grupos fenólicos contenidos en su estructura (Santaella y Rodríguez, 2006). Es un ácido muy débil con un pKa de 9,4. La solubilidad del paracetamol en el agua es de 1,4 g/100 ml a 20°C. También es soluble en etanol, metanol y dimetilformamida. La estructura química del paracetamol se presenta en la Figura 1.

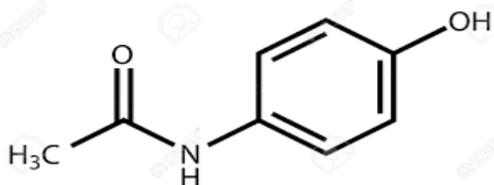


Figura 1. Estructura química del paracetamol

Según Petrovic los compuestos farmacéuticos se consumen de manera elevada, por lo que a su vez se desechan de manera continua en el medio ambiente, están presentes en las heces, los residuos sanitarios y en plantas de tratamiento de aguas residuales (González y Barceló, 2003). En los últimos años, se han desarrollado técnicas de oxidación químicas como procesos que complementan a los procesos biológicos. Por un lado, se encuentran los Procesos de Oxidación Avanzada (PPAO), que han logrado la degradación de contaminantes orgánicos solubles. Los procesos de oxidación se llevan a cabo por la generación de radicales libres, que son las especies responsables de la oxidación de los contaminantes hasta CO₂ y agua. A pesar de que los procesos de oxidación son efectivos, presentan la desventaja asociada a la alta cantidad de oxidante, alta demanda de electricidad y prolongados tiempos de tratamiento para alcanzar altos grados de mineralización. Por otro lado, se encuentra el proceso de degradación con ultrasonido (May-Lozano et al., 2017), el cual es un proceso avanzado de oxidación que continúa

perfeccionándose. En dicho proceso, el mecanismo responsable de degradar los contaminantes es la cavitación. La principal ventaja del método de ultrasonido es el empleo de presión y temperatura ambiente, sin adherir agentes oxidantes al medio (González et al., 2010). Es por ello, que en este trabajo se llevará a cabo la degradación del paracetamol mediante ultrasonido, el cual permitirá analizar el efecto de la variación de la frecuencia y la temperatura en la degradación del paracetamol. En este sentido, el proceso de degradación con ultrasonido ha llegado a ser un imperativo para degradar moléculas hasta su mínima expresión. Esta tecnología puede ser efectiva en el tratamiento de aguas residuales que contienen un amplio rango de concentraciones de compuestos orgánicos contaminantes. Dicho tratamiento se basa en la aplicación de campos de ultrasonido al efluente, con una frecuencia entre los 20 KHz y 2 MHz (Casamitjana, Caubet, & Dinarés, s.f.). En el seno del agua donde se propaga un campo de ultrasonido destaca la cavitación ultrasónica, es decir, la formación y crecimiento de burbujas en el seno del líquido. Una disolución acuosa en la que tiene lugar la cavitación puede asimilarse a un entorno repleto de micro reactores químicos (las burbujas cavitando) en donde tiene lugar, al menos, la sonólisis del agua, es decir, la ruptura homolítica de la molécula en radicales OH· y H·, altamente reactivos. La participación posterior de estos radicales, especialmente los radicales OH·, en la oxidación de moléculas tóxicas y peligrosas que se pudieran encontrar en disolución, permite augurar una eliminación de este tipo de contaminantes sin la necesidad de utilizar reactivos extra que pueden ser peligrosos, ni condiciones extremas de temperatura o presión (Dobrin et al., 2013). El paracetamol es uno de los fármacos con mayor consumo por la población a nivel mundial lo que ha generado una mayor demanda de producción, provocando que las industrias terminen vertiendo sus efluentes de aguas con trazas de estos compuestos emergentes en el agua, ocasionando su contaminación. Pero no solo las industrias contribuyen a la contaminación del agua, sino que otra vía en la que los fármacos llegan al medio acuático es mediante la orina y heces del ser humano, ya que debido a que el paracetamol es administrado vía oral, el cuerpo no lo absorbe por completo. Se cree que en los próximos años la contaminación derivada de los productos farmacéuticos aumente (Organización Panamericana de la Salud, 1997). Por ello resulta de interés y mucha importancia, desarrollar nuevas técnicas capaces de reducir o eliminar su impacto, como lo es el empleo del método de ultrasonido utilizada en este trabajo, el cual resulta rápido, efectivo, confiable y selectivo, pero sobre todo nos ayudan a la degradación y cuantificación de este fármaco. En este trabajo se realizaron estudios experimentales para degradar el CLT

