



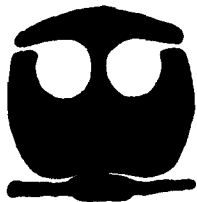
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

153
2e J

FACULTAD DE QUIMICA

RUTAS QUIMICAS, PROCESOS DE OBTENCION
Y EFECTOS TOXICOS DEL p-AMINOFENOL.

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO
PRESENTA:
FABIAN RAUL VILLAVICENCIO ROJAS



MEXICO, D. F. CIUDAD UNIVERSITARIA

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

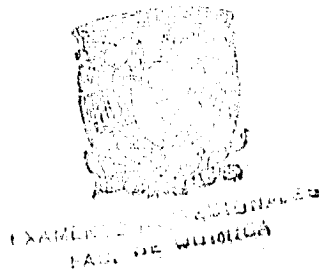


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.



JURADO ASIGNADO :

- Presidente Prof: JOSE MARIA GARCIA SAIZ
Vocal Prof: MANUEL JIMENEZ ESTRADA
Secretario Prof: JAIME MEDINA OROPEZA
1er. Suplente Prof: JOSE SERAFIN CALDERON PARDO
2do. Suplente Prof: EDUARDO MARAMBIO DENNETT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

BIBLIOTECAS Y HEMEROTECAS DE LA F. Q. , CENTRAL, INSTITUTO DE
QUIMICA, I. P. N., CANACINTRA, I. M. I. Q. .

Asesor del tema:

M en C. Jaime Medina Oropeza.

Sustentante.

Fabian Raul Villavicencio Rojas.

Esta tesis esta dedicada a:

A mi madre, ROSA ROJAS SANCHEZ, por su superación que nos indica el camino a seguir y el aliento racional, que resulta insustituible en esta vida.

A mi padre, RAFAEL VILLAVICENCIO RAMIREZ, por su disciplina en su trabajo diario y apoyo en la formación de su familia.

A mi hermano LUIS E. VILLAVICENCIO ROJAS, por su ayuda en esta tesis y comprensión en la vida.

A mis tíos y primos, CECILIO, AGUSTINA, MARGARITA, MARGA, PACHITA, VERONICA, ROCIO, SUSANA, LETICIA, FLOR, OSCAR, ALBERTO, ENRIQUE, MARCO, JOSE LUIS Y CARLITOS, por sus enseñanzas.

Si yo hablara todas las lenguas de los hombres y de los ángeles, y me faltara el amor, no sería más que bronce que resuena y campana que toca. Si yo tuviera el don de profecía, conociendo las cosas secretas con toda clase de conocimientos, y tuviera tanta fe como para trasladar los montes, pero me faltara el amor, nada soy. Si reparto todo lo que poseo a los pobres y si entrego hasta mi propio cuerpo, pero no por amor, sino para recibir alabanzas, de nada me sirve. (1-Corintios 12:1-3)

Un reconocimiento al maestro, JAIME MEDINA OROPEZA, por su tiempo y ayuda en el desarrollo de este tema.

A mis amigos : Jesús, Miguel, Hector, Gilberto, Raúl, Fabián, Martha, Laura, Patricia, Manuel, Ricardo, Antonio, Guillermo y Virgilio.

GRACIAS: A Dios y a todas las personas que me ayudaron de una forma u otra, a sobreponerme en el pasado mes de octubre de 1994. En especial a mi Madre, Luis, Blanca, Raúl y Sr Emilio por el tiempo dedicado, así como las palabras necesarias en el momento exacto, por que fueron luces de Dios que me guiaron a salir de un mar de oscuridad, para dirigir mi camino a un puerto tranquilo y seguro, por que despues de todo vivir ya es una victoria.

El señor es mi pastor: nada me falta; en verde pastos el me hace reposar y a donde brota agua fresca me conduce, fortalece mi alma; me guía por el recto sendero por amor a su Nombre.

Aunque pase por quebradas oscuras, no temo ningún mal, por que tú estas conmigo: tu bastón y tu vara me confortan.

Tú preparas ante mi una mesa frente a mis adversarios; con aceite perfumas mi cabeza y mi copa rebosa.

Me acompañaran tu bondad y tu favor durante toda mi vida; mi mansion sera la casa del Señor por largo, largo tiempo. (Salmo 22)

INDICE.

	pag.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
1 GENERALIDADES	
1.1 Bosquejo histórico.	4
1.2 Descripción.	5
1.3 Propiedades físicas.	6
1.4 Propiedades químicas.	8
1.5 Usos.	18
2 EFECTOS TOXICOS.	
2.1 Resumen.	19
2.2 Toxicología.	20
2.3 Estudios con animales.	21
2.4 Toxicidad en humanos.	30
2.5 Derivados del p-aminofenol.	31
3 PROCESOS DE OBTENCION.	
3.1 Reducción con metales.	36
3.2 Reduccion catalitica.	40
3.3 Reducción electrolitica.	51
3.4 Purificación.	58
3.5 Control y Almacenamiento.	60
3.6 Aspectos económicos.	63

4 DISCUSIÓN. 71

5 CONCLUSIONES. 77

BIBLIOGRAFIA 79

RESUMEN.

En este trabajo monográfico se resume un bosquejo histórico del p-aminofenol desde su síntesis y aplicación iniciales, hasta su importancia y desarrollo a la fecha.

Se presentan sus propiedades físicas y químicas (Cap.1), mismas de las que deriva su uso y son utilizadas en su proceso de obtención.

Se hace resaltar su mediana toxicidad que aumenta notablemente en exposiciones prolongadas y su potencialidad mortal al humano en sobredosis de este compuesto y sus derivados,(Cap.2).

El perfil bibliográfico de la obtención de este compuesto (Cap.3) señala tres rutas químicas para su obtención: Reducción con metales, hidrogenación catalítica y reducción electroquímica, estas rutas se informan con variantes de enfoque económico, información estadística para este compuesto, parámetros distintivos y almacenamiento en la industria.

Se incluye una discusión de los datos más relevantes del contexto presentado, las conclusiones obtenidas en la consecución del mismo y la bibliografía consultada.

INTRODUCCION .

Actualmente la industria de transformación se ha visto en la necesidad de sustituir, cada vez en mayor proporción, los recursos naturales por productos sintéticos para cubrir las demandas en los sectores secundario y terciario de nuestro aparato productivo. De acuerdo con esto, la rama industrial ha dedicado enormes recursos económicos y humanos para el descubrimiento y desarrollo de nuevas técnicas en la elaboración de productos sintéticos que satisfagan su creciente demanda.

Lo anterior ha contribuido en la magnificación del campo productivo, descubriéndose nuevos métodos, procesos y sistemas que aplicados conjuntamente han enriquecido la tecnología industrial.

Especial atención han recibido los productos intermediarios señalados como elementos clave dentro de las escalas de manufactura comercial. Un caso importante y representativo de este tipo de productos es el p-aminofenol.

El p-aminofenol fué preparado por primera vez en el último tercio del siglo pasado, por reducción de p-nitrosfenol con estaño y ácido clorhídrico. Desde entonces se ha preparado de diversas maneras, pues este compuesto ha adquirido auge en los últimos años, debido a que posee dos grupos funcionales, el OH y el NH₂, que le confieren propiedades de sustancia anfótera,

predominando la básica ligeramente y que en conjunto son aprovechadas en numerosos derivados.

El p-aminofenol es una materia prima importante en síntesis, como intermediario en la preparación de colorantes y fármacos. También se usa para teñir pieles, cabello y plumas.

Por esto resulta de gran interés conocer las rutas de obtención del p-aminofenol a escala industrial y de laboratorio, así como tener en cuenta los efectos tóxicos desatados por este intermediario. Con la idea de que en un futuro no muy lejano nuestro país logre una producción autosuficiente del mismo y sus derivados, de preferencia con una tecnología de nombre y capital mexicano, aspectos que se fijaron como objetivos para el desarrollo de este trabajo.

CAPITULO 1

GENERALIDADES.

1.1 Bosquejo histórico.

Baeyer y Caro prepararon por primera vez el p-aminofenol en 1874 por reducción de p-nitrosfenol con estaño y ácido clorhídrico. Desde entonces se le ha preparado de diversas maneras (1).

El p-aminofenol en sus inicios estuvo ligado íntimamente a la industria de los colorantes sulfurados ya que éstos estaban saliendo del empirismo a fines del siglo XIX, observándose dos periodos en el desarrollo de los colorantes de azufre.

El primer periodo (1873-1893) comenzó con el descubrimiento de un colorante pardo por Croissant y Bretonniere y terminó con el descubrimiento de un colorante negro por Vidal.

Croissant empleaba aserrín, celulosa y pieles de animales como materiales de partida; Vidal empleó el p-aminofenol. Los colorantes hechos en aquel periodo no eran verdaderos colorantes de azufre. La mayor parte derivaban de compuestos alifáticos y se consideraban como colorantes inferiores.

El segundo periodo (1893-1994) fue iniciado por los descubrimientos de Vidal, cuyos trabajos llevaron a la comprensión de que los colorantes de azufre eran colorantes definidos que podían hacerse con intermediarios específicos. La mayor parte del

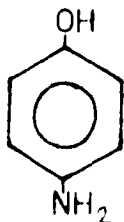
conocimiento básico actual de los colorantes sulfurados data de los primeros diez años, poco más o menos, de este período, durante el cual Vidal designó nuevas materias primas e intentó explicar la estructura química de los colorantes de azufre. Todo posible intermediario fue ensayado y usado en la primera parte de este segundo período y muchos de ellos son hoy importantes económicamente, como en nuestro caso el p-aminofenol.

La lista de los compuestos aceptables actualmente, es una selección hecha entre varios centenares de compuestos aromáticos que contienen, por lo menos, un hidroxilo y un grupo amino (o su equivalente) y en menor extensión, aromáticos que contienen dos o más grupos amino sin grupo hidroxilo alguno. Esta lista comprende todos los indofenoles, aminofenoles, azinas, hidroxidifenilaminas, arilenodiaminas, naftilaminas y sus ácidos sulfónicos.

1.2 Descripción (1,2,3,4).

Nombres comunes: p-aminofenol; 4-aminofenol; 4-hidroxianilina, 4-amino-1-hidroxibenzeno; Activol; Azol; Certinal; Citol; Paranol; Rodinal; Unal; Ursol P.

Formulas desarrollada y condensada:



Peso Molecular: 109.12

Análisis elemental: C 66.04 % , H 6.46 % , O 14.66 % , N 12.84 % .

1.3 Propiedades físicas.

El p-aminofenol al igual que todos los aminofenoles, es una sustancia anfótera y puede comportarse como ácido o base débil, pero usualmente predomina su carácter básico. El 4-aminofenol se oxida fácilmente por lo cual ésta es la base para sus principales aplicaciones, por ejemplo, como revelador fotográfico.

El grado comercial del compuesto es usualmente impuro por la contaminación con el producto de la oxidación y generalmente toma un color rosa. Si se le deja mucho tiempo en el aire se vuelve violáceo.

El p-aminofenol forma placas cristalinas blancas que funden (189-190°C) con descomposición. Existen dos formas cristalinas. La forma α (de alcohol, agua o acetato de etilo) es la más estable y tiene una estructura ortorrómbica piramidal conteniendo cuatro moléculas por unidad. Tiene una densidad de 1.290 g/cm³. La forma β es menos estable (de acetona) y existe como cristales aciculares. Regresando a la forma α ; sus cristales son ortorrómbicos bipiramidales o piramidales y tienen una unidad hexamolecular (3). A presión reducida (40 Pa) el 4-aminofenol se sublima a 110°C con una leve descomposición. Su punto de ebullición fue medido a las siguientes presiones: 284°C(101.3 KPa), 174°C(1.47 KPa), 167°C (1.07 KPa), 150°C (0.4 KPa), 130.2°C (0.04 KPa) ocurriendo usualmente con descomposición.

La solubilidad de este compuesto en disolventes comunes se da en la tabla 1.1.

Tabla 1.1 Solubilidad del p-aminofenol en disolventes comunes.

Disolvente	Sol. del p-aminofenol.
Acetona	2
Acetonitrilo	2
Benzeno	0
Cloroformo	0
Éter dietílico	1
sulfóxido de dimetilo	3
Etanol	1
Acetato de etilo	2
Tolueno	1
Agua	
fría	1
caliente	2

* 0,insoluble; 1,ligeramente soluble; 2,soluble; 3,muy soluble.

Las constantes de disociación ácido-base son: pK_1 5.50 (en agua a 21 °C), 4.86 (agua a 30 °C), 5.48 (en solución EtOH/H₂O al 1% v/v a 25 °C); pK_2 10.30 (en agua a 22 °C), 10.60 (agua a 30 °C).

Espectroscopia ultravioleta e infrarroja.(5,6)

La determinación del espectro en el infrarrojo del p-aminofenol ha sido registrada en nujol (7) y se presenta en la fig. 1.2. En donde se aprecia la banda característica del "OH" en la región de los 3000 nm, así como también el doble pico de la amina primaria se distingue en la zona del nitrógeno que es de 3300. La zona del anillo aromático se presenta en la zona de los 1700 nm. En el rango de 1900-2000 se encuentra la banda característica de la posición "para" del anillo bencénico.

Los espectros en el ultravioleta con diferentes disolventes se indican en las figuras 1.3. en donde a los \pm 230 nm aparece la curva de absorción del anillo bencénico. En la tabla 1.2 se da un resumen de las características espectrales de IR, UV y RMN de otros autores.

Resonancia magnética nuclear (RMN).

La compañía Fluka registró el espectro de RMN del p-aminofenol en ácido trifluoroacético en una conc. de 80mg/0.5ml. En donde, en la zona de 6.12-6.45 ppm se encuentran los hidrogenos no substituidos del anillo bencénico, desplazandose los hidrogenos vecinales de la amina hacia campo alto. Los hidrogenos de la amina y el fenol se encuentran en la zona de 6.70 ppm junto con el anillo bencénico. Este espectro se muestra en la Fig. 1.4 ,(8,9).

1.4 Propiedades químicas.

La acidez de los fenoles en general es disminuida por la presencia de un grupo amino en el anillo benzenico. Este fenómeno es mas pronunciado con el p-aminofenol y se comprueba con los valores del pKa del fenol y el del p-aminofenol que son 9.98 y

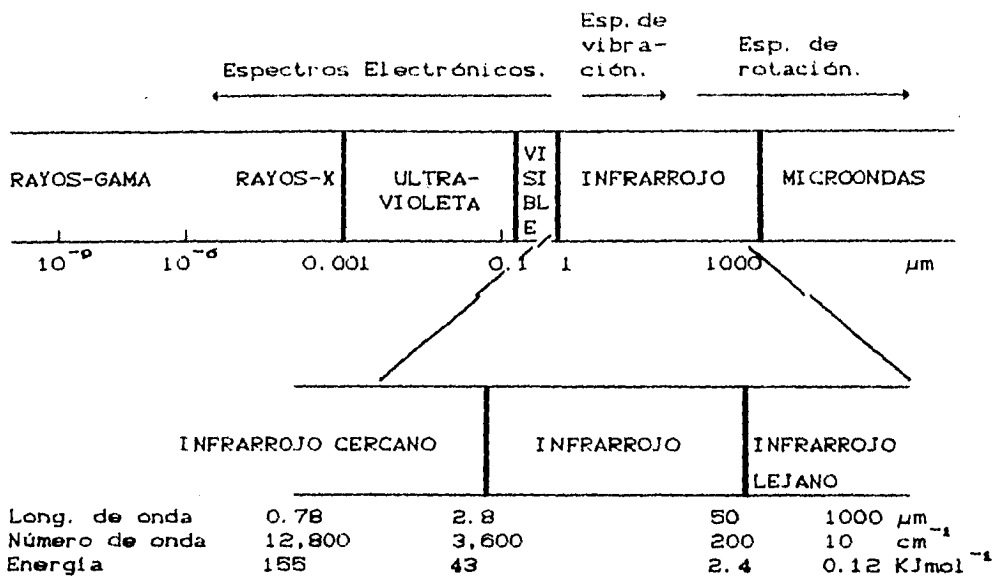


Figura 1.1 Espectro electromagnético.

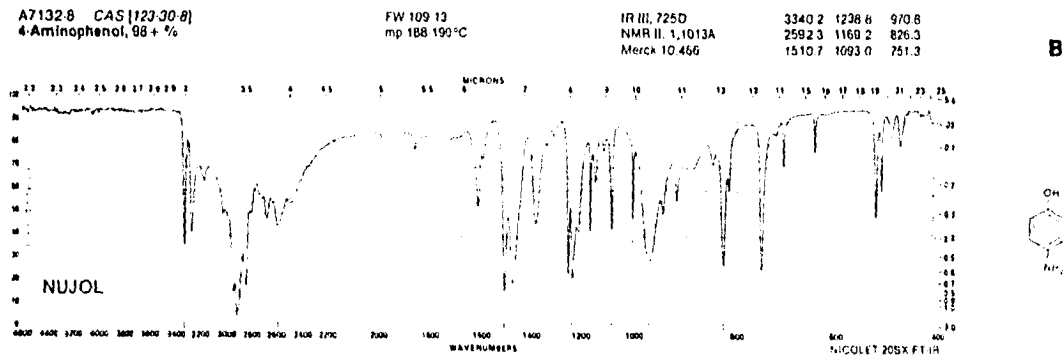
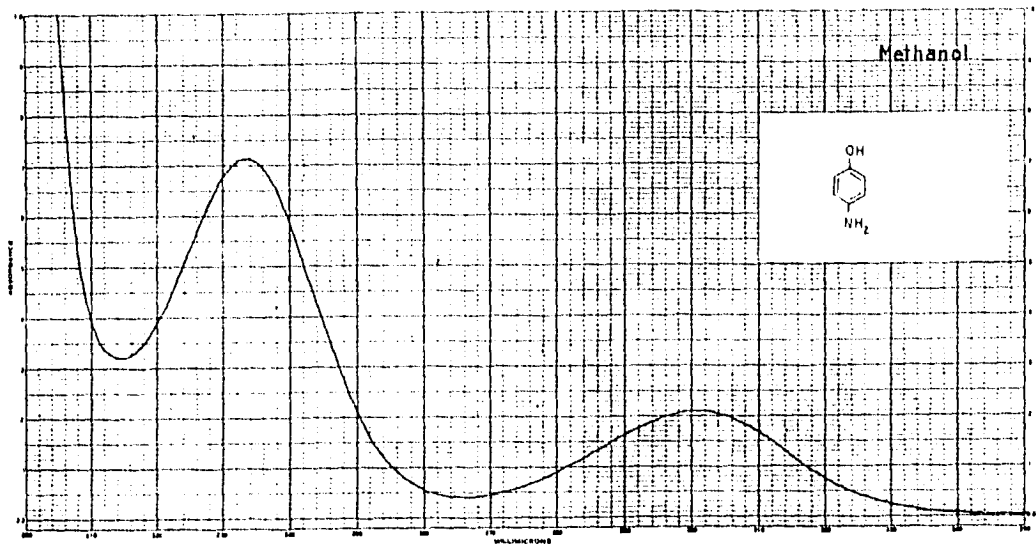
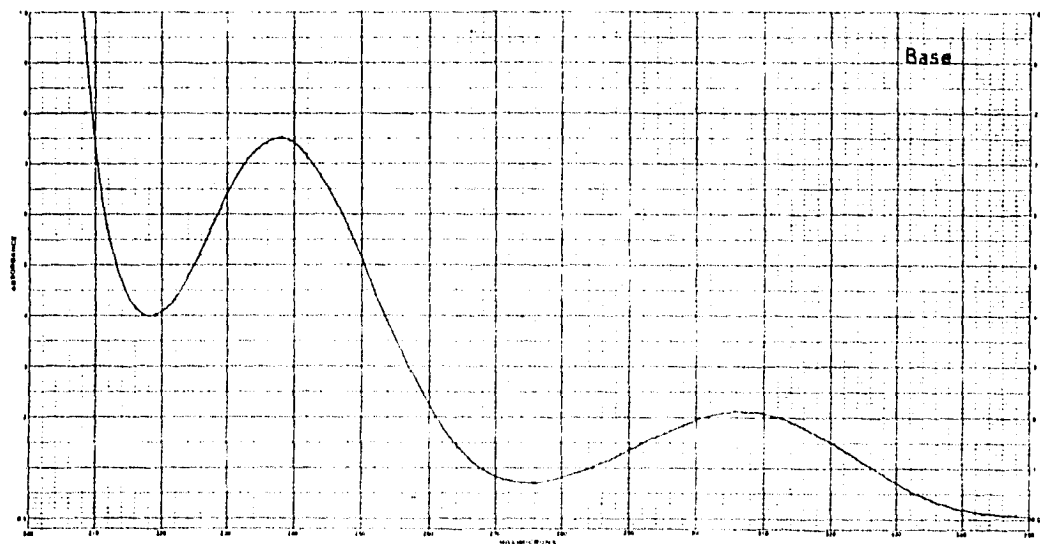


Fig. 1.2 Espectro infrarrojo del p-aminofenol (Cruzol).

