

# Barwniki azowe – aktywność biologiczna i strategie syntezy

Ewelina WĘGLARZ-TOMCZAK, Łukasz GÓRECKI – Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2012, **66**, 12, 1298-1307

## Wstęp

Barwniki azowe – śmiertelne zagrożenie czy leki nowej generacji?

W 1858 r. Griss odkrył reakcję diazowania i otrzymał pierwszy barwnik – żółcień anilinową. Obecnie opisano już ok. 10 tysięcy związków z tej grupy, a ponad 2 tysiące jest używane jako barwniki różnych materiałów. Barwniki azowe charakteryzują się obecnością grupy azowej ( $-N=N-$ ) w swojej strukturze, która sprzężona jest z dwoma, identycznymi bądź różnymi, mono- lub policyklicznymi układami aromatycznymi. Ze względu na charakterystyczne właściwości chemiczne, fizyczne i aktywność biologiczną, znajdują one szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym, spożywczym, farbiarsko-włókienniczym, w produkcji farb i lakierów oraz w chemii analitycznej. Jednak najbardziej rozpowszechnionym przeznaczeniem tych związków pozostaje barwienie. Barwniki azowe stanowią największą i najbardziej rozpowszechnioną klasę barwników. Mają pełną paletę barw, choć najczęściej spotykane są kolory jaskrawe i wyraziste, takie jak: oranż czy żółcień. Wykazują one również różnorodne właściwości biologiczne. Medyczne znaczenie tych związków jest powszechnie znane dzięki ich aktywności antibakteryjnej, antygrzybiczej czy skierowanej przeciw wirusowi HIV. Z drugiej strony, niosą one ryzyko dla zdrowia i środowiska ze względu na kancero- i mutagenność. W artykule przedstawiono wybrane strategie syntezy oraz właściwości biologiczne barwników azowych, w kontekście ich potencjału terapeutycznego, a także zagrożeń związanych z ich produkcją i użyciem.

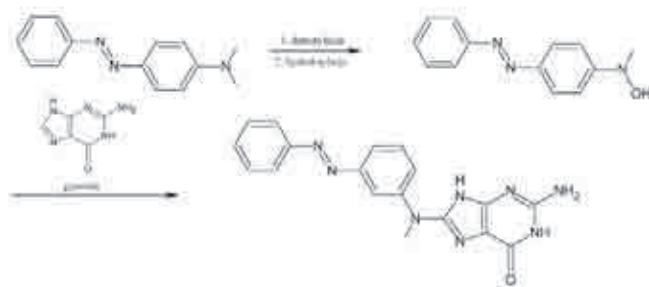
## Aktywność biologiczna

Aktywność biologiczna związków azowych związana jest głównie ze specyficzną drogą ich metabolizmu. *In vivo* następuje enzymatyczna redukcja wiązania azowego [1,2]. U ssaków proces ten zachodzi w wątrobie [3], w bakterjach układu trawiennego [4÷6] oraz w bakteriach skórnych, np. *Staphylococcus aureus* [7]. Wynikiem reakcji jest redukcja wiązania azowego, co prowadzi do otrzymania odpowiednich amin [8]. Produkty mogą być mniej lub bardziej toksyczne lub kancerogenne niż macierzyste cząsteczki [9,10]. Zazwyczaj jednak wykazują większą toksyczność; w szczególności dotyczy to pochodnych benzydyny [3,6,7]. Przykładowo, barwnik azowy Direct Black 38 jest metabolizowany do mutagennej benzydyny przez mikroflorę ludzkiego układu trawiennego [6].

Już w latach 70. XX w. szereg wyników otrzymanych przez niezależne grupy badawcze wykazało wpływ barwników benzydynowych na zwiększenie ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego oraz innych organów ludzkich [11]. Dowiedziano także, że to właśnie benzydyna jest mutagennym składnikiem barwników azowych [12]. Późniejsze badania potwierdziły także mutagenność jej analogów [13,14].

Żółcień metylowa (Rys. 1) jest jednym z barwników azowych, które wykazują kancerogenność poprzez wysoce reaktywne intermediały metaboliczne oddziałujące z DNA i powodujące mutacje [10]. Zasugerowano, że barwnik ten jest przekształcany

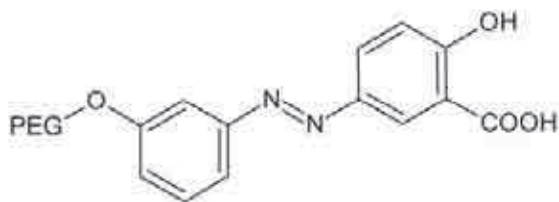
w wyniku demetylacji, a następnie *N*-hydroksylacji do *N*-hydroksy-*N*-metylo-4-aminoazobenzenu, który reaguje kowalencyjnie z zasadą nukleinową DNA (Rys. 1), stając się w ten sposób czynnikiem kancerogennym [15].



