

PROPUESTA DE SÍNTESIS BASADA DESDE LA LITERATURA PARA LA OBTENCIÓN DEL P- ACETILAMINOFENOL

**Juan David Medina Rodríguez
Diego Alejandro Medina Rodríguez**

Universidad ECCI
Ingeniería Química, Ingeniería Química y de Plásticos
Bogotá, Colombia
2023

PROPUESTA DE SÍNTESIS BASADA DESDE LA LITERATURA PARA LA OBTENCIÓN DEL P- ACETILAMINOFENOL

Juan David Medina Rodríguez
Diego Alejandro Medina Rodríguez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito para optar al título de:
Tecnología en Procesos Químicos Industriales

Director (a):

MsC. Carlos Andrés Morales Suárez

Codirector (a):

MsC. Diana Marcela Rodríguez Rodríguez

Línea de Investigación:

Síntesis orgánica

Grupo de Investigación:

Q-AS

Universidad ECCI

Departamento de Ingeniería Química

Bogotá, Colombia

2023

“La preocupación por el hombre y su destino siempre debe ser el interés primordial de todo esfuerzo técnico. Nunca olvides esto entre tus diagramas y ecuaciones.”

-Albert Einstein

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

J. Medina & D. Medina

Nombre

Fecha 22/03/2023

Resumen

PROPUESTA DE SÍNTESIS BASADA DESDE LA LITERATURA PARA LA OBTENCIÓN DEL P-ACETILAMINOFENOL

Se propone una nueva ruta para la síntesis del p-acetilaminofenol, orientada a reducir el impacto ambiental generado por los procesos y reactivos utilizados. Esta ruta se basa en el uso del óxido nitroso residual de la industria del nylon 6.6 y del benceno en la caprolactama, lo cual permitirá disminuir la producción de compuestos secundarios. Además, se propone la modificación de algunos reactivos y catalizadores en los procesos de oxidación, reducción, nitración y acetilación, para producir el compuesto de interés de manera eficaz y respetuosa con el medio ambiente.

Palabras clave: p-acetilaminofenol, química verde, reducción, nitración, acetilación

Abstract

SYNTHESIS PROPOSAL BASED ON THE LITERATURE FOR THE PRODUCTION OF P-ACETYLAMINOPHENOL.

A new route for the synthesis of p-acetylaminophenol is proposed, aimed at reducing the environmental impact generated by the processes and reagents used. This route is based on the use of residual nitrous oxide from the nylon 6.6 industry and benzene caprolactam as organic solvent, which will allow the production of secondary compounds. In addition, the modification of some reagents and catalysts in the reduction, nitration and subsequent acetylation processes is proposed, to produce the compound of interest effectively and respectfully with the environment.

Keywords: Synthesis, p-Acetylaminophenol, Environmental Impact, Nylon 6.6, Benzene Caprolactam, Reagents, Catalysts, Reduction, Nitration, Acetylation.

Contenido

Lista de figuras	9
Lista de Símbolos y abreviaturas	10
1. INTRODUCCIÓN	11
2. METODOLOGÍA	12
3. Rutas Comerciales	13
3.1 FORMACIÓN DEL FENOL	14
3.2 PREPARACIÓN DEL 4-NITROFENOL:	16
3.3 REDUCCIÓN DEL 4-NITROFENOL:	17
3.4 ACETILACIÓN DEL 4-AMINOFENOL:	17
4. Rutas de la propuesta	19
4.1 FORMACIÓN DEL FENOL	19
4.2 PREPARACIÓN DEL 4-NITROFENOL:	20
4.3 REDUCCIÓN DEL 4-NITROFENOL	21
4.4 ACETILACIÓN DEL 4-AMINOFENOL:	23
5. Conclusiones	26
6. Bibliografía	27

Lista de figuras

Figura 1. Rutas comerciales para la síntesis de acetaminofén (a) Patente europea (b) Escala industrial (c) y (d) Escala de laboratorio (Joncour, Duguet, Métay, Ferreira & Lemaire, 2014)	14
Figura 2. Halogenación del benceno	14
Figura 3. Sustitución del Halógeno	14
Figura 4. Alquilación del benceno.....	15
Figura 5. Oxidación del cumeno	15
Figura 6. Hidratación del hidroperóxido de cumeno.....	15
Figura 7. Nitración del fenol.....	16
Figura 8. Reducción del 4-nitrofenol	17
Figura 9. Acetilación del 4-aminofenol.....	18
Figura 10. Oxidación directa del fenol con óxido nitroso y zeolita mineral tipo 5.....	19
Figura 11. Mecanismo de reacción: Oxidación directa del fenol	20
Figura 12. Mecanismo de reacción: Oxidación directa del fenol	21
Figura 13. Mecanismo de reacción de la interacción del SDS con el ácido nítrico.....	21
Figura 14. Reducción del 4-nitrofenol	22
Figura 15. Mecanismo de reacción de Reducción del 4-nitrofenol.....	23
Figura 16. Acetilación del 4-aminofenol.....	24
Figura 17 Mecanismo de reacción del Acetilación del 4-aminofenol.....	25

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
H_2SO_4	Ácido Sulfúrico
HNO_3	Ácido Nítrico
HCl	Ácido Clorhídrico
Pd	Paladio
H_2	Hidrógeno diatómico
$NaOH$	Hidróxido de sodio
$NaCl$	Cloruro de sodio
H_2O	Agua
$C_4H_6O_3$	Anhídrido acético
O_2	Oxígeno Diatómico
$(NH)_2SO_4$	Sulfato de amonio
N_2O	Óxido nitroso
$Fe - ZSM - 5$	Zeolita mineral tipo 5

