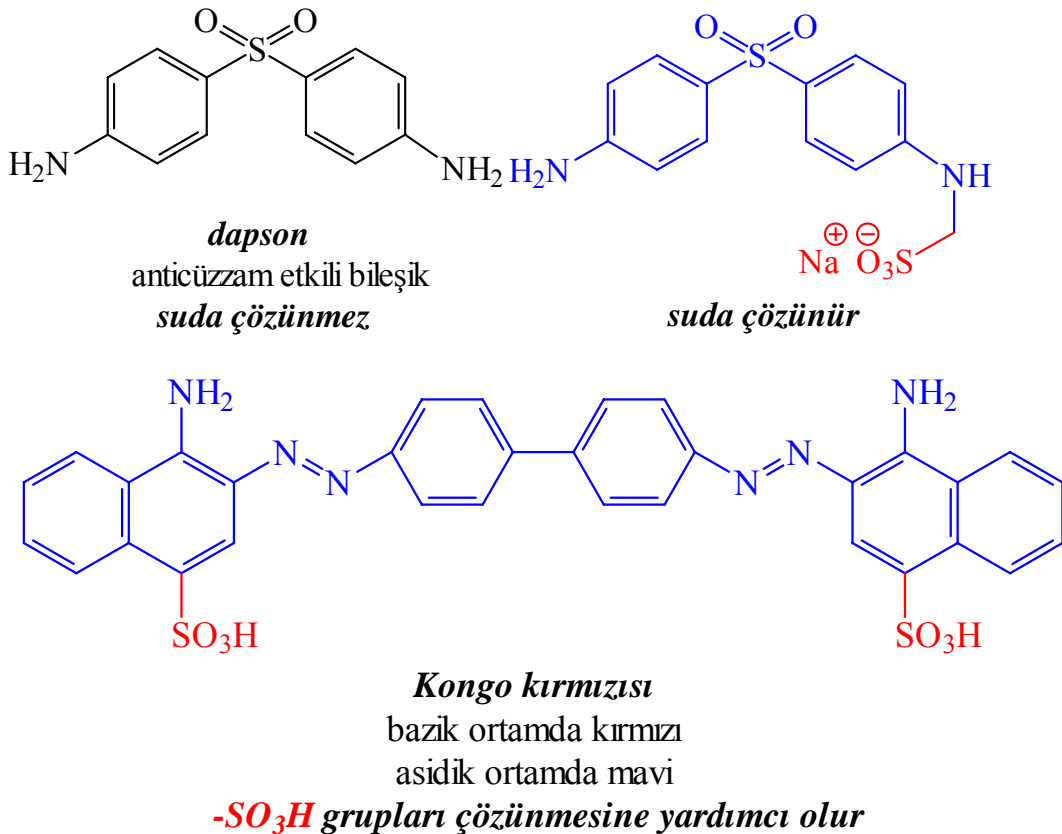
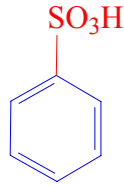


5.1. Giriş

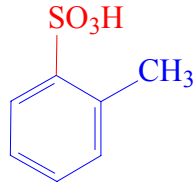
Sülfonik asit grubunun ($-\text{SO}_3\text{H}$) doğrudan aromatik halkaya bağlı olduğu bileşiklere, $\text{Ar}-\text{SO}_3\text{H}$, *aromatik sülfonik asitler* denir. Aromatik hidrokarbonları alifatiklerden ayıran en önemli özelliklerden biri kolaylıkla sülfolanmalarıdır. Sülfolama işlemi dumanlı sülfürik asit veya klorosülfonik asitle yapılır. Oluşan aromatik sülfonik asitlerin başka bileşiklerin sentezinde kullanılması ve sülfolan organik bileşiklerin sudaki çözünürlüklerinin büyük ölçüde artması nedeniyle aromatik bileşiklerin sülfolanması Organik kimyada oldukça önemli reaksiyonlardır. Alifatik sülfonik asitlerin aksine, aromatik sülfonik asitlerin doğrudan sülfonasyonla elde edilmeleri de bu bileşiklere ayrı bir üstünlük kazandırır.



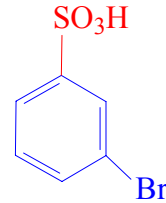
Sülfonik asitler türedikleri hidrokarbon veya bileşik adının sonuna *sülfonik asit* kelimesinin getirilmesiyle adlandırılırlar.



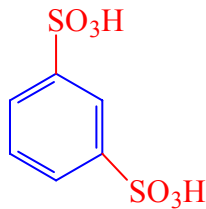
benzenesülfonik
asit



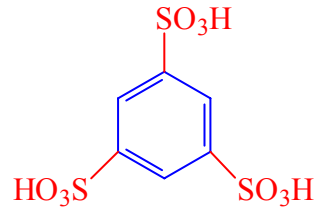
o-toluensülfonik asit
2-toluensülfonik asit



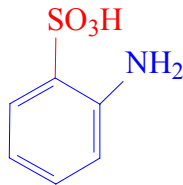
m-bromobenzen-
sülfonik asit



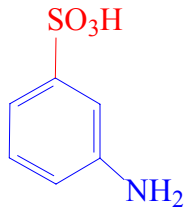
m-benzendisülfonik asit
1,3-benzendisülfonik asit



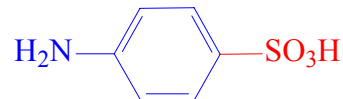
1,3,5-benzentrisülfonik asit



o-aminobenzen-
sülfonik asit
ortanilik asit



m-aminobenzen-
sülfonik asit
metanilik asit



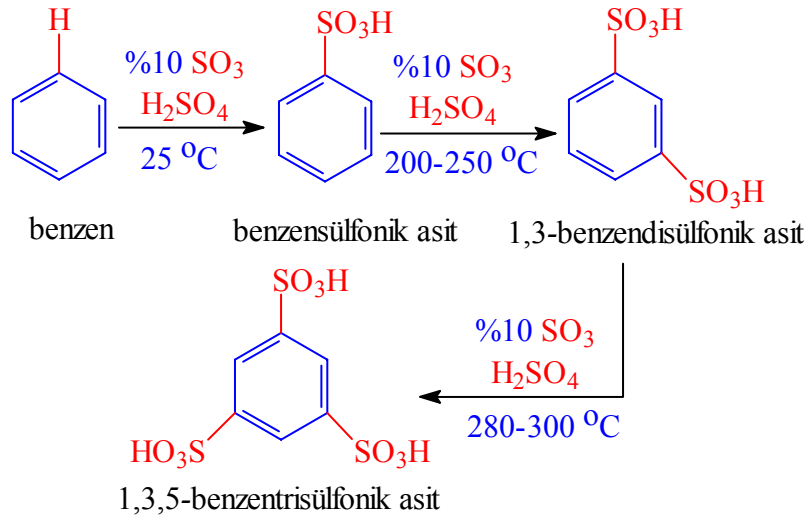
p-aminobenzen-
sülfonik asit
sülfanilik asit

Aromatik sülfonik asitler, organik kimyanın en güçlü asitleri olup asitlik güçleri anorganik asitlerin asitlik güçlerine yakındır (*p*-toluensülfonik asit için $pK_a < 1$). Polar bileşikler olan sülfonik asitler suda çok çözünür, hatta higroskopiktirler. Uçucu olmadıklarından kaynama noktaları yoktur, aşırı ısıtıldıklarında erimeden bozunurlar.

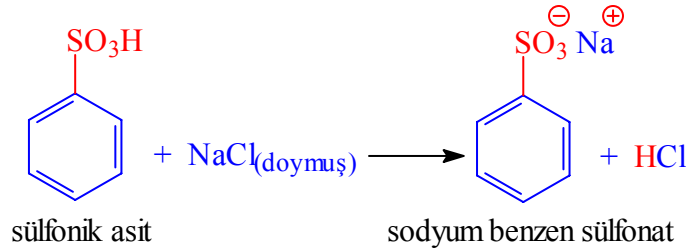
5.2. Aromatik Sülfonik Asitlerin Elde Edilişi