Rys. 1. Mechanizm modyfikacji zasady nukleinowej (guaniny) przez żółcień metylową

Głównym źródłem barwników azowych w ludzkim organizmie jest żywność. Wtórny źródłem mogą być wody gruntowe, np. w Stanach Zjednoczonych co roku do gleby dostaje się 3 tys. t. barwników organicznych [16]. Ze względu na opisane zagrożenia, biodegradowalność barwników azowych stała się przedmiotem intensywnych studiów w ostatnich latach [17,18]. Pokazano, że mikroorganizmy, takie jak grzyby ligninolityczne czy bakterie, są zdolne, w odpowiednich warunkach, do transformacji barwników azowych do bezbarwnych produktów, a nawet do ich całkowitej mineralizacji [17]. Grzyby ligninolityczne, używając peroksydazy ligninowej i manganowej lub lakazy, dekoloryzują barwniki azowe. Degradacja tych związków przez bakterie jest zazwyczaj oparta na redukcji wiązania azowego, co skutkuje powstawaniem bezbarwnych amin [19÷21]. Proces ten może zachodzić w warunkach tlenowych przy udziale bakterii takich jak: *Bacillus subtilis* [22], *Pseudomonas stutzeri* [23], *Streptomyces* [24] lub częściej i mniej specyficjnie, drogą beztlenową przez bakterie z gatunków: *Bacteroides*, *Eubacterium* i *Clostridium* [24,25].

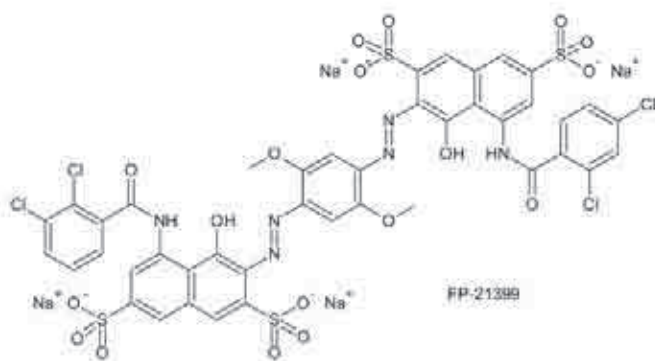
Obok niepożądanych właściwości biologicznych, istnieje wiele atrakcyjnych, medycznych aplikacji związków azowych. Jednym z potencjalnych farmakologicznych zastosowań barwników azowych oraz ich specyficznej redukcji *in vivo* jest azopolimerowy system dostarczania substancji czynnej w leczeniu chorób okrzężnicy, takich jak zapalenie okrzężnicy czy zespół jelita drażliwego [26]. Redukcyjna degradacja i w konsekwencji rozpad wiązania azowego, zachodzące specyficjnie w tym organie [27], dają możliwości opracowania terapii celowanej. Prolek azowy zostaje zredukowany do odpowiednich amin stanowiących właściwe terapeutyki [28]. Jednym z przykładów takiego proleku są niskocząsteczkowe i polimerowe (immobilizowane na matrycy glikolu polietylenowego, Rys. 2) pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, który wykazuje właściwości przeciwzapalne i cytoochronne [29].



**Rys. 2. Azowa pochodna kwasu 5-aminosalicylowego immobilizowana na glikolu polietylenowym**

Kolejną pozytywną właściwością barwników azowych jest ich aktywność antymikrobiotyczna. Przykładem takiego związku jest kwas 4-fenylazofenoksyoctowy, który wykazuje aktywność wobec dwóch gram dodatnich szczepów bakterii: *Staphylococcus ureus* (bakteria powodująca poważne choroby, takie jak: infekcje skórne, zapalenia płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, kości i szpiku czy wsierdzia) i *Streptococcus pyogenes* (paciorkowiec ropny – czynnik etiologiczny paciorkowcowego zapalenia gardła), trzech gram ujemnych szczepów bakterii: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* i *Escherichia coli* oraz jednego gatunku grzybów: *Candida albicans* [30,31]. Natomiast azowe zasady Schiffa wykazują aktywność antybakteryjną wobec *Bacillus subtilis* (bakteria odpowiedzialna za jedną z wad pieczywa – jego służowacenie) i przeciwgrzybiczą wobec kilku rodzajów grzybów, m.in.: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* i *Tricophyton mentagrophytes* [32].

Potencjał biomedyczny ma również związek bisazowy oznaczany w literaturze symbolem FP-21399 (Rys. 3). Posiada on aktywność ukierunkowaną przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV). Działanie to polega na inhibicji glikoproteino-zależnej fuzji otoczki wirusa HIV i błony komórkowej, co poprzedza wnikięcie wirusa do komórki. FP-21399 hamuje fuzję komórek CD4+ (limfocyty T pomocnicze) z komórkami, które ekspresjonują gp160 (glikoproteina znaleziona na powierzchni ludzkiego wirusa niedoboru odporności) [33]. Późniejsze badania, również kliniczne, potwierdziły aktywność tego związku wobec wirusa HIV [34].



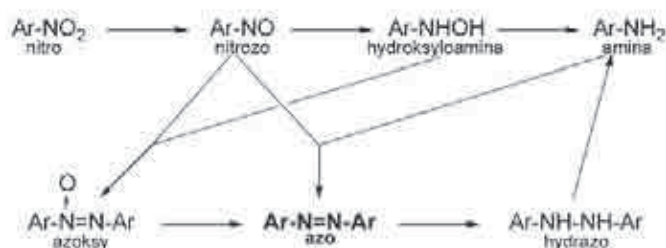
**Rys. 3. Związek bisazowy o aktywności przeciw wirusowi HIV**

