

УДК 547.54:311.37 + 615.31

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ З СУЛЬФАНІЛАМІДНИМ ФРАГМЕНТОМ

З.І.Янів, Р.В.Симчак, О.В.Покришко*, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановський,

*С.І.Климнюк, Б.Д.Грищук

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка

46027, м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2. E-mail: baranovskyj@chem-bio.com.ua

*Тернопільський державний медичний університет

Ключові слова: сульфаніламід; тетрафлуороборат 4-сульфамідофенілдіазонію; галогено- і тіоціанатоарилування; антибактеріальні та протигрибкові властивості

Реакцією аніонарилювання синтезовані продукти, що містять сульфаніламідний фрагмент. Взаємодією тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію із акриламідом, стиреном і фумаровою кислотою в умовах купрокаталізу одержані 3-(4-сульфамідофеніл)-2-тіоціанато(бромо)пропанаміди, 4-(2-тіоціанато(бромо, хлоро)-2-фенілетил)бензенсульфонаміди, 2-(4-сульфамідофеніл)фумарова і 2-бромо-3-(4-сульфамідофеніл)бутандіоїва кислоти з виходами 36-82%. Конкуруючим процесом реакції аніонарилювання є утворення продуктів реакції Зандмейера – 4-(ізо)тіоціанато(хлоро, бромо)бензенсульфонамідів. У випадку тіоціанатоарилування фумарової кислоти селективно утворюється продукт арилювання – 2-(4-сульфамідофеніл)фумарова кислота. Структура синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ- та ЯМР ¹H-спектрів. Досліджено антимікробну дію цих сполук відносно музейних штамів стафілококів, кишкових паличок, аеробних бацил, псевдомонад та дріжджових грибів. Встановлено, що сульфаніламідні похідні характеризуються антибактеріальною та протигрибковою активністю, яка найбільш виражена для арилалкільних тіоціанатів на основі акриламіду. Проведені дослідження підтвердили позитивний вплив введення сульфаніламідного фрагменту в структуру продуктів аніонарилювання ненасичених сполук на розширення спектра антимікробної активності і зменшення значень мінімальних інгібуючих концентрацій.

THE SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANIONARYLATION PRODUCTS CONTAINING THE SULFONAMIDE FRAGMENT

Z.I.Yaniv, R.V.Symchak, O.V.Pokryshko, H.M.Tulaydan, V.S.Baranovsky, S.I.Klymnyuk, B.D.Grishchuk

Key words: sulfonamides; 4-sulphonamidophenyldiazonium tetrafluoroborate; halogeno- and thiocyanatoarylation; antibacterial and antifungal properties

Products containing the sulfonamide fragment have been synthesized by anionarylation reaction. 3-(4-Sulfonamidophenyl)-2-thiocyanato(bromo)propanamides, 4-(2-thiocyanato(bromo, chloro)-2-phenylethyl)benzenesulfonamides, 2-(4-sulfonamidophenyl)fumaric and 2-bromo-3-(4-sulfonamidophenyl)butanedioic acids have been obtained by the copper-catalyst reaction of 4-sulfonamidophenyldiazonium tetrafluoroborate with acrylamide, styrene and fumaric acid with the yields of 36-82%. The anionarylation competing process is formation of 4-(iso)thiocyanato(chloro, bromo)benzenesulfonamides as Sandmeyer reaction products. In case of thiocyanatoarylation of fumaric acid 2-(4-sulfonamidophenyl)fumaric acid is selectively formed as an arylation product. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by IR- and ¹H NMR-spectra. The antimicrobial activity of these compounds in relation to the museum strains of staphylococcus, E.coli, aerobic bacillus and yeasts fungi has been studied. It has been found that sulfonamide derivatives are characterized by a high antibacterial and antifungal activity, which is the most pronounced for arylalkyl thiocyanates based on acrylamide. The research conducted has confirmed the positive impact of the sulfonamide fragment introduction in the structure of anionarylation products of unsaturated compounds to expand the range of the antimicrobial activity and decrease of the minimum inhibitory concentration.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ АНИОНАРИЛИРОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЙ ФРАГМЕНТ