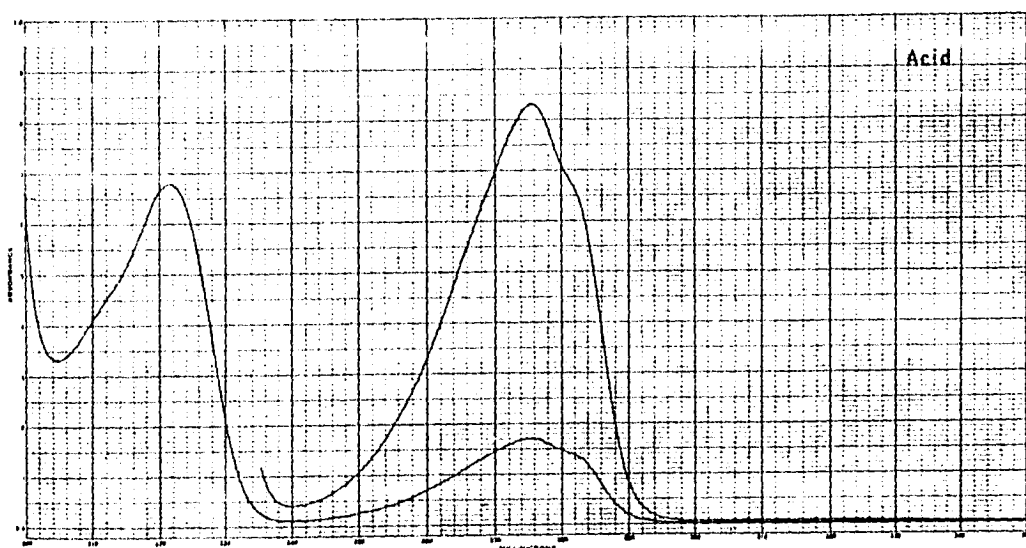


Disolvente: Metanol



Disolvente: Metanol / K-OH

Conc : 0.100g/0.100g/L



Disolvente: Metanol / HCl

Conc.: 0.500g/(0.100g/l.)

Fig. 1.3. Espectros en el ultravioleta del p-aminofenol

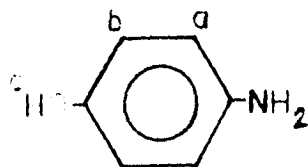
Tabla 1.2 Características espectrales del 4-aminofenol (10).

	IR ^a cm ⁻¹	UV ^b nm	RMN ^c ppm
4-Aminofenol	3050-2880, 1500, 1470, 1240, 970, 830, 750	234, 301 (metanol) 229, 294 (agua) 235, 304 (ciclohex.)	7.1, 7.4 y 8.7 (TFA)

^a Solo las bandas de absorción más fuertes son incluidas en el informe. Precisión: $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$, (4,6).

^b Espectro de UV: ciclohexano = ciclohexano conteniendo 2% en vol. de éter dietílico (4,11).

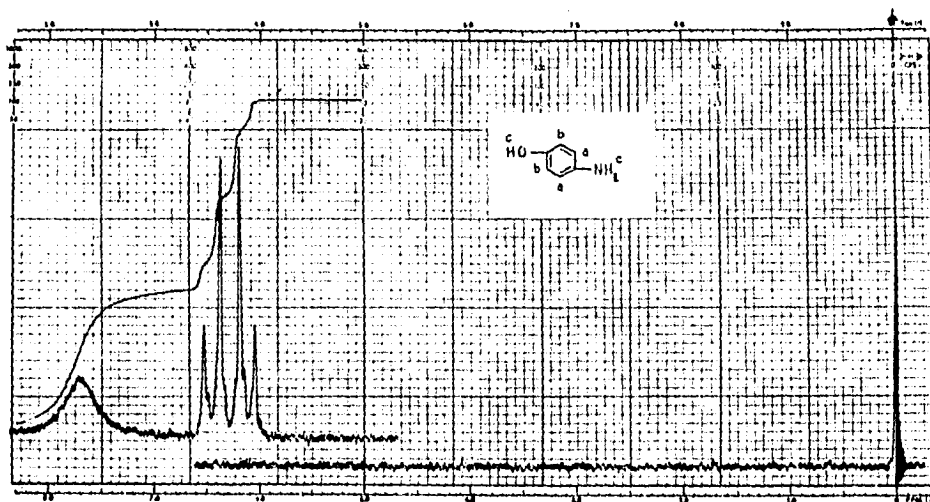
^c Los valores del desplazamiento químico del protón caen en el intervalo de 0-15 ppm ($\pm 0.1 \text{ ppm}$); TFA= ácido trifluoroacético (9,11).



a = 6.12

b = 6.45

c = 7.70



717 M

p-AMINOPHENOL

IR 712

C₆H₇NO Mol. Wt. 109.13 M. P. 188-190°C
Source: Fluka AG, Buchs, Switzerland

Filter Bandwidth: 2 cps
Sweep time: 250 sec
Sweep width: 500 cps
Sweep offset: -700 cps
Spectrum amp: 32
Integral amp: 80 (spec. amp. 5.3)
Concn. 80mg/0.5ml Trifluoroacetic acid

ASSIGNMENTS

a	7.12	e	_____
b	7.45	f	_____
c	8.70	g	_____
d	_____	h	_____
e	_____	i	_____
		j	_____

Fig. 1.4 Espectro PMR de p-aminofenol.

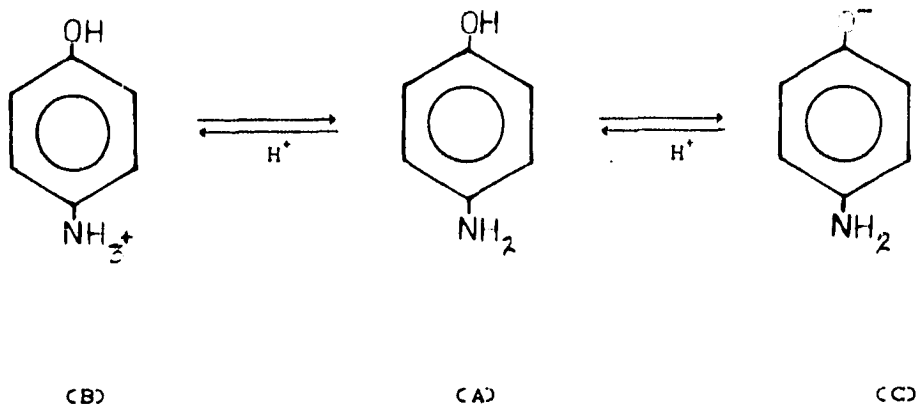
10.3 respectivamente. Todos los aminofenoles se comportan como bases débiles, (p-aminofenol $pK_b = 5.5$), dando sales con los ácidos orgánicos y minerales, (12).

Formación de sales: Con ácido clorhídrico, el p-aminofenol forma un clorhidrato que funde a 306°C con descomposición y es soluble en 14 partes de agua o 10 de alcohol etílico absoluto a 0°C . Con ácido oxálico forma un oxalato que funde a 183°C . Tratándolo con oxidantes, como el ácido crómico o peróxido de plomo y ácido sulfónico, forma quinona. Con solución de cloruro férrico el p-aminofenol da un color violáceo que desaparece por adición de ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de sodio. El p-aminofenol también forma un acetato con punto de fusión $=183^\circ\text{C}$.

Una de las pruebas características para identificar el p-aminofenol es el color violeta que forma cuando su solución en ácido clorhídrico diluido se agrega a una solución acuosa de hipoclorito de sodio. Al agitar la mezcla, el color se vuelve verde (1,2,4).

El p-aminofenol es un verdadero anfótero; por lo tanto puede existir como molécula neutra (A) o como un catión de amonio (B), así como también, un anión fenolato (C) dependiendo del pH de la solución.

Las desviaciones de las curvas teóricas observadas durante las determinaciones ácido-base, han demostrado la postulación de



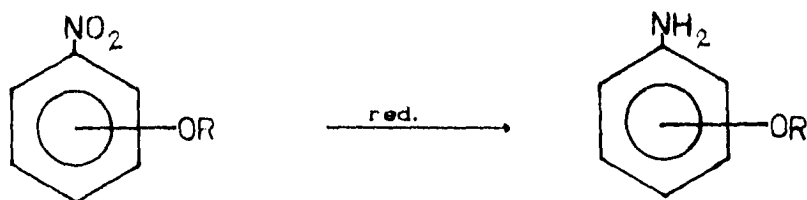
la existencia de una sal compleja cuyo catión B_2^+ , es formado por la asociación de un catión amonio B^+ , con una molécula neutra, B. Este fenómeno de asociación es más notorio en el 4-aminofenol, pero también se visualiza en los demás isómeros.

El p-aminofenol es químicamente reactivo y muestra reacciones con los grupos amino e hidroxilo, así como también, algunas sustituciones en el anillo (13).

Alquilación. Todos los posibles aminofenoles mono, di y tri-metilados son conocidos. La N-Monoalquilación ocurre cuando el 4-aminofenol es calentado con el respectivo haluro alquílico o con alcohol y nickel Raney; iguales o mejores resultados pueden obtenerse usando aldehídos o cetonas en lugar del alcohol.

La alquilación específica del grupo hidroxilo para formar

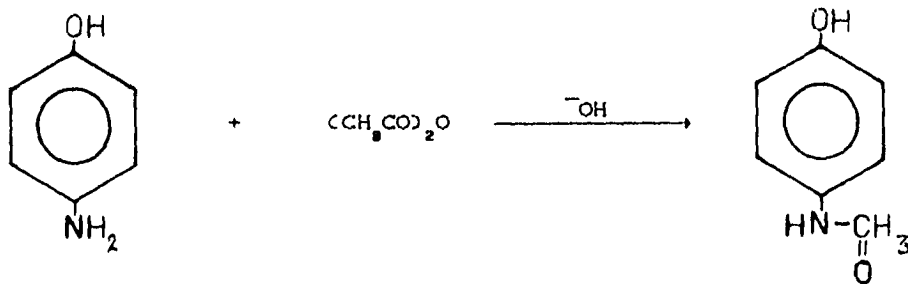
metoxianilinas (anisidinas) o etoxianilinas (fenotidinas), es difícil por la reactividad del grupo amino; ya que el producto alquilado usualmente se obtiene como una mezcla. Generalmente las las metoxianilinas y etoxianilinas se preparan indirectamente por reducción del compuesto análogo nitrado (4,12).



Donde R es alquil

Acilación.

La acilación del p-aminofenol (usando anhídrido acético en solución alcalina o piridina; cloruro de acetilo y piridina, o tolueno, o cetona en etanol) usualmente dirige a productos N-acetilados, así por ejemplo, la cetona produce el correspondiente producto N-acetilado, el cual regularmente se obscurece almacenado. la p-hidroxiacetanilida, puede prepararse con altos rendimientos y grado de pureza, por acetilación reductiva del p-nitrofenol usando paladio como catalizador. Los ésteres p-aminofenilicos se preparan normalmente por reducción de los correspondientes ésteres p-nitrofenilicos (4,5,12).

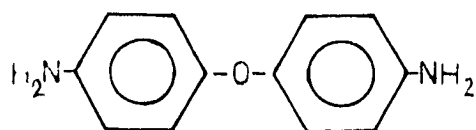
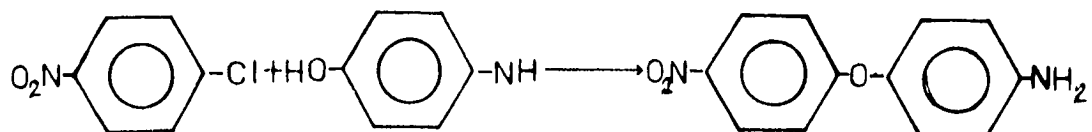
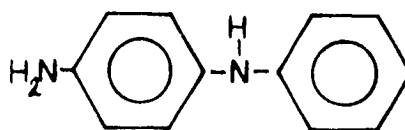
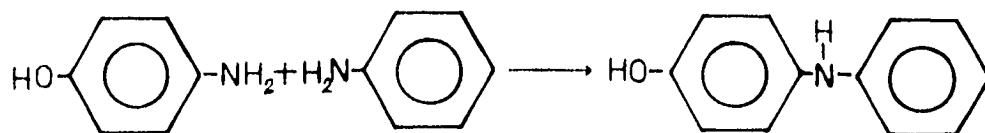


Formación de sales de diazonio.

El grupo amino del p-aminofenol puede convertirse a una sal de diazonio usando nitrito de sodio en un ácido mineral acuoso, aún cuando pueden encontrarse dificultades por la fácil oxidación del p-aminofenol o su baja solubilidad. Para lograr cristalizar sus sales de diazonio, éstas deben ser aisladas con ácido clorhídrico o sulfato del mismo p-aminofenol en condiciones anhidras. Los derivados de los compuestos diazo son de gran utilidad en la industria de los colorantes.(4,5,12).

Reacciones de condensación.

Las difenilaminas o difeniléteres se obtienen, del p-aminofenol y los reactivos apropiados con eliminación de amoniaco o ácido clorhídrico.(4,12).



Reacciones del anillo benzénico.

Los grupos hidroxilo y amino son donadores de electrones y son conocidos bastantes derivados substituidos. La interacción controlada de p-aminofenol con cloro y bromo en ácido acético glacial puede dar una variedad de productos mono, di, tri o tetra halogenados. El uso de ácido sulfúrico concentrado u oleum, con calor dan como resultado ácidos sulfónicos aromáticos. El grupo sulfónico se inserta en la posición orto con respecto al grupo OH. Un tratamiento más abundante con oleum dirige a la formación de compuestos disulfonados.

1.5 Usos.

El p-aminofenol es útil como intermediario en la preparación de varios colorantes, particularmente azóicos y sulfurados; entre otros: Pardo intenso de cromo 3R (C.I.95), Amarillo de supranol RA (C.I.642), Azul directo de pirógeno RLCF (C.I.956), Azul hidrón BG (C.I.969), Verde Immedial (C.I.1006) y Rojo pardo Katigen 6RN (C.I.1012). Se usa con el nombre de Ursol P (C.I.875) para teñir pieles, el cabello y plumas por oxidación subsecuente; se usa como revelador fotográfico, generalmente en forma de clorhidrato o estabilizado con sulfito de sodio, con los nombres de Rodinal, Unal, Kodolón, Paranol, Perinal y Azol. Sirve también de intermediario en la preparación de varios reveladores fotográficos, los mas importantes de los cuales son la "glicina" y el Metol.

Se ha observado que la anilina es convertida dentro del cuerpo en p-aminofenol, por lo que se le ha dado gran importancia en investigaciones médicas (1.4).

CAPITULO 2

EFFECTOS TOXICOS.

2.1 Resumen.

El p-aminofenol y sus derivados estan en un constante incremento comercial, por lo tanto se requiere de un estudio en cuanto a su manejo y por consecuencia los efectos dafinos a los seres vivos.

La toxicidad global del p-aminofenol es mayor que la de sus otros dos isómeros, orto y meta aminofenoles, causando múltiples molestias y en exposiciones largas, consecuencias drásticas.

Las primeras intoxicaciones se presentaron en la rama farmacológica, ya que en 1866 la acetanilida fue incorporada a la medicina con el nombre de antifebrina por Cann y Hepp, quienes descubrieron accidentalmente sus efectos antipiréticos. Los primeros informes de envenenamiento con esta sustancia, surgieron de la búsqueda de compuestos menos tóxicos. El p-aminofenol se ensayó por considerarlo un producto de oxidación de la acetanilida en el organismo, pero al no disminuir la toxicidad observada se investigaron otros compuestos químicos en los cuales se encontraban diversas combinatorias de los grupos funcionales ya probados y otros con funcionalidades similares o relacionadas. Llegando al paracetamol que en nuestros días es el analgésico de uso mas común,(14).

2.2 Toxicología.

En general los aminofenoles son irritantes y en particular el 4-aminofenol es el isómero más tóxico, ya que Lengua (15) lo menciona como daffino por ingestión, inhalación o absorción por la piel. Además causa irritación en ojos y piel.

El compuesto es irritante para las membranas mucosas y más irritante para el sistema respiratorio.

Sus peligros tóxicos confirman que es entre ligero y moderado, pero una repetida contaminación puede causar generalmente comezón, sensibilización en la piel, dermatitis y reacciones alérgicas. Se ha visto, que se producen espontáneamente conjugados inmunogénicos en presencia del p-aminofenol. La formación de metahemoglobina con subsecuente cianosis es otra posible complicación. La inhalación del 4-aminofenol puede precipitar o causar también asma bronquial.