Azobenzen występuje w dwóch odmianach izomerycznych *cis* i *trans*, które istnieją w równowadze termodynamicznej, a przejście indukowane jest termicznie lub fotochemicznie. Związki zawierające w swojej strukturze azobenzen wykazują zatem charakter tzw. fotoprzełączników, który otwiera dla nich nowy zakres zastosowań dotyczący również aspektów aktywności biologicznej. Właściwość ta była w ostatnich latach wykorzystywana do fotoregulacji konformacji białek, aktywności enzymatycznej oraz funkcji kwasów nukleinowych [35]. Aktywacja funkcji biocząsteczek może być „włączona” i „wyłączona” poprzez odwracalną fotoizomerację fragmentu azobenzenu, zwiększającą lub zmniejszającą wzajemne powinowactwo liganda i receptora. Interesującym przykładem wykorzystania takich przełączników są inhibitory papainy (cysteinowa endopeptydaza izolowana z *Carica papaya*, katalizująca hydrolizę wiązań peptydowych białek, która używana jest do zmiękczenia mięsa oraz klarowania substancji w przemyśle spożyw-

czym) i chymotrypsyny (serynowa egzoptydaza katalizująca C-końcową hydrolizę białek, produkowana przez trzustkę), będące analogami stanu przejściowego reakcji katalizowanej przez enzymy [36,37].

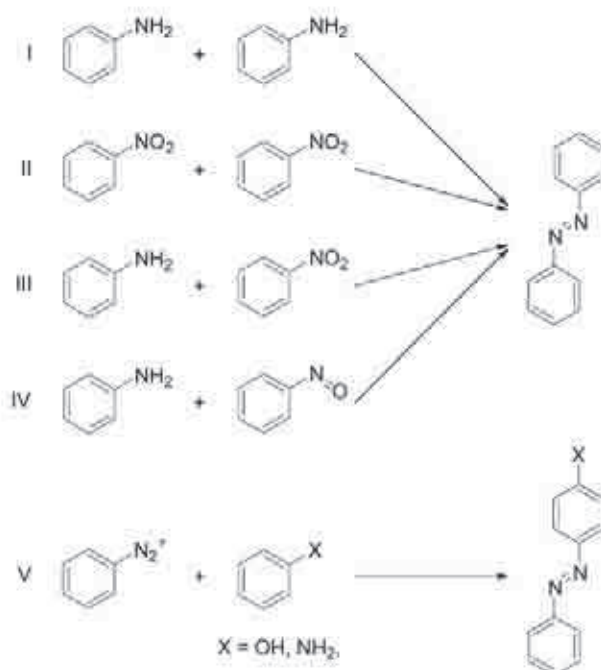
### Strategie syntezy

Azowe pochodne związków aromatycznych są produktami pośrednimi w reakcjach redukcji grupy nitrowej do aminowej lub procesu odwrotnego – utleniania grupy aminowej do nitrowej (Rys. 4). W obu przypadkach stosuje się zazwyczaj nadmiar reduktora lub utleniacza, a warunki dobiera się tak, aby skrócić czas, obniżyć koszty oraz nakład pracy i możliwie zwiększyć wydajność. Stawiając sobie za cel zatrzymanie sekwencji przemian na odpowiednim produkcie pośrednim (azo) i jego wyizolowanie, należy precyzyjnie dobrać reduktor/utleniacz oraz warunki reakcji.



**Rys. 4. Schemat reakcji przebiegających podczas redukcji grupy nitrowej do aminowej [38÷40]**

Wśród strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania barwników azowych, można wyróżnić pięć szczególnie użytecznych (Rys. 5). Cztery pierwsze (I-IV) wynikają bezpośrednio ze schematu zaprezentowanego na Rysunku 4. Ostatnia, to reakcja diazowania/sprzęgania. Każda z tych procedur niesie ze sobą ograniczenia co do dostępności substratów, a co za tym idzie do struktury produktów, które możemy otrzymać daną metodą.

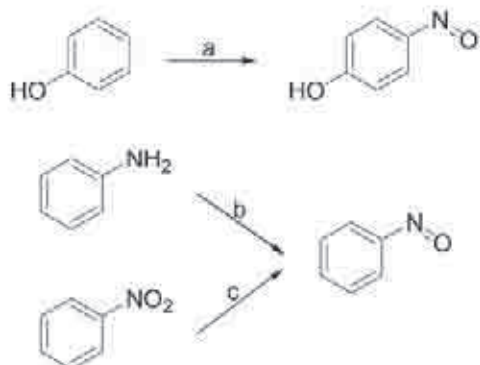


**Rys. 5. Możliwe ścieżki syntezy związków azowych (część aromatyczną reprezentuje reszta fenylowa)**

Dwie pierwsze zaproponowane metody syntetyczne są stosowane do otrzymywania symetrycznych związków azowych. Zastosowanie dwóch różnych substratów powoduje bowiem otrzymanie kombinacji trzech produktów azowych: dwóch symetrycznych i jednego niesy-

metrycznie podstawionego. Utleniające sprzężenie dwóch komponentów aminowych zachodzi pod wpływem tlenu w obecności katalizatora (CuCl/pyrydyna) [41]; na drodze fotokatalizy promowanej TiO<sub>2</sub> [42], Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [43], HgO [44] lub pod wpływem utleniaczy, takich jak KMnO<sub>4</sub> [45], MnO<sub>2</sub> [46], NaBO<sub>3</sub> [47], KO<sub>2</sub> [48], K<sub>2</sub>FeO<sub>4</sub> [49], AgO [50], Pb(OAc)<sub>4</sub> [51]. Można również wykorzystać katalizatory w układach przeniesienia fazowego, np. Galvinoxyl (PTC)/K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>/KOH [52], bądź też peroksydazę-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [53]. Wśród odczynników redukujących, służących do otrzymywania pochodnych azowych ze związków nitrowych, nie opracowano aż tylu różnorodnych warunków prowadzenia reakcji. Niemniej jednak, w wielu pracach opisano otrzymywanie złożonych układów azowych, wykorzystujące reakcję kwasu *p*-nitrobenzoesowego w środowisku zasadowym z cukrem redukującym (glukoza), której produktami są pochodne kwasu azobenzenodikarboksylowego [54]. Innymi prostymi odczynnikami redukującymi są: cynk lub SnCl<sub>2</sub>, stosowane również w środowisku zasadowym [55,56], LiAlH<sub>4</sub> [57], etylenodiamina [58], Na<sub>2</sub>Te [59] lub ołów z mrówczanem trietyloamoniowym bądź octanem amonu [60,61]. Ciekawą metodą jest opublikowana w 1906 r. i wykorzystywana do dzisiaj reakcja *p*-nitrofenolu w silnie zasadowym środowisku w 200°C [62].