mediante ultrasonido de alta frecuencia (500 kHz y 1000 kHz), a diferentes potencias. Debido a que durante la aplicación del ultrasonido se producen radicales •OH que pueden contribuir a la degradación del paracetamol, se realizaron estudios teóricos utilizando métodos de la química cuántica computacional, para explicar los posibles mecanismos de reacción en medio acuoso.

Metodología

Metodología experimental

Preparación y determinación de la concentración del paracetamol

A lo largo de la experimentación, se preparó la muestra de paracetamol a una concentración de 10 mg/L, empujando agua destilada como medio acuoso. Se realizó la curva de calibración de la solución madre de paracetamol. Se utilizó la técnica de cromatografía HPLC. Se utilizó una columna C18 y el equipo Thermo Spectra System, para medir la concentración del paracetamol en función del tiempo. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

Evaluación del efecto de la frecuencia.

Se realizaron las pruebas en dos sonoreactores de potencia nominal de 500 W. Las frecuencias utilizadas fueron de 500 y 1000 kHz. Las potencias aplicadas fueron de 80% (P_80%) y 60% (P_60%) de la potencia nominal. La muestra (paracetamol se colocó en medio acuoso) a pH=7.0 y a temperatura ambiente, en un vaso de precipitados de 250 ml directamente sobre el piezoeléctrico del ultrasonido y se tomaron las muestras cada 5 minutos durante 30 minutos, esto con la finalidad de determinar la concentración en función del tiempo de tratamiento. Todas las pruebas se realizaron por triplicado.

Metodología teórica

Estudios a nivel molecular del mecanismo de reacción

Los cálculos teóricos de estructura electrónica se llevarán a cabo en la supercomputadora Yoltla de la UAM-Iztapalapa, utilizando el paquete de programas Gaussian09 (2009). Se emplearán métodos químico-cuánticos basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT), utilizando la versión no restringida para radicales libres. En particular, se usará el funcional M06-2X, en combinación con varios conjuntos de funciones de bases. El funcional M06-2X ha sido calibrado con una base de datos que incluye barreras y energías de reacción y se ha demostrado que proporciona excelentes resultados para la cinética de reacciones, describe correctamente enlaces de hidrógeno e interacciones de Van der Waals, y, además, reproduce bien la geometría de los puntos estacionarios para una gran variedad de

sistemas químicos. Se considerarán todos los posibles mecanismos de reacción. Para cada trayectoria de reacción se determinarán las estructuras de equilibrio en la superficie de energía potencial. Se llevarán a cabo cálculos de análisis vibracional para la caracterización de las estructuras como mínimos locales, con todas las frecuencias vibracionales positivas, o como puntos de ensilladura, con una única frecuencia imaginaria. Se realizarán cálculos de coordenada de reacción intrínseca (IRC) en caso de considerarlo necesario. Los perfiles energéticos de reacción se construirán calculando las energías relativas de los puntos estacionarios a lo largo de la coordenada de reacción con respecto a los reactivos separados. El efecto del solvente se introducirá utilizando el método SMD (Solvation Model based on Density), tomando en cuenta la teoría de volumen libre. Las correcciones a la energía libre se calcularán de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\Delta G_{sol}^{FV} \cong \Delta G_{sol}^0 - RT \left\{ \ln \left[n 10^{(2n-2)} \right] - (n-1) \right\}$$

Donde n representa la molecularidad de la reacción. De acuerdo con la expresión anterior, el efecto "caja" disminuye el valor de ΔG por 2.54 kcal/mol para reacciones biomoleculares a 298.15 K. Así, el efecto de "empaquetamiento" del disolvente reduce la pérdida de entropía asociada a reacciones químicas con molecularidad igual o mayor que 2.