INTRODUCCIÓN

Existe dentro de los procesos de producción del acetaminofén a nivel industrial y de laboratorio una problemática en el uso de sus catalizadores durante sus reacciones, debido a que estas son nocivas para el ambiente y seres vivos. Como propuesta se plantea un cambio de catalizadores que no afecte en gran medida el rendimiento existente en los procesos actuales y que a su vez genere una reducción en la contaminación producida por compuestos secundarios, lo anterior soportado en los conceptos fundamentales de la química orgánica la cual sobrelleva diversos mecanismos de reacción que permiten la modificación estructural del benceno obtenido como subproducto en otros tipos de reacciones industriales, Para lo anterior se plantea a partir de una revisión de diferentes referentes teóricos una serie de diferentes semirreacciones que permitan especificar la forma en la que se realizarán reacciones como la nitración del fenol, la reducción del grupo nitro para la obtención del grupo funcional amino y su posterior acetilación química selectiva para producir el p-Acetilaminofenol, además, la elección de estos mecanismos implica la selección de diferentes catalizadores propuestos en las fuentes consultadas y que su utilización orienten la producción del compuesto de interés bajo los principios de la química verde, la cual tiene como objetivo principal reducir o eliminar los productos nocivos dentro de los procesos realizados

1. METODOLOGÍA

Con el propósito de llevar a cabo el desarrollo de esta propuesta, se realizó un estudio previo con el fin de determinar las diferentes síntesis utilizadas en el ámbito industrial y farmacológico para la obtención de p-acetilaminofenol. Para ello, se recopiló la información acerca de los procesos químicos empleados en cada reacción, así como los efectos que estas pueden generar en la salud y el medio ambiente. Una vez reunida toda la información, se procedió a establecer una síntesis soportada en los principios teóricos básicos de la química orgánica, a fin de minimizar los impactos negativos producidos en la producción del compuesto de interés. Esta síntesis se realizará con el objetivo de lograr un alto porcentaje de rendimiento, a la vez que se respeten los principios de la química verde. Para asegurar el éxito de la propuesta, se establecerán diferentes parámetros de estudio, entre los cuales se destacarán los relativos a la seguridad, la salud y el medio ambiente.

Por lo tanto, se efectuará un análisis exhaustivo de los reactivos y catalizadores empleados en el proceso de síntesis, así como de los productos intermedios generados durante la reacción. Esto con el fin de detectar los materiales que sean nocivos para la salud y el medio ambiente, así como para reducir los riesgos presentes en el proceso. El análisis se realizará con el apoyo de diferentes herramientas de síntesis orgánica, como la técnica de química computacional, la cual permite establecer la mejor estrategia para alcanzar los objetivos esperados.

En consecuencia, se investigarán los mecanismos de reacción utilizados para la obtención del compuesto de interés, así como los diferentes métodos de síntesis para alcanzar los resultados deseados. Esto con el fin de optimizar los procesos de síntesis, minimizando los residuos generados durante la reacción.

2. Rutas Comerciales

El P-acetilaminofenol (acetaminofén) es un compuesto aromático utilizado comercialmente como mono fármaco, analgésico y antipirético (Roldán y López, 2012). Para su producción se utilizan principalmente cuatro rutas químicas, representadas en la Figura 1. La primera es a partir de la nitración del fenol (Veneri, 2010.) Figura 1 (a). La segunda a partir de la alquilación del benceno, donde se controla la formación de fenol en la posición para del compuesto aromático, figura 1 (b), para asegurar un rendimiento del 92%. En las rutas 3 y 4, figura 1 (c y d), como el benceno es sometido a diferentes procesos de transformación, reduce considerablemente la utilidad de los compuestos, por lo que estas rutas sólo se utilizan a nivel de laboratorio (Joncour, Duguet, Méta y, Ferreira & Lemaire, 2014) ...