Trzecia i czwarta z zaprezentowanych ścieżek syntezy może również służyć do otrzymywania symetrycznych barwników azowych, aczkolwiek bardziej zasadne jest zastosowanie ich do otrzymywania układów niesymetrycznych. Metoda III zyskała znaczenie preparatywne dopiero w ostatnich latach [63,64], gdy zastosowano KOH/DMF w atmosferze azotu ogrzewając substraty od 12 do 48 godzin w 150°C. We wcześniejszych pracach stosowano krótszy czas reakcji i niższą temperaturę, przez co produkt azowy stanowił tylko do 20% składu mieszaniny poreakcyjnej [65,66]. Reakcja IV jest najprostsza w wykonaniu, jednak niezbędne jest otrzymanie komponentu nitrozowego. Można tego dokonać trzema różnymi sposobami (Rys. 6).



Rys. 6. Synteza nitrozopochodnych: a) NaNO<sub>2</sub>, kwas octowy [67]; b) Oksone®, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [68]; c) 1. NH<sub>4</sub>Cl, Zn; 2. FeCl<sub>3</sub>×6H<sub>2</sub>O [69]

Posiadając substraty z grupą aminową i nitrozową wystarczy je zmieszać w lodowatym kwasie octowym w temperaturze pokojowej lub podwyższonej [70]. Modyfikacja tej metody, polegająca na generowaniu *in situ* nitrozopochodnej z wyjściowej aminy za pomocą H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i jej następcza reakcja z nieprzereagowaną aminą, prowadzi do otrzymania symetrycznego produktu [71].

Ostatnia z prezentowanych reakcji (V, Rys. 5) jest od chwili odkrycia ściśle związana z barwnikami azowymi. Reakcja ta przebiega zgodnie z mechanizmem aromatycznej substitucji elektrofilowej, w której jest odczynnikiem elektrofilowym powstała z aniliny sól diazoniowa, natomiast nukleofilem jest układ aromatyczny podstawiony grupą elektronodonorową (OH, NH<sub>2</sub>, lub ich pochodne) [56,72]. W rzadkich przypadkach sprzężenie zachodzi, gdy nukleofilem jest pochodna aromatyczna podstawiona paroma grupami alkilowymi, jednak wtedy elektrofil musi zawierać podstawniki elektronoakceptorowe, np. grupy nitrowe, zwiększające deficyt elektronowy na atomie azotu grupy diazoniowej. W ten sposób można poddać sprzężeniu 2,4,6-trinitroanilinę z 1,3,5-trimetylobenzenem, 1,2,3,5-tetrametylobenzenem lub

pentametylobenzenem [73,74]. Otrzymana sól diazoniowa jest zazwyczaj od razu poddawana reakcji sprzężenia bez jej wydzielania, gdyż wysuszona ma właściwości wybuchowe [75]. W reakcji soli diazoniowej z fenolami produktami są związki podstawione w pozycji *para* do grupy hydroksylowej, a jeśli ta pozycja jest zajęta to powstaje izomer *orto*. W przypadku niepodstawionej aniliny początkowo powstaje związek azoaminowy (-N=N-NH-), który następnie przegrupowuje się do produktu azowego [76]. Dla uniknięcia tej niedogodności, można zastosować blokadę grupy aminowej, którą po reakcji sprzężenia można usunąć, np. poprzez hydrolizę [77]. Bezpośrednią metodą otrzymywania struktury aminoazowej (pomijając przegrupowanie) jest również reakcja w środowisku kwasu mrówkowego i mrówczanu sodu [78].

Jak można łatwo zauważyć, gama odczynników do syntezy wiązania -N=N- jest na tyle duża, że z łatwością można dobrać warunki reakcji do posiadanych substratów. Sytuacja komplikuje się, gdy układy aromatyczne podstawione są grupami wrażliwymi na utlenianie, bądź redukcję, albo na kwasowe lub zasadowe środowisko. W takich przypadkach zaprojektowanie wieloetapowej syntezy staje się wyzwaniem dla chemika.