Resultados y discusión

Resultados Experimentales

Los resultados obtenidos de la variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo de tratamiento en el sonoreactor operado a 1000 kHz se muestran en la figura 2. Se observa que la velocidad de degradación depende de la potencia aplicada. A mayor potencia, se incrementa la velocidad de degradación, es decir, a una potencia aplicada el 80% (400 W) la degradación del paracetamol es más rápida.

Para el sonoreactor operado a 500 kHz, los resultados de la variación de la concentración del paracetamol en función se muestran en la figura 3. Se observa que también que, a esta frecuencia, la mayor velocidad de degradación se obtiene a 80% de potencia. Los resultados también muestran que en ambos casos se presenta una cinética degradación del paracetamol de 1ª orden (ecuación 1).

$$\frac{dC}{dt} = kC \quad (1)$$

Donde:

C=concentración de paracetamol (mg/L), t=tiempo (min) y k=constante cinética de primera orden (min⁻¹).

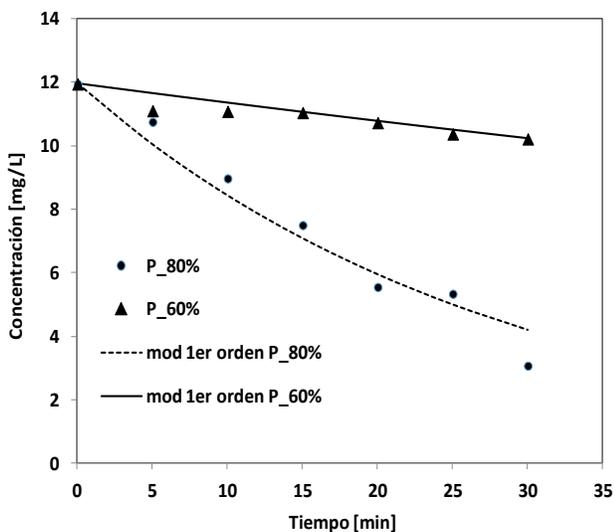


Figura 2. Variación de la concentración de paracetamol en función del tiempo en el sonoreactor de 1000 kHz a diferentes potencias

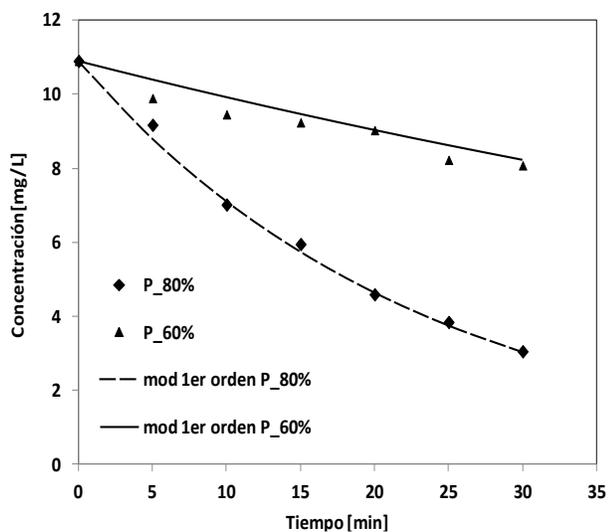


Figura 3. Variación de la concentración de paracetamol en función del tiempo en el sonoreactor de 500 kHz a diferentes potencias

En la Tabla 1, se muestran las constantes cinéticas que se obtuvieron para las diferentes pruebas realizadas.

Tabla 1. Constantes cinéticas para la remoción de paracetamol mediante tratamiento sonoquímico*.

Potencia %	k (min^{-1})	
	Frecuencia (kHz)	
	500	1000
60	0.0094	0.00052
80	0.0427	0.035

* $R^2=0.94 - 0.96$

Como se puede observar, la mayor constante cinética ($k=0.0427 \text{ min}^{-1}$) y por lo tanto la mayor velocidad de degradación se obtiene a 500 kHz y P_80%,

La velocidad de degradación a mayor potencia (P_80%) se puede explicar porque a mayores potencias acústicas que se forman más oxidantes ($\cdot\text{OH}$) (Francesca, et al., 2016). Adicionalmente, se observa que a 500 kHz la degradación es más rápida, para ambas potencias, que a 1000 kHz. Esto se puede explicar porque a 500 kHz se forman más oxidantes (Merouani y Hamdaoui, 2017). Con base en la cinética de degradación, en estas condiciones, se puede alcanzar un 90% de degradación del paracetamol en 55 minutos y una degradación mayor al 99% en 120 minutos.