Los derivados sulfonados son menos irritantes que los compuestos que no contienen azufre en su estructura.

El 4-aminofenol es nefrotóxico e inhibe fuertemente funciones de los tubulos glandulares del riñón.

Primeros Auxilios. Debe tenerse cuidado en el manejo de este compuesto, en caso de contacto lávese inmediatamente la parte afectada con abundante agua durante 15 minutos, mientras se quitan las ropas o calzado contaminado. Si se inhala, trasladarse a un lugar donde halla aire fresco. Si la recuperación es difícil, dar oxígeno y llamar al médico. Hay que lavar la ropa contaminada antes de volver a usarla.(1,16).

2.3 Estudios con animales.

Los estudios toxicológicos en animales son extensos y numerosos, se informan experimentos desde microorganismos hasta peces, así como aves y mamíferos.

Así por ejemplo, Yoshida y su equipo del Dpto. Público de Sanidad de la Universidad Moriguchi de Japón, (17) estudiaron la nefrotóxicidad de algunos compuestos nitro-amino aromáticos, que fueron evaluados por la actividad de algunas enzimas urinarias y cambios renales en ratas machos, las cuales fueron inyectadas con 1 mmol/Kg de: anilina, p-aminofenol, acetil-p-aminofenol, p-cloroanilina, p-cloronitrobenzeno, y p-anisidina. Las ratas inyectadas con p-aminofenol resultaron con necrosis de células renales del tubo epitelial y elevación notoria en la actividad de las enzimas urinarias, tales como: N-acetil- β -glucosamina (NAG) y γ -glutamiltanspeptidasa (γ -GTP), (18,19,20).

Estos resultados y varios experimentos más, sirven para confirmar que el p-aminofenol es una sustancia altamente nefrotóxica, (21,22,23,24,25,26).

Los estudios de Eyanagi y colaboradores, muestran que los mecanismos de daño renal pueden ser producidos por sulfanilamida y fenacetina. Con esto fué establecido que la N-hidroxifenacetina, 4-hidroxi laminobencensulfonamida y el p-aminofenol pueden ser los metabolitos nefrotóxicos causantes de estos daños. La sulfanilamida-N-hidroxilasa interviene en la hidroxilación de la sulfanilamida, (27). Por otro lado, la formación de p-aminofenol a partir de la fenacetina fué confirmada "in vitro" en los riñones de las ratas. Estos resultados sugieren que el p-aminofenol

formado en el riñón, juega un papel importante en el daño renal producido por la sulfanilamida y la fenacetina,(22,27)

Para corroborar la formación del p-aminofenol como un metabolito, generado por sustancias aminosulfhidradas. Boot y Van Holstein experimentaron en ratas, los estudios mostraron que este tipo de compuestos son promotores del 4-aminofenol, el cual bajo los niveles de citocromo P 450, fue liberado en los riñones y les produjo males hepáticos.(23).

Rutkowsky y Ferm (24), detectaron otro tipo de efectos nocivos en animales ya que el p-aminofenol es informado como un producto químico tóxico que produce metahemoglobina (Bodansky y Smith) (25,26), que por contacto causa dermatitis y por inhalación asma bronquial. El p-aminofenol se conoce como citotóxico y se le atribuye ser un inhibidor del metabolismo. Pero Rutkowsky comparó los efectos teratogénicos de los isómeros del p-aminofenol en Hamster hembras del tipo Syrian Golden, a las cuales se les aplicó de 100 a 200 mg/Kg de los 3 isómeros, al octavo día de estar preñadas.

A los 13 días de gestación la respuesta teratogénica fue significativa por parte del P-ap y el O-ap. El fenómeno dosis-efecto fue evidente por el aumento en la frecuencia de las camadas con una o más malformaciones de los fetos. Las malformaciones más frecuentes se observan en la tabla 2.1, que son el resultado de estos estudios.

El efecto tóxico se ha evaluado prácticamente por todas las vías de administración y por esto el uso de terminología especializada para caracterizar y hacer resaltar el efecto nocivo.

En la tabla 2.2 se resumen en forma abreviada los datos

Tabla 2.1

EFFECTOS DE LOS AMINOFENOLES EN LA DESCENDENCIA DE HAMSTER "SYRIAN GOLDEN"

ISOMERO	RUTA DE ADMINISTRACION Y DOSIS (mg/kg)	No DE FETOS/ No DE CAMADAS	DEFECTOS EN TUBO NEURONAL	DEFECTOS EN OJOS	DEFECTOS EN COSTILLAS	DEFECTOS EN RABOS	HERNIAS UMBILICALES
p-AP	ip	0	62/6	0/0	0/0	0/0	0/0
		100	262/22	9/5	5/1	5/1	3/3
		150	104/9	11/3	1/1	1/1	4/3
		200	214/26	95/21	75/22	29/11	24/7
	iv	0	88/7	1/1	0/0	0/0	0/0
		100	145/12	7/3	13/5	0/0	3/2
		150	95/8	15/6	24/7	0/0	4/3
		200	28/5	15/4	12/3	1/1	11/5
	po	0	83/6	0/0	0/0	0/0	0/0
		100	22/2	0/0	0/0	0/0	0/0
		200	37/7	0/0	0/0	0/0	0/0
	o-AP	ip	100	80/7	2/1	2/1	0/0
250			68/7	25/5	26/4	15/4	14/4
200			41/7	37/7	31/7	27/7	20/6
							14/7

TODOS LOS DEFECTOS SON EXPRESADOS COMO RELACION DE NUMERO DE FETOS POR NUMERO DE CAMADAS MOSTRANDO LOS DEFECTOS EN FORMA PARTICULAR.

Tabla 2.2 Resumen de datos de toxicidad en animales.

-
1. - cyt-mus-ivr 100 μ mol/kg
 2. - skn-rbt 12500 μ g/24H MLD
 3. - eye-rbt 100 mg MLD
 4. - spm-mus-ivr 500 mg/kg/5D
 5. - mmo-sat 2 μ mol/plate
 6. - mmo-ome 5 mg/L
 7. - mma-mus : lym 4600 μ g/L
 8. - msc-mus : lym 4 mg/L
 9. - unr-rat TDLo: 563 mg/kg (1-20 D pre): TER
 10. - ipr-ham TDLo: 150 mg/kg (8 D pre): TER
 11. - orl-rat LD50: 375 mg/kg
 12. - unr-rat LD50: 675 mg/kg
 13. - orl-mus LD50: 420 mg/kg
 14. - ipr-mus LDLo: 100 mg/kg
 15. - scu-mus LDLo: 470 mg/kg
 16. - unr-mus LD50: 750 mg/kg
 17. - scu-rat LDLo: 37 mg/kg
 18. - scu-gpg LDLo: 1500 mg/kg
 19. - orl-mam LD50: 1530 mg/kg
 20. - skn-mam LD50: 6400 mg/kg
 21. - unr-mam LD50: 563 mg/kg
 22. - orl-bwd LD50: 56200 μ g/kg
 23. - scu-cat LD50: 37 mg/kg

de toxicidad en animales con la terminología original oficialmente utilizada, (28).

2.3.1 Pruebas y análisis efectuados.

1. Irritación primaria en la piel y los ojos. En experimentos con animales, una irritación primaria se define como la manifestación que produce un producto químico, en forma de irritación en su primera exposición en la mayoría de estos productos.

El método para informar las irritaciones primarias de la piel y los ojos según el " Code of Federal Regulations" no incluye interpretación de las respuestas y las sustancias químicas se clasifican como: Ligero ("MILD"), moderado ("MOD"), o severo ("SEV").

2. Pruebas de mutaciones. Una mutación es definida como cualquier cambio hereditario en el material genético.

I. Mutación en microorganismos (mmu). Sistema utilizado para la detección de alteraciones genéticas hereditarias en microorganismos, los cuales fueron expuestos directamente al p-aminofenol.

II. Prueba de mutagenicidad microsomal (mma). Sistema "in vitro" que utiliza actividades enzimáticas, en presencia de un organismo indicador, en el cual se determinan las frecuencias de mutaciones.

3. Análisis citogénicos (cyt). Sistema que utiliza colonias de células o células aisladas para probar aberraciones cromosomales que son fruto de la administración de la sustancia química.

4. Morfología del esperma (spm). Este sistema mide el estado normal del esperma por medio de su apariencia.

de toxicidad en animales con la terminología original oficialmente utilizada, (28).

2.3.1 Pruebas y análisis efectuados.

1. Irritación primaria en la piel y los ojos. En experimentos con animales, una irritación primaria se define como la manifestación que produce un producto químico, en forma de irritación en su primera exposición en la mayoría de estos productos.

El método para informar las irritaciones primarias de la piel y los ojos según el " Code of Federal Regulations" no incluye interpretación de las respuestas y las sustancias químicas se clasifican como: Ligero ("MILD"), moderado ("MOD"), o severo ("SEV").

2. Pruebas de mutaciones. Una mutación es definida como cualquier cambio hereditario en el material genético.

I. Mutación en microorganismos (mmu). Sistema utilizado para la detección de alteraciones genéticas hereditarias en microorganismos, los cuales fueron expuestos directamente al p-aminofenol.

II. Prueba de mutagenicidad microsomal (mma). Sistema "in vitro" que utiliza actividades enzimáticas, en presencia de un organismo indicador, en el cual se determinan las frecuencias de mutaciones.

3. Análisis citogénicos (cyt). Sistema que utiliza colonias de células o células aisladas para probar aberraciones cromosomales que son fruto de la administración de la sustancia química.

4. Morfología del esperma (spm). Este sistema mide el estado normal del esperma por medio de su apariencia.

El código de una bacteria utilizada, así como el tipo de célula que se estudió, es:

	<u>Código</u>	<u>Especie.</u>
Bacteria	sat	Salmonella typhimurium

Se utilizó una célula de un mamífero no especificado.

<u>Designación.</u>	<u>Tipo de Célula.</u>
lym	linfocito.

2.3.2. Datos de dosis tóxicas.

1. Rutas de exposición o administración:

Las abreviaciones y definiciones de varias rutas de exposición se resumen en la tabla 2.3

2. Especies expuestas:

Mostradas en la tabla 2.4, así como cantidades estándar de fármacos combinado con alimentos y agua. Las abreviaciones usadas para designar las especies se presentan en orden alfabético.

2.3.3 Descripción de las exposiciones:

Para describir las dosis suministradas, que se incluyen en este trabajo, se da una definición de los siguientes términos: Si la dosis causa la muerte se utiliza (LD) u otro efecto tóxico (TD) y si fue administrado en una concentración letal (LC) o concentración tóxica (TC) en las inhalaciones con aire.

Tabla 2.3 Rutas de administración o exposición de sustancias tóxicas para diferentes especies animales.

Abreviación	Ruta	Definición
eye	Ojo	Administración directamente sobre la superficie del ojo. Usada exclusivamente para datos de irritación primaria.
ipr	Intraperitoneal	Administración dentro de la cavidad peritoneal.
ori	Oral	Por la boca con el alimento o por medio del agua.
scu	Subcutánea	Administrada bajo la piel.
skin	Piel	Aplicada directamente sobre la piel. Usada para toxicidad y efectos de irritaciones primarias.
unr	No Reportadas	Se dan las dosis pero no la ruta.

TABLA 2.4 Dosis tóxicas en especies expuestas.

Especie	Abrev	Aproximados Edad	Peso	Comida g/día	Agua ml/día	1 ppm de Comida/día mg/kg/día	Período gestación días
-Pájaros (a)	bwd		1kg				
-Gato (b)	cat		2kg	100	100	0.05	64(59-68)
-Hamster	ham	14s	125g	15	10	0.12	16(16-17)
-Cerdo de Guinea(b)	gpg		500g	30	85	0.06	68
-Mamífero (c)	mam		200g				
-Ratón	mus	8s	25g	3	5	0.12	21
-Rata (d)	rat	14s	200g	10	20	0.05	22
-Rata (e)	rat	14s	250g	15	25	0.06	
-Conejo (b)	rbl	12s	2kg	60	330	0.03	31

* (a) Especie de pájaro silvestre.

(b) Adulto.

(c) Especie no especificada en referencia.

(d) Adulta femenina.

(e) Adulto macho

En general, el término "Lo" se usa donde el número de sujetos estudiados no fue significativo con respecto a la población o los cálculos no fueron informados en forma porcentual.

TDLo - La dosis baja de un material introducida por cualquier ruta, excepto por inhalación, y administrada bajo cualquier periodo de tiempo, que cause cualquier efecto tóxico en humanos o que sea propulsora de cáncer, o efectos teratogénicos en animales o humanos.

LDLo - Dosis letal baja. Esta pequeña dosis introducida por cualquier ruta, excepto por inhalación, administrada en uno o más periodos de tiempo es un informe de causa de muerte en humanos o animales.

LD50 - Dosis letal media. Es la dosis calculada de un material, el cual causa la muerte a un 50% de una población experimental de animales definidos. Se determina mediante la exposición del material por cualquier ruta, excepto por inhalación. Hay diferentes dosis letales porcentuales en la literatura, por ejemplo: LD1, LD10, LD30 etc.

Otros términos toxicológicos son:

MLD : Efectos de irritación leve- Usado exclusivamente para datos de irritación primaria.

SKN: Efectos sobre la piel- que causan comezón y sensibilización de la piel.

TER: Efectos teratogénicos- cambios que afectan directamente a las crías.

2.4 Toxicidad en humanos.

La clasificación que se da dentro de las sustancias que contienen peligrosidad tóxica, denomina al p-aminofenol dentro de la categoría de ligero a moderado, pero las contaminaciones repetidas causan en general comezón, sensibilización en la piel, dermatitis y reacciones alérgicas. Otra posible complicación es la formación de metahemoglobina con subsecuente cianosis. La inhalación del 4-aminofenol puede ser la vía para precipitar este evento, así como también ser la causa de asma bronquial. El p-aminofenol es nefrotóxico y un fuerte inhibidor de las funciones de los túbulos glandulares del riñón.

Este compuesto es conocido como inhibidor en las síntesis del DNA y como alterador de su estructura en células de linfoblastos humanos, además de ser genotóxico como es evidente en la inducción en cambios de parejas de cromátida. Estos estudios fueron comprobados por Hayward (29), del Depto. de Bioquímica de la Universidad de Queensland, Brisbane, Australia dando como resultado que en exposiciones continuas a concentraciones bajas de p-aminofenol se producen dichos efectos. Las conclusiones de las investigaciones muestran que estos efectos son un hecho y por lo tanto es concebible que este compuesto o una estructura análoga puede ser la causa directa de los mismos, este tipo de afirmaciones se consolidan con el hecho de que los derivados del p-aminofenol son conocidos como buenos antipiréticos y analgésicos, los cuales tienen un comportamiento nocivo muy similar al del 4-aminofenol. Como dato importante se menciona, que estos derivados son el mayor uso que tiene el p-aminofenol, ya que funciona como intermediario.

2.5 Derivados del p-aminofenol, (14,30,31,32,33).

El p-aminofenol tiene efectos muy característicos sobre el hombre. Un vistazo de sus derivados muestra su importancia como intermediario de productos farmacéuticos.

La observación de Schmiedeberg (1884), de que la anilina y sus derivados sencillos se transformaban en el organismo en p-aminofenol, el cual se eliminaba con los ácidos sulfúrico y glucurónico, llevó a la investigación de los derivados del p-aminofenol.

El reemplazo de un hidrógeno del grupo amino por un acetilo, produce un compuesto de menor toxicidad que el p-aminofenol con propiedades antipiréticas y analgésicas. La acetilación de los grupos hidroxilo y amino da un compuesto que tiene peores propiedades farmacológicas que las que tienen los compuestos resultantes de alquilar el grupo hidroxilo y acetilar el grupo amino, como por ejemplo, la metacetina. El estudio de los derivados O-alquilados del N-acetil-p-aminofenol ha demostrado que la metacetina, $p\text{-CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-NH-COCH}_3$, posee propiedades antipiréticas y analgésicas superiores a las que posee cualquier otro término de la serie. La fenacetina, $p\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-NHCOCH}_3$, tiene unas propiedades antipiréticas y analgésicas algo más débiles que la metacetina, pero también origina una menor hemólisis de los glóbulos rojos y es, por lo tanto, más recomendable como medicamento. En los términos superiores de la serie, tales como en los derivados propílico y butílico, la actividad disminuye rápidamente a medida que aumenta la longitud de la cadena del grupo alquílico.

Los derivados N-acetilados-N-alquilados del p-aminofenol que contienen libre el grupo hidroxilo, por ejemplo, el $p\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{-NET-COCH}_3$, no tienen ningún valor como antipiréticos. Si se substituye el hidrógeno del grupo amino de la fenacetina por radicales alquílicos, por ejemplo, el $p\text{-C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-NMe-COCH}_3$ resultan compuestos que tienen un poder analgésico mayor que la fenacetina, pero su actividad antipirética es menor. El derivado N-etílico, $p\text{-C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-NEt-COCH}_3$, es más analgésico, menos tóxico y algo menos antipirético que la fenacetina. En los términos superiores de la serie, tales como en los derivados N-propílico y N-butílico, la acción analgésica disminuye a medida que aumenta la longitud de la cadena del grupo alquílico unido al nitrógeno. La máxima actividad antipirética y analgésica la presentan los compuestos N-metílico y N-etílico. Este último, aún cuando muestra la menor toxicidad dentro de la serie y posiblemente reúne condiciones análogas a las de la fenacetina en su acción farmacológica, es sin embargo, más costoso.

Toxicología. La intoxicación con acetanilida y acetofenetidina, puede ser aguda o crónica; la segunda es más frecuente por un mal uso terapéutico, aunque a nivel industrial por las políticas para este tipo de información no se sabe de sus daños; una y otra pueden causar la muerte. La acetanilida es más tóxica que la acetofenetidina, quizá por que ésta es menos soluble y sólo se oxida muy lentamente en el organismo para formar productos más venenosos que aquélla.

Intoxicación aguda. Síntomas. La cianosis es la característica más notable de la intoxicación con acetanilida. La acetofenetidina la produce con mucho menor frecuencia. Se debe a

alteraciones pigmentarias de la sangre que consisten en la formación de metahemoglobina y sulfohemoglobina. Este trastorno produce directamente muchos de los signos y síntomas tóxicos. Los enfermos presentan un color azulado de la piel, mucosas y uñas. El pigmento transformado se descubre mediante el examen espectroscópico de la sangre, prueba diagnóstica no siempre positiva, porque para descubrir la metahemoglobina con el espectrómetro usual de laboratorio se requiere una concentración más elevada de la necesaria para producir cianosis y síntomas clínicos. Por lo tanto, al examinar la sangre de un enfermo en quien se sospecha la intoxicación con acetanilida o acetofenetidina, el hecho de que falten las bandas de absorción que caracterizan a la metahemoglobina no excluye necesariamente aquellas sustancias. En los casos de envenenamiento grave, la sangre suele tomar un color achocolatado, por su alto contenido de metahemoglobina.