### Podsumowanie i perspektywy

Barwniki azowe, związki syntetyczne (znany jest tylko jeden występujący naturalnie w przyrodzie) zawierające w swojej strukturze wiązanie -N=N-, otrzymywane są głównie z aromatycznych substratów aminowych, nitrowych lub nitrozowych. Metody ich syntezy polegają na zastosowaniu odpowiednich reakcji oksydacyjno-redukcyjnych, bądź substitucji elektrofilowej w sekwencji diazowanie/sprzężanie. Tę ostatnią procedurę należy historycznie uznać za jedno z najważniejszych osiągnięć w rozwoju przemysłowej chemii organicznej, bowiem metody te uczyniły związki azowe powszechnie dostępnymi. Dzięki barwie, będącej wynikiem obecności charakterystycznego układu wiązań sprzężonych wykazujących absorpcję w zakresie światła widzialnego, znalazły one szerokie zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu. Jednak ze względu na znaczącą ilość związków azowych uwalnianych do środowiska oraz ich toksyczność, ważnym zagadnieniem stało się badanie i monitorowanie procesów ich biodegradacji. Mimo niekorzystnego wpływu na środowisko, wiele z tych związków wykazuje duży potencjał biomedyczny. Charakteryzują się one między innymi właściwościami antibakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi, są inhibitorami proteaz (w tym enzymów kluczowych dla procesów patologicznych); wykazują również interesującą aktywność przeciw wirusowi HIV. Ciekawym wątkiem w farmakoterapii związkami azowymi są również próby opracowania celowanych terapii układami azopolimerowymi, uwalniającymi terapeutyki z proleków w określonych organach.

### Literatura

- Rinde E., Troll W.: *Metabolic reduction of benzidine azo dyes to benzidine in the Rhesus monkey*. J. Natl. Cancer Inst. 1975, **55**, 181.
- Robens J. F., Dill G. S., Ward J. M., Joiner J. R., Griesemer R. A., Douglas J. F.: *Thirteen-week subchronic toxicity studies of Direct Blue 6, Direct Black 38 and Direct Brown 95 dyes*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, **54**, 431.
- Martin C. N., Kennelly J. C.: *Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine*. Carcinogenesis 1981, **2**, 307.
- Bos R. P., van der Krifken W., Smeijsters L., Koopman J. P., Dejonge H. R., Theuvs J. L. G., Henderson P. T.: *Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction*. Toxicology 1986, **40**, 207.
- Chung K. T., Fulk G. E., Egan M.: *Reduction of azo dyes by intestinal anaerobes*. Appl. Environ. Microbiol. 1978, **35**, 55.
- Cerniglia C. E., Zhou Z., Manning B. W., Federle T. W., Heflich R. H.: *Mutagenic activation of the benzidine-based dye Direct Black 38 by human intestinal microflora*. Mutat. Res. 1986, **175**, 11.
- Platzek T., Lang C., Grohmann G., Gi U. S., Baltes W.: *Formation of a carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin bacteria in vitro*. Hum. Exp. Toxicol. 1999, **18**, 552.