5.2.1. Aromatik Bileşiklerin Sülfolanması

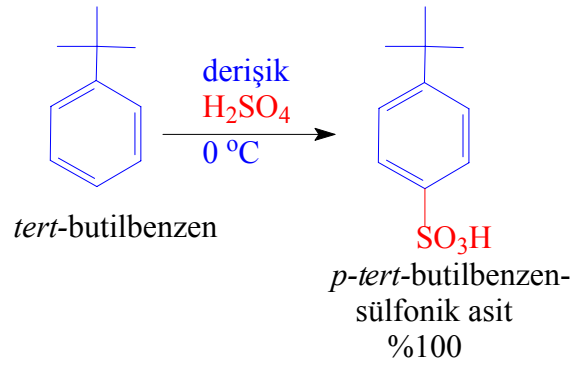
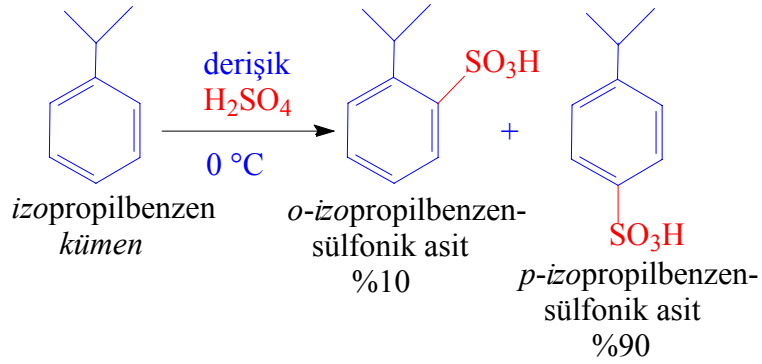
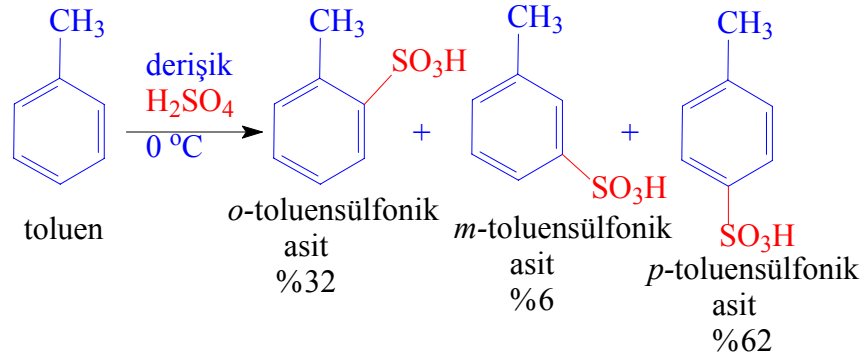
Aromatik sülfonik asitler genellikle direkt sülfolama reaksiyonu ile elde edilirler. Süstitüsyon şartları aromatik halkaya bağlı bulunan grupların niteliğine göre değişir. Halkayı aktifleştiren grupları taşıyan aromatik bileşiklerin sülfolanması derişik sülfürik asitle düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilirken, halkanın aktifliğini azaltan grupları taşıyan bileşikler yüksek sıcaklıklarda ve değişen oranlarda SO_3 içeren sülfürik asit (*oleum*; dumanlı sülfürik asit) ile sülfolanır. Benzenin sülfolanması, %10 luk *oleum* ile oda sıcaklığında yapılır ve reaksiyondan benzensülfonik asit meydana gelir. Sülfolama reaksiyonlarında az miktarda diarilsülfonlar da meydana gelir. Yan ürün olarak meydana gelen diarilsülfonlar anaüründen kolayca ayrılabilirler. Çünkü diarilsülfonlar suda çözünmez buna karşılık sülfonik asitler suda çok çözünür. Reaksiyon karışımının süzülmesi bu işlem için yeterli olur. Benzensülfonik asit, aynı sülfolama reaktifiyle 200-250 °C de 1,3-benzendisülfonik aside ve 1,3-benzendisülfonik asit 280-300 °C de 1,3,5-benzentrisülfonik aside dönüştürülebilir.



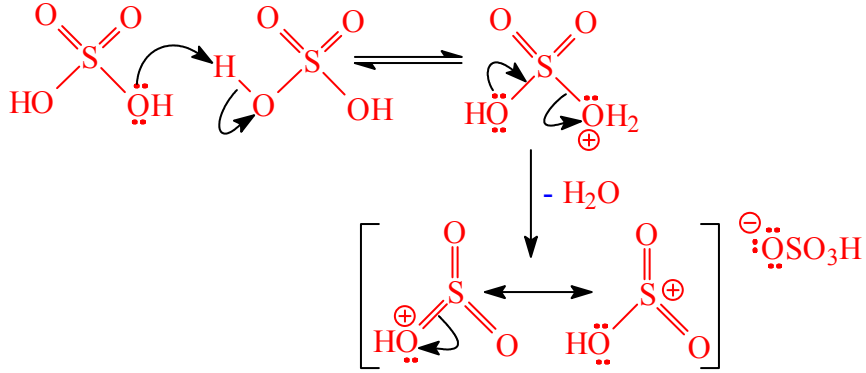
Sülfürik asidin suda çok çözünmesi sülfolama karışımından benzensülfonik asidi veya diğer çıkış maddeleriyle elde edilen sülfonik asit türevlerini ayırmayı oldukça güç bir hale getirir. Ca^{2+} ve Ba^{2+} sülfatların suda çözünmemeleri, buna karşılık Ca^{2+} ve Ba^{2+} sülfonatların çözünmelerinden yararlanarak sülfonik asitler saflaştırılabilirler. Sülfolama karışımı seyreltildikten sonra CaCO_3 veya Ca(OH)_2 çözeltisiyle nötrleştirilir. Nötrleştirilen çözeltiden çöken CaSO_4 süzülerek ayrılır. Süzüntünün buharlaştırılmasıyla elde edilen katı (kalsiyum sülfonat) tartılıp suda çözündükten sonra eşdeğer miktarda H_2SO_4 ile etkileştirilerek kalsiyum sülfonattaki Ca^{2+} çöktürülür. Çöken CaSO_4 ayrıldıktan sonra sülfonik asit deriştirilen çözeltiden kristallendirilerek saflaştırılır. Ancak sülfonik asitler higroskopik olduklarından kolay kristallendirilemezler. Bunun için sülfonik asitler serbest olarak değil, sülfonik asitlerin hemen hemen tüm reaksiyonlarını veren tuzları halinde elde edilmeleri tercih edilir. Bu amaçla sülfolama karışımı NaCl ile doyurularak sodyum sülfonat çöktürülür.



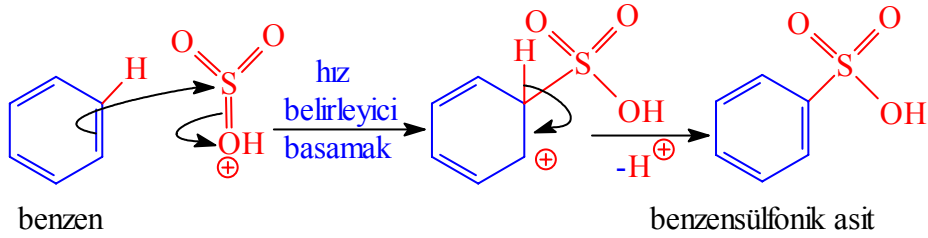
Toluenin sülfolanması benzene göre çok daha kolay olur ve derişik H_2SO_4 ile $0\text{ }^\circ\text{C}$ de sülfolanabilir. Kümen ve *tert*-butilbenzen de toluen gibi çok ılıman şartlarda sülfolanabilir.



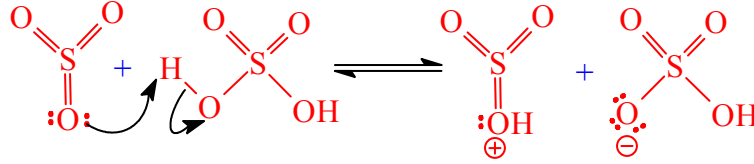
Benzen yalnız sülfürik asitle etkileştirilecek olursa yavaş bir reaksiyonla benzensülfonik asit verir. Reaksiyon bir sülfürik asit molekülünün diğerini protonlamasıyla başlar ve su kaybıyla yer değiştirme reaksiyonuna girecek elektrofıl olan HSO_3^+ meydana gelir.



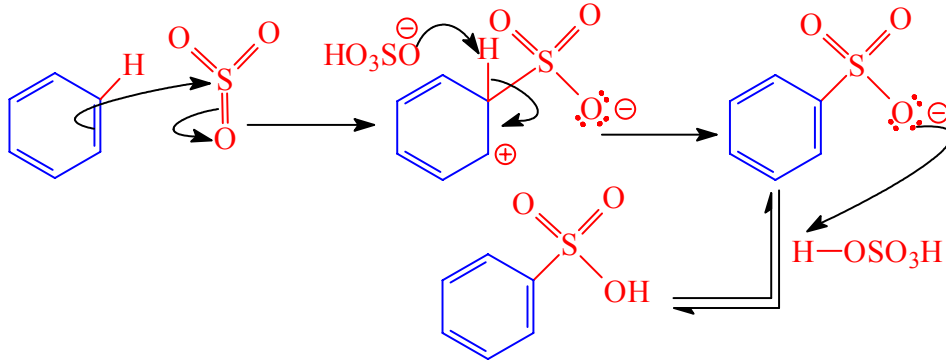
Oluşan çok reaktif HSO_3^+ kasyonu, bromlama ve nitrolama mekanizmasında olduğu gibi benzenle reaksiyona girer. Yavaş bir şekilde meydana gelen karbokasyon hızlı bir şekilde proton kaybederek benzen-sülfonik aside dönüşür. Bu reaksiyonda iki mol H_2SO_4 'ün iyonlaşmasıyla meydana gelen OSO_3H^- iyonu bir baz olarak etkir ve H^+ nın ayrılmasını kolaylaştırır.



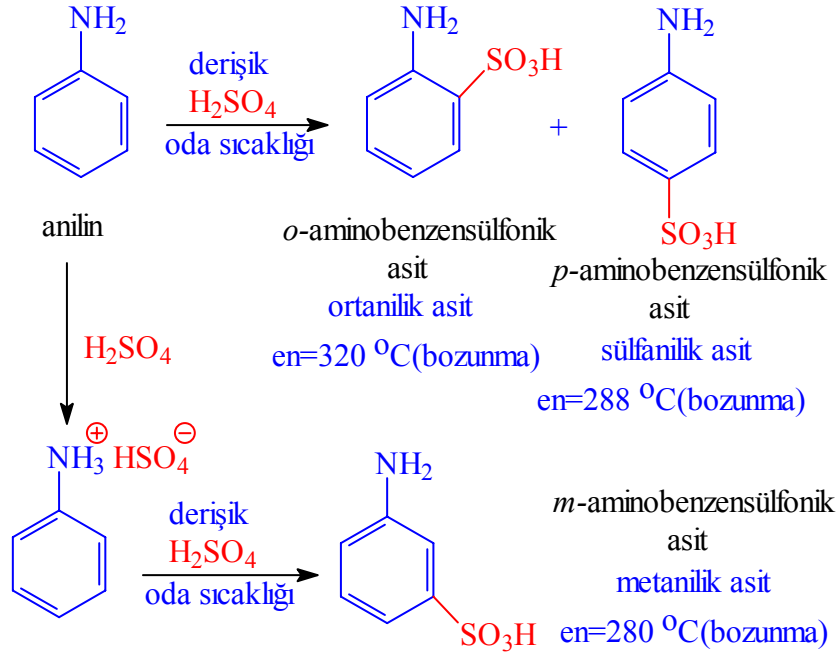
Katyonik HSO_3^+ , kükürt triksidin protonlanmasıyla da meydana gelebileceğinden sülfolama dumanlı sülfürik asitle de yapılabilir. Fakat dumanlı sülfürik asitle yapılan sülfolama reaksiyonlarında, reaksiyonun protonlanmış SO_3 ile mi yoksa SO_3 bileşiğinin kendisi tarafından gerçekleştirildiği çok açık değildir.