Se discute el mecanismo por el cual la acetanilida y la acetofenetidina forman meta y sulfohemoglobina. Cuando se les añade sangre en un tubo de ensayo no la producen, sin embargo, dentro del organismo estos medicamentos sufren algún cambio que les hace capaces de reaccionar con el pigmento hemático. Por ejemplo, el p-aminofenol forma metahemoglobina *in vitro*. Tal vez, la sustancia responsable de la alteración sea el p-aminofenol o algún producto de oxidación como la hidroxifenilhidroxilamina. También hay la posibilidad de que algún producto de oxidación del p-aminofenol sumamente pigmentado, se encuentre en la sangre y tejidos, originando o aumentando por sí mismo el color azulado de la piel. Algun tiempo después de haber desaparecido la

metahemoglobina y la sulfohemoglobina, existe todavía la discoloración residual de la sangre y piel, hecho que sugiere la explicación esbozada.

Las reacciones cutáneas frente a dosis tóxicas de estos medicamentos constituyen a veces un rasgo notable; se notan principalmente con la acetofenetidina, suelen ser de carácter eritematoso o urticarial, pero en ocasiones toman formas más graves y se acompañan de lesiones en la mucosa bucal. La erupción puede acompañarse de fiebre. Raras veces aparecen síntomas de cinchonismo.

La dosis mortal de acetanilida no puede precisarse, se han ingerido cantidades de 4 a 8 gramos sin resultados fatales, pero se citan casos de muerte con cantidades más pequeñas. En proporción, los animales sobreviven a dosis mucho mayores; no está claro si cierto número de casos letales humanos, atribuidos a estos medicamentos, se debieron principalmente a la enfermedad.

Tratamiento. La intoxicación aguda no tiene tratamiento específico. Si hace poco que se ingirió el medicamento, ha de hacerse el lavado gástrico y administrar una solución de sulfato magnésico antes de sacar la sonda. Puede necesitarse la transfusión sanguínea para mejorar la cianosis y la anemia funcional, a veces es necesaria la respiración artificial. Las inhalaciones de oxígeno y anhídrido carbónico son útiles cuando aparece una anemia hemolítica aguda, en este caso se indica la transfusión, procedimiento que además ayuda a proteger los riñones contra el daño inherente a la hemólisis intravascular. También pueden darse compuestos alcalinos en cantidad suficiente para alcalinizar la orina, con el fin de evitar la precipitación

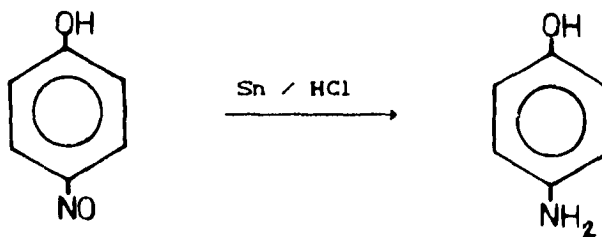
ulterior de la hemoglobina libre en los túbulos renales y la consiguiente obstrucción del flujo renal. Por otra parte, estos compuestos ayudan a convertir de nuevo la metahemoglobina en oxihemoglobina ordinaria, efecto que produce también el azul de metileno en pequeñas dosis.

CAPITULO 3

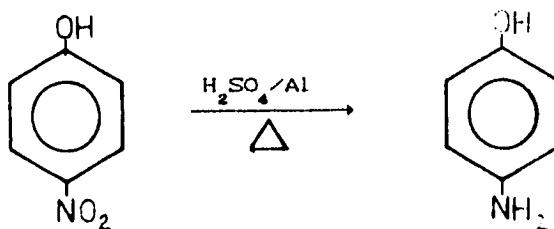
PROCESOS DE OBTENCIÓN.

3.1 Reducción con metales.

En 1874 Baeyer y Caro prepararon por primera vez el p-aminofenol por reducción de p-nitrosfenol con estaño y ácido clorhídrico.



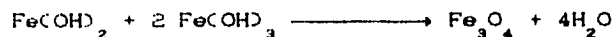
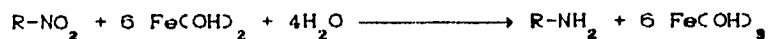
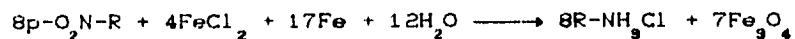
Bean (Eastman Kodak Co.) (34), menciona que los aminofenoles se preparan por tratamiento de nitrocompuestos con Al y una solución ácida, de preferencia H_2SO_4 , en un intervalo de temperatura de 80 a 100°C, efectuando la siguiente técnica. Se mezclan 61.5 g de $PhNO_2$, 1500 c.c. de H_2O , 150 g de H_2SO_4 (dens. esp. 1.84) y Al; se calienta a la temperatura antes especificada, de 3 a 4 horas, obteniéndose 41 g (75%) de p-aminofenol con p.f. de 184°C.



También se menciona la reducción de nitrofenoles (Shah y Mahajan.) (35) por medio del proceso Béchamp. En este proceso, los nitrocompuestos se reducen a las respectivas aminas en presencia de hierro y agua. La reacción global en el proceso Béchamp es la siguiente.



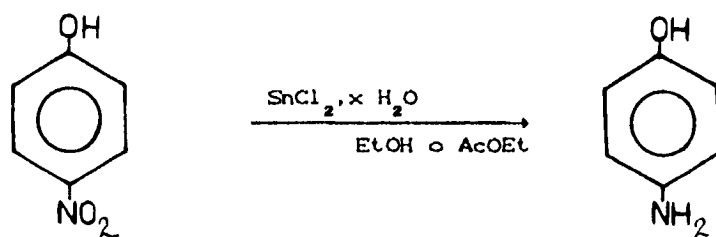
Sin embargo esta es una simplificación. La reacción es compleja y se puede representar por los siguientes pasos:



En esta representación el FeCl_2 toma parte en la primera etapa de la reacción, no es un verdadero catalizador, pero es continuamente formado por el HCl y el Fe . (36). Este proceso es altamente exotérmico con un calor de reacción de 546 KJ/mol

(130Kcal/mol). A pesar de la complejidad, mediante este proceso se obtienen rendimientos de 90-98% y solo actualmente ha sido desplazado por la hidrogenación catalítica en la industria.

En la búsqueda por mejorar la selectividad, el costo y un método más general para la transformación de compuestos nitroaromáticos, Bellamy y Ou (37), encontraron que el $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en alcohol o acetato de etilo, o también el SnCl_2 anhidro en alcohol trabajan eficientemente, informándose buenos rendimientos de anilinas substituidas, en presencia de grupos tales como aldehídos, o-acetatos y o-benzilos. (Tabla 3.1 reacción A).



Han y colaboradores (38), dieron a conocer una ruta importante para reducir nitroareños con irradiaciones ultrasónicas, debido al poder del hidrato de hidrazina en presencia de un metal y carbón activado en etanol. En estudios complementarios descubrieron que el grafito como catalizador para este tipo de reducción, da rendimientos cuantitativos en presencia de hidrato de hidrazina.

Las ventajas sobre métodos convencionales son la eliminación de metales caros y mejores condiciones de reacción. Según se indica, en un matraz de bola de cuello largo de 100ml se depositan

0.01 mol del compuesto nitroaromático, 0.02 ml de $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 3g de grafito y 10 ml de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. La mezcla estuvo en reflujo 2 h bajo una atmósfera de N_2 . El contenido fué filtrado y lavado con etanol o C_6H_6 para eliminar el grafito. Se separaron los disolventes por evaporación flash dando el correspondiente compuesto. A todos los compuestos se les determinaron IR, RMN, p.f. y se les comparó con estándares, (tabla 3.1 reacción B).

En años recientes Sarmah y Barua (39) demostraron que el sistema $\text{Al-NiCl}_2\text{-THF}$ resultó eficiente para la reducción de nitroarenos, en un medio neutro y condiciones suaves. No obstante, el mecanismo de esta reacción no es definido claramente, las siguientes observaciones podrían tomarse como dignas de atención. El NiCl_2 anhidro no reacciona con el Al después de largas exposiciones, pero la adición de unas gotas de agua a este sistema inicia una vigorosa reacción exotérmica con extracción de H_2 y formación de un precipitado negro el cual probablemente sea NiO ; El H_2 tal vez sea producido por el Al con el HCl generado por la hidrólisis del NiCl_2 .

Procedimiento general: Se mezcla polvo de Al (10mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (15 mmol), se agrega una solución del sustrato (0.3mmol) en un destilado reciente (5-10min) de THF después cuando la c.c.f de la mezcla de reacción muestra la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción es diluida con THF (100ml) y filtrada. Evaporando y filtrando da los productos reducidos, (tabla 3.1 reacción C).

Tabla 3.1 Reducción comparativa de nitroarenos ($p\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$).

Reacción	Sistema Reductor	Tiempo de reacción. (min)	Rendimiento
A	$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$	~ 30	91% ^a
B	$\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{C}/\text{EtOH}$	~ 150	89%
C	$\text{Al}/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$	10	85%
D	$\text{BH}_3/\text{NiCl}_2$	--	83-98%

a) Rendimiento de producto crudo.

Se informan además, reducciones de nitrocompuestos con $\text{BH}_3\text{-NiCl}_2$ con rendimiento hasta de 98% (reacción D).

La reducción también se ha efectuado con otros reactivos tales como: amalgamas de zinc-cobre en hidrazina con etanol, así como hidrogenaciones con catalizadores de Ni o lantanidos-Ni (40, 41, 42, 43).

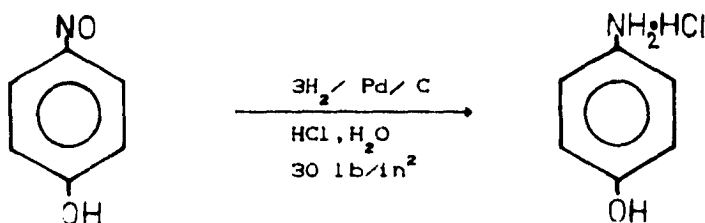
3.2 Reducción catalítica.

El *p*-aminofenol se ha preparado de diversas maneras, por ejemplo; Bertsch (44) en 1935 publicó un método de preparación de compuestos arilaminicos de la serie del benceno, hidrogenando un nitrocompuesto como el PhNO_2 , con hidrógeno en presencia de un catalizador, obtenido por la hidrólisis de una amalgama conteniendo Ni junto con Mg, Al u otro metal alcalinoterreo.

Freifelder y Robinson (45) trataron una mezcla en la cual halla por lo menos 10% de nitrofenol, con Pt, Pd o los correspondientes óxidos en por lo menos 1 eq. molar de un ácido mineral o AcOH , y H_2O . Esta mezcla fué hidrogenada a una presión

menor de 100 lb/in² con hidrógeno gaseoso hasta absorción de 3 moles del mismo. Así una mezcla de 13.9g de nitrofenol, 40 c.c. de H₂O, 10 c.c. de HCl (1.1 molar) y 0.5g de Pd al 5 % sobre carbón se hidrogenó a una presión máxima de 30 lb/in² en una bomba Parr. La hidrogenación se completó aproximadamente en 90 min, la mezcla se filtró y el catalizador residual fué lavado con H₂O.

La solución filtrada se lavó y se evaporó a sequedad a presión reducida. Los cristales blancos obtenidos se lavaron con éter para dar un rendimiento de 85.9% de p-aminofenol-HCl:



Beau y Schilling (46) Investigaron la hidrogenación de PhNO₂ en presencia de H₂SO₄ agregando un surfactante no-iónico para producir p-aminofenol: En un reactor enchaquetado se dosificaron 1000 ml de H₂O destilada, 290 ml de H₂SO₄ al 96 %, 4.92g de Pt al 1% sobre C, 246g de PhNO₂ y 2.5 g de un surfactante no-iónico. El reactor se purgó con N₂ y se agregó el H₂ calentando a 86-88°C y manteniendo esta temperatura por 8 h, mientras se introduce H₂ para mantener la presión, lo cual dió como resultado un 79% de p-HOC₆H₄NH₂ con p.f. de 184-6°C.

Se trabajó sobre el filtrado para dar de 5-6% adicional de producto.

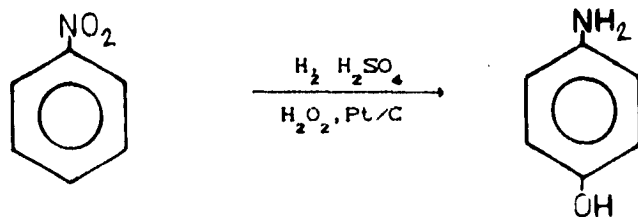
En la década de los 50 a la hidrogenación catalítica del PhNO₂ en medio ácido se le agregó un óxido de dimetilalquilamonio el

cuál incrementó la velocidad de hidrogenación y mejoró la selectividad de la reacción para dar 4-H₂NC₆H₄OH. Aparte de estos óxidos, se han usado surfactantes no-iónicos, (47,48,49).

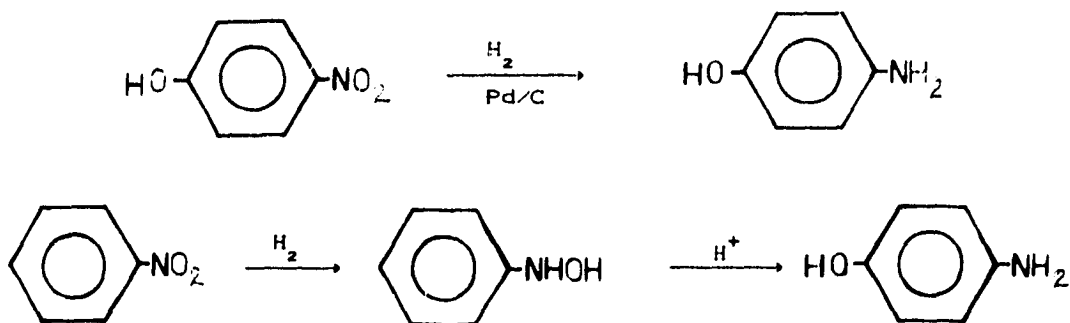
Derrenbacker (Mallinrodt, Inc.) hidrogenó PhNO₂ en una solución conteniendo 3% de Pt/C, 30-35% de Me₂RNO donde (R = decil 1, dodecil 97, y tetradecil 2%) y H₂SO₄, a 85°C durante 7 h y obtuvo 102 mg/ml de 4-H₂NC₆H₄OH con 75% de conversión de PhNO₂ y una proporción de 4.5:1 de 4-H₂NC₆H₄OH/PhNH₂. Usando 33% de Me(CH₂)₁₁N⁺Me₃Cl⁻ en H₂O-Me₂CHOH da 83 mg/ml 4-H₂NC₆H₄OH con 57.1% de conversión de PhNO₂ y 4.1:1 de 4-H₂NC₆H₄OH/PhNH₂.

También se informan reducciones de nitrofenoles y nitroaminas con aumento en la velocidad de reacción, por la adición de una pequeña cantidad de formiato de sodio (HCOONa). Así como con H₂SO₄ y Pt/C. El PhNO₂ se hidrogenó por 5 h para dar 78% del producto, después la fase acuosa se neutraliza y se hace precipitar,(50,51).

Kao y Raff mencionan que la síntesis de p-aminofenol es económicamente factible y con alta selectividad, por reducción de C₆H₅NO₂ con H₂ y un catalizador en H₂SO₄ pretratado con H₂O₂. De este modo calentando 1700ml de H₂O y 217g de H₂O₂ pretratada con H₂SO₄ al 93% a 94°C, adicionando a la mezcla 217g de C₆H₅NO₂ y agitando bajo un flujo de N₂ e H₂ en presencia de 1.5g de Pt-C al 5% se obtienen 139 g de 4-NH₂C₆H₄OH con 99% de pureza, después de trabajar la mezcla,(52).



Hay varios métodos para la producción de p-aminofenol, pero la industria ha adoptado como las mejores vías la reducción de nitrofenol o la reducción de nitrobenzeno en medio ácido diluido sobre un catalizador de Pt o Pd:

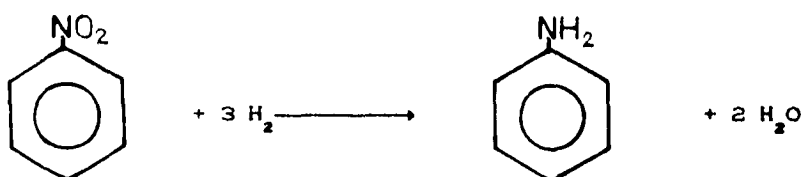


Estas reacciones se han optimizado en varios aspectos. P.Ej: Henke y Vaughen (53) obtuvieron anilina y p-aminofenol a partir de nitrobenzeno preparando el catalizador de la siguiente forma: Se hace una solución con 24 partes de CrO_3 (comercial fundido) y 49 partes de molibdato de amonio en un litro de H_2O , y se trata con H_2S para reducir el CrO_3 a Cr_2O_3 . Enseguida se continúa el paso de la corriente de H_2S hasta que termina la reacción con la sal de molibdeno. Se adiciona H_2SO_4 dil. para precipitar el sulfuro hasta que aparezca incolora una muestra filtrada de las aguas madres, lo que indica que no contiene iones de tioriolibdato. Se filtra toda la solución, se lava y se seca calentándola a reflujo con benceno. De esta manera se puede secar el catalizador aproximadamente a 88°C . con exclusión de aire. Antes de usar el catalizador, se reduce en hidrógeno por varias horas a 400°C .

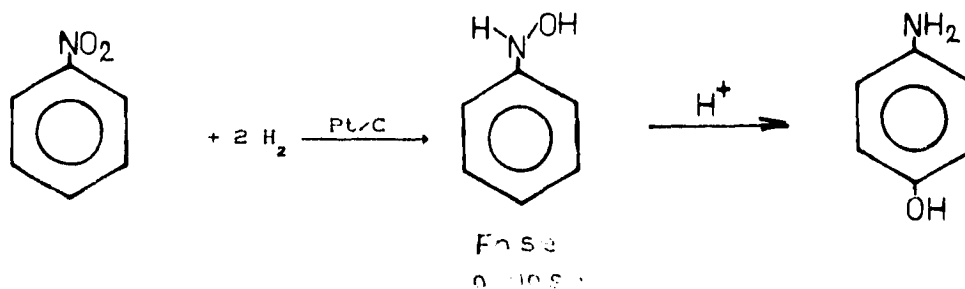
Empieando el catalizador así preparado, se hidrogenaron en autoclave a $115-155^\circ\text{C}$ y 28 a 35 Kg/cm^2 : 369 partes de

nitrobenceno, 300 partes de H_2SO_4 , 450 partes de H_2O y 25 partes de catalizador. Después de 15 h de tratamiento, se sacó la carga y solo se hallaron en ella cantidades mínimas de nitrobenceno, 76 partes de anilina y 181.5 partes de p-aminofenol.