8. Martin C. N., Kennelly J. C.: *Metabolism, mutagenicity and DNA binding of biphenyl-based azo dyes*. Drug. Metab. Rev. 1985, **16**, 89.
9. Collier S. W., Storm J. E., Bronaugh R. L.: *Reduction of azo dyes during in vitro percutaneous absorption*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1993, **118**, 73.
10. Levine W. G.: *Metabolism of azo dyes: Implications for detoxification and activation*. Drug Metab. Rev. 1991, **23**, 253.
11. Golka K., Kopps S., Myslak Z. W.: *Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability*. Toxicol. Lett. 2004, **151**, 203.
12. Chung K.-T., Cerniglia C. E.: *Mutagenicity of azo dyes: structure-activity relationships*. Mutat. Res. 1992, **277**, 201.
13. Prival M. J., Bell S. J., Mitchell V. D., Peiperl M. D., Vaughan V. L.: *Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected monoazo dyes in a modified Salmonella assay*. Mutat. Res. 1984, **136**, 33.
14. Lazear E. J., Louie S. C.: *Mutagenicity of some congeners of benzidine in the Salmonella typhimurium assay system*. Cancer Lett. 1978, **4**, 21.
15. Stiborová M., Frei E., Schmeiser H. H., Wiessler M., Hradec J.: *Formation and 32P-postlabeling of DNA and tRNA adducts derived from peroxidative activation of carcinogenic azo dye N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene*. Carcinogenesis 1992, **13**, 1657.
16. Weber E. J., Adams R. L.: *Chemical- and sediment-mediated reduction of the azo dye disperse Blue 79*. Environ. Sci. Technol. 1995, **29**, 1163.
17. Stolz A.: *Basic and applied aspects in the microbial degradation of azo dyes*. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2001, **56**, 69.
18. Puvaneswari N., Muthukrishnan J., Gunasekaran P.: *Toxicity assessment and microbial degradation of azo dyes*. Ind. J. Exp. Biol. 2006, **44**, 618.
19. Heinfling A., Martinez M. J., Martinez A. T., Bergbauer M., Szewzyk U.: *Transformation of industrial dyes by manganese peroxidases from Bjerkandera adusta and Pleurotus eryngii in a manganese independent reaction*. Appl. Environ. Microbiol. 1998, **64**, 2788.
20. Schliephake K., Mainwaring D. E., Lonergan G. T., Jones I. K., Baker W. L.: *Transformation and degradation of the disazo dye Chicago Sky Blue by a purified laccase from Pycnoporus cinnabarinus*. Enzyme Microb. Technol. 2000, **27**, 100.
21. Chivukula M., Spadaro J. T., Renganathan V.: *Lignin peroxidase-catalyzed oxidation of sulfonated azo dyes generates novel sulfophenyl hydroperoxides*. Biochemistry 1995, **34**, 7765.
22. Zissi U., Lyberatos G., Pavlou S.: *Biodegradation of p-aminoazobenzene by Bacillus subtilis under aerobic conditions*. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 1997, **19**, 49.
23. Yatome C., Matsufuru H., Taguchi T., Ogawa T.: *Degradation of 4'-dimethylaminoazobenzene-2-carboxylic acid by Pseudomonas stutzeri*. Appl. Microbiol. Biotechnol. 1993, **39**, 778.
24. Rafii F., Franklin W., Cerniglia C. E.: *Azoreductase activity of anaerobic bacteria isolated from human intestinal microflora*. Appl. Environ. Microbiol. 1990, **56**, 2146.
25. Rafii F., Moore J. D., Ruseler-van Embden J. G. H., Cerniglia C. E.: *Bacterial reduction of azo dyes used in foods, drugs and cosmetics*. Microecol. Ther. 1995, **25**, 147.
26. Van den Mooter G., Maris B., Samyn C., Augustijns P., Kinget R.: *Use of azo polymers for colon-specific drug delivery*. J. Pharm. Sci. 1997, **86**, 1321.
27. Brown J. P.: *Reduction of polymeric azo and nitro dyes by intestinal bacteria*. Appl. Environ. Microbiol. 1981, **41**, 1283.
28. Walker R.: *Metabolism of azo group: a review of literature*. Food Cosmet. Toxicol. 1970, **8**, 659.
29. Garjani A., Davaran S., Rashidi M., Malek N.: *Protective effects of some azo derivatives of 5-aminosalicylic acid and their pegylated prodrugs on acetic acid-induced rat colitis*. DARU J. Pharm. Sci. 2004, **12**, 24.
30. Moanta A., Radu S.: *Spectroscopic analysis and antimicrobial activity of some 4-phenylazo-phenoxyacetic acids*. Rev. Roum. Chem. 2009, **54**, 151.
31. Moanta A., Radu S.: *New phenoxyacetic acid analogues with antimicrobial activity*. Rev. Chim. – Bucharest 2008, **6**, 59.
32. Jarrahpour A. A., Motamedifar M., Pakshir K., Hadi N., Zarei M.: *Synthesis of novel azo Schiff bases and their antibacterial and antifungal activities*. Molecules 2004, **9**, 815.
33. Ono M., Wada Y., Wu Y., Nemori R., Jinbo Y., Wang H., Lo K. M., Yamaguchi N., Brunkhorst B., Otomo H., Wesolowski J., Way J. C., Itoh I., Gillies S., Chen L. B.: *FP-21399 blocks HIV envelope protein-mediated membrane fusion and concentrates in lymph nodes*. Nature Biotechnol. 1997, **15**, 343.
34. Poli G., Vicenzi E.: *1293-5. FP-21399 (Lexigen Pharmaceuticals)*. IDrugs 2001, **4**, 1293.
35. Beharry A. A., Woolley G. A.: *Azobenzene photoswitches for biomolecules*. Chem. Soc. Rev. 2011, **40**, 4422.
36. Westmark P. R., Kelly J. P., Smith B. D.: *Photoregulation of enzyme activity. photochromic, transition-state-analogue inhibitors of cysteine and serine proteases*. J. Am. Chem. Soc. 1993, **115**, 3416.
37. Pearson D., Abell A. D.: *Photoswitch inhibitors of a-chymotrypsin-increased substitution and peptidic character in peptidomimetic boronate esters*. Org. Biomol. Chem. 2006, **4**, 3618.
38. Meng X., Cheng H., Akiyama Y., Hao Y., Cio W., Yu Y., Zhao F., Fujita S.: *Selective hydrogenation of nitrobenzene to aniline in dense phase carbon dioxide over Ni $\gamma$ -Al $_2$ O $_3$ : Significance of molecular interactions*. J. Catal. 2009, **264**, 1.
39. Moglie Y., Vitale C., Radivoy G.: *Synthesis of azo compounds by nanosized iron-promoted reductive coupling of aromatic nitro compounds*. Tetrahedron Lett. 2008, **49**, 1828.
40. Figueras F., Coq B.: *Hydrogenation and hydrogenolysis of nitro-, nitroso-, azo-, azoxy and other nitrogen-containing compounds on palladium*. J. Mol. Catal. A 2001, **173**, 223.
41. Joussemle B., Blanchard P., Gallego-Planas N., Levillain E., Delaunay J., Allain M., Richomme P., Roncali J.: *Photomechanical control of the electronic properties of linear  $\pi$ -conjugated systems*. Chem. Eur. J. 2003, **9**, 5297.
42. Karunakaran C., Senthilvelan S., Karuthapandian S.: *TiO $_2$ -photocatalyzed oxidation of aniline*. J. Photochem. Photobiol. A 2005, **172**, 207.
43. Karunakaran C., Senthilvelan S.: *Fe $_2$ O $_3$ -photocatalysis with sunlight and UV light: oxidation of aniline*. Electrochem. Comm. 2006, **8**, 95.
44. Farhadi S., Zaringhadam P., Sahamieh R. Z.: *Photo-assisted oxidation of anilines and other primary aromatic amines to azo compounds using mercury(II) oxide as a photo-oxidant*. Acta Chim. Slov. 2007, **54**, 647.
45. Noureldin N. A., Bellegarde J. W.: *A novel method. The synthesis of ketones and azobenzenes using supported permanganate*. Synthesis 1999, **6**, 939.
46. Bhatnagar I., George M. V.: *Oxidation with metal oxides. III. Oxidation of diamines and hydrazines with manganese dioxide*. J. Org. Chem. 1968, **33**, 2407.
47. Mehta S. M., Vakilwala M. V.: *Sodium perborate as a reagent in organic chemistry. I. Preparation of azo-compounds*. J. Am. Chem. Soc. 1952, **74**, 563.
48. Crank G., Makin M. I. H.: *Organic chemistry of superoxide. I. Oxidations of aromatic compounds*. Tetrahedron Lett. 1979, **20**, 2169.
49. Huang H., Sommerfeld D., Dunn B. C., Lloyd C. R., Eyring E. M.: *Ferrate(VI) oxidation of aniline*. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 2001, 1301.
50. Ortiz B., Villanueva P., Walls F.: *Silver(II) oxide as a reagent. Reactions with aromatic amines and miscellaneous related compounds*. J. Org. Chem. 1972, **37**, 2748.
51. Pausacker K. H., Scroggie J. G.: *Oxidation with lead tetraacetate. Part II. The oxidation of primary aromatic amines*. J. Chem. Soc. 1954, 4003.
52. Wang X. Y., Wang Y. L., Li J. P., Duan Z. F., Zhang Z. Y.: *The preparation of symmetrical azobenzenes from anilines by phase transfer catalyzed method*. Synth. Comm. 1999, **30**, 2271.
53. Hughes G. M. K., Saunde B. C.: *Studies in peroxidase action. Part IX. Reactions involving the rupture of the C-F, C-Br, and C-I links in aromatic amines*. J. Chem. Soc. 1954, 4630.
54. Tomlinson, M. L.: *The reduction of p-nitrobenzoic acid to hydrazo- and azo-benzene-4,4'-dicarboxylic acids by means of glucose*. J. Chem. Soc. 1946, 756.
55. Bigelow H. E., Robinson D. B.: *Azobenzene*. Org. Synth. 1955, **3**, 103.
56. Luboch E., Wagner-Wysiecka E., Poleska-Muchlado Z., Kravtsov V. Ch.: *Synthesis and properties of azobenzocrown ethers with  $\pi$ -electron donor, or  $\pi$ -electron donor and  $\pi$ -electron acceptor group(s) on benzene ring(s)*. Tetrahedron 2005, **61**, 10738.
57. Ahmad R. K., Faure D., Goddard P., Oda R., Bassani D. M.: *Photosensitive vesicles from a cis-azobenzene gemini surfactant show high photoresponse*. Org. Biomol. Chem. 2009, **7**, 3173.
58. Chung T. F., Wu Y. M., Cheng C. H.: *Reduction of aromatic nitro compounds by ethylenediamine. A new selective reagent for the synthesis of symmetric azo compounds*. J. Org. Chem. 1984, **49**, 1215.
59. Suzuki H., Manabe H., Kawaguchi T., Inouye M.: *Reduction of aromatic nitro compounds and thioketones with sodium telluride under aprotic conditions*. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, **60**, 771.
60. Srinivasa G. R., Abiraj K., Channe Gowda D.: *The synthesis of azo compounds from nitro compounds using lead and triethylammonium formate*. Tetrahedron Lett. 2003, **44**, 5835.
61. Srinivasa G. R., Abiraj K., Channe Gowda D.: *Lead-catalyzed synthesis of azo compounds by ammonium acetate reduction of aromatic nitro compounds*. Synth. Comm. 2003, **33**, 4221.
62. Willstätter R., Benz M.: *Zur Kenntniss der Azophenole*. Chem. Ber. 1906, **39**, 3492.