Sülfolama reaksiyonunda elektrofilin SO_3 olması halinde reaksiyon aşağıdaki gibi yürür.

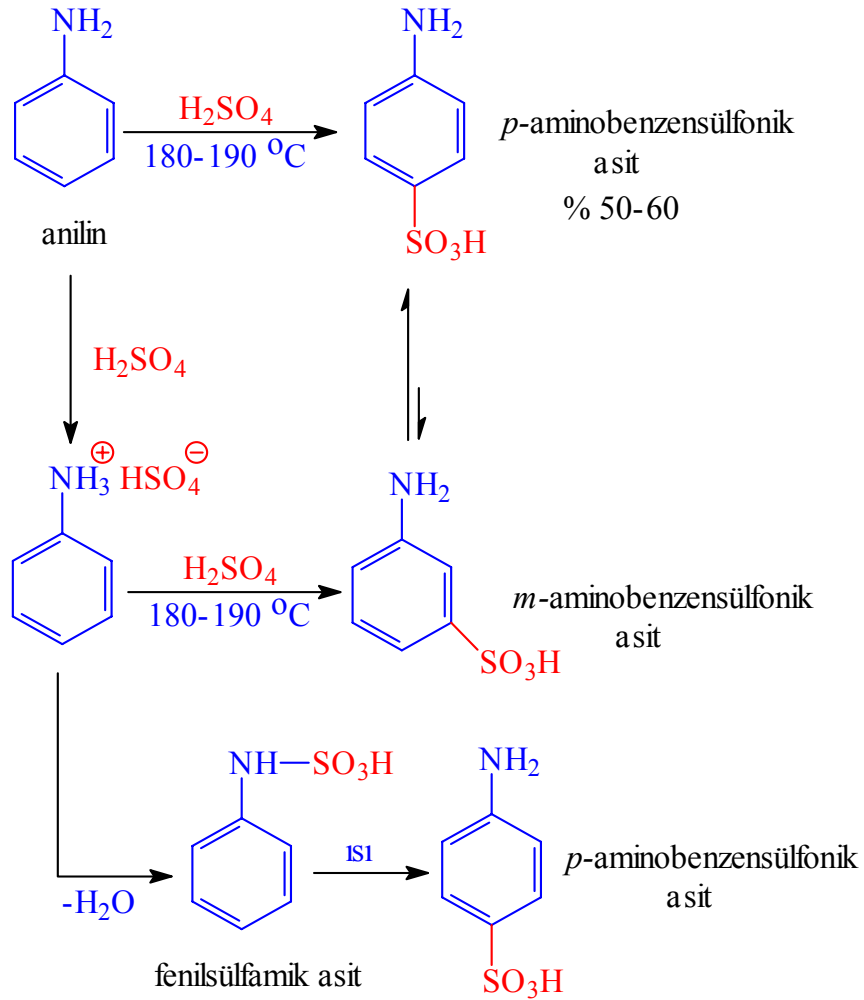


Aromatik aminlerin direkt sülfolanması mümkündür. Anilin oda sıcaklığında sülfolanacak olursa *o*-, *m*- ve *p*-aminobenzensülfonik asitlerin bir karışımını verir. *Orto*-, ve *para*- yönlendirme etkisi olan $-\text{NH}_2$ grubunu taşıyan halkada *meta* süstitüsyon ürününün elde edilmesi ortamın asidik olmasının bir sonucudur. Sülfürik asit $-\text{NH}_2$ grubunu protonlayarak $-\text{NH}_3^+$ grubuna dönüştürür. $-\text{NH}_3^+$ grubu *meta* yönlendirici bir grup olduğundan $-\text{SO}_3\text{H}$ süstitüsyonu *meta* konumunda gerçekleşir. Yani, anilin düşük sıcaklıkta sülfürik asitle etkileştirilmesi halinde reaksiyon ortamında serbest anilin ile bunun tuzu arasında bir denge bulunduğundan *orto*- ve *para*-aminobenzensülfonik asitler dengedeki serbest anilinden, *meta*-aminobenzensülfonik asit ise anilinyum hidrojensülfattan meydana gelir.



Anilinin 180-190 °C de sülfürik asitle birkaç saat ısıtılmasından yalnız *para*-aminobenzenesülfonik asit elde edilir. Bu reaksiyon iki şekilde izah edilebilir; ya çok az miktarda serbest anilin çok hızlı bir şekilde SO₃ ile *para*- konumunda reaksiyon verir ya da reaksiyon tersinirdir ve en az sterik engelli ve delokalizasyondan dolayı en kararlı olan *para*-aminobenzenesülfonik asit meydana gelir (Sülfolama reaksiyonlarının tüm basamaklarda tersinir olduğunu gösteren bazı deliller mevcuttur; Örneğin, sülfonik asitlerin reaksiyonları kısmında inceleneceği gibi, seyreltik asitle ısıtılan sülfonik asitler desülfolama reaksiyonu ile -SO₃H grubunu kaybederler). Bazı kaynaklara göre ise yüksek sıcaklıkta yapılan sülfolama reaksiyonunda önce anilin ile sülfürik asitten anilinyum hidrojen sülfat oluşur. Sonra anilinyum hidrojen sülfattan su ayrılmasıyla fenilsülfamik asit[†], fenilsülfamik asidin çevrilmesiyle de sülfanilik asit meydana gelir.

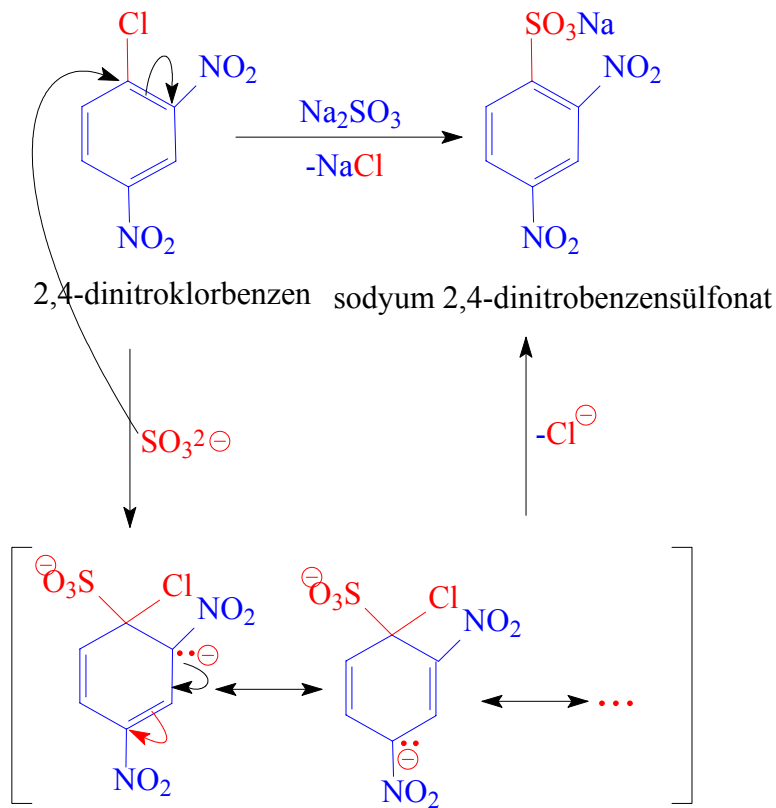
[†] bir asidin -OH grubu yerine -NH₂, -NHR veya -NR₂ gruplarından birinin geçmesiyle meydana gelen bileşiklere -*amik asitler* denir



Sülfanilik asit zwitter iyon yapılu bir bileşik olup asitliği bazlığından daha kuvvetlidir. Bundan dolayı seyreltik bazik çözeltilerde tuz oluşturur fakat asitlerle tuz oluşturamaz. Zwitter iyonik yapısından dolayı sülfanilik asidin amin grubu üzerinden açılmesi zordur. Ancak, kuru haldeki sodyum tuzunun asetik anhidrit ile ısıtılmasıyla *N*-asetil türevi hazırlanabilir.

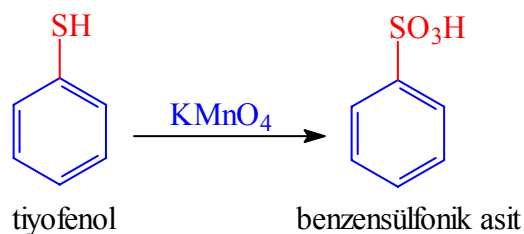
5.2.2. Halojen Sübstitüsyonuyla Sülfonik Asitlerin Sentezi

Orto ve *para* konumlarında nitro grubu gibi elektron çekici gruplar taşıyan arilhalojenürlerde, halojen atomu elektron çekici gruplar tarafından aktifleştirildiğinden sülfid iyonunun nükleofilik etkisiyle halkadan ayrılır ve yerine sülfid iyonu geçer. Böylece sülfonat tuzları meydana gelir. İstendiği takdirde sülfonat tuzları asitlendirilerek sülfonik asitlere dönüştürülür. Nitro grupları, reaksiyonda oluşan geçiş hali anyonunu kararlı hale getirerek aktifleştirici rol oynamıştır.



5.2.3. Tiyofenollerin Yükseltgenmesiyle Sülfonik Asitlerin Sentezi

Bu yöntem sülfonik asitlerin sentezinde az uygulanan bir yöntemdir. Fakat sentetik organik kimyada bazen kullanılması gerekli olabileceğinden ilgi çekici bir reaksiyon olarak tanımlanabilir.



