

Artículo original

# Estudio *in situ* por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier de la oxidación electroquímica del acetaminofén en medio acuoso.

*In situ* study by Fourier transformed infrared spectroscopy of the electrochemical oxidation of acetaminophen and aqueous medium.

Rivas Nieto Rebeca, Martínez Yris, Materán Jesús, Ortiz Reynaldo\*.

Laboratorio de Electroquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido septiembre 2014 - Aceptado mayo 2015

## RESUMEN

Se estudió la oxidación electroquímica del acetaminofén (N-acetil-p-aminofenol) en medio acuoso a distintos valores de pH, mediante la técnica de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) acoplada a un sistema electroquímico. Como electrodo de trabajo se empleó un disco de oro pulido a espejo. Se encontró una fuerte dependencia del mecanismo de oxidación con el pH del medio. Los resultados obtenidos refuerzan y confirman los reportes bibliográficos, que indican que a valores de pH inferiores a 2, el principal producto de la oxidación es la p-benzoquinona; para valores de pH entre 2 y 5, el producto principal de oxidación es la sal de N-acetil-p-benzoquinonaimina; a un pH neutro es N-acetil-p-benzoquinonaimina y finalmente que a pH alcalino, se forma 2-amido-5-hidroxi-p-benzoquinona.

## PALABRAS CLAVE

Acetaminofén, FTIR *in situ*, oxidación electroquímica, espectroelectroquímica.

## ABSTRACT

Electrochemical oxidation of acetaminophen in aqueous medium at various pH values was followed by Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FTIR) technique, coupled to a spectroelectrochemical cell, using a mirror-polished

gold disk as working electrode. A strong dependence of the oxidation mechanism upon the pH, was found using *in situ* spectroelectrochemical. The results reinforce and confirm bibliographic reports, which indicate that at pH values below 2, the main product of the oxidation detected is p benzoquinone; for pH values between 2 and 5, the main oxidation product is n-acetyl-p- benzoquinoneimine; while at neutral pH are n-acetyl-p-benzoquinoneimine and finally at alkaline pH, 2-acetamido-5-hydroxy-p-benzoquinone is formed.

## KEY WORDS

Acetaminophen, *in situ* FTIR, electrochemical oxidation, spectroelectrochemistry.

## INTRODUCCIÓN

El (N-acetil-p-aminofenol) también conocido como acetaminofén o paracetamol, es una amina aromática acetilada, derivada del p-aminofenol [1, 2]. Posee propiedades analgésicas y antipiréticas, siendo el componente activo más frecuente en productos contra el resfriado común y otras enfermedades acompañadas de malestar y fiebre. Es una de las drogas analgésicas de venta libre más usada a nivel mundial. Su uso es seguro en las dosis recomendadas (1.000 mg como dosis única y hasta 4000 mg por día para los adultos), sin embargo, es altamente tóxico. Cuando se emplea inadecuadamente, una sobredosis de paracetamol

\*Correspondencia al autor: reynaldo@ula.ve

puede causar insuficiencia hepática aguda, lo cual es potencialmente mortal y en determinadas personas, una dosis normal puede tener el mismo efecto, el riesgo es mayor por consumo de alcohol [3-7]. El acetaminofén ha sido objeto de numerosos estudios, que incluyen diversas técnicas tales como: electroquímica, cromatografía líquida, electroforesis capilar, biosensores amperométricos, colorimetría, espectrofotometría volumétrica, así como también algunos métodos electroquímicos y espectroelectroquímicos [8-15]. El acetaminofén, se oxida electroquímicamente para dar una especie reactiva conocida como N-acetil-p-benzoquinonaimina la cual depende del pH del medio [16, 17]. Van Benschoten J. y col. (1983) [16] estudiaron el efecto de las reacciones químicas acopladas a partir de la electrooxidación del acetaminofén a diferentes pH utilizando un electrodo de pasta de carbono como electrodo de trabajo. El mecanismo propuesto por estos autores para la oxidación del acetaminofén se muestra en el esquema de reacción (Fig. 1). De acuerdo a estos estudios el mecanismo de oxidación del acetaminofén es dependiente del pH del medio; a pH=6 el proceso es cuasi-reversible (especie I a II y especie II a I) al aumentar la acidez de medio el proceso va de la especie I a la especie V.