Benner (54), redujo el nitrobenceno catalíticamente produciendo p-aminofenol bajo una presión parcial de hidrógeno menor de 1.033 kg/cm^2 con la adición cuidadosa de nitrobenceno a la mezcla de reacción. En este proceso el nitrobenceno, en presencia de una disolución de ácido sulfúrico, puede sufrir una reducción completa a anilina por reacción con 3 moles de H_2 :



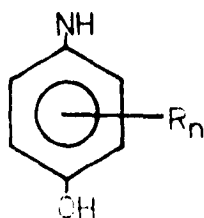
Sin embargo el intermediario fenilhidroxilamina, producido por la reacción de nitrobenceno con 2 moles de H_2 , es eliminado rápidamente de la zona de reacción por absorción dentro de la fase acuosa de ácido sulfúrico, donde ocurre el rearrreglo que forma el p-aminofenol:



Eventualmente el catalizador tiende a congregarse en la fase orgánica del nitrobenzeno, así que la fenilhidroxilamina absorbida dentro de la fase ácida queda esencialmente removida de la zona de reacción y la conversión de fenilhidroxilamina en anilina es por lo tanto inhibida.

Este aspecto permite la recuperación del catalizador en la fase orgánica, la reacción termina antes de la conversión de todo el nitrobenzeno. En este proceso hay una conversión del 75% de p-aminofenol y 15% de anilina.

Caskey (55), (Mallinckrodt, Inc.,) presenta una mejora en el proceso de manufactura del p-aminofenol y/o derivados alquil sustituidos del p-aminofenol por hidrogenación catalítica de nitrobenzeno o un nitrobenzeno alquil sustituido como sustrato, minimizando la formación del producto secundario que es la anilina.



Donde R_n es un grupo alquilo corto (C_nH_{2n+1}) y n es 0, 1 o 2. El proceso comprende la preparación de una mezcla, compuesta por el sustrato, un ácido altamente disociable, un catalizador a base de Pt y un compuesto sulfurado conteniendo azufre divalente, el cual permite un mejor contacto entre el catalizador y los disolventes, dosificado en una proporción de 0.1 a 100 mmoles por gramo de Pt. La mezcla consiste de una fase orgánica que contiene el sustrato y una fase acuosa conteniendo el ácido. El

hidrógeno se introduce a la mezcla a una presión entre 0 y 50 psig mientras que la mezcla es agitada a una temperatura entre 70-100°C con lo cual se causa que el sustrato sea reducido hacia el intermediario, este sufre el rearreglo en presencia del ácido para producir el p-aminofenol correspondiente, el cual se recupera de la fase acuosa.

Entre los diferentes compuestos sulfurados, que pueden usarse están: Los tioeteres dialquílicos, diarílicos y arilalquílicos, dialquil-disulfuros, tiofenos, tiofenos sustituidos, y tioles.

En la figura 3.1 se muestra el diagrama de flujo del proceso continuo, como un sistema de reactores en cascada, sobreentendiéndose que también se puede usar un sistema intermitente, el nitrobenzeno puro, ácido diluido (de preferencia sulfúrico), agua, compuesto sulfurado y catalizador son cargados al primer reactor de hidrogenación "1", junto con una corriente de recirculación de nitrobenzeno no reaccionante y catalizador. En la carga es conveniente incluir un surfactante catiónico. El hidrógeno se introduce dentro del reactor "1" y es suministrado también por la línea "2". La reacción se realiza a una presión de H_2 de 0 a 50 psig con agitación de la mezcla contenida en el reactor en un intervalo de temperatura de 77-82°C. Los calores de la reacción de reducción y de la reacción de rearreglo se eliminan y la temperatura se controla, con agua como refrigerante a través de una chaqueta, un serpentín o un intercambio de calor asociado al reactor.

El desbordamiento continuo en el reactor "1" pasa por la línea "3", continuando la reacción y así sucesivamente. En este sistema de reactores se recomienda limitar la conversión de

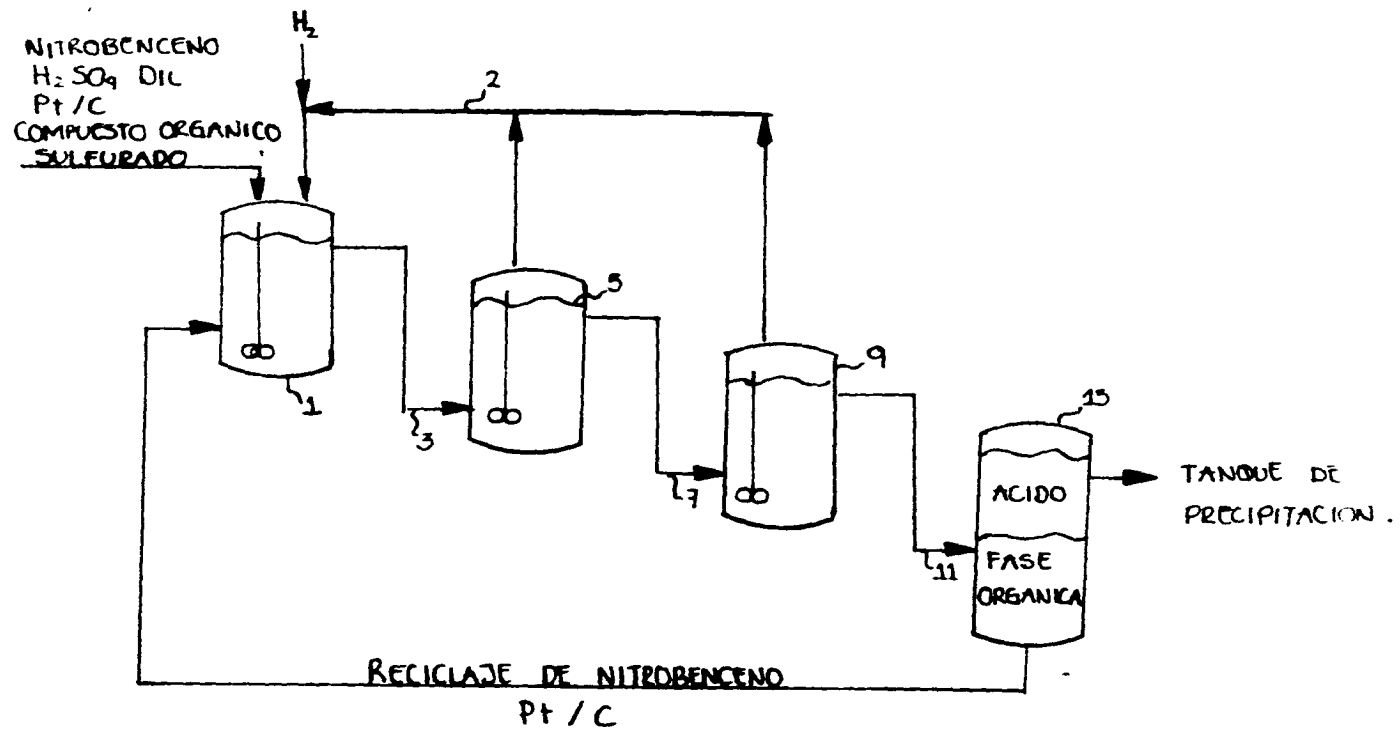


FIG 3.1. PROCESO CONTINUO PARA LA OBTENCION DE P-AMINOFENOL

nitrobenceno entre 50-90%, la óptima es cercana a 80%.

Los siguientes ejemplos muestran el proceso:

El nitrobenceno fué convertido a p-aminofenol por hidrogenación catalítica en presencia de ácido sulfúrico diluido, usando un matraz Morton de 1 lt provisto de agitación, termómetro, condensador de reflujo y alimentación de N_2 e H_2 .

Se preparó una carga adicionando los siguientes componentes en el orden dado:

Nitrobenceno (57 ml)

Agua desionizada (406 ml)

Acido sulfúrico concentrado (27 ml)

3% de catalizador de Pt/C; 70% (2 g) de Arquad 12-33 (cloruro de dodeciltrimetilamonio, surfactante catiónico) 30% de la solución
1.71 ml de isopropanol

Sulfuro de dietilo (0.00846 g)

Después que la mezcla fué preparada en el matraz, se purgó con N_2 y después con H_2 . La mezcla se calentó con agitación a $80^\circ C$ enseguida se aumentó la velocidad de agitación dando comienzo la absorción de hidrógeno. La presión de hidrógeno se mantuvo aproximadamente a 12.7 cm de H_2O y la temperatura controlada entre $78-82^\circ C$ durante la reacción. Después de 3 h, aproximadamente el 75% de nitrobenceno había reaccionado, dando por terminada la reacción y purgando el reactor con N_2 .

Para determinar el rendimiento, el catalizador se recuperó por filtración y el filtrado se trabajó para separar la fase orgánica de la fase acuosa. El nitrobenceno no reaccionante fue recuperado de la fase orgánica y pesado. Mientras que la fase

acuosa fue neutralizada con NH_3 a un pH de 7.5-8 con lo cual se propició la precipitación del p-aminofenol. Este producto fue recuperado por filtración, lavado y secado, para la determinación del rendimiento. La conversión del nitrobenceno fue calculada por la diferencia entre el peso del nitrobenceno que no reaccionó y el cargado en el reactor y dividido entre este último. La selectividad modificada por el sulfuro de dietilo se determinó dividiendo las moles de p-aminofenol formado entre las moles de nitrobenceno consumido y multiplicado por cien. La selectividad fue 78.9% y la conversión de 75%.

Para fines de comparación, se corrió otra reacción de la misma forma descrita anteriormente, excepto que el compuesto sulfurado no fue incluido en la carga de reacción. La conversión de nitrobenceno fue 69.2%, la selectividad de p-aminofenol fue solo de 68.2% .

Se desarrollaron diferentes corridas en donde se modificaron, variables como el compuesto sulfurado, la temperatura, etc. los resultados se indican en la tabla 3.2 .

Lee y Chen(56), demostraron que la selectividad del p-aminofenol puede mejorarse en presencia de un ácido orgánico. Este proceso estabiliza la fenilhidroxilamina por la formación de un par iónico con el ácido orgánico y la partición del intermediario en la solución acuosa. Fig. 3.2

Tabla. 3.2 Compuestos sulfurados, modificadores de la catálisis de la reacción.

Compuesto sulfurado	80 °C		Selec- tividad	g de producto	
	Modificador Moles g-átomo PL.	Conversión		hr.	Tiempo
Ninguno	--	69.2%	68.2%	9.54	180min
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$	16.9	33.3	71.7	4.58	190min
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$	1.0	74.6	78.9	11.92	180min
dl-metionina	0.5	80.8	72.1	11.76	180min
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$	9.2	NO HAY REACCIÓN.			
95 °C					
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$	1.2	28.4%	79.2	4.55	180min
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}$	1.0	27.2	87.7	4.81	180min
Ninguno	—	35.6	74.0	4.92	195min

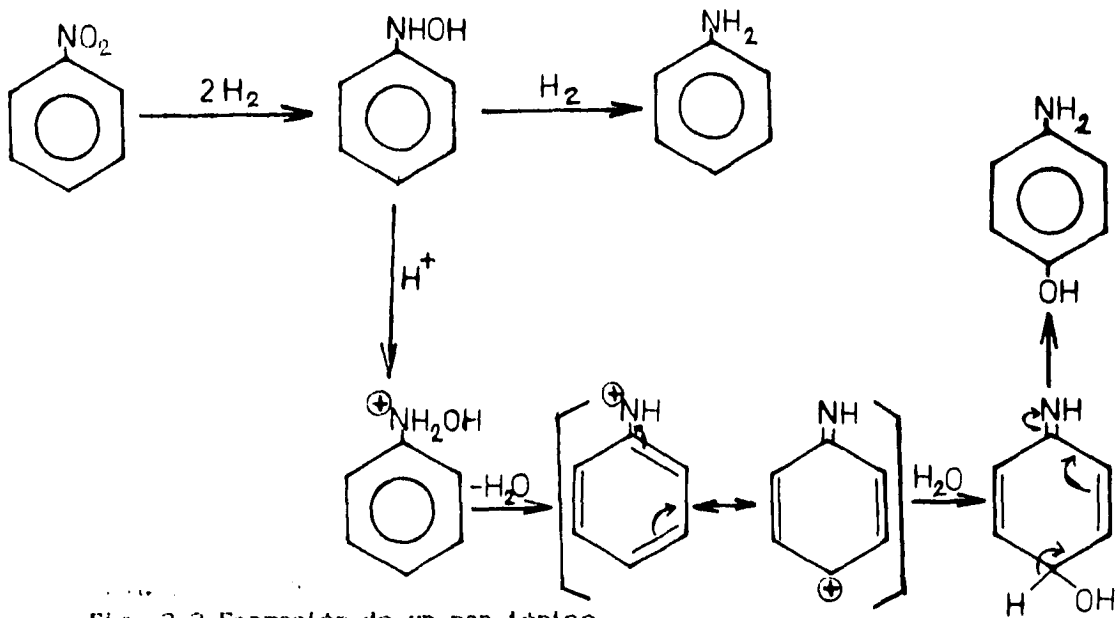


Fig. 3.2 Formación de un par iónico.

Un reactor Parr agitado se cargó con 12.3 g de nitrobenzeno, 0.015 g de un catalizador con 3% Pt/C, 120 g de H₂SO₄ al 15%, y un poco de ácido orgánico (cualquiera y en la cantidad indicada en la tabla. 3.3). Después de cargar el reactor, se sella y se purga con hidrógeno, enseguida se calentó y se mantuvo a 80°C bajo una presión de 4.2 kg/cm².

3.3 Reducción electrolytica.

La preparación del p-aminofenol por vía electrolytica se ha investigado desde tiempo atrás como lo muestra Harwood(57), quien dice que la preparación es posible por el uso de un control electrónico capaz de captar potenciales entre ±10 mV .

Para 6 g de nitrobenzeno en 750 ml de un catolito con 40 % en peso de H₂SO₄ 2N y 50 % en peso de EtOH acuoso, se controló el potencial del cátodo en -0.4 V y agitando a una velocidad de 300 rpm con el paso de 14,900 coulombs, el máximo rendimiento que se obtuvo fué de 62 %.

Tabla 3.3 Mejora de la selectividad con diferentes ácidos.

Ácido Orgánico.	gramos	Tiempo de Reacción. horas.	p-aminofenol		Anilina.	
			gramos	% del teórico	gramos	% del teórico
Ninguno	—	5	7.39	67.8	1.73	18.6
Acido Meta - nosulfónico	0.5	3	7.69	70.5	1.60	17.2
Ac. acético	0.5	3	8.15	74.8	1.7	18.3
Ac. fórmico	1.0	3.5	8.66	79.5	1.56	16.8
Ac. fórmico	0.5	2.5	9.06	83.3	1.52	16.3
Ac. fórmico	0.1	4	8.4	77.1	1.75	18.8
Ac. oxálico	0.5	4	8.4	77.1	1.7	18.2
Ac. tricloro- acético.	0.5	4	8.63	79.2	1.54	16.6

Diferentes autores (58,59,60) han estudiado la reducción electroquímica de nitrobenzono revisando y controlando el potencial de trabajo, así como probando varios electrodos, encontraron que las amalgamas de Cu dan buen resultado manteniendo el potencial de -400 a -600 mV y temperaturas entre 80-85°C.

Otros autores (61,62,63) mencionan la electroproducción de p-aminofenol reduciendo una suspensión de p-nitrofenol en un soporte electrolítico de ácido mineral (de preferencia H_2SO_4 2-6 N) en una proporción de 10-40 % en volumen y agregando titanio o sulfato de titanio, $SnCl_2$ o surfactantes no iónicos, como aditivos.

En la búsqueda de mejores electrodos se ha encontrado que los de Cu dan mejores rendimientos, la forma de los mismos influye decisivamente. Yun (64), demostró que el aumento del área superficial de los electrodos, así como una mayor agitación lograda mediante un electrodo rotatorio de discos, (multi RDE), evita la migración de material de reacción y material producido, al usar un electrodo SPE (electrodo de sólido-polímero), se obtienen rendimientos de 80 % de p-aminofenol, 18 % de anilina y 2% de azoxibenceno.

En las figuras 3.3 y 3.4 se muestran los esquemas de una celda electrolítica junto con el sistema multi-RDE y electrodos SPE, en donde: Dos electrodos largos (2) se montan en ambos lados internos de la celda (1), el sistema multi-RDE (3) esta formado por discos grandes y pequeños alternados. Los electrodos SPE (4), funcionan como una membrana y se hayan colocados entre (2) y (3). El dispositivo incluye un condensador (5), dos termómetros (6,7), un electrodo de referencia (7) y un calentador (8).

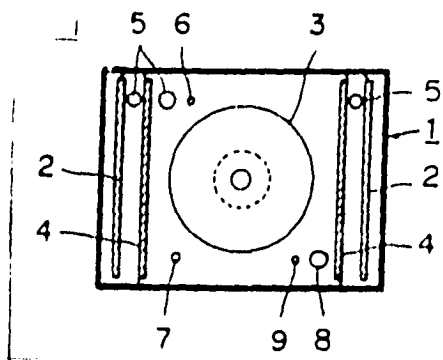


Fig 3.3 Celda electrolitica ,vista superior.

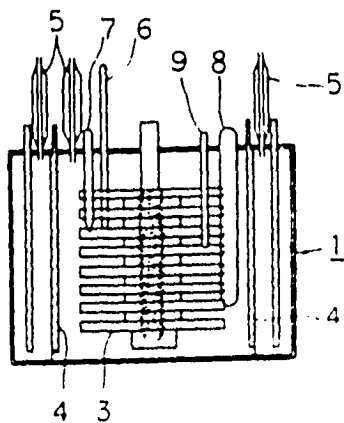


Fig 3.4 Sistema multi-RDE y electrodos SPE ,corte lateral

Los electrodos de Cu pueden ser fijos o rotatorios y más recientemente de 3 dimensiones, que usan corriente directa de 100-300 mA·cm². Se informa un caso con rendimiento de 80 % en ánodos de Pb, con membranas porosas que dividen los electrodos.