Resultados Teóricos Análisis conformacional

La molécula de paracetamol presenta cuatro conformeros que difieren entre sí por la orientación del enlace peptídico y el grupo hidroxilo. Según la disposición geométrica en la que se encuentre el enlace peptídico en cada uno de los distintos conformeros, existen dos tipos de conformaciones: extendida (*trans*) y plegada (*gauche*). Se espera que las dos conformaciones más estables del paracetamol sean de tipo extendida, en las que no hay interacción intramolecular entre el metilo del enlace peptídico y un átomo de hidrógeno del anillo aromático. Todos los niveles de teoría empleados en este estudio coinciden en que los conformeros más estables son las *trans*, en acuerdo con las observaciones espectroscópicas. Por lo tanto, en este trabajo se utilizará solamente la conformación *trans* del paracetamol. En la Figura 4 se muestran las estructuras optimizadas de la molécula de paracetamol a diferente pH calculadas a nivel M062X/6-311++G(d,p).

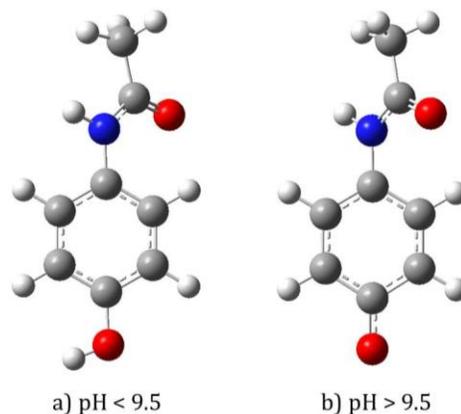
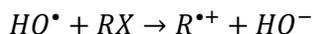
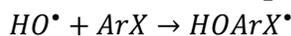
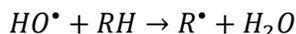


Figura 4. Estructuras optimizadas de la molécula de paracetamol a diferente pH calculadas a nivel M062X/6-311++G(d,p).

Mecanismos de reacción

Los radicales $\cdot\text{OH}$ formados en los procesos de oxidación avanzada reaccionan principalmente por abstracción de un átomo de hidrógeno, adición electrofílica sobre un enlace π o por reacciones de transferencia de electrones:



R representa una cadena alifática y Ar un grupo aromático. En el caso de los compuestos aromáticos, la hidroxilación del anillo puede ocurrir por la apertura del mismo tras varios ataques de radicales $\cdot\text{OH}$, dando lugar a estructuras conjugadas o ácidos orgánicos.

En este trabajo, se estudió la reacción de abstracción de un átomo de hidrógeno del grupo metilo y también se estudiaron las reacciones de adición del radical $\cdot\text{OH}$ al anillo aromático del paracetamol.

Las energías relativas de reacción calculadas con respecto a la suma de los reactivos separados a 0 K, se reportan en la Tabla 2 para todos los caminos de reacción, en fase gas y en solución (agua). ΔE , ΔH y ΔG son las energías de reacción en términos de las energías electrónicas, entalpías y energías libres de Gibbs.

Tabla 2. Energías relativas (en kcal/mol) en la reacción del paracetamol con el radical $\cdot\text{OH}$, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G** en solución acuosa.