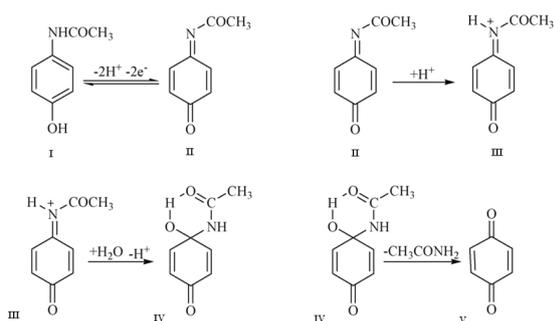


Fig. 1. Mecanismo de oxidación del acetaminofén en medio ácido.

Nematollahi; D. y col. (2009) [17], realizaron otro trabajo similar, los resultados indican que el N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) que se genera durante la reacción, depende del pH de la solución, ya que el mismo es hidrolizado en medio fuertemente ácido, hidroxilado en medio alcalino y dimerizado a valores intermedios de pH.

Fang y col. (1997) [11] estudiaron el proceso de oxidación del acetaminofén por voltametría cíclica y con espectroelectroquímica UV-Vis.

Ellos reportan que el proceso es cuasi reversible y está controlado por difusión; este resultado es corroborado por un trabajo realizado por Ghoreishi y col. (2011) [12].

Debido a la indudable importancia de la molécula de acetaminofén, ya que es uno de los fármacos con mayor consumo a nivel mundial, y las posibles consecuencias de su abuso, se hace imprescindible un conocimiento exacto de su mecanismo de oxidación electroquímica, ya que este provee información de los posibles compuestos que se forman durante su metabolización en el organismo. En este trabajo se hace uso de la voltametría cíclica acoplada con espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) *in situ*, para estudiar el comportamiento electroquímico del acetaminofén en medio acuoso a diferentes valores de pH, con lo cual se pretende confirmar los estudios previamente reportados, en los cuales se han descrito los posibles productos de la electrooxidación del acetaminofén a diferentes valores de pH.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Reactivos y soluciones.** Se utilizaron reactivos de alta pureza y grado analítico. Las soluciones fueron preparadas con agua ultrapura (18 MΩ). Se estudiaron diferentes medios electrolíticos (soluciones de ácido perclórico 0,1 M (pH=1), buffer de fosfato a pH 2; 5 y 7), buffer de amonio a pH 9 e hidróxido de sodio 0,1 M (pH = 13). La concentración de las soluciones de acetaminofén para los estudios voltamétricos fue de 3 mM. Para los estudios espectroelectroquímicos fue necesario incrementar la concentración de la solución de acetaminofén (0,1 M).

**Equipos.** Los estudios electroquímicos de voltametría cíclica se realizaron utilizando un potenciostato/galvanostato Voltalab PSTO50. Los estudios espectroelectroquímicos fueron realizados en un espectrómetro de infrarrojo Perkin Elmer modelo System 2000 FT-IR, dotado con un detector de MCT (mercurio-cadmio-teluro) enfriado con nitrógeno líquido, acoplado a un potenciostato/galvanostato EG&G Princeton Applied Research modelo 263. Los estudios voltamétricos y espectroelectroquímicos, se llevaron a cabo en celdas de un compartimiento, empleando un disco de Au (1 cm<sup>2</sup> de área geométrica) como electrodo de trabajo, alambre

de Pt como electrodo secundario y un electrodo de Ag/AgCl (KCl sat) como referencia. El electrodo de trabajo fue pulido a espejo con grados sucesivos de alúmina entre 1 y 0,5 micrometros. La celda espectroelectroquímica estaba dotada de una ventana de CaF<sub>2</sub> en una configuración que permitía formar una capa delgada de electrolito entre la ventana y la superficie del electrodo de trabajo, esta configuración ha sido reportada en detalle previamente por Ortiz y col. [18].