La reducción electroquímica de p-nitrofenol en un electrodo de Hg en medio ácido fue estudiada por Heras y colaboradores (65), en estudios previos se puso de manifiesto que el p-aminofenol se reconvierte a p-hidroxifenilhidroxilamina y que ésta puede deshidratarse, en forma electroquímicamente activa a los potenciales que tiene lugar la reducción del primero, por lo que la reducción de p-nitrofenol a la concentración de trabajo (1×10^{-4} M y 6×10^{-5} M) se estudió en un intervalo de pH de 1 a 7 en una disolución regulada con H₃PO₄ 0.1 M y AcOH 0.1 M, observándose una onda única de reducción, cuyo potencial de onda media se desplaza hacia valores más negativos al aumentar el pH, siendo dicho desplazamiento del orden de 50 mV/pH.

La variación de la corriente límite con el pH se muestra en la figura 3.5. En el intervalo de pH estudiado, la representación E vs $\log |1/(i_L - i)|$ es lineal, con una pendiente -43 mV, lo que caracteriza al proceso electroódico como irreversible.

Los resultados de este trabajo sugieren que el mecanismo de reducción del p-nitrofenol a potenciales correspondientes al pie de la onda, son como se muestran en la fig.3.6.

La etapa 1) representa la transferencia monoeléctronica para dar un radical anión, la etapa 2) representa la reacción de éste con un ión H⁺ para dar un radical libre neutro, la etapa 3) es la segunda transferencia monoeléctronica, etapa que, de acuerdo con resultados, es la determinante de la velocidad del proceso, y

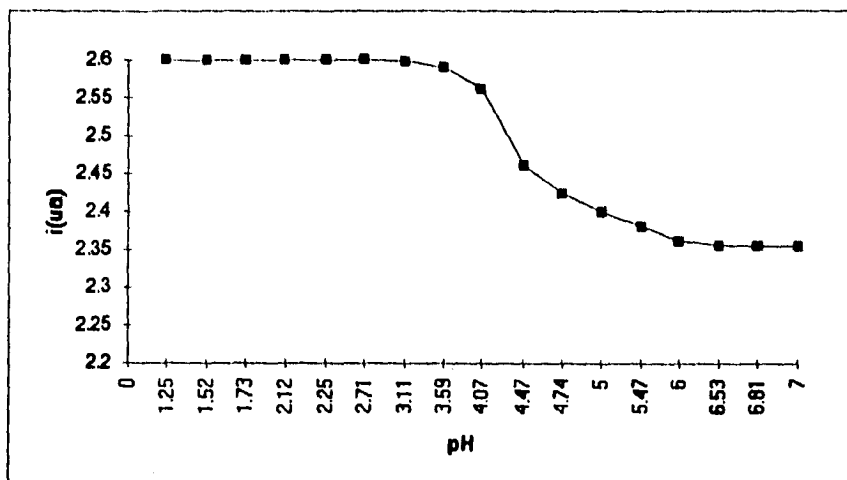


Fig. 3.5 Variación de i_l con el pH

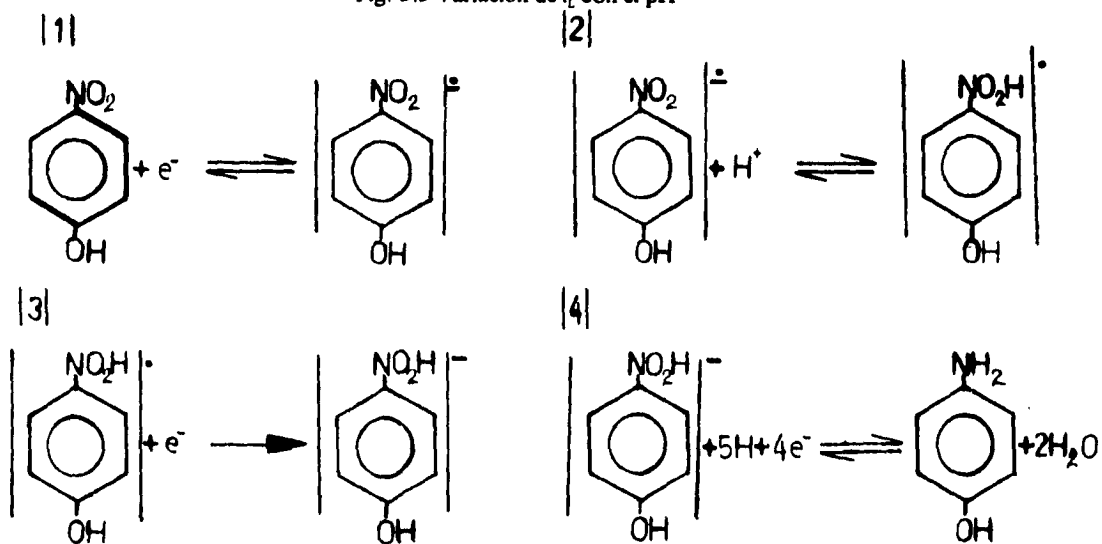


Fig. 3.6 Mecanismo de reducción del p-nitrofenol.

la reacción 4) representa la secuencia de etapas posteriores que dan como producto final el p-aminofenol.

De acuerdo al esquema se propuso la siguiente ecuación:

$$i = 2FkKK'CC_{\text{H}}e^{-(1-\beta)FE/RT}$$

donde k representa la constante de velocidad de la etapa determinante 3), C y C_{H} representan las concentraciones de p-nitrofenol y de iones H^+ respectivamente, β es el factor de simetría, E es el potencial aplicado, K es el producto de las constantes de equilibrio de las etapas anteriores 1) y 2) y $K' = \exp\left\{ (1 + \beta)F\Delta\phi_{\text{ref}}/RT \right\}$, siendo $\Delta\phi_{\text{ref}}$ el potencial del electrodo de referencia.

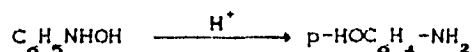
Márquez (66), utilizó un reactor de placas fijas paralelas (cobre como electrodo de trabajo y plomo como electrodo secundario) con una área de 56 cm^2 , a una distancia de 1 cm y separadas por una membrana de Nafión catiónica, incorporada para evitar la mezcla del catolito y el anolito. El cuerpo de la celda lo constituyó un material resistente a ácidos (politetrafluoroetileno) y los extremos de la misma se construyeron con un diseño especial que permitió una distribución uniforme del flujo del electrolito sobre los electrodos. El sistema se diseñó de forma tal que permitió el reciclaje y los flujos por separado del anolito y el catolito. Todos los experimentos se realizaron a una velocidad de flujo máxima, sin embargo, las limitaciones en el diseño del sistema solo permitieron trabajar bajo condiciones de flujo laminar ($\text{Re} = 100$). La resistencia de la celda tuvo un valor de 0.4Ω y el cátodo de Cu pudo ser reutilizado repetidas veces sin variación apreciable en los rendimientos obtenidos.

En esta síntesis se emplean condiciones que simulan las de un proceso industrial y se hace una valoración de la potencialidad económica de estas reacciones. Los resultados revelan que las mejores condiciones para la producción de p-aminofenol en este sistema son: la utilización de la velocidad de flujo máxima (18 lt/h) a una densidad de corriente en el intervalo de 0.20 a 0.25 Acm^{-2} y un medio fuertemente ácido (H_2SO_4 3M). Bajo estas condiciones se produjo el p-aminofenol con un 76 % de rendimiento y 5.7 KwhKg^{-1} de consumo de energía.

Stutts(67), informa la reducción electroquímica de p-aminofenol en medio básico y electrodo de Cu. Se menciona que la síntesis electroquímica de anilinas sustituidas depende de varios factores entre los que destacan el isomerismo de posición y el material del cátodo. El procedimiento típico incluye el cátodo que es un bandero de 6.3 cm^2 con 99 % de Cu y el ánodo es una aleación de Ni-200 de igual área. El anolito y el catolito son separados por una membrana de intercambio catiónico de igual área de exposición. El catolito se compone de 1 g de ácido 3-nitro-4-hidroxibenzoico disuelto en 20 ml de NaOH 1 N. El anolito consiste de 25 ml de NaOH 5 N, la temperatura se controla a 25 \pm (1)°C. Después de desoxigenar se aplica una corriente cte. de 500 A (79.4 mA/cm^2). Para el p-aminofenol se obtuvo un rendimiento del 93 % y una conversión del 95 % con un paso de 6.0 F/mol.

Subbiah y colaboradores (68), efectuaron estudios voltamétricos de la reducción de nitrobenzono sobre cátodos de Cu, grafito y Pb. se encontró que el Pb da respuestas irreproducibles debido tal vez a un proceso electroquímico interferente. Sobre

electrodos de Cu y grafito la electroreducción se detiene en una etapa de "4-electrones" en el primer pico de las gráficas de potencial, lo cual indica que ésta es una condición requerida para la formación de la fenilhidroxilamina:



Esta conclusión se obtuvo en base a los cálculos voltamétricos de las gráficas de potencial vs densidad de corriente, así como la comparación de los estudios voltamétricos entre el nitrobenzono y el p-nitrofenol el cual tiene un camino más largo de 6-electrones y 6 protones para pasar de la p-hidroxi-fenil-hidroxilamina (correspondiente a (1); a producto, en la etapa 4).

Comparando las curvas voltamétricas sobre Cu y grafito para nitrobenzono en un medio alcohólico con H_2SO_4 , se notó que el desprendimiento de H_2 se inicia a potenciales mucho más positivos sobre Cu que en grafito. Además la reducción de la fenilhidroxilamina continúa hasta anilina en el electrodo de Cu, por lo que se concluyó que la mejor selección del electrodo fue la del grafito.

3.4 Purificación.

Los contaminantes y productos secundarios que usualmente se presentan por la reducción catalítica del p-nitrofenol pueden disminuirse o eliminarse completamente por una variedad de procedimientos, por ejemplo: Barton (69), muestra que la mezcla

de reacción de una hidrogenación catalítica se filtró y el filtrado se neutralizó con NH_4OH . Enseguida se agitó bajo una atmósfera de N_2 con 2-propanol, se recristalizó enfriando, produciendo cristales no del todo blancos, pero que se colorean muy lentamente.

Daunis y Gominet (70), trataron el p-aminofenol impuro obtenido por hidrogenación catalítica de nitrobenzono con soluciones alifáticas, cicloalifáticas o cetonas aromáticas, filtrando a presión reducida de 570 mm y lavando con Me_2CO en corriente de N_2 y continuando con H_2O , el filtrado se destiló y éste se trató con carbón activado y se puso a reflujo por 30 min, filtrando en caliente y lavando con H_2O conteniendo 1 % de NaHSO_3 , se secó a 60°C y 20 mm y se obtuvo el p-aminofenol conteniendo < 0.05 % de $(p\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4)_2\text{O}$, estable en almacenamiento cerrado durante 3 meses a una temperatura de 20°C .

Otros autores (71,72), informan que el p-aminofenol es purificado por extracción liq-liq con aminas aromáticas, por ejemplo anilina o toluidinas, bajo una corriente de N_2 alcalinizando la solución con NH_4OH para hacerla precipitar, recristalizando el producto y lavando los cristales con tolueno a una temperatura de $80\text{-}95^\circ\text{C}$.

Baron(73), informa que el p-aminofenol crudo fué purificado de alquitrán por adición de H_3PO_4 , $\text{MeCH(OH)CO}_2\text{H}$, $\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o ácido cítrico bajo una corriente de N_2 a una temperatura de $80\text{-}85^\circ\text{C}$, en H_2SO_4 o AcOH . El alquitrán se separa por filtración y el filtrado se trata con carbón activado y NaHSO_3 , filtrándolo por segunda vez a 90°C y haciéndolo precipitar por adición de NH_4OH hasta un pH de 6.8-7.2 y enfriando.

Haimowitz(74), describe que el p-aminofenol obtenido por la reducción electrolítica de nitrobenceno en H_2SO_4 , se purificó con una mayor adición de nitrobenceno a la mezcla de reacción y con ajuste de pH a 5-6.5 continuando con una separación de fases.

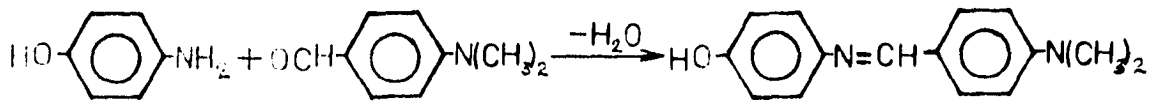
También se menciona que el p-aminofenol crudo se purifica por recristalización usándose en la mayoría de los casos tolueno, antes o después de agregar éste, se ajusta el pH de la mezcla de reacción entre 4-5, para eliminar las impurezas disueltas, tales como $C_6H_5NH_2$, $C_6H_5NO_2$, oxidianilina, etc. Enseguida el producto se trata con carbón activado y agentes reductores ($Na_2S_2O_4$ y Na_2SO_3), (75,76,77,).

3.5 Control y almacenamiento.

Los isómeros del aminofenol actúan, tanto como aminas, como fenoles y en particular el p-aminofenol tiende a comportarse ligeramente como amina. Por lo tanto sus métodos de detección involucran estos grupos funcionales. Las reacciones se basan en obtener productos coloreados, los cuales generalmente son producto del grupo NH_2 , así por ejemplo: La determinación espectrofotométrica del p-aminofenol con N-(1-naftil)etilendiamina que es utilizado para una reacción de diazoación-coplación.

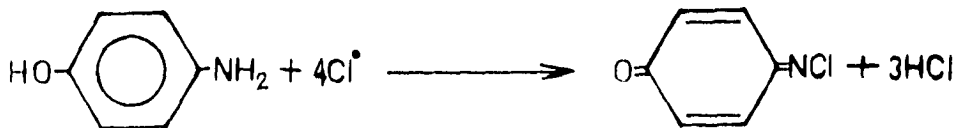
Norwitz(78), reporta esta reacción con los reactivos necesarios y características, tales como: Cantidad de ácido para la reacción (3ml HCl 1N), cantidad de reactivo N-(1-naftil)etilendiamina (10 ml), color obtenido (violeta), la longitud de onda de máxima absorción (λ_{max} = 575 nm), tiempo de obtención del color y la absorbancia para 0.05mg/50mL (16-24 h y 0.35).

La prueba con p-dimetilaminobenzaldehído también se utiliza ya que las aminas primarias y sus sales se condensan con este reactivo para producir una base de Schiff que en este caso es de color amarillo.

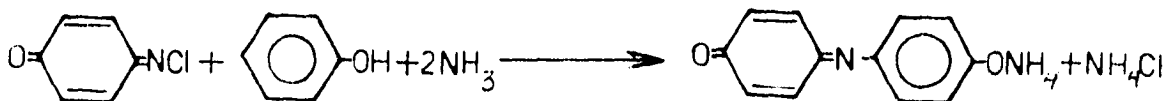


La base de Schiff formada puede estabilizarse en cloroformo por quelación para incrementar los límites de la detección. El p-aminofenol puede ser detectado espectrofotométricamente después de diluciones de 1 parte por millón en soluciones ácidas, (79,80,81,82,83).

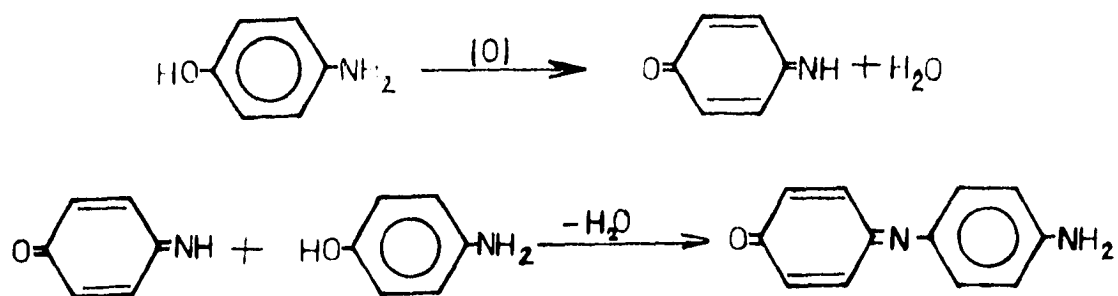
Una prueba selectiva del p-aminofenol es la del cloruro de calcio o hipoclorito alcalino en solución de ácido clorhídrico:



La p-quinona-4cloroamina se condensa con fenol en presencia de amoníaco para dar una sal azul de amonio característica del indofenol:



Otra prueba sencilla es poner en contacto una solución de cloruro o sulfato de p-aminofenol con iodato de potasio, resultando un color azul intenso que es estable. Esto es probablemente debido a la formación de un colorante indamínico por las siguientes reacciones parciales.



Puesto que el o- y m-aminofenol no son afectados por el iodato de potasio, esta oxidación del p-aminofenol permite su detección y diferenciación de sus isómeros.(82).

Los métodos cromatográficos para la separación, identificación y cuantificación del p-aminofenol, también son muy utilizados. La cromatografía en capa fina provee un método rápido y conveniente para la separación de los isómeros de muchos derivados, por ejemplo: Petrovic (83), menciona la separación de estos isómeros por cromatografía en capa fina en sílica gel conteniendo ácido oxálico, cítrico o tartárico. Esta técnica también se usa para la detección de aminofenoles, basada en reacciones de diazotación y copulación en placas por cromatografía en capa fina, cubiertas con sílica gel impregnadas con NaNO_2 . Las placas se sitúan con benceno/Á. Et., secadas y rotadas con una solución al 2% de ácido sulfanílico en HCl conc. para estabilizar

los colores,(84).

Para el análisis de los isómeros del aminofenol presentes en tintas de pelo (85) o el monitoreo biológico de exposiciones humanas al p-aminofenol (86) y determinación de impurezas en los productos y su detección dentro del ambiente y aguas residuales, se usan varios procedimientos de cromatografía líquida y recientemente cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Estas técnicas son bastante rápidas y capaces de detectar cantidades de 0.01 µg, por lo que son muy útiles para resolver problemas analíticos.

Almacenaje: Bajo condiciones atmosféricas el 4-aminofenol es inestable, se ennegrece expuesto al aire y la luz, por lo tanto se almacena en recipientes de vidrio sombreados y preferentemente en una atmósfera de nitrógeno. También se recomienda el uso de óxidos metálicos junto con bolsas de celofán, la adición de cloruro estanoso o bisulfito de sodio inhibe la decoloración del 4-aminofenol. Las sales, especialmente los clorhidratos, son más resistentes a la oxidación y deben usarse en donde sea posible, (79,87,88,89,).

3.6 Aspectos económicos.

La industria química, como componente importante y dinámico de la economía nacional, se encuentra en estrecha vinculación con su comportamiento y desarrollo. Es por ello que existe la necesidad de conocer, cuando menos, las principales variables económicas, que dan origen al p-aminofenol en nuestro país, su estado actual y sus interrelaciones con factores internos y externos que afectan a la economía mexicana.