Adición	ΔE	ΔH	ΔG
Adición <i>ipso</i>	-17.71	-18.84	-8.42
Adición <i>orto</i>	-19.24	-20.47	-9.88
Adición <i>Meta</i>	-17.15	-17.91	-9.42
Adición <i>para</i>	-20.98	-21.96	-12.41

Se observa que el aducto más estable es el aducto que se forma por la adición del radical $\cdot\text{OH}$ en la posición *para* con respecto al grupo aminofen. El siguiente aducto más estable es el *orto*. En la Figura 5 se muestra una comparación de las energías libres de Gibbs de los diferentes aductos radicales formados por la adición del radical $\cdot\text{OH}$ a la molécula de paracetamol con respecto al aducto más estable (*para*). Las energías relativas de activación calculadas con respecto a la suma de los reactivos separados a 0 K, se reportan en la Tabla 3 para todos los caminos de reacción, en fase gas y en solución (agua). ΔE^\ddagger , ΔH^\ddagger y ΔG^\ddagger son las barreras de activación en términos de las energías electrónicas, entalpías y energías libres de Gibbs, respectivamente.

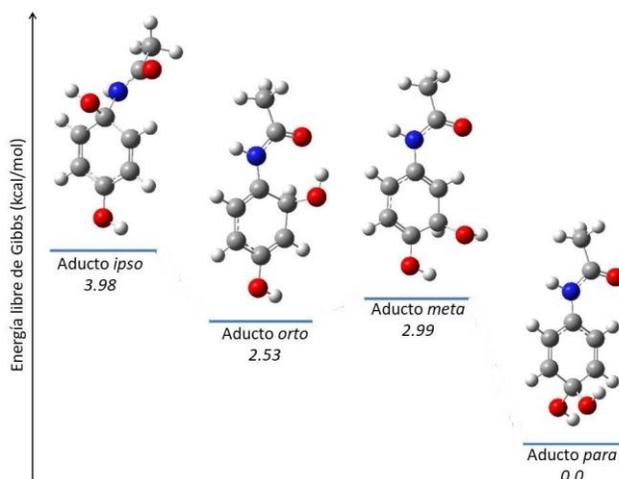


Figura 5. Comparación de la energía libres de Gibbs de los aductos radicales formados por la adición del radical $\cdot\text{OH}$ a la molécula de paracetamol con respecto al aducto más estable (*para*).

Tabla 3. Energías de activación (en kcal/mol) en la reacción del paracetamol con el radical $\cdot\text{OH}$, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G** en solución acuosa.

Adición	ΔE^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔG^\ddagger
Adición <i>ipso</i>	-1.40	-2.29	7.58
Adición <i>orto</i>	-1.01	-2.05	8.23
Adición <i>Meta</i>	-1.57	-2.36	6.97
Adición <i>para</i>	-1.45	-2.20	6.87
Abstracción de H	6.27	5.41	14.48

Se puede observar que la reacción con la barrera de activación menor, en términos de la energía libre de Gibbs, es la adición del radical $\cdot\text{OH}$ en la posición *para* del anillo aromático ($\Delta G^\ddagger = 6.87$ kcal/mol).

En la Figura 6 se muestra la geometría de transición en la reacción de abstracción de un átomo de hidrógeno del grupo metilo del paracetamol por el radical $\cdot\text{OH}$ en solución acuosa (M062X/6-311++G**).

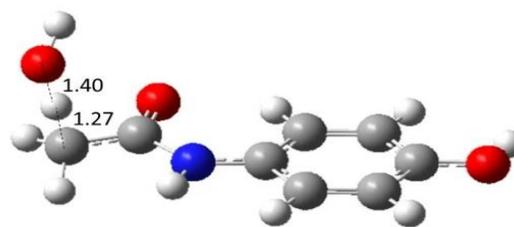


Figura 6. Geometría de la estructura de transición en la reacción de abstracción de hidrógeno en solución acuosa (M062X/6-311++G**).

En la Figura 7 se muestran las geometrías optimizadas de las estructuras de transición en la reacción de adición del radical $\cdot\text{OH}$ al anillo aromático del paracetamol en solución acuosa (M062X/6-311++G**).