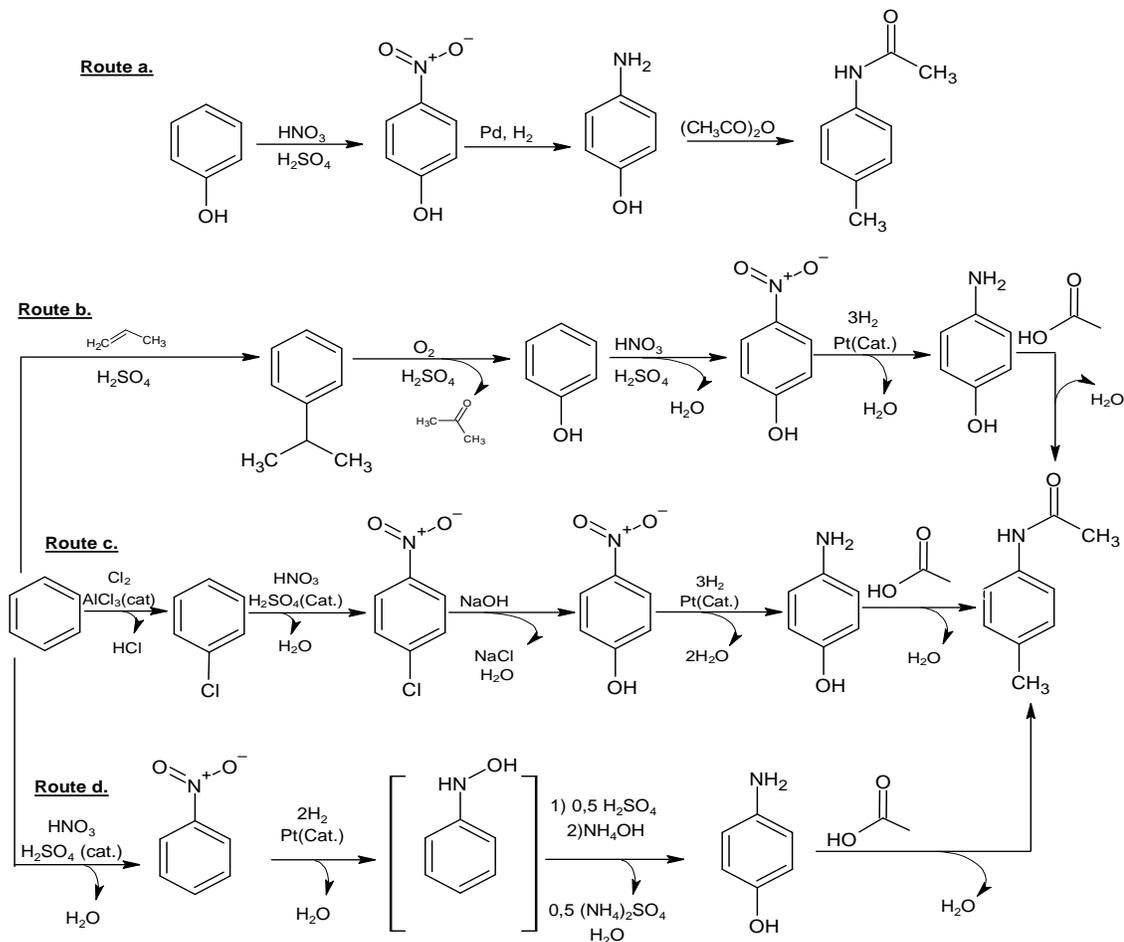


Figura 1. Rutas comerciales para la síntesis de acetaminofén (a) Patente europea (b) Escala industrial (c) y (d) Escala de laboratorio (Joncour, Duguet, Méta y, Ferreira & Lemaire, 2014)

2.1 FORMACIÓN DEL FENOL

A nivel industrial la obtención de este compuesto se da a través de dos reacciones, la primera (figura 2 y 3) consiste en la halogenación del benceno, usando un ácido de Lewis (AlCl_3), Se utiliza este catalizador debido a que es fácil de manejar, y su reacción es rápida en comparación de otros catalizadores, como lo es el FeCl_3 , [Díaz-García, J. A., & Pérez-Zamudio, M. A. (2011)]

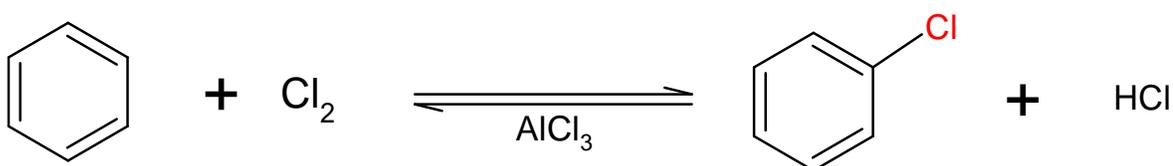


Figura 2. Halogenación del benceno

La sustitución del halógeno se realiza usando cobre a altas presiones y temperatura controlada, generando una menor cantidad de cloruro de sodio. [Díaz-García, J. A., & Pérez-Zamudio, M. A. (2011)]

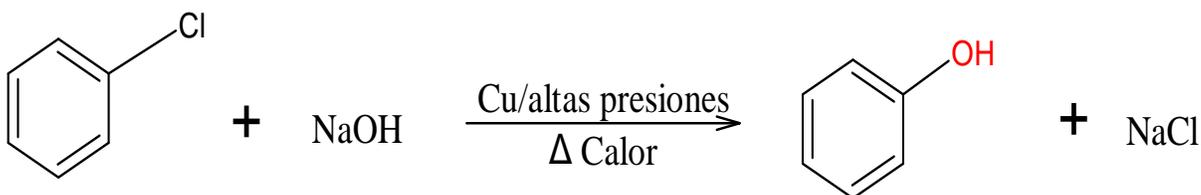


Figura 3. Sustitución del Halógeno

La segunda reacción se da a partir de la obtención del cumeno mediante la alquilación del benceno extraído del aire contaminado (figura 4). Esta alquilación se realiza en un reactor adiabático tubular PFR, con temperatura entre 80 y 90°C, presión entre 1 y 5 bar y catalizador de AlCl_3 . Al mismo tiempo, se generan reacciones que producen simultáneamente el cumeno y el diisopropilbenceno. Estos se recirculan con el benceno sin reaccionar para formar el cumeno, así como el propileno, el cual no sale como

subproducto debido a su combustión que actúa como un catalizador. [Díaz-García, J. A., & Pérez-Zamudio, M. A. (2011)]

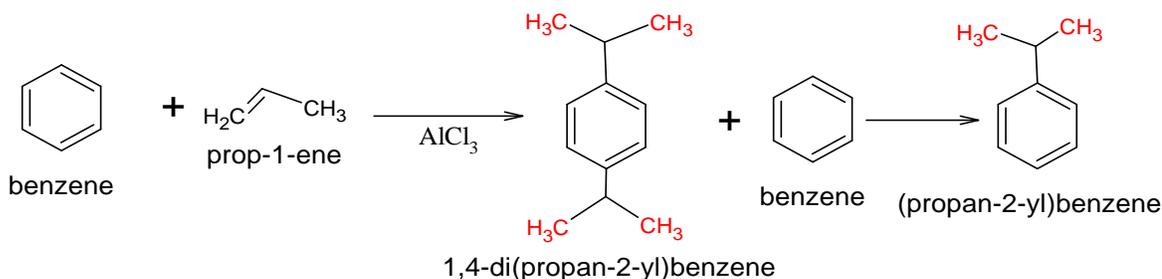


Figura 4. Alquilación del benceno

En lo correspondiente a la oxidación del cumeno. Esta reacción se da en un reactor semi-bach, el cual primero oxida el cumeno con una corriente de oxígeno en presencia de carbonato de sodio como catalizador, produciendo hidroperóxido de cumeno (figura 5). [Díaz-García, J. A., & Pérez-Zamudio, M. A. (2011)]

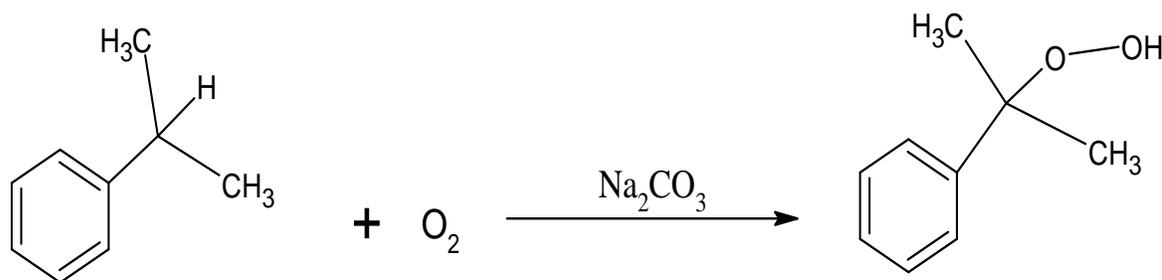


Figura 5. Oxidación del cumeno

Posteriormente se realiza la hidratación del hidroperóxido de cumeno. Esta reacción se genera en un reactor continuo de tanque agitado, el cual se logra al mezclar ácido sulfúrico al 10% como catalizador, lo que produce fenol y acetona (figura 6), también generando como subproductos el metanol y acetofenona. [Díaz-García, J. A., & Pérez-Zamudio, M. A. (2011)]