5.3. Aromatik Sülfonik Asitlerin Reaksiyonları

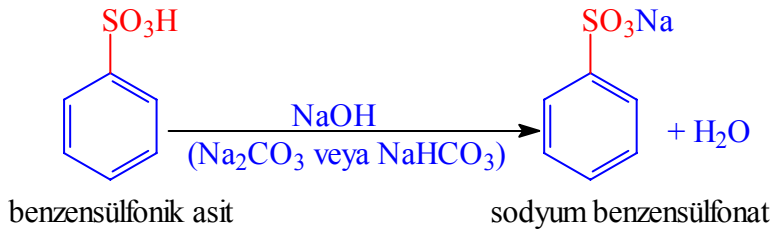
Sülfonik asitlerin reaksiyonları; sülfonik asit türevlerinin hazırlanması, sülfonik asit grubunun süstitüsüyonu ve aromatik halkada gerçekleşen süstitüsüyonlar olmak üzere üç grup altında toplanabilir.

5.3.1. Aromatik Sülfonik Asit Türevlerinin Elde Edilmeleri

Sülfonik asitler bazlarla tuzlara, halojenürleştirici reaktiflerle sülfonil halojenürlere, alkollerle sülfonik asit esterlerine ve aminlerle sülfonamitlere dönüşürler.

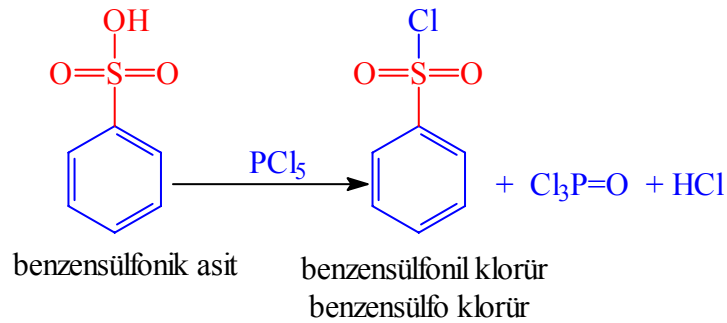
5.3.1.1. Tuz Oluşumu

Sülfonik asitler kuvvetli asit olduklarından zayıf ve kuvvetli tüm bazlarla reaksiyon vererek sülfonik asit tuzlarını oluştururlar. Bu tuzlar hidrolizlenmez ve suda tamamen iyonlaşırlar.

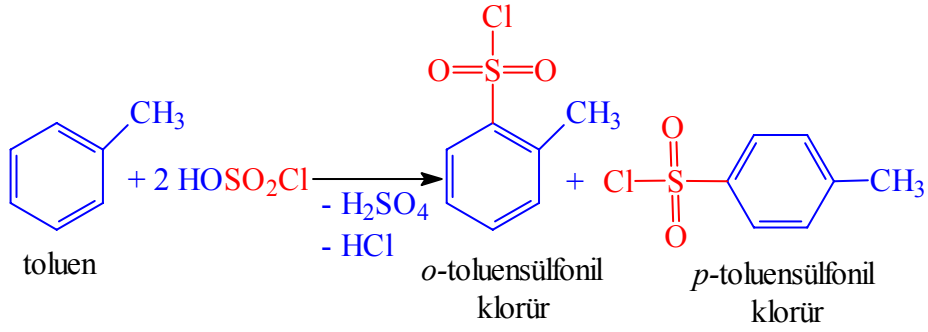


5.3.1.2. Sülfonik Asit Halojenürlerinin Elde Edilmesi

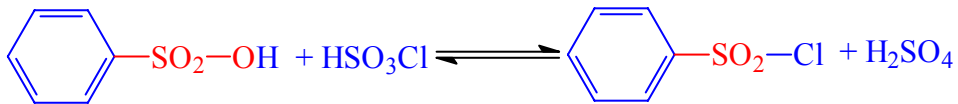
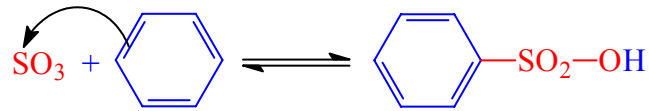
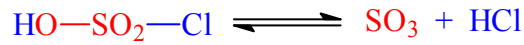
Sülfonik asitler, karboksilli asitler gibi, halojenürleştirici reaktiflerle sülfonil halojenürlere dönüştürülebilirler. Örneğin, benzen sülfonik asit veya sodyum tuzunun fosfor pentaklorür ile reaksiyonundan, suda çözünmeyen ve 14 °C de donan yağimsı bir madde olan benzensülfonil klorür elde edilir.



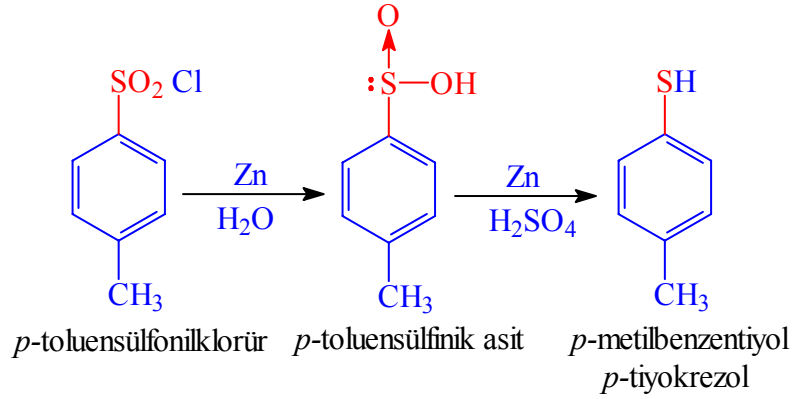
Alkil sülfonil klorürlerin elde edilmesinde kullanılan yöntemler, aril sülfonil klorürlerin elde edilmeleri için de kullanılabilir. Bununla beraber, yalnız aromatik sülfonil klorürlerin elde edilmeleri için klorosülfonik asit ile yapılan direkt klorosülfonasyon yöntemi de uygulanabilir. Bu yöntemle göre toluen klorosülfonik asitle reaksiyona sokulursa başlıca *p*-toluensülfonil klorür olmak üzere *o*- ve *p*-toluensülfonil klorürler meydana gelir. *p*-Toluensülfonil klorüre *tosil klorür* (TsCl), *p*-brombensensülfonil klorüre *brosil klorür* denir. Bunlarla yapılan esterleşme reaksiyonları da *tosilasyon* ve *brosilasyon* olarak adlandırılır. Çoğu kez oluşan esterlere de *tosilatlar* ve *brosilatlar* denir.



Aşağıda verilen reaksiyon mekanizmasından anlaşılabileceği gibi, benzenin benzenklorosülfonil klorüre dönüşmesi için iki mol korosülfonik aside ihtiyaç vardır. Reaksiyon, klorosülfonik asitten oluşan kükürt trioksidin aromatik halkayı sülfolaması ve ikinci mol klorosülfonik asidin arilsülfonik asidi arilsülfonil klorüre dönüştürmesi basamaklarını içerir.



Sülfonik asitler, rezonansla kararlı hale geldiklerinden kolaylıkla indirgenemezler, fakat rezonansın daha sınırlı olduğu sülfonil klorürler indirgenebilir. İndirgenmede, reaksiyon şartlarına göre, bir sülfonik asit veya bir tiyol oluşabilir.

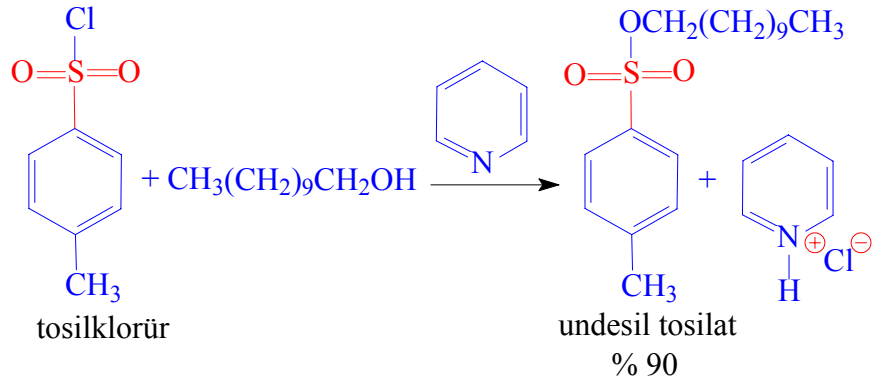
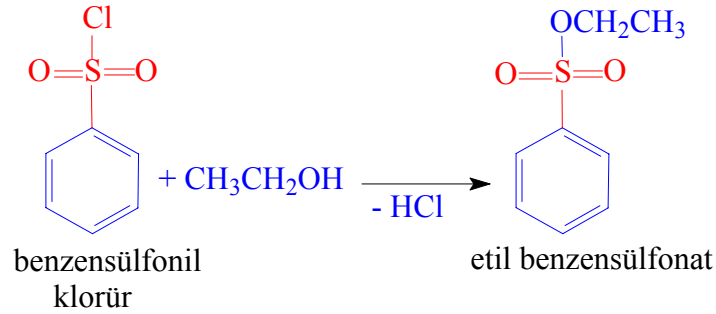


5.3.1.3. Sülfonik Asit Esterlerinin Elde Edilmesi

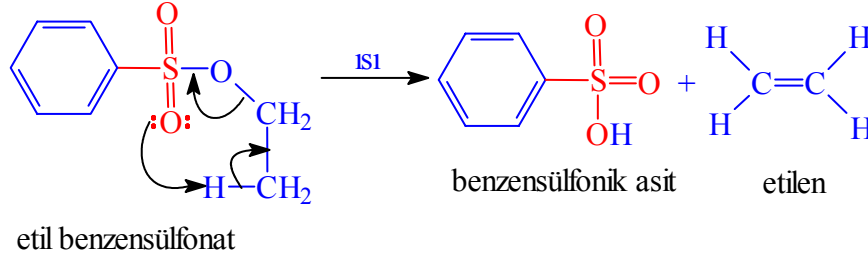
Sülfonil klorürler de karboksilli asit klorürleri gibi, açillendirme reaktifidirler, fakat hem alifatik hem de aromatik karboksilli asit klorürlerinden daha yavaş reaksiyon verirler. Örneğin, asetil klorürün etil alkol ile reaksiyonu ani ve ekzotermik, benzoil klorürün ki ise kısa sürede tamamlanırken benzensülfonil klorürün reaksiyonu birkaç günde tamamlanmaz. Bu farklılık, reaksiyon merkezi olan kükürt atomunun tamamen sarılmış olması (bağlı gruplar nükleofilin yaklaşmasını sterik olarak engeller) ve bağlı grupların kükürt atomunun elektrofilik özelliğini azaltmasından ileri gelir.