63. Auernheimer J., Dahmen C., Hersel U., Bausch A., Kessler H.: *Photoswitched cell adhesion on surfaces with RGD peptides*. J. Am. Chem. Soc. 2005, **127**, 16107.
64. Zhao R., Tan C., Xie Y., Gao C., Liu H., Jiang Y.: *One step synthesis of azo compounds from nitroaromatics and anilines*. Tetrahedron Lett. 2011, **52**, 3805.
65. Ayyangar N. R., Naik S. N., Srinivasan K. V.: *A novel reaction of acetanilide with nitrobenzene in DMSO – an unusual solvent assisted regioselective aromatic nucleophilic substitution*. Tetrahedron Lett. 1990, **31**, 3217.
66. Beška E., Toman P., Fiedler K., Hronec M., Pintér J.: *Method of preparation of 4-aminodiphenylamine*. US Patent No.: 6388136 B1, 2002.
67. Yenes S., Messeguer A.: *A study of the reaction of different phenol substrates with nitric oxide and peroxyxynitrite*. Tetrahedron 1999, **55**, 14111.
68. Faustino H., El-Shishtawy R. M., Reis L. V., Santos P. F., Almeida P.: *2-Nitrosobenzothiazoles: useful synthons for new azobenzothiazole dyes*. Tetrahedron Lett. 2008, **49**, 6907.
69. Juodaityte J., Sewald N.: *Synthesis of photoswitchable amino acids based on azobenzene chromophores: building blocks with potential for photoresponsive biomaterials*. J. Biotech. 2004, **112**, 127.
70. Ansporn H. D.: *p-Phenylazobenzoic acid*. Org. Synth. 1955, **3**, 711.
71. Pfister R., Ihalainen J., Hamm P., Kolano C.: *Synthesis, characterization and applicability of three isotope labeled azobenzene photoswitches*. Org. Biomol. Chem. 2008, **6**, 3508.
72. Leriche G., Budin G., Brino L., Wagner A.: *Optimization of the azobenzene scaffold for reductive cleavage by dithionite; development of an azobenzene cleavable linker for proteomic applications*. Eur. J. Org. Chem. 2010, 4360.
73. Smith L. I., Paden J. H.: *Studies on the polymethylbenzenes. X. Reaction with aromatic diazonium compounds*. J. Am. Chem. Soc. 1934, **56**, 2169.
74. Meyer K. H. Tochtermann H.: *Über Kuppelung von Benzol-Kohlenwasserstoffen mit Diazoverbindungen*. Chem. Ber. 1921, **54**, 2283.
75. Ullrich R., Grever Th.: *Decomposition of aromatic diazonium compounds*. Thermochemica Acta 1993, **225**, 201.
76. Kidd H. V.: *Mechanism of the diazoaminobenzene conversion*. J. Org. Chem. 1937, **2**, 198.
77. Park J., Koh J.: *The synthesis and spectral properties of an encapsulated amino-azobenzene dye*. Dyes and Pigments 2009, **82**, 347.
78. Meyer K. H.: *Zur Kenntnis der Substitutions-Vorgänge*. Chem. Ber. 1921, **54**, 2265.