З.И.Янив, Р.В.Симчак, О.В.Покришко, Г.М.Тулайдан, В.С.Барановский, С.И.Климнюк, Б.Д.Грищук

Ключевые слова: сульфаниламид; тетрафтороборат 4-сульфамидофенилдиазония; галоген- и тиоцианатоарилуование; антибактериальные и противогрибковые свойства

Реакцией анионарилювания синтезованы продукты, содержащие сульфаниламидный фрагмент. Взаимодействием тетрафторобората 4-сульфамидофенилдиазония с акриламидом, стиролом и фумаровой кислотой в каталитических условиях получены 3-(4-сульфамидофенил)-2-тиоцианато(бром)пропанамиды, 4-(2-тиоцианато(бром, хлор)-2-фенилэтил)бензолсульфонамиды, 2-(4-сульфамидофенил)фумаровая и 2-бром-3-(4-сульфамидофенил)бутандиоївая кислоты с выходами 36-82%. Конкурующим процессом реакции анионарилювания является образование продуктов реакции Зандмейера – 4 (изо) тиоцианато(хлор, бром)бензолсульфамидов. В случае тиоцианатоарилуования фумаровой кислоты селективно образуется продукт арилювания – 2-(4-сульфамидофенил)фумаровая кислота. Структура синтезованных соединений подтверждена данными ИК- и ЯМР ¹H-спектров. Исследовано противомикробное действие этих соединений относительно музейных штаммов стафилококков, кишечных палочек, аэробных бацилл и дрожжевых грибов. Установлено, что сульфамидные производные характеризуются противомикробной активностью, которая наиболее выражена для арилалкільных тиоцианатов на основе акриламида. Проведенные исследования подтвердили положительное влияние введения сульфаниламидного фрагмента в структуру продуктов анионарилювания непредельных соединений на расширение спектра их противомикробной активности и уменьшение значений минимальных ингибирующих концентраций.

Сульфаніламідні препарати характеризуються досить широким спектром антимікробної активності. Вони є ефективними по відношенню до грампозитивних та грамнегативних коків, кишкової палички, холерного вібріону, клостридії, збудників малярії, пневмоцистів, хламідії, збудників сибірки, дифтерії, чуми, патогенних грибів тощо [1, 2].

Механізм хіміотерапевтичної дії сульфаніламідних препаратів ґрунтується на їх спільній структурі і *n*-амінобензойній кислоті (ПАБК), завдяки чому, конкуруючи з нею, вони залучаються до метаболізму бактерій. Шляхом конкуренції з ПАБК сульфаніламідні перешкоджають її використанню мікроорганізмами для синтезу дигідрофолієвої кислоти, яка за участю редуктази перетворюється на метаболічно активний кофермент – тетрагідрофолієву кислоту, зайняту у процесах синтезу піримідинових основ ДНК та РНК [3].

Найпростіший і найбільш відомий сульфаніламідний препарат – білий стрептоцид має достатньо виражену бактеріостатичну дію, проте суттєво поступається сучасним антибіотикам. Зокрема, штами ентерококів, синьогнійної палички та анаеробних бацил є індиферентними до стрептоциду. Тому перспективним напрямком медичної хімії видається структурна модифікація *n*-амінобензенсульфаміду з метою конструювання нових сульфаніламідних похідних – потенційних біологічно активних речовин [4-6].

Наявність аміногрупи в *para*-положенні до сульфамідного фрагменту дозволяє використовувати стрептоцид як ароматичний амін, діазотуванням якого можна одержати солі 4-сульфамідофеніл-

діазонію – ефективних арилюючих реагентів, що містять фармакофорний замісник [7].