Producción nacional: se informa como nula en las fuentes de información directa (C*), el p-aminofenol procede en su totalidad de las importaciones a excepción de 1992, no hay estadísticas de empresas productoras en este año por ser información confidencial de este intermediario, pero ya se hacía mención anteriormente de este producto en "The Directory of World Chemical Producers" (90), en donde esta reportada a la Cia. Universal de Industrias S.A. como un productor de este intermediario dando dirección, teléfonos y fax.

El p-aminofenol como materia prima se importa desde 1976; fecha en que se inicia la producción de p-acetamidofenol en México, no existen datos anteriores, hasta el año de 1992 en donde se reportan exportaciones y desapareciendo al siguiente año, su fracción arancelaria anterior se encontró como: 2923 A083 y de acuerdo al sistema de nomenclatura del consejo de cooperación aduanera (NCCA) es 29222902, (91,92,93,94,).

La Sociedad Mexicana de química industrial tenía planeado instalar a mediados de 1988 una planta para la producción local de este intermediario, pero hasta la fecha no se tienen noticias del término de esta obra.

Las estadísticas comparativas por producto-país muestran el panorama general de importaciones, exportaciones y el valor de las mismas, tabla 3.4 y figuras 3.7. y 3.8. Tal parece que el principal y único uso que se le da a este intermediario, es la producción del p-acetamidofenol en donde la reacción involucrada es:

(*) CANACENTRA, ANIC, Química Hoechst, INEGI, BANCOMEXT.

TABLA 3.4
SECRETARIA DE COMERCIO Y FOMENTO INDUSTRIAL
SUBSECRETARIA DE COMERCIO EXTERIOR
DIRECCION GENERAL DE POLITICA DE COMERCIO EXTERIOR
IMPORTACION Y EXPORTACION DEFINITIVA FRACCION-PAIS

29222902 : p-AMINOFENOL.

PAIS	ENE-DIC 88		ENE-DIC 89		ENE-DIC 90		ENE-DIC 91		ENE-DIC 92		ENE-SEP 93	
	VAL	VOL	VAL	VOL	VAL	VOL	VAL	VOL	VAL	VOL	VAL	VOL
ALEMANIA, REPUBLICA FEDERAL DE	2	0	51,545	10,101	24,935	5,002	52	502	12	1	93	7
ESTADOS UNIDOS	1,264,889	258,892	1,398,733	281,242	1,347,756	278,098	1,538,947	332,363	909,993	203,111	624,118	145,044
FRANCIA	8,285	429	0	0	2,261	125	0	0	6,098	6,098	0	0
HONG KONG	39,819	10,000	0	0	40,994	11,600	0	0	0	0	0	0
JAPON	15,377	8,488	289,971	67,792	114,500	27,105	0	0	0	0	29,252	7,536
REINO UNIDO (INCLUYE CANAL,IS)	0	0	63,303	12,000	0	0	0	0	18	2	0	0
TOTAL	1,328,372	277,809	1,803,552	371,135	1,530,446	321,930	1,538,999	332,865	916,121	203,414	653,463	152,587

PAIS	ENE-DIC 90		ENE-DIC 91		ENE-DIC 92		ENE-DIC 93	
	VAL	VOL	VAL	VOL	VAL	VOL	VAL	VOL
ESTADOS UNIDOS	0	0	0	0	35,150	7,480	0	0
TOTAL	0	0	0	0	35,150	7,480	0	0

VALOR = DOLARES VOLUMEN = Kg

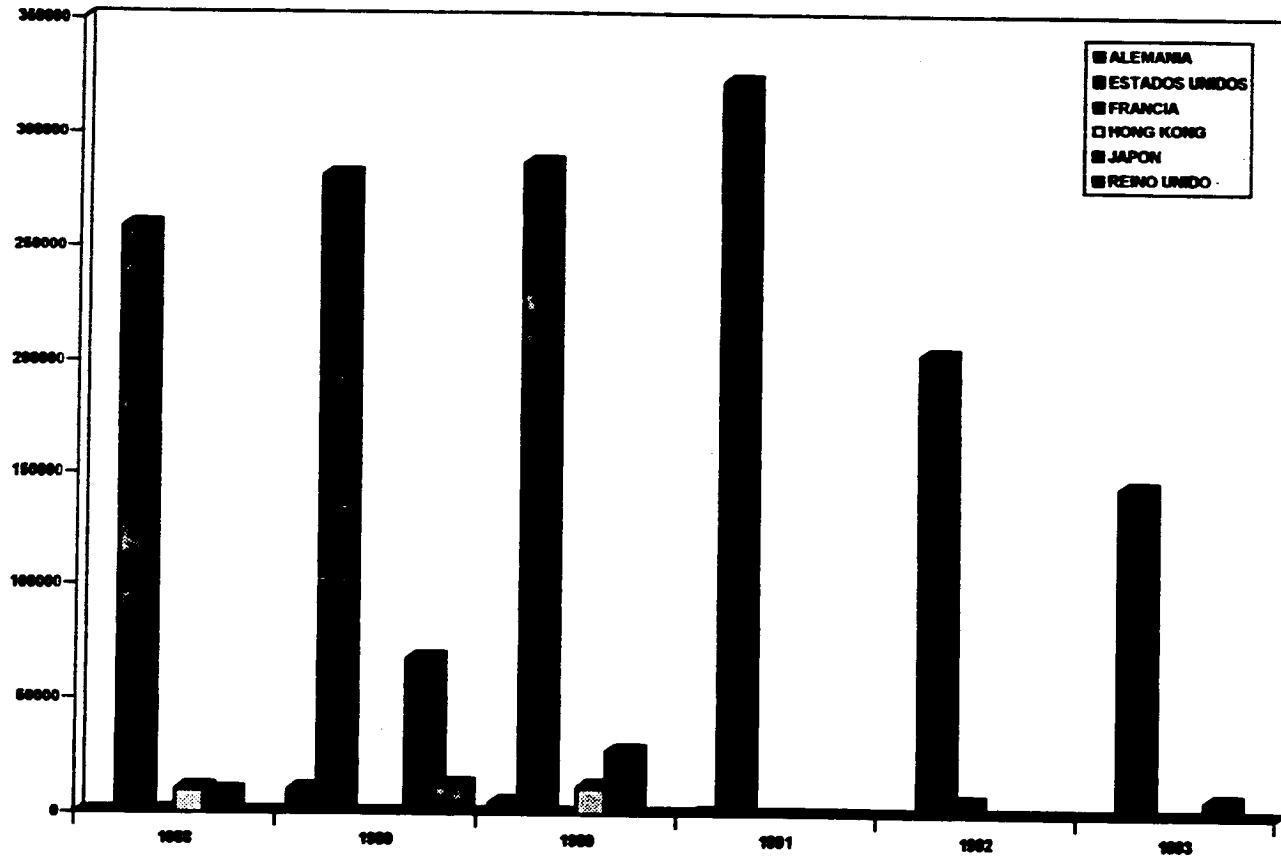


Fig 3.7 Importaciones producto-pais de p-aminofenol (Vol=kg).

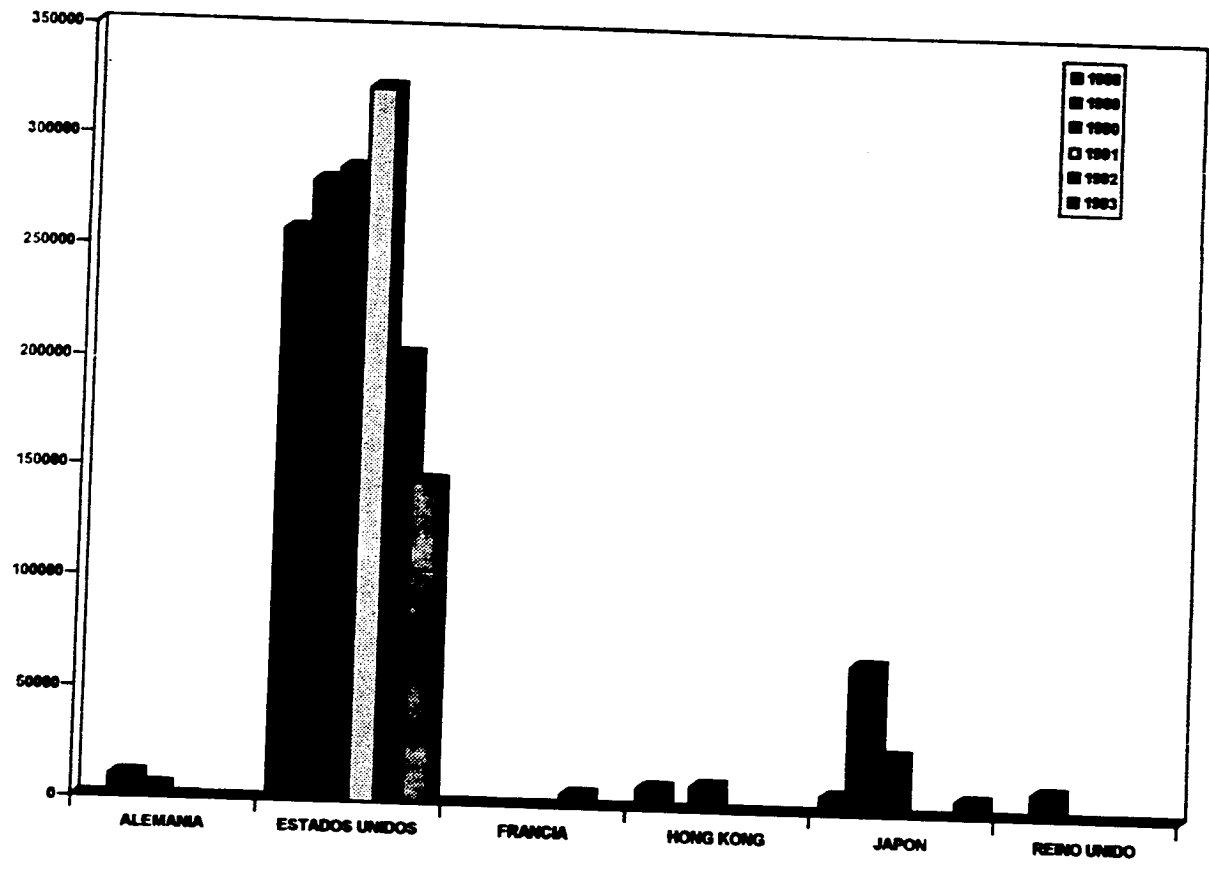
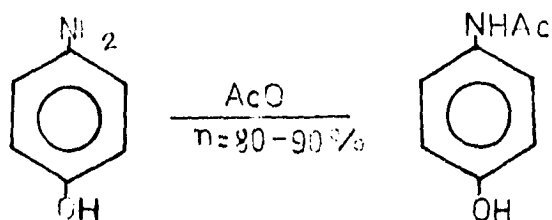


Fig 3.8 Importaciones producto-país de p-aminofenol (Vol=kg).



Producción mundial: El origen de este intermediario en los países de que se importa es sintético. Es difícil calcular la producción de los aminofenoles en ellos por la escasez de información de los intermediarios, estos compuestos regularmente han sido clasificados junto con muchos otros derivados de la anilina. La mayor parte de la producción de los reactivos de grado técnico (95% de pureza) se utiliza principalmente como intermediarios en síntesis químicas.(93). La producción mundial de reactivos puros (99 % pureza) es probablemente no más de un par de cientos de toneladas métricas anualmente, con precios de \$45 dolares por Kg en 1990. Los productores mundiales de p-aminofenol, según la clasificación del "Directory of World Chemical Producers" son:

17- NIC: Nitrocolor Produtos Quimicos S/A.

Praca Pio X,15. 20040 Rio de Janeiro, Brazil.

22- UIN: Cia. Universal de Industrias S. A.

Apartado Postal M-8517 06000 México, D.F., México

26- MAL: Mallinckrodt Inc.

P.O. Box 5439 St. Louis, MO 63147, USA

35- CNN: China National Chemicals Import-Export Corp.

50 Zhonghua Road. Nanjing, China

42- MIC: Motsui Toatsu Chemicals Inc.

Kasumigaseki Bldg. 3-2-5 Kasumigasi. Tokio 100. Japon

- 42- NIY: Nippon Junryo Chemicals Co. Ltd.
5-58 Nishiobati, Suita City, Osaka Pref. 564, Japan
- 42- NKY: Nippon Kayaku Co. Ltd.
Tokyo Fujimi Bldg., 1-11-2 Fujimi, Chiyoda-ku Tokyo 102, Japan
- 42- SUM: Sumitomo Chemical Co. Ltd.
Shin Sumitomo Bldg, 5-15 Kitahama, Higashi-ku
Osaka 541, Japan
- 42- TOM: Tomioka Chemical Co. Ltd.
3-13-21 Awaji, Higashiyodo gawa-ku Osaka 533, Japan
- 42- YAM: Yamamoto Chemical Industrial Co. Ltd.
1-4 Funatsu-Cho, Wakayama City / Wakayama pref 640, Japan
- 76- RPI: Rhone-Poulenc Industries S. A.
25 Quai Paul-Doumer / 92408 Courbevoie Cedex, France
- 77- HOE: Hoechst Aktiengesellschaft
Postfach 800320 / Frankfurt-Main 80, Germany.
- 77- SCT: Dr. Theodor Schuchardt & Co.
Eduard-Buchner-Strasse 14-20 / 8011 Hohenbrunn, Germany
- 79- HAC: Hartington Chemicals Dir., Staveley Chemicals Ltd.
Staveley Works, Chesterfield S43 2 PB, Great Britain
- 79- HWS: BDH Limited, Industrial Chemicals Group.
P.O. Box. 11 / Dagenham, Essex RMB 10F, Great Britain
- 90- BUS: Probus S. A.
Industria 169 / 08912 Badalona (Barcelona), España
- 93- MEN: Sumerbank Mensucat Boyalari Sanayir
Muessesesi / P.O. Box. 57
- 93- Pro: Proses Kimya Sanayi ve Ticaret A.S.
Buyukdere Caddesi 63 P.2 / Mecidiyeköy-Istanbul, Turkey

En México las importaciones de los últimos años muestran altibajos con cierta tendencia decreciente, con un volumen estimado del orden de 200,000 Kg anuales y un costo unitario promedio de 15.00 N\$/Kg, tabla 3.4.

El principal origen de la practica totalidad de las fracciones-pais, son los E.U.A.

CAPITULO 4

DISCUSIÓN.

A pesar de que el p-aminofenol se elaboró desde 1874, fue usado principalmente como colorante, para después encontrar diferentes usos, tales como: revelador fotográfico, tinta de cabello etc. Pero el uso principal, en las últimas décadas, en nuestro país es el de precursor del p-acetamidofenol.

En la literatura se encuentra información tanto de usos, como de procesos de obtención, reacciones, etc. Los efectos causados por este intermediario son estudiados ampliamente en diferentes especies de animales y aunque las dosis en animales no son proporcionales a los efectos que podrían causar a los humanos, si dan un punto de referencia significativo de tales efectos a corto y largo plazo. Ya que como se ha mencionado el uso principal, es el destinado a la síntesis del p-acetamidofenol y a sabiendas de que los fármacos siempre contienen un riesgo que nunca es informado y que en dosis excesivas pueden causar hasta la muerte, pasando desde pequeñas molestias, efectos secundarios, efectos teratogénicos, etc. La toxicología del p-aminofenol se vuelve importante para correlaciones preventivas.

Su distribución de usos no existe en nuestro país, ya que todo el volumen que se importa es utilizado para producir p-acetamidofenol, siendo este fármaco uno de los analgésicos de

mayor demanda en el mercado, ya que el IMSS, el ISSTE, la SSA, lo tienen en su cartera de medicamentos básicos, por lo que el crecimiento en la venta de este fármaco en sus diferentes presentaciones podría ser reforzado por factores como: El TLC, el crecimiento de la población y su bajo costo.

Los principales procesos de obtención podrían clasificarse en: a) Reducciones con metales.- En donde el proceso Béchamp era el antiguo proceso para preparar en general aminas y en particular el p-aminofenol. Una de las principales ventajas de este proceso sobre la hidrogenación catalítica es que se puede desarrollar a presión atmosférica. Esto elimina la necesidad de equipos costosos de alta presión y en la práctica se sigue usando en pequeños procesos intermitentes o en el laboratorio.

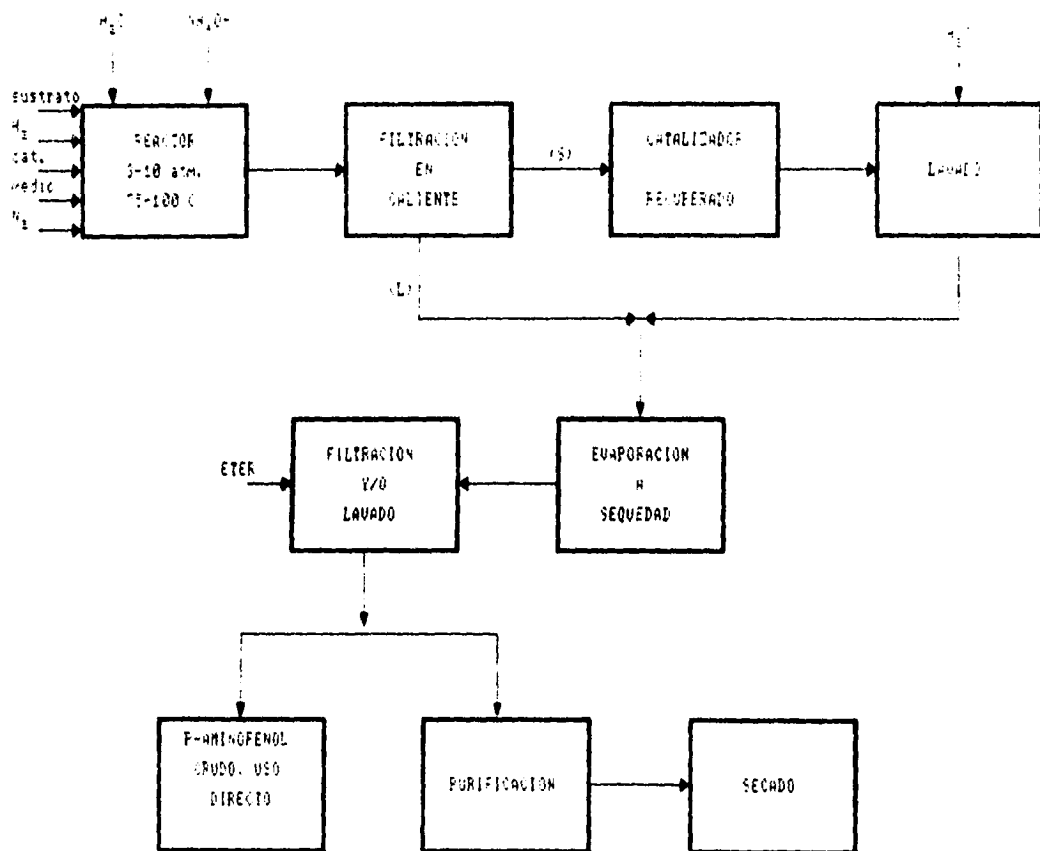
b) Hidrogenación catalítica.- El avance tecnológico ha permitido sustituir procesos anteriores por la hidrogenación catalítica, en donde variables como: La temperatura, presión, agitación y el catalizador son la clave para la hidrogenación catalítica. EL catalizador promueve una reacción útil, la cuál de otra manera ocurriría muy lentamente. Los catalizadores para la hidrogenación de nitrocompuestos son generalmente basados en uno o más metales del grupo VIII, los metales más comúnmente usados son: cobalto, níquel, platino, rodio, rutenio, fierro, incluyendo cobre y telurio, no obstante esta pequeña lista, una gran cantidad de catalizadores y modificadores de éstos, han servido para optimizar y alcanzar mejores resultados en rendimiento, selectividad y tiempos de reacción. Todo esto realizado en procesos continuos de cuyo diagrama de flujo general (Fig 3 1) y los ejemplos presentados, se elaboró el diagrama de bloques

completo propuesto en la fig. 4.1.

c) Reducción Electrolítica.- La ventaja de la reducción electroquímica es la limpieza de la operación, puesto que hay un mínimo de productos secundarios, de desperdicio y la purificación del producto se simplifica. Los experimentos se han realizado, en la mayoría de los casos, en reactores discontinuos tipo "batch", en los cuales una vez terminada la electrólisis, se separa el catolito, procesándose luego para el aislamiento de los productos. En la tabla 4.1 se comparan los resultados obtenidos para la producción del p-aminofenol, por reducción electrolítica en los cuales se han utilizado diferentes diseños de la celda, haciendo resaltar los parámetros de operación y observaciones que se consideran relevantes. Sin embargo si no existe la posibilidad de electricidad barata, este tipo de procesos no, pueden competir con los métodos tradicionales. De la información presentada y carencia del mismo, se propone para su discusión un diagrama de bloques sintetizado como se muestra en la fig. 4.2.