Sülfonil klorürlerin alkollerle reaksiyonu (alkoliz) su ile reaksiyonundan (hidroliz) daha hızlıdır. Bu hız farkına sülfonil klorürlerin suda çözünmemelerinin etkisi büyüktür (Hidroliz reaksiyonları sülfonik asitlerin su ile kaynatılmasıyla gerçekleştirilebilir).

Sülfonil klorürlerin esterleşme reaksiyonlarında açığa çıkan hidroklorik asidi tutmak için ortama protonsu bir baz ilave edilebilir veya piridin gibi bir baz ortam olarak kullanılabilir.

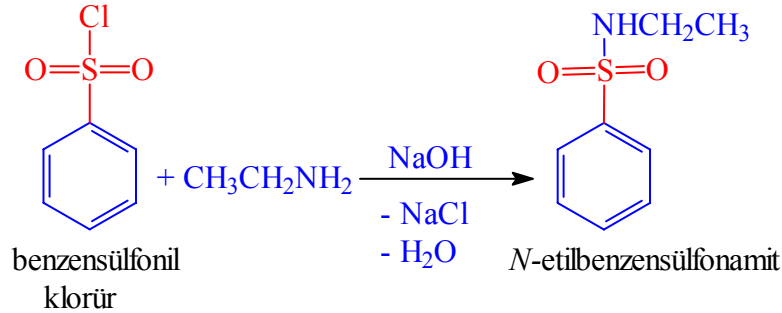


Sülfonat esterleri karşılık gelen alkil bromürlerin süstitüsyon ve eliminasyon reaksiyonlarına karşı gösterdiği aktiviteye sahip olduklarından bu amaçla kullanılabilirler. Bromür anyonları gibi, sülfonat anyonları da iyi ayrılan bir gruptur (İyi ayrılan grubun zayıf baz olduğunu hatırlayınız). Primer ve sekonder alkollerle hazırlanan sülfonat esterleri, primer ve sekonder alkil halojenürler gibi, bir nükleofil ile etkileştirildiğinde tosilat grubu S_N2 reaksiyonunuyla ayrılır. Benzer şekilde sekonder ve tersiyer sülfonat esterleri, alkil halojenürlerde olduğu gibi, kuvvetli bazlarla E2, solvoliz reaksiyonlarında S_N1-E1 mekanizmasına göre reaksiyon verirler. Hatta sülfonat esterleri kararsız olduğundan, ısıtıldıklarında bir eliminasyon reaksiyonu ile sülfonik asit ve alkene parçalanırlar.



5.3.1.4. Sülfonik Asit Amitlerinin Elde Edilmesi

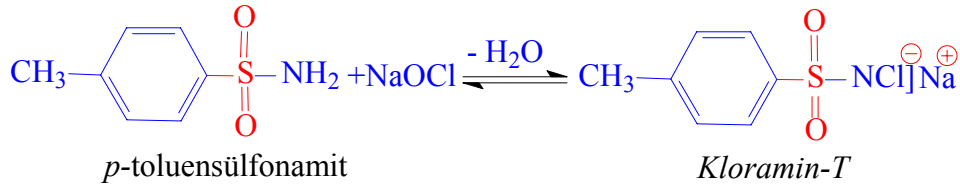
Sülfonil klorürler amonyak ile sülfonamitleri, primer ve sekonder aminlerle ise *N*-alkil- ve *N,N*-dialkilsülfonamitleri oluştururlar. Reaksiyondan açığa çıkan asit aminle tuz oluşturacağından ya iki kat amin kullanılır ya da ortama bir mol sulu baz (NaOH) ilave edilir.



Benzen ve toluensülfonil klorürlerin primer aminlerle verdiği *N*-alkilsülfonamitler, sülfonil (-SO₂-) grubunun aktifleştirici etkisiyle asidik *N*-H protonuna sahiptirler. *N*-alkilsülfonamitlerin asidik proton taşımaları bu bileşiklerin bazik ortamda çözünmelerine imkân tanır. Asidik proton taşımayan *N,N*-dialkilsülfonamitler ise aynı ortamda çözünmezler. *N*-alkilsülfonamitler ve *N,N*-dialkilsülfonamitlerin bu farklı davranışı aminleri (1°, 2° ya da 3°) teşhis etmede kullanılır (*Hinsberg Testi*).

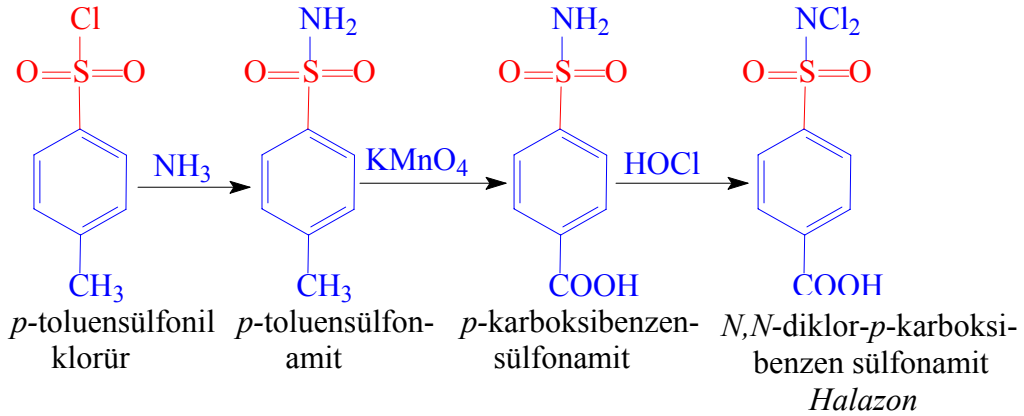
Sülfonamitlerde azot atomuna bağlı hidrojenler yerine, bazik OCl⁻ aracılığıyla klor atomları geçirilebilir. Bazik ortamda *p*-toluensülfonamidin

NaOCl ile oluşturduğu tuz *Kloramin-T* adı altında antiseptik olarak ve içme sularını dezenfekte etmek için kullanılır. Bunun karşılığı olan benzensülfonamid türevi *Kloramin-B* $\{C_6H_5-SO_2-NCl\}Na^+$, *p*-toluensülfonamidin diklorlanma ürünü ise *Dikloramin-T* ($C_6H_5-SO_2-NCl_2$) olarak adlandırılır.

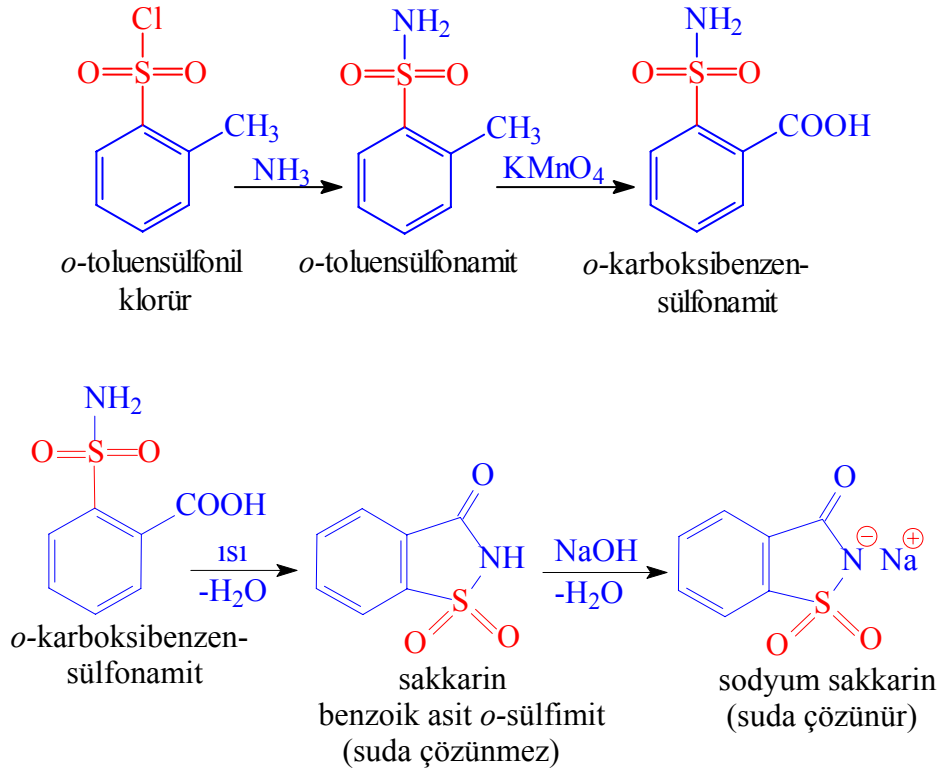


Denge reaksiyonu gereğince, katı halde elde edilen Kloramin-T suda çözüldüğünde HOCl oluşturacağından dezenfektan olarak kullanılır.