#### Podziękowania

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.

Mgr inż. Ewelina WĘGLARZ-TOMCZAK jest absolwentką anglojęzycznej specjalności medicinal chemistry na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej (2009). Po ukończeniu studiów odbyła staż naukowy na Uniwersytecie w Bochum na Wydziale Chemii i Biochemii. W 2009 r. rozpoczęła studia doktoranckie w Zakładzie Chemii Bioorganicznej Politechniki Wrocławskiej. Tematyka pracy dotyczy syntezy i aktywności nowych inhibitorów neutralnych aminopeptydaz. Jest autorką rozdziału w książce, współautorką pięciu publikacji oraz czternastu doniesień konferencyjnych. Doktorantka jest laureatką konkursu o stypendium w ramach projektu systemowego „Przedsiębiorczy doktorant – inwestycja w innowacyjny rozwój regionu” (Program Operacyjny Kapitał Ludzki) współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

e-mail: ewelina.weglarz@pwr.wroc.pl, tel.: 71 320 33 54

Mgr Łukasz GÓRECKI jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu Polskiego (2007). Obecnie jest doktorantem ostatniego roku w Zakładzie Chemii Bioorganicznej, Wydziału Chemicznego, Politechniki Wrocławskiej. Doktorant jest laureatem konkursu o stypendium w ramach projektu systemowego „Przedsiębiorczy doktorant – inwestycja w innowacyjny rozwój regionu” (Program Operacyjny Kapitał Ludzki) współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego. Zainteresowania naukowe: synteza fosforoorganicznych pochodnych alkaloidów chinolinowych i azobenzonofosfonianów. Jest autorem rozdziału w książce, współautorem zgłoszenia patentowego, dwóch artykułów w prasie naukowej, 17 referatów i posterów prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych.

e-mail: lukasz.gorecki@pwr.wroc.pl, tel.: 71 320 29 77

## BASF kupuje części biznesu TDI od Ciechu

12 października, 2012 Firmy BASF i Ciech ogłosiły dziś akwizycję części globalnego biznesu TDI (diizocyanian toluilenu) Ciechu przez BASF. Akwizycja wymaga zgód odpowiednich urzędów antymonopolowych. Zamknięcie transakcji oczekiwane jest w pierwszym kwartale 2013. Finansowe warunki transakcji nie zostały ujawnione.

Porozumienie dotyczy części światowego biznesu TDI firmy Ciech. Zakład produkcyjny Zachem w Polsce należący do Ciechu nie jest częścią transakcji. Firmy Ciech i BASF będą blisko współpracowały w celu ułatwienia efektywnego przeniesienia umów dostaw oraz usług wsparcia dla klientów TDI firmy Ciech.

“Ta akwizycja podkreśla nasze silne zaangażowanie w rynki TDI w Europie, na Bliskim Wschodzie, w Afryce oraz na całym świecie”, powiedział Raimar Jahn, prezydent działu poliuretanów firmy BASF. “Cieszymy się z ustanowienia bliskiego partnerstwa z klientami firmy Ciech.” Silne zaangażowanie firmy BASF w biznes TDI ilustruje również budowa największego na świecie zintegrowanego zakładu produkcyjnego TDI w Ludwigshafen.

Dariusz Krawczyk, Prezes zarządu Ciech, dodaje: “Jesteśmy przekonani, że w BASF znaleźliśmy idealnego nabywcę naszego biznesu TDI. Nasi klienci skorzystają z szerokiej wiedzy firmy BASF na rynku poliuretanów i z silnej, globalnej pozycji firmy.”

„Cieszę się, że dzięki tej transakcji BASF wzmacnia swoją pozycję w Polsce, która jest postrzegana jako strategicznie istotny rynek w Europie.” – powiedział Dirk Elvermann, prezes BASF Polska.

TDI jest kluczowym składnikiem dla przemysłu poliuretanowego. Jest w znacznym stopniu używany w sektorze meblarskim (m.in elastyczne pianki do materacy, poduszek lub powłok dla drewna) oraz w przemyśle motoryzacyjnym (e.g. siedzenia oraz zastosowania we wnętrzu).

BASF jest wiodącym dostawcą podstawowych produktów dla poliuretanów i zarządza zakładami produkcyjnymi TDI w Geismar (Louisiana), Yeosu (Korea), Caojing (Chiny), Schwarzhede (Niemcy) oraz od 2014 w Ludwigshafen (Niemcy).

(em)

([http://www.ciech.com/PL/Dziennikarze/InformacjePrasowe/Strony/BASF\\_kupuje\\_czesc\\_biznesu\\_TDI\\_od\\_Ciechu.aspx](http://www.ciech.com/PL/Dziennikarze/InformacjePrasowe/Strony/BASF_kupuje_czesc_biznesu_TDI_od_Ciechu.aspx))