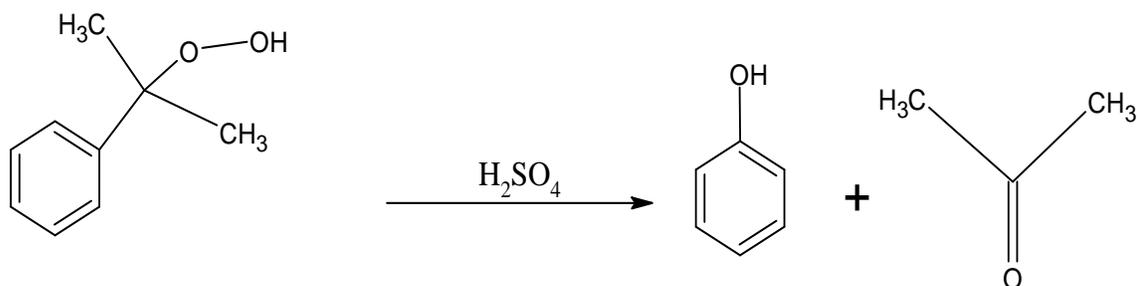


Figura 6. Hidratación del hidroperóxido de cumeno.

2.2 PREPARACIÓN DEL 4-NITROFENOL:

En esta etapa se realiza la nitración regioselectiva del fenol para generar el 4-nitrofenol. Si bien el reactivo más común para nitrar compuestos aromáticos es el ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico con mezclas sulfonítricas, es necesario aclarar que este tipo de mezclas tienden a oxidar el fenol y además genera un residuo de alto contenido de ácidos minerales y de alto costo en el reproceso de sus desechos. Para lo anterior, se han desarrollado variantes a este método. Una de ellas consiste en usar ácido nítrico en combinación con complejos de Wenner de metales de transición como el níquel, cobalto y cobre. Con este método se logra la mono nitración del compuesto aromático en condiciones normales, la figura 7 es un ejemplo de esta metodología donde la nitración del fenol se lleva a cabo con ácido nítrico, en presencia de un complejo de cobre en un medio de diclorometano. El fenol se nitra selectivamente en condiciones normales y con un rendimiento del 82% (Abdulla et al., 2011)

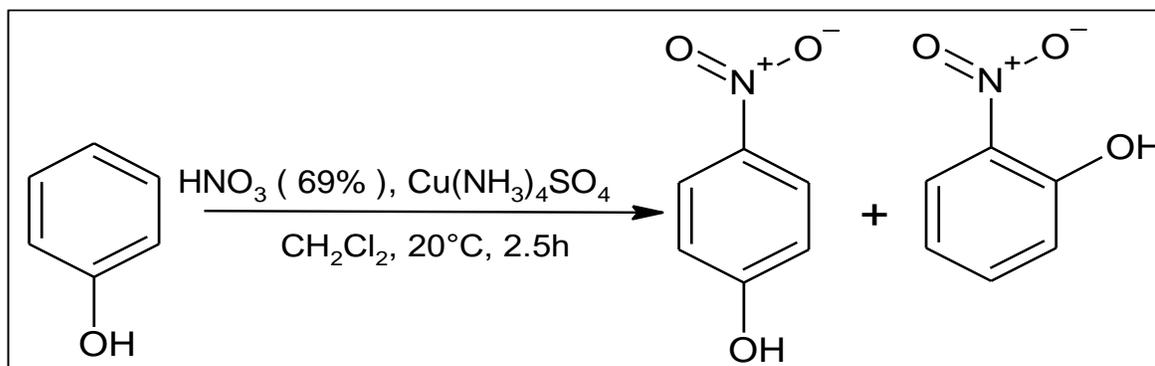


Figura 7. Nitración del fenol

2.3 REDUCCIÓN DEL 4-NITROFENOL:

Existen varios procedimientos eficientes para la reducción del grupo nitro, para así formar una amina, entre ellos se encuentra la hidrogenación catalítica del compuesto aromático empleando como catalizadores el paladio, platino y níquel, entre otros. Este método produce la amina con alto rendimiento y facilita la separación del producto y la reutilización del catalizador. La figura 8 ilustra la hidrogenación del 4-nitrofenol con paladio en donde el soporte del metal son partículas esféricas de carbono que proporcionan una alta área superficial al catalizador y por lo tanto alta eficiencia en la reducción.

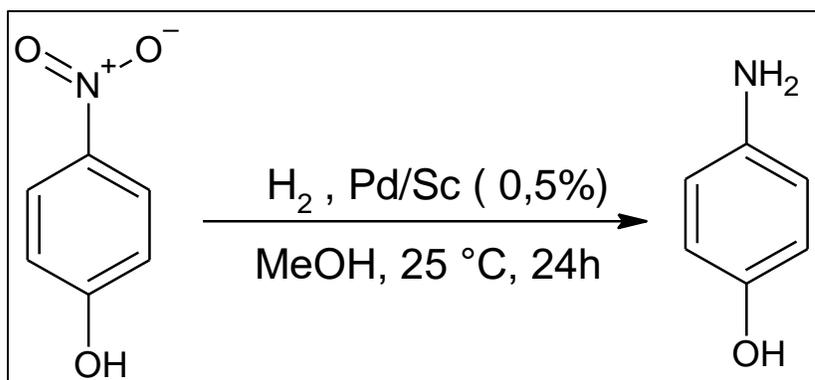


Figura 8. Reducción del 4-nitrofenol

2.4 ACETILACIÓN DEL 4-AMINOFENOL:

Una forma tradicional para llevar a cabo la acetilación de una amina consiste en utilizar como agente acilante anhídrido acético con presencia de una base como trietilamina o piridina en disolventes orgánicos como el diclorometano. En la figura 9 se muestra la acetilación del 4-aminofenol con anhídrido acético, pero en condiciones neutras en medio acuoso. (Sun et al., 2014)