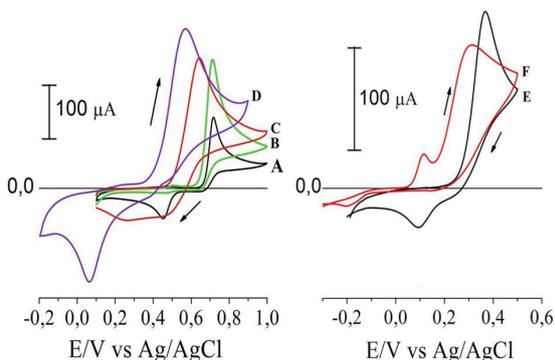
Los experimentos de espectroelectroquímica se realizaron aplicando al electrodo de trabajo un programa de potencial en forma de escalón, en intervalos de 100 mV durante 30 s, tiempo suficiente para coleccionar 200 interferogramas a cada potencial con una resolución de 8 cm<sup>-1</sup>. Los espectros obtenidos se procesaron como una diferencia normalizada de reflectancia ( $\Delta R/R$ ); el método utilizado es el de normalización de referencia estática (NRE) la cual consiste en comparar espectros sucesivos con una referencia estática, que usualmente es el espectro tomado al primer potencial, en este caso 0,1 V. Los espectros se construyen graficando  $\Delta R/R_1$  en función del número de onda; donde  $R_1$  es la intensidad de la radiación reflejada al potencial de referencia y  $\Delta R$  es la diferencia de intensidades reflejadas entre los distintos potenciales y la de referencia.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Estudio voltamétrico de la oxidación electroquímica del acetaminofén a diferentes valores de pH.** La respuesta electroquímica para los sistemas bajo estudio en este trabajo, utilizando carbón vítreo como electrodo de trabajo ha sido reportada previamente por otros investigadores [12], sin embargo, el carbón vítreo es un material de baja reflectividad, por lo tanto realizar estudios espectroelectroquímicos sobre este material resulta complicado en la práctica y los resultados que pueden obtenerse generalmente tienen baja relación señal/ruido, por lo cual se utilizó un electrodo de oro pulido a espejo, con el cual la relación señal/ruido mejora notablemente para los estudios espectroelectroquímicos. Sin embargo, no se encontraron reportes de estudios voltamétricos sobre electrodos de oro, por lo cual se realizó un estudio previo por voltametría cíclica, para determinar si el comportamiento redox del acetaminofén sobre oro difería

notablemente al comportamiento sobre carbón vítreo. Cabe destacar que todos los estudios voltamétricos se realizaron a una velocidad de barrido de 5 mV.s<sup>-1</sup>, ya que solo los resultados electroquímicos a bajas velocidades de barrido, son comparables con el proceso electroquímico que ocurre en la celda espectroelectroquímica, el cual se lleva a cabo mediante un tren de pulsos [18].

La figura 2A, muestra la respuesta voltamétrica de un electrodo de oro sumergido en una solución de acetaminofén 3 mM en ácido perclórico 0,1M en ella se observa un pico de corriente anódico entre 0,7 y 1,0 V el cual puede ser atribuido a la oxidación del acetaminofén para dar N-acetil-*p*-benzoquinonaimina y el pico de corriente catódico entre 0,4 y 0,1 V se le atribuye a la reducción de *p*-benzoquinona el cual es un producto final de la oxidación del acetaminofén (Fig. 1). En el estudio del buffer fosfato a pH=2 cuando se trabaja a bajas velocidades de barrido, la oxidación del acetaminofén sigue un proceso irreversible (Fig. 3B), con un pico de corriente anódico entre 0,7 y 1,0 V, de acuerdo a la literatura [20] este comportamiento se atribuye a que el N-acetil-*p*-benzoquinonaimina se transforma en especies que no sufren procesos de transferencia electrónica, las cuales no han sido caracterizadas aun. En el estudio a pH 5 y 7 (Fig. 2B y 2C) se observa que los incrementos en el pH, hacen que el sistema se comporte de forma más irreversible. La respuesta del electrodo de oro en la solución de acetaminofén en buffer de fosfato (pH 7) (Fig. 2 D) muestra un comportamiento cuasi-reversible, con una respuesta de corriente anódica entre 0,4 y 1,0 V y una catódica entre 0,2 y -0,1 V. Esta respuesta es atribuida a la oxidación del acetaminofén a N-acetil-*p*-benzoquinonaimina el cual posteriormente sufre una reducción para generar nuevamente acetaminofén. La respuesta voltamétrica del electrodo de oro a pH alcalino muestra un comportamiento cuasi-reversible. El pico de corriente anódico para el estudio a pH 9 (Fig. 2E) se observa entre 0,2 y 0,5 V y el pico de corriente catódico entre 0,2 y 0,0 V, al cambiar el medio electrolítico a hidróxido de sodio (Fig. 2F) se observa un leve desplazamiento del pico catódico, el cual aparece entre -0,2 y -0,1 V, además de ello se observa un pico adicional entre 0,1 y 0,2 V atribuido a la adsorción de la especie electroactiva sobre la superficie del electrodo.