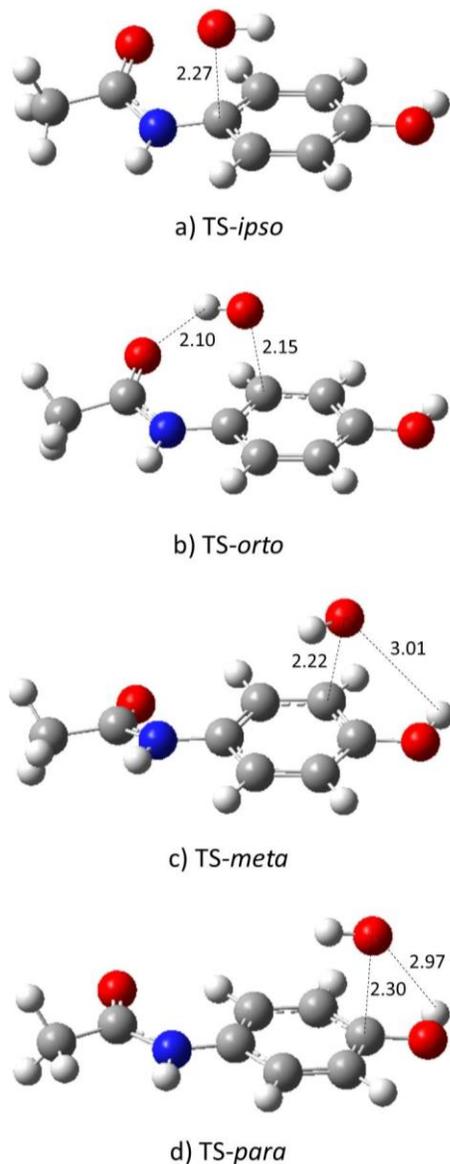


Figura 7. Geometría de las estructuras de transición en la reacción de adición del radical $\cdot\text{OH}$ al anillo aromático del paracetamol en solución acuosa (M062X/6-311++G**).

Conclusiones

Como se muestra en los resultados experimentales, la mayor velocidad de degradación se obtiene en el sonoreactor operado a 500 kHz ya una potencia de 80%(P_{80%}) de la potencia nominal. Esto se debe a la mayor producción de oxidantes ($\cdot\text{OH}$) en estas condiciones.

Con base en los resultados computacionales, se puede concluir que el mecanismo de reacción predominante en la degradación del paracetamol en agua por la acción de radicales $\cdot\text{OH}$ es la adición del radical al anillo aromático del paracetamol en la posición *para* con respecto al enlace peptídico, mientras que la abstracción de hidrógeno representa un mecanismo de menor importancia. Se espera que el siguiente paso en la degradación del paracetamol es la eliminación de una molécula de agua, con la formación de una quinona.

Referencias

- Casamitjana N., Caubet A., Dinarés, I. (s.f.). 3.6 Activación de reacciones químicas mediante ultrasonidos. Obtenido de Técnicas y Operaciones Avanzadas en el Laboratorio Químico: <http://www.ub.edu/talq/es/node/251>
- Dobrin D. (2013). Degradation of diclofenac in water using a pulsed corona discharge. *Chemical Engineering Journal*, 389-396.
- Francesca Cavalieri Farid Chemat, Kenji Okitsu Anandan Sambandam, Kyuichi Yasui Bogdan Zisu (2016). Handbook of Ultrasonics and Sonochemistry. Springer Science+Business Media Singapore, p. 190-195.
- Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., ... y Pople J. A. (2009) Gaussian 09, Revision D. 01
- Geissen V. (2015). Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *ScienceDirect*, 1-9.
- González K. (2010). El empleo del ultrasonido en el tratamiento de aguas residuales. *Revista CENIC*, 1-11.
- May-Lozano M. (2017). Sonophotocatalytic degradation of orange all dye using low cost photocatalyst. *Journal of Cleaner Production*, 1-9.
- Merouani S., Hamdaoui O (2017). Computational and experimental sonochemistry. *Process Engineering Journal* 1, 10-18.
- Organización Panamericana de la Salud. (1997). *La salud y el ambiente en el desarrollo sostenible*. Washington D.C.: En Organización Panamericana de la Salud.
- Petrovic, M., Gonzalez, S., Barcelo, D. (2003). Analysis and Removal of Emerging Contaminants in Wastewater and Drinking Water. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 685-696.
- Santaella H. (2006). Eficacia entre paracetamol e ibuprofeno en el manejo del dolor postoperatorio, en niños programados para cirugía abdominal del Dr. General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.