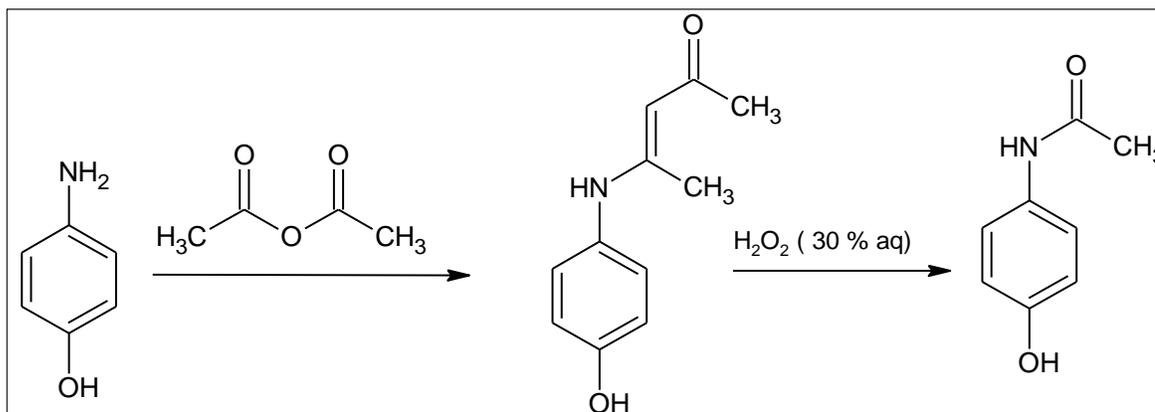


Figura 9. Acetilación del 4-aminofenol

3. Rutas de la propuesta

En este apartado, se explica cómo algunos reactivos, catalizadores y otros componentes pueden modificar el producto final desde su mecanismo de reacción. Desde la formación del fenol hasta la etapa final de la acetilación del 4-aminofenol, se ofrecen descripciones cualitativas de los procesos involucrados.

3.1 FORMACIÓN DEL FENOL

La obtención de fenol a partir de benceno se lleva a cabo mediante una reacción catalítica con zeolita mineral de base hierro en un reactor en fase gaseosa (*figura 10*). Para iniciar la reacción, se oxida el benceno con una mezcla de catalizadores, generando ácido benzoico como compuesto intermedio. Posteriormente, el ácido benzoico es hidrolizado para producir el fenol como producto final. Este proceso ofrece un excelente rendimiento de conversión del 95%. (Navarro Roldán, 2016)

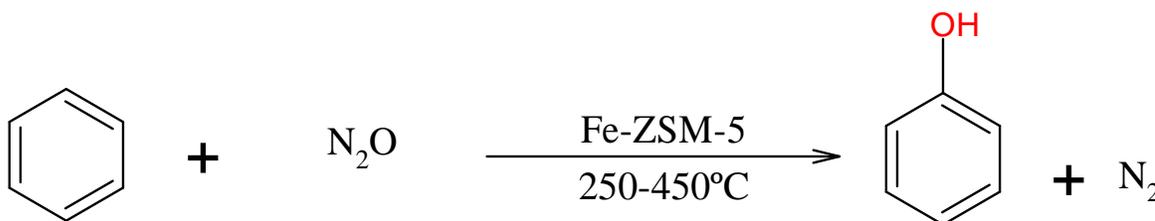


Figura 10. Oxidación directa del fenol con óxido nitroso y zeolita mineral tipo 5

El mecanismo de esta reacción se sostiene gracias a la descomposición del óxido nitroso que se produce cuando entra en contacto con la zeolita en base de hierro (Figura 11). Esta descomposición genera un grupo saliente de nitrógeno diatómico, mientras la oxidación del fenol lo que permite la reutilización del mismo catalizador (Navarro Roldán, 2016).

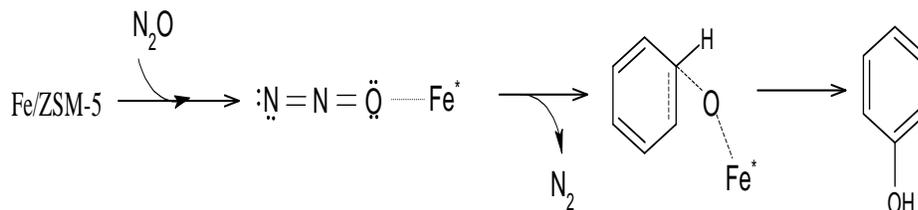


Figura 11. Mecanismo de reacción: Oxidación directa del fenol

3.2 PREPARACIÓN DEL 4-NITROFENOL:

El implementar ácido nítrico en medio acuoso en presencia de Dodecilsulfato sódico, es una alternativa que cumple con los criterios de la química verde, obteniendo el 4-nitrofenol con un rendimiento de 82% en un tiempo aproximado de 10 minutos [Sun, X., Wang, M., Li, P., Zhang, X., & Wang, I. (2014)]. Al comparar los métodos presentados en la figura 7 y 8, se ha decidido elegir esta reacción debido a que el SDS (sodio dodecilsulfato) es un catalizador comúnmente usado en la nitración, un proceso que se realiza para agregar grupos nitro (-NO₂) a los compuestos orgánicos, generalmente en presencia de un ácido mineral como el ácido sulfúrico. El SDS actúa como un activador de electrones, aumentando la probabilidad de que el ácido nitroso reaccione con el compuesto orgánico para formar el compuesto con un grupo nitro. Esto es posible porque el SDS tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno con el ácido nitroso, resultando en una estructura más estable conocida como especie nitrosa, la cual es el intermediario clave en la reacción de nitración (*figura 12*). El SDS también aumenta la solubilidad de los compuestos orgánicos en el ácido y ayuda a disolver los productos de nitración resultantes.