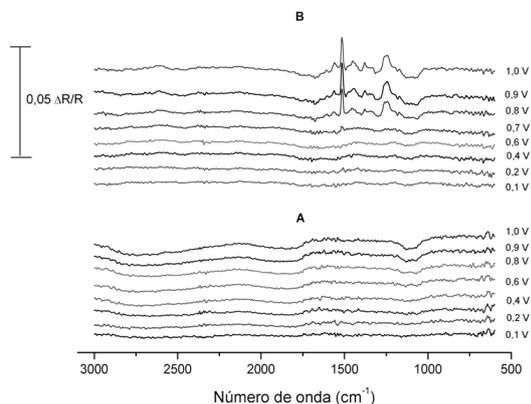
**Fig. 2.** Respuesta voltamétrica de un electrodo de oro en una solución de acetaminofén 3 mM en: (A) ácido perclórico pH=1; (B) buffer de fosfato pH=2; (C) buffer de fosfato pH=5; (D) buffer de fosfato pH=7; (E) buffer de amonio pH=9 y (F) hidróxido de sodio 0,1 M pH=13.

En general en este estudio se observa que a medida que se incrementa el valor de pH, el potencial se desplaza hacia valores más negativos, esto se debe a que el proceso de oxidación del acetaminofén involucra intercambio protónico, lo cual explica la fuerte dependencia de la reacción de oxidación electroquímica con el pH de medio; estos resultados concuerdan con los reportados cuando se trabaja utilizando carbón vítreo como electrodo de trabajo [17]. Por otro lado se observa un aumento considerable de las corrientes de pico a medida que se incrementa el pH (contrariamente a lo reportado sobre carbón vítreo) lo cual probablemente esté relacionado con la formación de óxidos sobre la superficie del electrodo de oro, cuya formación está más favorecida a pH altos [18] y estos óxidos podrían estar catalizando la oxidación del acetaminofén, sin embargo esta observación debe ser corroborada con estudios posteriores, los cuales están fuera del objetivo de este trabajo.

**Estudios espectroelectroquímicos de la oxidación electroquímica del acetaminofén a diferentes valores de pH.** Para poder realizar los estudios espectroelectroquímicos, fue necesario incrementar la concentración de acetaminofén hasta 0,1 M, debido a que el paso óptico que se logra en la celda espectroelectroquímica es solo de algunos micrómetros, por lo cual los espectros FTIR de soluciones diluidas presentan mucho ruido y son imposibles de interpretar; sin embargo este incremento de concentración no

afectó la forma global de los voltagramas y los potenciales de oxidación a los distintos valores de pH.

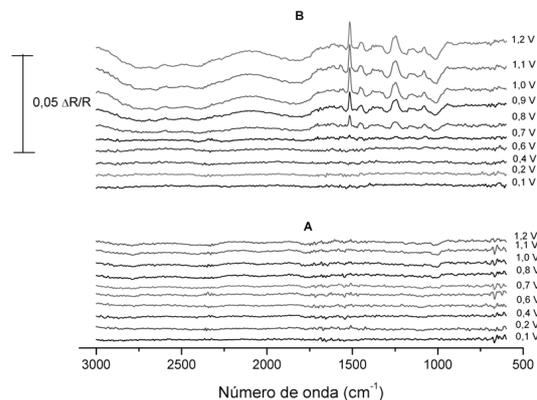
**Estudio a pH ácido.** La figura 3A muestra la serie espectros FTIR *in situ* tomados al medio electrolítico (ácido perclórico 1 M) y usando el espectro adquirido a 0,1 V como referencia, en la figura se observa la aparición de un grupo de bandas en la zona entre 1200 y 1000  $\text{cm}^{-1}$  a partir de la aplicación de un potencial de 0,6 V, estas bandas son atribuibles a la absorción de radiación infrarroja del enlace Cl-O característica del ion  $\text{ClO}_4^-$  [19]. Esta banda se debe a la migración de los iones  $\text{ClO}_4^-$  hacia la capa delgada de electrolito, inducida por el aumento de la carga positiva en la superficie del electrodo durante la aplicación escalón de potencial. En la figura 3B se observan los espectros FTIR *in situ* obtenidos para la oxidación de la solución de acetaminofén 0,1 M en ácido perclórico 1 M. A partir de 0,7 V se observan claramente dos bandas positivas de gran intensidad centradas en 1516 y 1247  $\text{cm}^{-1}$ . La formación de estas bandas coincide con el inicio del proceso de oxidación del acetaminofén como se observa en la respuesta voltamétrica (Fig. 2A). La banda a 1516  $\text{cm}^{-1}$  es asignada a la vibración de tensión de los enlaces C=C y a la vibración de flexión del enlace N-H ya que ambas se encuentran en la misma región y están solapadas. La banda a 1247  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a la vibración de tensión del enlace C-O. También se observan unas bandas positivas de menor intensidad en 1561; 1450 y 1379  $\text{cm}^{-1}$ ; la banda a 1561  $\text{cm}^{-1}$  se puede asignar a la flexión en el plano del enlace N-H, la banda a 1450  $\text{cm}^{-1}$  a vibraciones de tensión de los enlaces C=C y la banda a 1379  $\text{cm}^{-1}$  a la flexión de los enlaces O-H [19, 20]. El carácter positivo de estas bandas indica que estos enlaces van desapareciendo. En 1678  $\text{cm}^{-1}$  se observa una banda negativa la cual puede ser asignada a la vibración de tensión del enlace C=O de quinonas [21, 22] y otras a 1415 y 1293  $\text{cm}^{-1}$  las cuales han sido asignadas a vibraciones de tensión características de enlaces C-N. El carácter negativo de estas bandas indica que estos enlaces se van formando. El otro grupo de bandas que se observan entre 1100 y 1000  $\text{cm}^{-1}$  son características del medio electrolítico, como se explicó anteriormente.