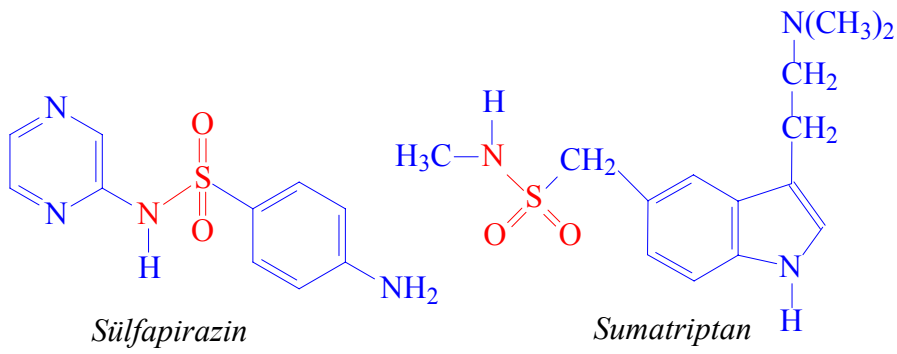
p-Toluensülfonil klorürden çıkılarak sentezlenebilen *N,N*-diklor-*p*-karboksibenzensülfonamid (*Halazon*) dezenfektan olarak kullanılan bir diğer sülfonik asit türevidir.



o-Toluensülfonil klorür ise *sakkarin* adı altında şeker yerine kullanılan ve şekerden 550 kat daha tatlı olan bileşiğin sentezi için kullanılan bir çıkış maddesidir.



Antibakteriyal *Sülfapirazin* ve migren tedavisinde kullanılan *sumatriptan* da birer sülfonamit türevidir.

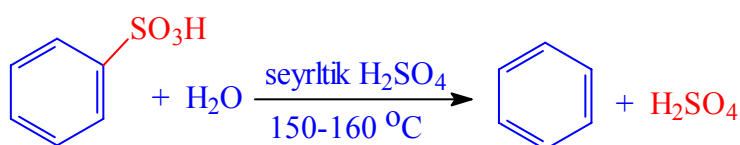


5.3.2. Sülfonik Asit Grubunun Sübstitüsyonu ile İlgili Reaksiyonlar

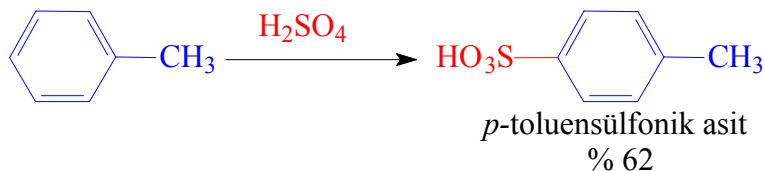
-SO₃H grubunun sübstitüsyonu birçok organik bileşiğin sentezine imkân tanır. Bu reaksiyonlardan yararlanarak sülfonik asitlerden fenoller, tiyofenoller, anilin türevleri ve nitriller sentezlenebilir.

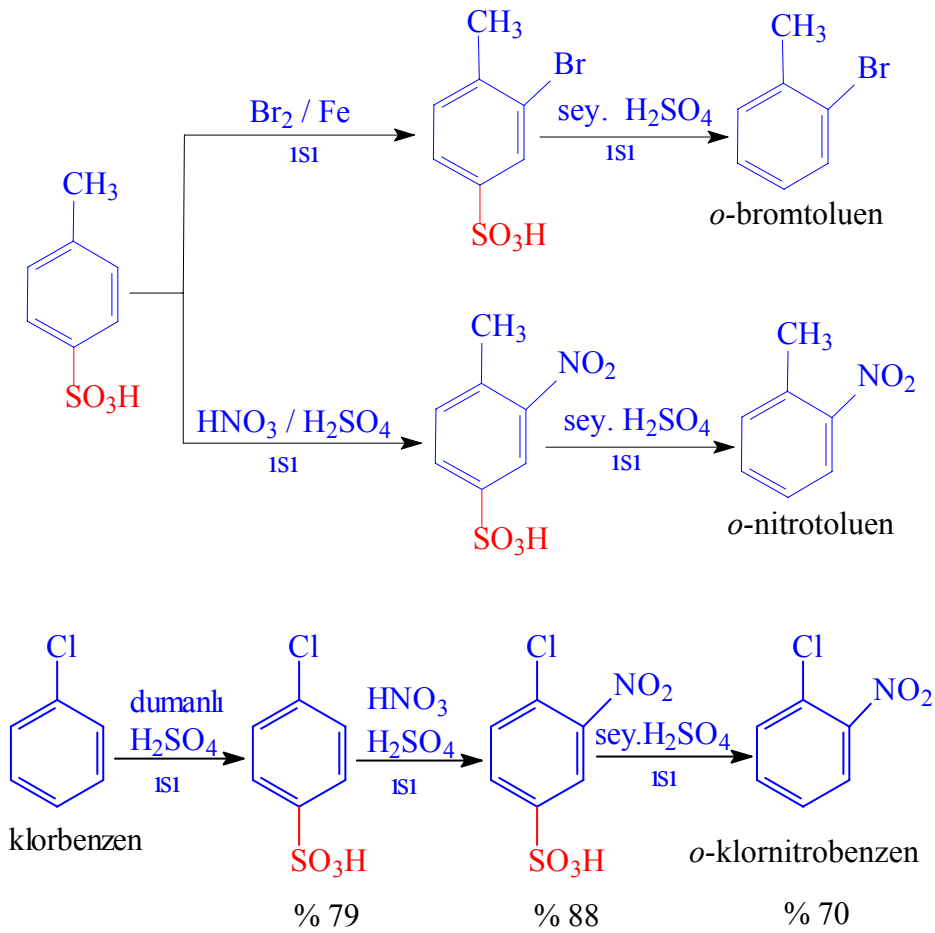
5.3.2.1. Desülfolama Reaksiyonu

Benzensülfonik asit seyreltik sülfürik asit ile 150-160 °C de basınç altında ısıtılırsa, benzen ve sülfürik aside hidroliz olur. Bu reaksiyon sülfolama reaksiyonunun tersi olduğundan *desülfolama reaksiyonu* olarak tanımlanır.



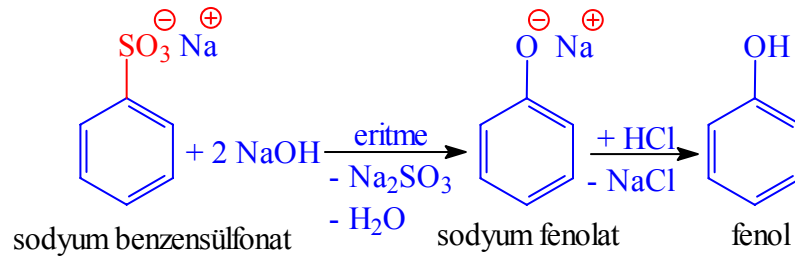
Desülfolama reaksiyonundan yararlanarak, sülfonik asit grubu *meta* yönlendirici olarak aromatik halkaya bağlanır ve yönlendirme ile ilgili reaksiyon yapıldıktan sonra aromatik halkadan uzaklaştırılabilir. Örneğin, toluende bir elektrofilik sübstitüsyon yapıldığında genellikle daha çok oranda *para* ürün meydana gelir. Eğer *para* ürün istenmiyor ve *orto* ürünün daha fazla meydana gelmesi isteniyorsa toluen sülfolandıktan sonra elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu yapılır ve bu reaksiyondan sonra SO₃H grubu uzaklaştırılır.



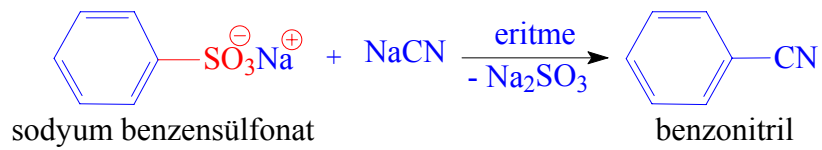
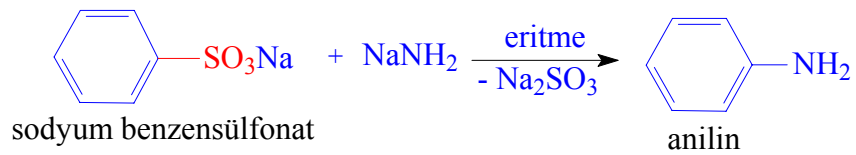
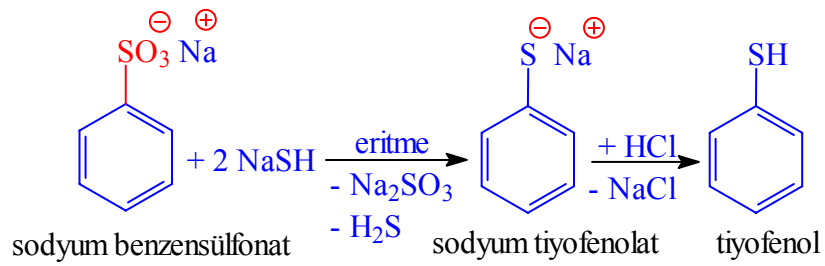


5.3.2.2. -OH, -SH, -NH₂ ve -CN Grupları ile Sübstitüsyon

Sülfonik asitlerin kuru sodyum tuzlarının sodyum hidroksit (NaOH) ile eritilmesiyle sodyum fenolatlar elde edilir. Bu yöntem fenollerin ve özellikle naftollerin elde edilmeleri bakımından önemli bir sentez yöntemidir.

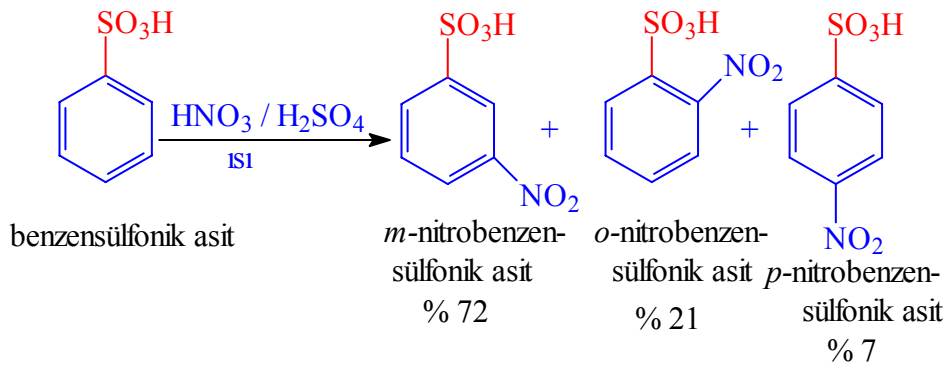


Fenollerin elde edilışinde olduğu gibi, sülfonik asitler NaSH ile eritilirse tiyofenolatları, NaNH₂ ile eritilirse anilin türevlerini ve NaCN ile eritilirse nitrilleri oluştururlar.