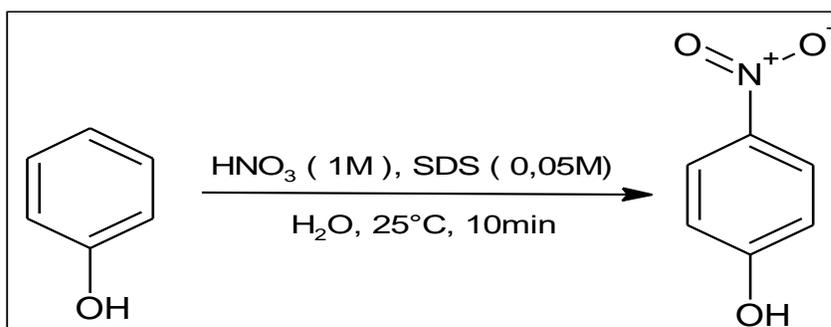


Figura 12. Mecanismo de reacción: Oxidación directa del fenol

El mecanismo de nitración con SDS como catalizador implica la formación de un complejo catión-SDS a partir de los iones de ácido nítrico y el SDS (*figura 13*). Esta reacción se lleva a cabo mediante una reacción de transferencia de protones entre los iones del ácido nítrico y el SDS, para producir un catión sulfonato. El catión sulfonato a continuación reacciona con el grupo funcional de los compuestos orgánicos para formar un intermediario nitrato, que se descompone para producir el producto final. El SDS se regenera de nuevo a partir de este complejo catión-SDS para que el proceso se repita.

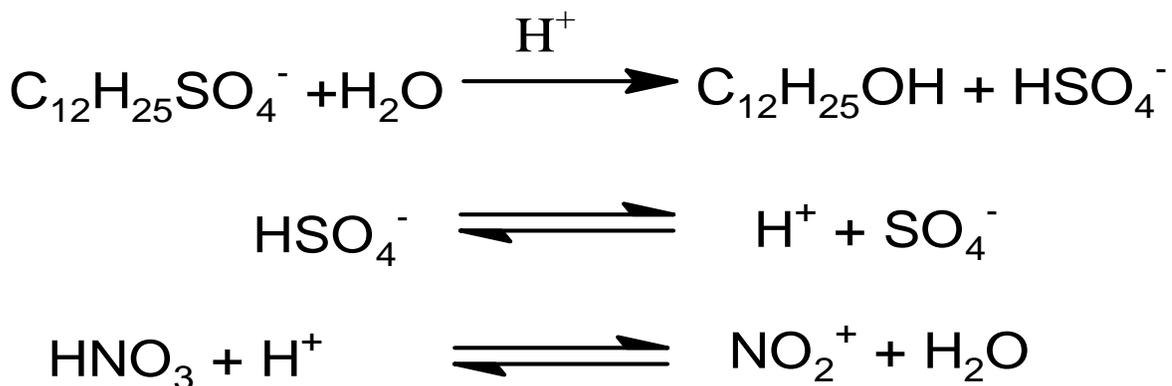


Figura 13. Mecanismo de reacción de la interacción del SDS con el ácido nítrico

3.3 REDUCCIÓN DEL 4-NITROFENOL

Se trabaja la reducción del 4-nitrofenol bajo condiciones específicas: se agrega una solución de 0.1 M de 4-nitrofenol al reactor, se añade una solución de 0.2 M de NaBH₄, se aplica una corriente eléctrica de 20 mA durante 60 minutos, se ajusta el pH a 7 añadiendo una solución de HCl 0.2 M, y se mantiene la temperatura a 30 °C. Esto procede regio selectivamente generando el 4-aminofenol cuantitativamente. Además, los borohidruros de potasio y sodio son reductores adecuados para el grupo nitro bajo condiciones normales, sin embargo, en presencia de sales de cobalto, níquel o cobre, el grupo nitro se reduce rápidamente a la amina primaria, como muestra la figura 14 donde se utiliza potasio en presencia de cloruro cúprico. El 4-aminofenol se obtiene cuantitativamente en 10 minutos

a temperatura ambiente con metanol como disolvente. [Sun, X., Wang, M., Li, P., Zhang, X., & Wang, I. (2014)].

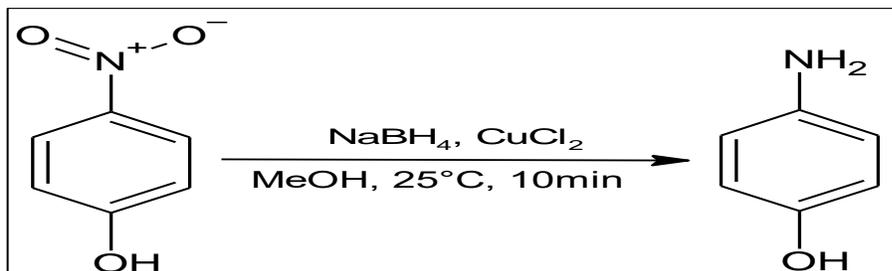


Figura 14. Reducción del 4-nitrofenol

Durante el proceso de reducción de grupo nitro, se emplea un catalizador de hidrógeno protonado con un soporte de platino/carbón sulfurado, utilizando el metanol como un ácido fuerte a condiciones ambientales. El hidrógeno actúa como un donador de protones produciendo un grupo ácido (agua) en la molécula de nitrosamina, lo cual resulta en un cambio de posición de los electrones de los enlaces (π) formando un anillo o un 4-iminociclohexa-2,5-dien-1-ilo con carga formal positiva en el nucleófilo.

Para estabilizar la molécula, el grupo ácido (agua) actúa como una base en medio básico, lo cual rompe el doble enlace del nitrógeno y reconstruye el grupo aromático como un 4-aminofenol (*figura 15*).