**Fig. 3.** A. Espectro FTIR *in situ* de una solución de ácido perclórico 1 M. B. Espectro FTIR *in situ* de la oxidación de una solución de acetaminofén 0,1 M en ácido perclórico 1 M.

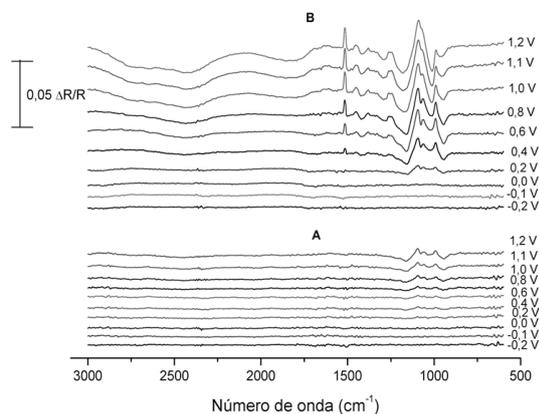
Por otra parte, en la figura 4A se muestran los espectros de FTIR *in situ* obtenidos para el medio electrolítico buffer de fosfato a pH=2, en ellos se observa a partir de 0,8 V un grupo de bandas entre 1100 y 1000  $\text{cm}^{-1}$  las cuales están asignadas al electrolito soporte [20]. En la figura 4B se observan los espectros FTIR *in situ* obtenidos para la oxidación de la solución de acetaminofén 0,1 M en buffer de fosfato pH=2. A partir de la aplicación de 0,7 V se observa la clara formación de dos bandas positivas de gran intensidad en 1516 y 1247  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiendo así con el proceso de oxidación del acetaminofén según se observa en la respuesta voltamétrica. La banda a 1516  $\text{cm}^{-1}$ , como se explicó para el caso anterior, corresponde a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C que se encuentran solapados con las vibraciones de flexión del enlace N-H. La banda a 1247  $\text{cm}^{-1}$  puede ser asignada a la vibración de tensión del enlace C-O. Se observan igualmente otras bandas positivas de menor intensidad en 1450 y 1379  $\text{cm}^{-1}$  las cuales pueden asignarse a las vibraciones de tensión del enlace C=C y flexión del enlace O-H, respectivamente. Se observan dos bandas negativas muy anchas entre 2800 y 2400  $\text{cm}^{-1}$  y 2000 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  que son características a las sales de iminas asignadas a la vibración N-H [19]. También se observan otras dos bandas en 1414 y 1298  $\text{cm}^{-1}$ ; las cuales corresponden a vibraciones de tensión C-N. El resto de las bandas corresponden al medio electrolítico.

El estudio a pH= 5 muestra un comportamiento similar al obtenido para estudio a pH=2; en ambos casos no se estudió el barrido inverso ya que las respuesta voltamétrica muestra que el sistema se comporta de forma irreversible, por lo que no se esperan cambios significativos en los espectros.