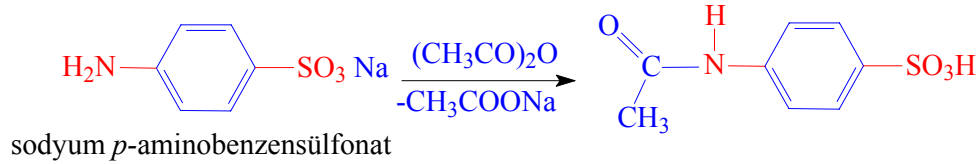
5.3.3. Aromatik Halkada Sübstitüsyon

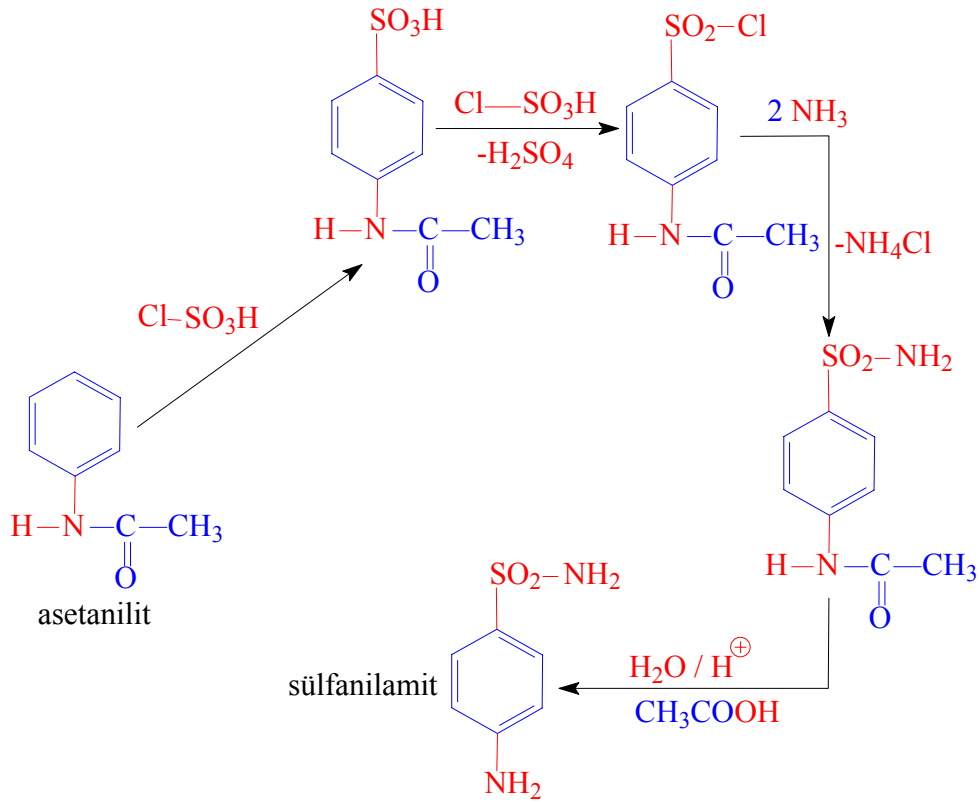
Benzensülfonik asitte meydana gelecek sübstitüsyon reaksiyonları SO_3H grubunun etkisiyle *meta* konumunda gerçekleşir. Aşağıda verilen reaksiyondan görülebileceği gibi, benzensülfonik asit nitrolanırsa yüksek oranda *m*-nitrobenzensülfonik asit elde edilir.



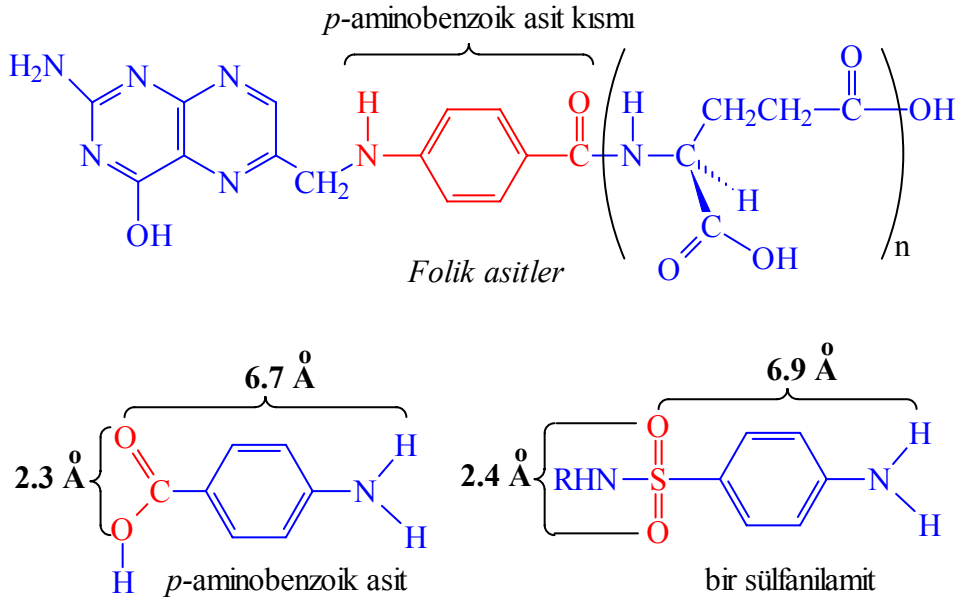
5.4. Sülfanilamit ve Sülfa İlaçları

Benzensülfonamidin *p*-amino türevi, yani *p*-aminobenzen-sülfonamidin özel adı *sülfanilamit*tir. Sülfanilamit, aşağıda verilen reaksiyonlarla, sülfanilik asidin sodyum tuzundan ya da asetanilitten çıkılarak sentezlenir.





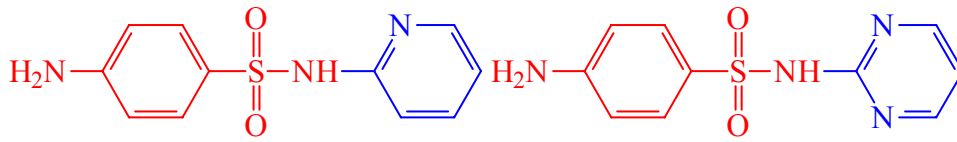
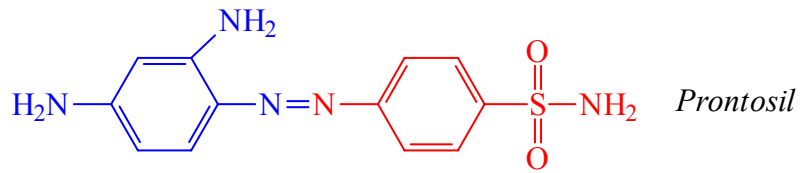
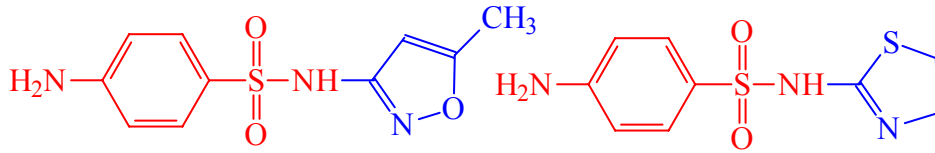
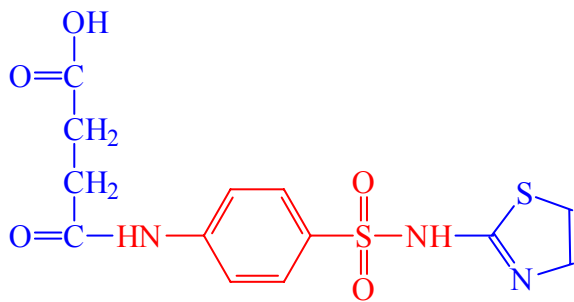
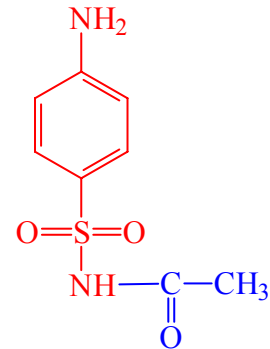
Bütün hayvanlar ve pek çok mikroorganizma bazı temel (gerekli) organik bileşiğin biyosentezini yapamazlar. Vitaminler, bazı amino asitler, bazı doymamış karboksilli asitler, purin ve primidinler gıdalarla alınması gereken maddelerdir. *p*-Aminobenzoik asit, B kompleks vitamini olarak bilinen madde karışımında bulunan *folik asitlerin* bir kısmını oluştur. Bazı bakteriler tarafından *p*-aminobenzoik asit kullanılarak sentezlenen folik asitler, bu bakterilerin oluşma ve çoğalması için gereklidir. Diğer bir ifadeyle, bakterilerin oluşma ve çoğalması için folik asitler, bunların sentezi için de *p*-aminobenzoik asit gereklidir. Aşağıda yapıları verilen sülfanilamit ve *p*-aminobenzoik asit birbirlerine çok benzeyen iki bileşiktir.