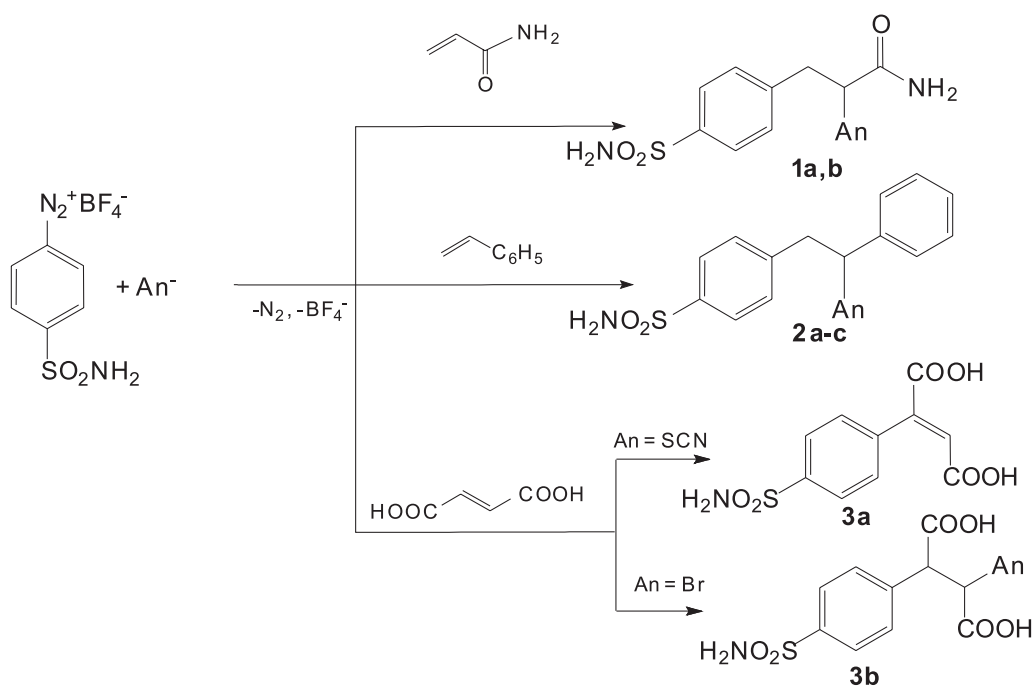
Реакція аніонарилювання [8, 9] виявилась зручним методом одержання біологічно активних речовин, які виявляють високу антимікробну, протівірусну, протитуберкульозну та протипухлинну активність. Введення таких солей в реакції аніонарилювання ненасичених сполук суттєво розширює її синтетичні можливості в плані створення нових біоактивних сульфамідів [10].

Синтезовані раніше продукти галогено- та тіоціанатоарилювання похідних α,β -ненасичених кислот [11] виявилися достатньо ефективними в плані антибактеріальної та антигрибкової активності [12]. Зокрема, 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанаміди характеризуються яскраво вираженою антикандидозною дією, пригнічуючи ріст штамів *C. albicans* при концентрації 3,9-7,8 мкг/мл [13].

З метою синтезу продуктів аніонарилювання, що містять сульфаніламідний фрагмент, нами використані реакції тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію з акриламідом, стиреном та фумаровою кислотою у присутності тіоціанат-, бромід- та хлорид-аніонів.

Встановлено, що такі перетворення супроводжуються елімуванням азоту діазогрупи і утворенням продуктів приєднання сульфамідофенільного фрагменту і аніона до кратних карбон-карбонів зв'язків досліджених ненасичених сполук (схема).

Реакції проводили у водно-ацетоновому (1:4) середовищі при $-20 \div -5^\circ\text{C}$ (тіоціанатоарилювання) і $15-20^\circ\text{C}$ (бромоарилювання) в умовах купрока-



1-3: An = SCN (a), Br (b), Cl (c)

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук **1-3**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	Т					Формула	Вирахувано, %				
			C	H	Br(Cl)	N	S		C	H	Br(Cl)	N	S
1a	82	205-207	41.88	3.99	–	14.97	22.60	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂	42.09	3.89	–	14.73	22.47
1b	70	160-163	35.03	3.54	25.74	9.31	10.59	C ₉ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S	35.19	3.61	26.01	9.12	10.44
2a	55	140-142	56.44	4.29	–	8.73	20.32	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	56.58	4.43	–	8.80	20.14
2b	49	169-171	49.26	4.01	23.71	4.26	9.33	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₂ S	49.42	4.15	23.48	4.12	9.42
2c	36	210-212	56.69	4.73	12.18	4.62	10.96	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₂ S	56.85	4.77	11.99	4.74	10.84
3a	62	185-186	44.46	3.50	–	5.28	11.95	C ₁₀ H ₉ NO ₆ S	44.28	3.34	–	5.16	11.82
3b	53	190-192	34.33	2.99	22.51	4.12	9.19	C ₁₀ H ₁₀ BrNO ₆ S	34.11	2.86	22.69	3.98	9.11