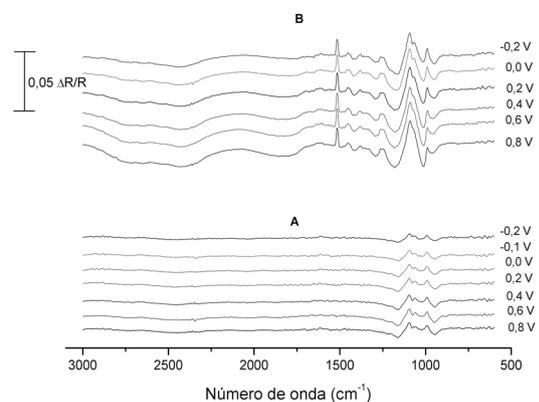


**Fig. 4.** A. Espectro FTIR *in situ* de una solución buffer de fosfato pH=2. B. Espectro FTIR *in situ* de la oxidación de una solución de acetaminofén 0,1 M en buffer de fosfato pH=2.

**Estudio a pH neutro.** En la figura 5A se observan los espectros de FTIR *in situ* obtenidos para el medio electrolítico buffer de fosfato pH=7. A partir de 0,4 V se forman de un grupo de bandas entre 1200 y 900  $\text{cm}^{-1}$  las cuales pueden asignarse a la formación de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  a partir del  $\text{HPO}_4^{2-}$  [19]. Los espectros obtenidos en el barrido inverso muestran las mismas bandas, pero disminuyen su intensidad (Fig. 6A). La figura 5B muestra los espectros FTIR *in situ* obtenidos para la oxidación de la solución de acetaminofén 0,1 M en buffer de fosfato pH= 7, se observan un grupo de bandas positivas en 1516; 1455; 1379 y 1252  $\text{cm}^{-1}$  a partir de 0,4 V coincidiendo con la respuesta voltamétrica. Al igual que para los casos anteriores la banda a 1516  $\text{cm}^{-1}$  puede ser asignada a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C que se encuentran solapadas con las vibraciones de flexión del enlace N-H. La banda a 1455  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a vibraciones de tensión del enlace C=C y la banda a 1379 a la flexión del enlace O-H. Mientras que la banda a 1247  $\text{cm}^{-1}$  puede asignarse a la vibración de tensión del enlace C-O. Se observan dos bandas negativas entre 2800 y 2400  $\text{cm}^{-1}$  y 2000 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  las cuales son características de las vibraciones de N-H de las iminas [19]. Otras bandas aparecen en 1420 y 1293  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente a vibraciones de tensión de C-N. El resto de las bandas corresponden al medio electrolítico las cuales ya fueron explicadas. La figura 6B muestra los espectros obtenidos durante el barrido inverso, se observa la disminución de la intensidad de las bandas coincidiendo con el proceso cuasi-reversible del sistema.

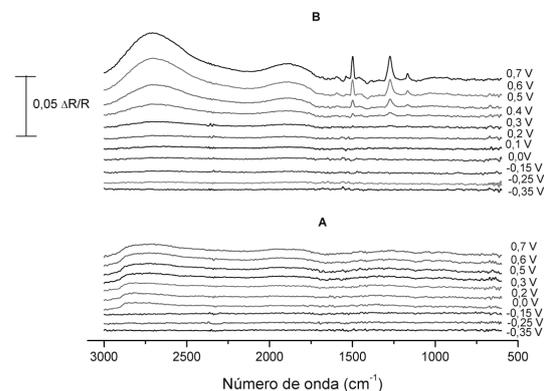


**Fig. 5.** A. Espectro FTIR *in situ* de una solución buffer de fosfato pH=7. B. Espectro FTIR *in situ* de la oxidación de una solución de acetaminofén 0,1 M en buffer de fosfato pH=7. Barrido directo.



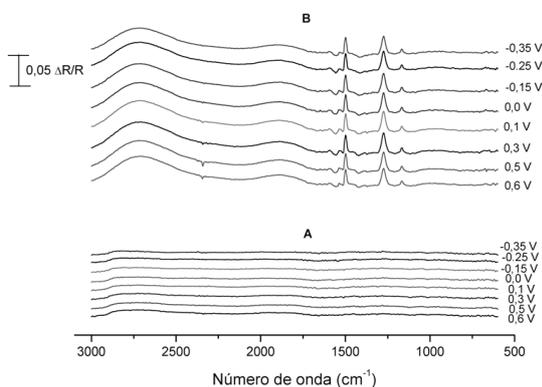
**Fig. 6.** A. Espectro FTIR *in situ* de una solución buffer de fosfato pH=7. B. Espectro FTIR *in situ* de la oxidación de una solución de acetaminofén 0,1 M en buffer de fosfato pH=7.