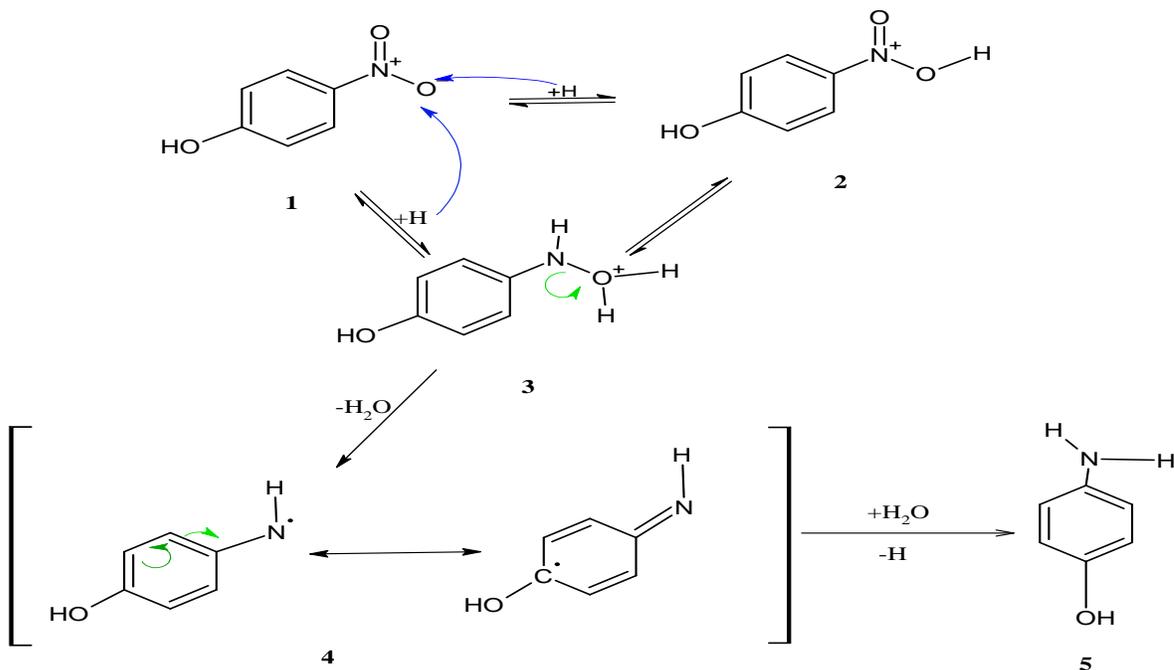


Figura 15. Mecanismo de reacción de Reducción del 4-nitrofenol

3.4 ACETILACIÓN DEL 4-AMINOFENOL:

El autor (Naik et al., 2004) informa que el SDS (sodio Dodecil sulfato) se usa como catalizador en la acetilación del 4-aminofenol, lo que conduce a una reacción de acetilación suave, con una alta selectividad y rendimiento (*figura 16*). Se observa una mejora significativa en el rendimiento de la reacción al usar una relación de catalizador/substrato óptima. Además, los resultados muestran que la adición de SDS como catalizador ayuda a reducir la temperatura de reacción, lo que reduce el tiempo de reacción y mejora la selectividad.

Las condiciones de trabajo para la acetilación del 4-Aminofenol con SDS como catalizador, según la referencia indicada, es un proceso que se lleva a cabo a temperatura ambiente, a una presión de 0,4 atm y a un pH de 8.5. El SDS se utiliza en una concentración de 0,1 M y el 4-Aminofenol se utiliza en una concentración de 0,2 M. La acetilación se realiza por

un periodo de tiempo de 4 horas. Se ha demostrado que la acetilación es eficiente bajo estas condiciones.

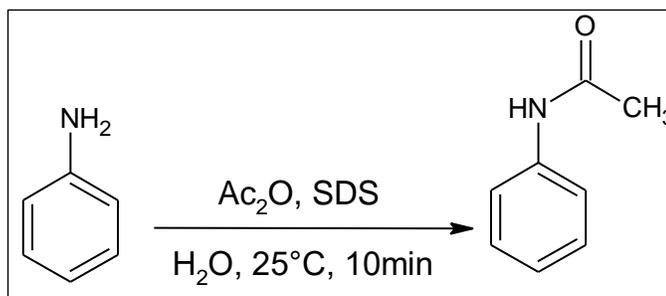


Figura 16. Acetilación del 4-aminofenol

El mecanismo de reacción de la figura 17 implica una reacción de transferencia de fase seca inducida por la presencia de SDS. En primer lugar, el 4-aminofenol se disuelve en una mezcla de ácido acético, SDS y agua. El SDS actúa como un catalizador, lo que aumenta la velocidad de la reacción. La reacción produce un acetato de 4-aminofenol, que se separa de la mezcla por una serie de reacciones químicas. Estas reacciones incluyen la formación de una emulsión en la cual los iones de SDS se unen a las moléculas del 4-aminofenol. Esto aumenta la solubilidad del 4-aminofenol y permite que los iones se muevan más rápidamente en la mezcla. Esta reacción se sigue de una transferencia de fase seca que promueve la acetilación del 4-aminofenol. La reacción se completa con la formación de un producto final, acetato de 4-aminofenol.