Folik asitlerin bakterilerdeki sentezi bir enzim katalizörlüğünde gerçekleşir. Sentez sırasında enzim *p*-aminobenzoik asit molekülünü önce kendine bağlar, sonra folik asit molekülündeki gerekli yere yerleştirir. Ortamda *p*-aminobenzoik aside çok benzeyen bir sülfanilamid molekülü varsa enzim iki yapıyı ayırt edemez ve sülfanilamid molekülünü bağlar ki bu etkileşimin sonucu olarak enzim inhibe olur. Enzim görevini yapamaz hale geldiğinden folik asit sentezi dolayısıyla bakterilerin üremeleri durur. Çoğalamayan bakteriler canlı organizmanın savunma güçleriyle yok edilebilir. Anlaşılacağı gibi sülfanilamid bakteri öldürücü, yani *bakterisit* değildir, ancak bunların üremelerini durdurarak organizma tarafından yok edilmelerini sağlar. Böyle bir etkiye *bakteriyostatik etki*, ve metabolik işlemlerin durmasını sağlayan bu tür kimyasallara ise *antimetabolitler* denir. İnsanlar folik asidi *p*-aminobenzoik asitten sentezlemeyip dışarıdan aldıklarından, sülfanilamid tedavisinden etkilenmezler.

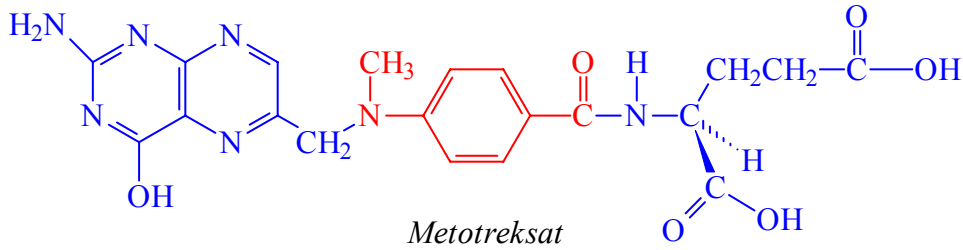
20. yüzyılın başlarında bir azo bileşiği olan *prontosil* ile kemoterapi üzerine başlayan araştırmalar bu yüzyılın ortalarına doğru önemli sonuçlar verdi ve bakterilere karşı etkin bileşiğin sülfanilamid olduğu kanıtlandı. Bu önemli sonuç, daha etkili kemoterapi ilaçları bulmak amacıyla binlerce

sülfanilamit türevi sentezlenerek etkileri incelendi. Ancak, en iyi sonuç $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerinden birinin yerine başka grupların, özellikle heterosiklik halkaların bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerden alındı. Sülfanilamidin kendisi genel kullanım için çok fazla zehirli olduğundan bu amaçla kullanılmaz. En etkili sülfanilamit türevleri aşağıda verilmiştir.

*Sülfapiridin**Sülfadiazin**Sülfametoksazol**Sülfatiazol**Süksinilsülfatiazol**Sülfasetamit*

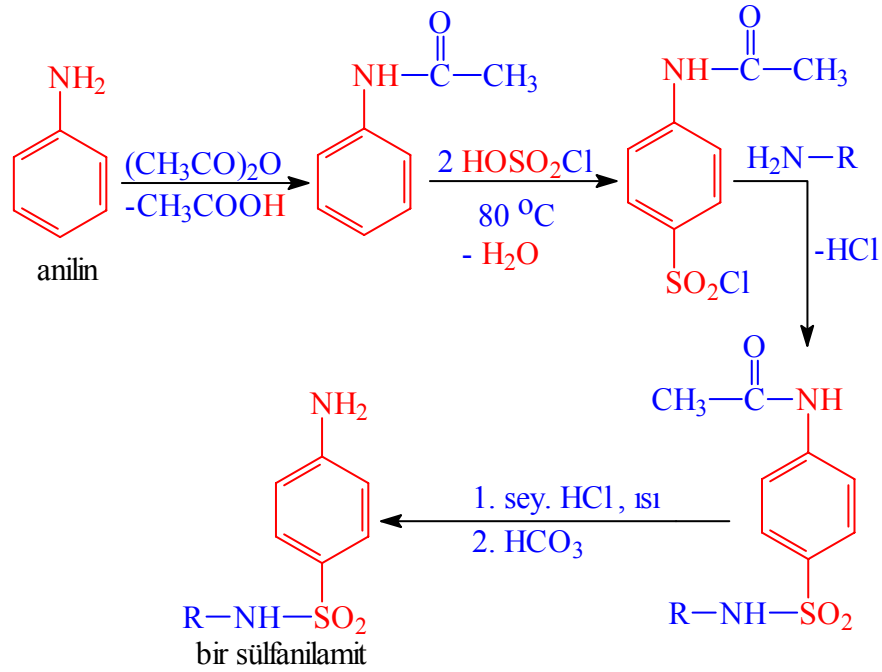
Sülfapiridinin 1938 de *zatürre*ye karşı etkili olduğu görüldü (o tarihten önce *zatürre* salgınından ölenlerin sayısı onbinleri buluyordu). Sülfasetamit, 1941 de *üriner yolların enfeksiyonunda* başarıyla kullanılan ilk ilaçtır. 1942 den itibaren süksinilsülfatiazol ve benzeri bir bileşik olan ftalilsülfatiazol *bağırsak enfeksiyonlarına* karşı kullanılmıştır. Sülfatiazol II. Dünya Savaşında sayısız yaralı askerin hayatını kurtarmıştır.

Sülfanilamidin etki mekanizmasının keşfi, birçok yeni ve etkin antimetabolitin geliştirilmesine imkân tanıdı. Bazı kanser tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve bir folik asit türevi olan *Metotreksat* bunlara bir örnektir.



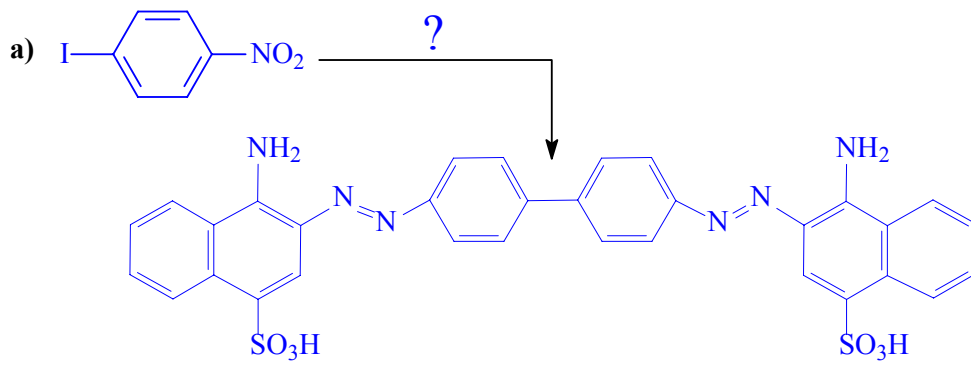
Metotreksat, folik aside benzediğinden folik asidin girdiği reaksiyonlara girebilir, fakat özellikle hücre bölünmesi gibi önemli reaksiyonlarda folik asidin görevini yerine getiremez. *Metotreksat* bütün canlı hücrelere karşı zehirli olmakla birlikte çok hızlı bölünen hücreler (*kanser hücreleri*) bu bileşikten daha çok etkilenir.

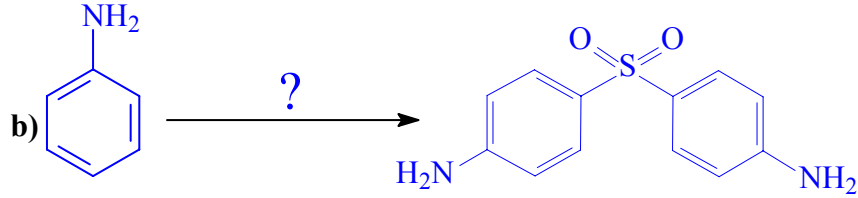
Sülfanilamidler aşağıda verilen reaksiyonlarla anilinden çıkılarak sentezlenebilirler.



Problemler

Problem 5.1. Aşağıdaki dönüşümleri uygun reaktifler kullanarak gerçekleştiriniz.





Problem 5.2. İzopropilbenzen (kümen) aşağıdaki reaktiflerle etkileştirilirse hangi ürünler oluşur?

a) %10 SO₃ içeren H₂SO₄ /25 °C **b)** klorosülfonik asit **c)** b ürünü + NH₃ **d)** c ürünü + NaOCl **e)** a ürünü + Br₂ /Fe, ısı **f)** a ürünü + doymuş NaCl, sonra NaSH ile eritiş, daha sonra HCl **g)** c ürünü + der. KMnO₄, ısı **h)** f ürünü + KMnO₄, ısı **i)** a ürünü + doymuş NaCl, sonra NaCN ile eritiş **j)** h ürünü + H⁺ / H₂O, ısı **k)** a ürünü + doymuş NaCl, sonra NaNH₂ ile eritiş **l)** j ürünü + NaNO₂, HCl, 0 °C, sonra Na₂SO₃ ile reaksiyon ve seyreltik NaOH ile nötralizasyon

Problem 5.3. Benzeni uygun reaktiflerle etkileştirerek aşağıda verilen bileşikler sentezleyiniz.

a) sülfapirazin **b)** o-bromnitrobenzen **c)** m-disiyanobenzen **d)** m-metiltiyofenol **e)** prontosil **f)** sülfasetamit

Problem 5.4. Başlangıç maddesi için n-hekzanı kullanarak sodyum sakkarin sentezleyiniz.

Problem 5.5. Kapalı formülü C₇H₉NO₂S olan A bileşiği KMnO₄ ile etkileştirilince kapalı formülü C₇H₇NO₄S olan B bileşiğine dönüşüyor. A bileşiğinin ¹H-NMR spektrumundan elde edilen veriler; 2 ppm (singlet, 2H), 2.35 ppm (singlet, 3H), 7.34 ppm (dublet, 2H, J=7.26 Hz), 7.81 ppm (dublet, 2H, J=7.26 Hz) şeklinde olduğuna göre A ve B bileşiklerinin açık formüllerini bulunuz.