La elección de un proceso dado para un país en particular está en función de la disponibilidad de los medios, el grado de pureza requerido del producto, oferta y demanda de mercado como factores principales, requiriéndose de un estudio tanto técnico como económico profundo para una decisión final.

En nuestro país el p-aminofenol se importa principalmente de los E.U.A. habiéndose dejado de comprar a los países industrializados del lejano oriente (China y Japón) desde 1991, a pesar de tener un costo unitario de 27 y 13% respectivamente, mas bajo que el producto estadounidense.



**fig.4.1. Obtencion de p-aminofenol via
hidrogenacion catalitica.**

1
2

TABLA 4.1 COMPARACION DE RESULTADOS DE REDUCCIONES ELECTROLITICAS PARA LA PRODUCCION DE P-AMINOFENOL.

COMPUESTO REDUCIDO	RENDIMIENTO (%)	AMPERAJE DE LA CELDA (A)	VOLTAJE DE LA CELDA (V)	DENSIDAD DE CORRIENTE DE OPERACION (A.dm ⁻²)	COMENTARIO	REF
NITROFENOL	—	400	4.5-5.5	20-25	ET-Cu	(58)
NITROFENOL	80 (RENDO CORRIE)	—	—	4	ELECTRODO POROSO FLUJO ELECTROLITICO ET=MONEL	(66)
NITROFENOL	76	17	3-8	20-25	CELDA CON PLATOS PARALELOS Y FLUJO DE ELECTROLITO ET-Cu	(66)
NITROFENOL	80	—	5.5	22		(64)
NITROBENCENO	93	—	—	8.0		(67)
NITROFENOL	65-99	—	-400 A -600 mV	—	80-85 GRADOS CELSIUS	(59)

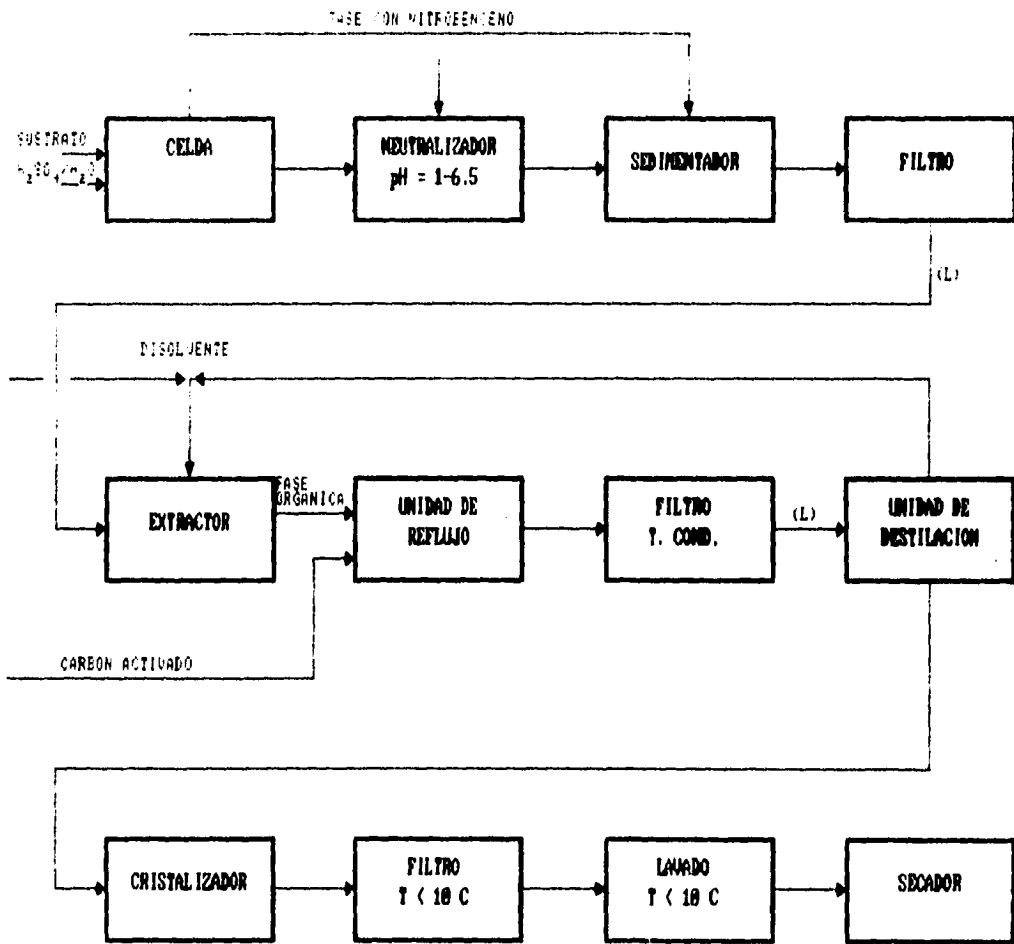


fig.4.2. Obtencion electroquimica de p-aminofenol.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES.

Se lograron los objetivos planteados en la realización de este trabajo.

El uso, comportamiento químico y procesamiento del p-aminofenol se relacionan directamente a sus propiedades y estructura.

El p-aminofenol es el intermediario precursor más importante para la síntesis del analgésico p-acetamidofenol.

Los productos petroquímicos clave para la manufactura del p-aminofenol son: Nitrobenceno, p-nitrofenol y p-nitrosofenol.

Este intermediario se obtiene industrialmente por tres rutas químicas: Reducción con metales, hidrogenación catalítica y reducción electroquímica.

Los procesos actuales de obtención en vigencia, son optimizaciones de los implantados inicialmente.

La aminación de fenoles dihidricos y la transposición de hidroxilaminas arílicas vía fotólisis y termólisis, son rutas químicas secundarias de menor nivel de importancia a la fecha.

El medio más frecuentemente utilizado para su aislamiento y purificación es el agua, siendo conveniente el uso de agentes reductores para prevenir la oxidación. Las impurezas coloridas se eliminan durante la recristalización por tratamiento con carbón

activado.

El p-aminofenol es una sustancia moderadamente tóxica por inhalación, absorción cutánea o ingestión.

La exposición repetida al mismo puede causar sensibilización, alergia, asma bronquial, nefrotoxicidad y cianosis.

Su consumo aparente en el mercado nacional muestra una tendencia creciente, debido al aumento del uso del p-acetamidofenol, cuya mayor demanda, implica un aumento en la producción para satisfacer la demanda interna y abrir nuevos mercados potenciales.

El perfil bibliográfico del p-aminofenol, lo muestra a la fecha en etapa de investigación, principalmente en sus aspectos toxicológicos.

B I B L I O G R A F I A .

1. - Kirk D.F. & Othmer F.D. "Encyclopedia of Chemical Technology".
3rd. Ed. Vol.2. J. Wiley & Sons, N.Y. 1978-
2. - Windholz M. (Ed). - The Merck Index, 10th. Ed Merck & Co., Inc.
N.J., 1983.
3. - Sidgwick N.V. & Callow R.K. J. Chem. Soc. (Trans.) 125. 522
(1924).
4. - Gerhartz W. (Ed). Ullmann's Encyclopedia of Industrial
Chemistry. 5th. Ed. Vol. A2. Weinheim, Federal
Republic of Germany: UCH; 1985.
5. - Morrison R.T. y Boyd R.N., Química Orgánica., Fondo Educativo
Interamericano, 1^a Ed. Español., México, 1976.
6. - Conlay, T. R., Espectroscopia Infrarroja, 2^a Edición. Ed.
Alhambra, México (1979).
7. - Pouchert C.J. - The Aldrich Library of Infrared and NMR, 3rd
ed., Aldrich Chem. Co. Inc. Wisconsin, 1981.
8. - Nathan, J. y Díaz, E., Introducción a la R.M.N., 1^a Edición.
Ed. Limusa-Wiley, México (1970).
9. - Sadtler Catalog of N.M.R. Spectra, SAD No. 717. The Sadtler
Research Co., Philadelphia, Pa., 1972.
10. - Grasselli J.G. (Ed): CRC Atlas of Spectral Data and Physical
Constants for Organic Compounds. CRC Press,
Cleveland, Ohio, 1973, p. B754.
11. - Sadtler Catalog of Ultraviolet Spectra. SAD No. 336. The
Sadtler Research Co., Philadelphia, Pa., 1975.

12. - Forrester A.P. and Wardell J.L., in: Reed's Chemistry of Carbon Compounds, S.Coffey, (Ed.), 2nd Ed., Vol. 3A, p. 352 Chapt. 4., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, The Netherlands, 1971.
13. - Chuchani G., et al., Nature 207, 1385 (1965).
14. - Goodman S.L. y Gilman A., Bases Farmacológicas de la Terapéutica., Ed. Interamericana, México 1974.
15. - Lenga E. R. - The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety Data, Edition 1, 1985.
16. - Sax I.N. and Lewis R J., Hazardous Chemicals Desk Reference., Ed Van Nostrand-Reinhold., New York.
17. - J. Toxicol. Sci., 14(4), 257 (1989). C.A. 112 212084m (1990).
18. - Toxicol. Appl. Pharmacol. 101 (1), 144 (1989). C.A. 112 2182r (1990).
19. - Drug Metab. Dispos. 17 (2), 139 (1989). C.A. 111 549w (1989).
20. - Chem. Biol. Internat. 27 (2-3), 235 (1979). C.A. 92 16667h (1980).
21. - Pathology. 14 (4), 349 (1982). C.A. 98 27814d (1983).
22. - Toxicol. Appl. Pharmacol. 81 (3Pt.1), 416 (1985). C.A. 104 61972r (1986).
23. - Xenobiotica. 19 (11), 1267 (1989). C.A. 112 17511w (1990).
24. - Toxicology and Applied Phamacology. 63, 264 (1982).
25. - Pharmacol Rev. 3, 144 (1951).
26. - Biochem Pharmacol. 16, 317 (1967).
27. - J. Pharmacobio-Dyn. 8 (2), 95 (1985). C.A. 102 178706x (1985).

28. - Sax, N.I., Dangerous Properties of Industrial Materials, 4th ed., p. 383. Reinhold, New York (1975).
29. - Biochem Pharmacol. 31 (7), 1425 (1982).
30. - Life Sci. 36 (21), 2039 (1985). C.A. 103 1745d (1985).
31. - Age (Omaha, Nebr.), 9 (1), 7 (1986). C.A. 104 141655v (1986).
32. - Hepatology (Baltimore), 2 (1), 8 (1982). C.A. 99 33055y (1983).
33. - Carcinogenesis (London), 4 (4), 363 (1983). C.A. 99 976d (1983).
34. - U.S. Pat: 2,446,519 (1948). C.A. 42, 8212i (1948).
35. - U.S. Pat 2,198,249 (1940) (to DuPont).
36. - Chem. Ind. Dev., Annu. 1976 (Pub. 1977). C.A. 94 30287g (1981).
37. - Tetrahedron Letters. 25(8), 839 (1984).
38. - Tetrahedron Letters. 26(50), 6233 (1985)
39. - Tetrahedron Letters. 31(28), 4065 (1990)
40. - Chem. Pharm. Bull. 34(9), 3905 (1986) C.A. 107 6852d (1987).
41. - Bull. Korean. Chem. Soc. 10(3), 315 (1989) C.A. 112 55189e (1990).
42. - Taehan Kwahakhoe Chi. 33(6), 577 (1989) C.A. 112 178184g (1990).
43. - Shiyu Huangong. 16(9), 621 (1987) C.A. 108 40040t (1988).
44. - U.S. Pat: 2,132,389 (1939). C.A. 34 5464 (1940).
45. - U.S. Pat: 3,079,435 (1963). C.A. 59, 6314h (1963)
46. - U.S. Pat: 3,535,382 (1970). C.A. 74, 12825p (1971)

47. - Indian Chem. J. 15(3), 29 (1980) C.A. 94 121013f (1981).
48. - U.S. Pat: 4,264,529 (1981), C.A. 95 61758m (1981).
49. - U.S. Pat: 4,307,249 (1981), C.A. 96 122409t (1982).
50. - Indian J. Chem., Sect. B. 24(11), 1185 (1985) C.A. 105
152605a (1986).
51. - Eur. Pat. Appl. EP.160562 (1984) C.A. 104 129607y (1986).
52. - Eur. Pat. Appl. EP.289297 (1988) C.A. 110 25753a (1989).
53. - U.S. Pat. 2,765,342 (1939) C.A. 34, 5464-1 (1940).
54. - U.S. Pat. 3,383,418 (1965). C.A. 69, 76909y (1968).
55. - U.S. Pat. 4,571,437 (1986). (Mallinckrodt, Inc.).
56. - U.S. Pat. 4,885,389 (1989).
57. - U.S. Pat. 3,338,806 (Cl. 204-74) (1967). C.A. 68, 35367f
(1968).
58. - Indian IN. 157,724 (1986). C.A. 106, 51123u (1987).
59. - Elektrokhimiya. 19(1), 44-6 (1983). C.A. 98, 97845p (1983).
60. - React. Kinet. Catal. Lett. 22(1-2), 127 (1983). C.A. 99,
183901f (1983).
61. - Farmatsiya. 32(5), 6 (1982). C.A. 98, 169229r (1983).
62. - Indian. Pat. 140,737 (1976). C.A. 92, 84933s (1980).
63. - U.S. Pat. 4,584,070 (1986). C.A. 105, 50834g (1986).
64. - U.S. Pat. 4,956,067 (Cl. 204-212; C25B9/00) 6 pp. (1990).
65. - Afinidad. 43(401), 76 (1986).
66. - Acta Cientifica Venezolana. 37(4), 391 (1986).
67. - J. Org. Chem. 54, 3740 (1989).
68. - B. Electrochem. 4(6), 573 (1988).
69. - Brit. Pat. 1,028,078 2pp. (1966). C.A. 70, 28622y (1969).

70. - Fr. Pat. 1,564,882 3pp. (1969). C.A. 73, 69610b (1970).
71. - Ger. Offen. Pat. 2,050,943 (1971). C.A. 75, 19936e (1971).
72. - Ger. Offen. Pat. 2,050,927 (1971). C.A. 75, 19937f (1971).
73. - Ger. Offen. Pat. 2,054,282 (1971). C.A. 75, 48679d (1971).
74. - U.S. Pat. 3,876,703 (1975). C.A. 83, 9491g (1975).
75. - Ger. Offen. Pat. 1,902,418 (1970) C.A. 73, 87621g (1970).
76. - Eur. Pat. Appl. EP. 289,298 (1988). C.A. 110, 94681n (1989).
77. - Eur. Pat. Appl. EP. 41,837 (1981). C.A. 96, 103,847t (1982).
78. - Anal. Chem. 55, 1226 (1983).
79. - Feigl F. Spot Tests in Organic Analysis. 7 Ed. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, The Netherlands, 1966.
80. - Vogel, A. I. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Qualitative Organic Analysis. 3rd Ed Longman London and New York, (1972).
81. - Vogel, A. I. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th Ed. Longman Group Ltd, London, (1989).
82. - March J. Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed. John Wiley & Sons, Inc., Canada (1985).
83. - Prehrambeno-TehnoI. BiotehnoI. Rev. 27(2-3), 141 (1989).
C.A. 114 42157j (1991).
84. - J. Chromatogr. 435C1, 256 (1988). C.A. 108, 87267n (1988).
85. - Analyst. 115, 105 (1990).
86. - J. Chromatogr. 535(1-2), 311 (1990). C.A. 114, 57025p (1991).
87. - Anal. Chem. 55, 1226 (1983).
88. - U.S.S.R. Pat. 1,567,637 (1990). C.A. 113, 193903e (1990).
89. - Jpn. Kokai Tokkyo Koho Pat. 81,843 (1980). C.A. 95, 132668v (1981).

- 90.- Directory of World Chemical Producers. 1989/90 Ed., Chemical Information Services, Ltd, Publisher P.O.,Oceanside, N.Y., U.S.A.,(1989).
- 91.- Anuario Estadístico del Comercio Exterior de los Estados Unidos Mexicanos 1990 (NCCA)., Inst. Nac. de Estadística, Geografía e Informática,México, 1991
- 92.- Martínez O. N. p-Acetamidofenol, procesos de obtención y perspectivas del mercado nacional. Tesis. Fac. de Química. UNAM. México, D.F.,1987.
- 93.- ANIQ.- Anuario de la Industria Química Mexicana. 17 Ed. Talleres ANIQ. México 1992.
- 94.- Giral J. y Col.- La Industria Química en México., 1^a Ed.,Ed Redacta S.A. México 1978.