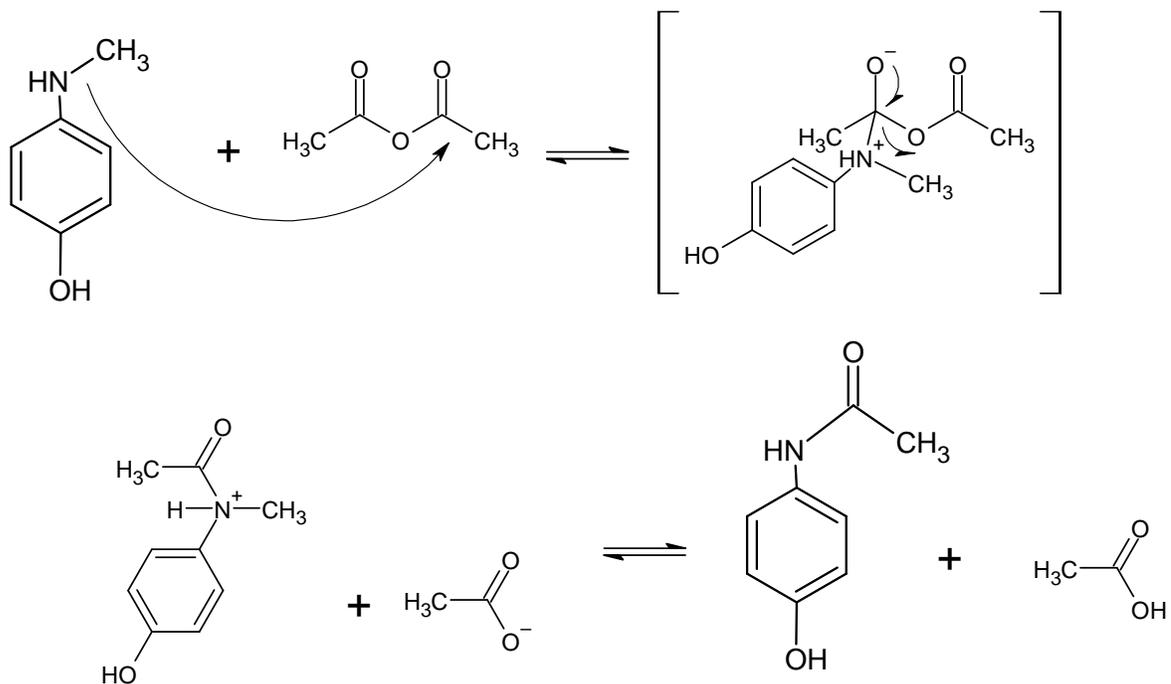


Figura 17 Mecanismo de reacción del Acetilación del 4-aminofenol

4. Conclusiones

Los catalizadores juegan un papel fundamental en cualquier mecanismo químico, permitiendo que se produzcan reacciones específicas en condiciones más favorables. Por lo tanto, el empleo de catalizadores comunes contribuye a la fabricación de la mayoría de los compuestos químicos. Esta herramienta es de gran utilidad, permitiendo obtener productos con alta pureza y calidad en un menor tiempo, lo cual es especialmente beneficioso para la industria farmacéutica. Por otra parte, el uso de catalizadores específicos como el SDS y las zeolitas minerales garantizan la estabilidad de los compuestos, asegurando de mejor manera la formación del grupo de interés sin disminuir el rendimiento.

En el mecanismo de nitración, el catalizador usualmente empleado es un ácido fuerte, generalmente el ácido sulfúrico. Esto se debe a que, al unirse al electrófilo, le otorga una carga formal positiva, lo que contribuye a una mayor facilidad de adición del fenol. Esta reacción puede realizarse con excelentes resultados usando SDS como este mismo fin.

5. Bibliografía

- Abdulla, A., Amina, S., Kumar, Y., Arifuddin, M., & Rajanna, K. (2012). *ChemInform Abstract: Mild and Efficient Nitration of Aromatic Compounds Mediated by Transition-Metal Complexes*. *Cheminform*, 43(9), no-no. doi: 10.1002/chin.201209063
- Dey, J., Saha, M., Pal, A., & Ismail, K. (2013). *Regioselective nitration of aromatic compounds in an aqueous sodium dodecylsulfate and nitric acid medium*. *RSC Advances*, 3(40), 18609. doi: 10.1039/c3ra40185e
- Fortuin, J., & Waterman, H. (1953). *Production of phenol from cumene*. *Chemical Engineering Science*, 2(4), 182-192. doi: 10.1016/0009-2509(53)80040-0
- HE, Y., ZHAO, H., PAN, X., & WANG, S. (1990). *ChemInform Abstract: Reduction with Metal Borohydride-Transition Metal Salt System. Part 1. Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Potassium Borohydride-Copper(I) Chloride*. *Cheminform*, 21(17). doi: 10.1002/chin.199017102
- Joncour, R., Duguet, N., Méta y, E., Ferreira, A., & Lemaire, M. (2014). *Amidation of phenol derivatives: a direct synthesis of paracetamol (acetaminophen) from hydroquinone*. *Green Chemistry*, 16(6), 2997. doi: 10.1039/c4gc00166d
- Murashige, R., Hayashi, Y., Ohmori, S., Torii, A., Aizu, Y., & Muto, Y. et al. (2011). *Comparisons of O-acylation and Friedel-Crafts acylation of phenols and acyl chlorides and Fries rearrangement of phenyl esters in trifluoromethanesulfonic acid: effective synthesis of optically active homotyrosines*. *Tetrahedron*, 67(3), 641-649. doi: 10.1016/j.tet.2010.11.047
- Naik, S., Bhattacharjya, G., Talukdar, B., & Patel, B. (2004). *Chemoselective Acylation of Amines in Aqueous Media*. *European Journal Of Organic Chemistry*, 2004(6), 1254-1260. doi: 10.1002/ejoc.200300620
- Navarro Roldán R. (2016). *Estudio de sistemas basados en Fósforo, Aluminio y Hierro como catalizadores para la obtención directa de Fenol a partir de Benceno, en fase*

*gaseosa [Tesis de doctorado, Universidad de Córdoba].
<https://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/13616>*

Satish Kumar, M., Chinna Rajanna, K., Venkanna, P., & Venkateswarlu, M. (2014). *Acetamide/SO₂Cl₂ as an efficient reagent for Friedel–Craft’s acylation of aromatic compounds under ultrasonic and microwave conditions. Tetrahedron Letters, 55(10), 1756-1759. doi: 10.1016/j.tetlet.2014.01.099*

Sun, X., Wang, M., Li, P., Zhang, X., & Wang, I. (2014). *ChemInform Abstract: H₂O₂-Mediated Oxidative Formation of Amides from Aromatic Amines and 1,3-Diketones as Acylation Agents via C-C Bond Cleavage at Room Temperature in Water under Metal-Free Conditions. Cheminform, 45(13), no-no. doi: 10.1002/chin.201413046*

Venneri, F. (2010). *Fast, high-efficiency quantitative synthesis of paracetamol. European. (Yadav & Asthana, 2003)*

Yadav, G., & Asthana, N. (2003). *Selective decomposition of cumene hydroperoxide into phenol and acetone by a novel cesium substituted heteropolyacid on clay. Applied Catalysis A: General, 244(2), 341-357. doi: 10.1016/s0926-860x(02)00605-1*