**Estudio a pH básico.** La figura 7A muestra los espectros de FTIR *in situ* obtenidos para el medio electrolítico, solución de hidróxido de sodio 0,1 M, para el barrido directo; a partir de 0,0 V se observa la formación de una banda positiva entre 3000 y 1800 cm<sup>-1</sup> la cual puede atribuírsele a la migración de iones OH<sup>-</sup> presentes en el medio para compensar los iones positivos que se forman a partir de la aplicación del potencial.



**Fig. 7.** A. Espectro FTIR *in situ* de una solución de hidróxido de sodio 0,1 M. B. Espectro FTIR *in situ* de la oxidación de una solución de acetaminofén 0,1 M en hidróxido de sodio 0,1 M.

En los espectros FTIR *in situ* de la solución de hidróxido de sodio 0,1 M correspondientes al barrido inverso no se observa ningún cambio con respecto a los espectros obtenidos en el barrido directo (Fig. 8A). La figura 7B muestra los espectros FTIR *in situ* obtenidos para la oxidación de la solución de acetaminofén 0,1 M en hidróxido de sodio 0,1 M. A partir de 0,3 V, coincidiendo con el proceso electroquímico, se observa la formación de unas bandas positivas bien definidas a 1500, 1272 y 1166 cm<sup>-1</sup> las cuales son atribuidas a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C que se encuentran solapados con las vibraciones de flexión del enlace N-H y a la vibración de tensión del enlace C-O del grupo fenol y a la flexión de enlace O-H del hidróxido [19], respectivamente; el desplazamiento de estas bandas se debe a la polaridad del medio. Las otras bandas corresponden al medio electrolítico, como se explicó anteriormente. También se observa una banda negativa a 1556 cm<sup>-1</sup> que corresponde a las vibración de tensión del enlace C=O de las quinonas, la cual se encuentra desplazada por la naturaleza del medio, y otra a 1414 cm<sup>-1</sup> presumible a vibración de tensión del enlace C-N. Los espectros obtenidos durante el barrido inverso muestran características similares con una ligera disminución en la intensidad de las bandas (Fig. 8 B).



**Fig. 8.** A. Espectro FTIR *in situ* de una solución de hidróxido de sodio 0,1 M. B. Espectro FTIR *in situ* de la oxidación de una solución de acetaminofén 0,1 M en hidróxido de sodio 0,1 M.

El estudio a pH=9 muestra un comportamiento similar al mostrado anteriormente.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir que el mecanismo de oxidación del acetaminofén en las condiciones y escala de tiempo estudiadas en esta investigación, es similar al reportado por la bibliografía sobre carbón vítreo.

El pH del medio electrolítico afecta el mecanismo de oxidación del acetaminofén, a medida que el pH aumenta, el potencial de oxidación se desplaza a valores más negativos ya que el mecanismo involucra intercambio protónico.

La excelente propiedad de reflexión que presenta el electrodo de oro permitió llevar a cabo con éxito los estudios espectroelectroquímicos.

La técnica espectroelectroquímica FTIR *in situ*, permitió confirmar y ratificar las siguientes inferencias utilizando otras técnicas reportadas, respecto al mecanismo de oxidación del acetaminofén a diferentes valores de pH:

- A pH < 1 la oxidación del fármaco conduce a la formación de *p*-benzoquinona.
- A pH entre 2 y 6 se obtiene la sal del N-acetil-*p*-benzoquinonaimina.
- La oxidación a pH neutro produce N-acetil-*p*-benzoquinonaimina.
- A pH alcalino (8-12) se obtiene el 2-amido-5-hidroxi-*p*-benzoquinona.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Consejo de

Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes – CDCHTA, de la ilustre Universidad de Los Andes, por el financiamiento de este trabajo mediante el proyecto C-1811-12-08-B.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mendoza N. Farmacología Médica. México: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 293.
- [2] Voet J, Voet D. Bioquímica. 3ra Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1988. p. 264-267.
- [3] Gennaro A, Remington Farmacia. 20 Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p.1730.
- [4] Deland J A. Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 4ta Ed. New York: Academic Press; 2003. P.134.
- [5] Smith J M, Robert WO, Hall S M, White T A, Gibertson A A. Late treatment of paracetamol poisoning with mercaptamine. Br Med J. 1978; 1(6109): 331-333
- [6] Voet D, Voet j, Pratt C. Fundamentos de Bioquímica. 2da Ed. (Madrid): Editorial Médica Panamericana: 2009 p. 391.
- [7] James L, Mayeux P, Hinson J. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. Drug Metabo Dispos. 2003; 31 (1): 1499-1506.
- [8] Carvalho R, Freire R, Rath S, Kubota L. Effects of EDTA on signal stability during electrochemical detection of acetaminophen. J Pharm Biomed Anal. 2004; 34 (1): 871-878.
- [9] Jeanmaire D, Van Diune R. Surface raman spectroelectrochemistry. J Electroanal Chem. 1977; 84 (1): 1-20.
- [10] Roth j, Lewis G, Safford L, Jiang, X.; Dahl, L.; Weaver, M.; Exploration of the Ionizable Metal Cluster-Electrode Surface Analogy: Infrared Spectroelectrochemistry of [Pt<sub>24</sub>(CO)<sub>30</sub>]<sub>n</sub>, [Pt<sub>26</sub>(CO)<sub>32</sub>]<sub>n</sub>, and [Pt<sub>32</sub>(CO)<sub>44</sub>]<sub>(n-0 to -10)</sub>, and Comparisons with Potential-Dependent Spectra of CO Adlayers on Platinum Surfaces. J American Chem Soc. 1992; 123 (1): 1-33.
- [11] Fang Y, Long D, Ye J. Study of acetaminophen by parallel incident Spectroelectrochemistry. Anal Chim Acta. 1997; 342 (1): 13-21.
- [12] Ghoreishi S, Behpour M, Sadeghzadeh S. Golestaneh, M; Electrochemical determination of acetaminophen in different pharmaceutical forms with gold nanoparticles carbon paste electrode. Acta Chim Slov. 2011; 58 (1): 69-74.

[13] Ramos M, Tyson J, Curran D. Determination of acetaminophen by flow injection with on-line chemical derivatization: Investigations using visible and FTIR spectrophotometry. *Analytica Chimica Acta*. 1998; 364 (1): 107-116.

[14] Raju C, Daleep V., Keshav D S, Sujeet K, Naushad A, Sanjay S. Comparative quantitative determination of paracetamol by RP-HPLC and UV-Spectrophotometry from its formulated tablets. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013; 5(3): 863-865.

[15] Khair M, E.A. Al-Shwaiyat E A. Spectrophotometric determination of paracetamol by reduction of 18-Molybdo-2-Phosphate heteropolyanion. *JJC*. 2013; 8(2): 79-89

[16] Van Benschoten J, Lewis J, Heineman W, Roston D, Kissinger P. Cyclic voltammetry experiment. *J Chem Educ*. 1983; 60(9): 772-776.

[17] Nematollahi D, Shayani-Jam H, Alimoradi M, Niroomand S. Electrochemical oxidation of acetaminophen in aqueous solution: kinetic evaluation of hydrolysis, hydroxylation and dimerization processes. *Electrochim Acta*. 2009; 54(1): 7407-7415.

[18] Pasta M, La Mantiab F, Cui Y. Mechanism

of glucose electrochemical oxidation on gold surface. *Electrochim Acta*. 2010, 55: 5561–5568

[19] Ortíz R, Márquez O, Márquez J, Gutiérrez C. Necessity of oxygenated surface species for the electrooxidation of methanol on iridium. *J Phys Chem*. 1996; 100 (1): 8389-8396.

[20] Conley, R.; *Espectroscopia infrarroja*. Madrid: Editorial Alhambra 1979. p.171-194

[21] Wang S, Lin S, Wei Y. Transformation of metastable forms of acetaminophen studied by thermal Fourier Transform Infrared (FT-IR) microspectroscopy. *Chem Pharm Bull*. 2002; 50 (1): 153-156.

[22] Pardilla J. Oxidación electroquímica de los isómeros del aminofenol en medio ácido. Caracterización de los polímeros formados. [Tesis Doctoral] Facultad de Ciencias, Departamento de Química Física Alicante, España: Universidad de Alicante; 2004.

[23] Becker E, Ziffer H, Charney E. Molecular vibrations of quinines-I. Fermi resonance involving the carbonyl stretch in p-benzoquinone and its isotopic derivatives. *Spectrochim Acta*. 1963; 19(1): 1871-1876.