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР ¹H-спектри сполук **1-3**

Сполука	ІЧ-спектр, нуйол, ν, см ⁻¹			Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
	SO ₂	NH ₂	SCN	
1a	1364, 1156	3364, 3272, 3200	2152	7.81 с, 7.49 с (2H, NH ₂); 7.78 д, 7.60 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8 Гц, 8.4 Гц); 7.34 с (2H, SO ₂ NH ₂); 4.28 т (1H, CH(SCN), J 7.2 Гц); 3.35 дд, 3.18 дд (2H, C ₆ H ₄ CH ₂ , J 6.8 Гц)
1b	1360, 1152	3356, 3276, 3196	–	7.80 с, 7.49 с (2H, NH ₂); 7.74 д, 7.57 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8 Гц, 8.8 Гц); 7.31 с (2H, SO ₂ NH ₂); 4.28 т (1H, CH(Br), J 7.6 Гц); 3.41 дд, 3.20 дд (2H, C ₆ H ₄ CH ₂ , J 7.6 Гц)
2a	1368, 1156	3284, 3204	2156	7.72 д, 7.59 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8.4 Гц, 7.6 Гц); 7.43-7.26 м (7H, SO ₂ NH ₂ , C ₆ H ₅); 5.15 т (1H, CH(Br), J 7.2 Гц); 3.40 д, 3.26 д (2H, C ₆ H ₄ CH ₂ , J 7.2 Гц)
2b	1368, 1152	3280, 3208	–	7.70 д, 7.53 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8 Гц, 7.2 Гц); 7.39-7.24 м (7H, SO ₂ NH ₂ , C ₆ H ₅); 5.62 т (1H, CH(Br), J 7.6 Гц); 3.62 д, 3.46 д (2H, C ₆ H ₄ CH ₂ , J 7.6 Гц)
2c	1372, 1156	3280, 3204	–	7.78 д, 7.60 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8 Гц, 7.6 Гц); 7.41-7.21 м (7H, SO ₂ NH ₂ , C ₆ H ₅); 5.70 т (1H, CH(Br), J 7.2 Гц); 3.66 д, 3.52 д (2H, C ₆ H ₄ CH ₂ , J 7.2 Гц)
3a	1376, 1160	3268, 3200	–	13.12 ш.с. (2H, COOH); 7.86 д, 7.61 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8.4 Гц, 8.4 Гц); 7.48 с (2H, SO ₂ NH ₂); 6.19 с (1H, CH=)
3b	1372, 1164	3272, 3208	–	13.05 ш.с. (2H, COOH); 7.78 д, 7.74 д (4H, C ₆ H ₄ , J 8.8 Гц, 8.4 Гц); 7.45 с (2H, SO ₂ NH ₂); (1H, CH(Br), J 11.6 Гц); 4.14 д (1H, C ₆ H ₄ CH ₂ , J 11.2 Гц)

талізу. Найвищі виходи цільових продуктів **1-3** досягаються за умов введення 1.2-кратних надлишків солі діазонію і аніоноідного реагенту.

Аніонарилювання також супроводжується конкуруючим процесом нуклеофільного заміщення діазогрупи на аніон з утворенням 4-тіо(ізотіо)ціанато(хлоро, бром)бензенсульфонамідів (до 35%).

Слід зазначити, що в умовах реакції хлороарилювання акриламідів і фумарової кислоти спостерігається домінуюче утворення 4-хлоробензенсульфамідів, а цільові продукти за даними ЯМР ¹H-спектрів зафіксовані лише в слідових кількостях. Ймовірною причиною цього є те, що процеси нуклеофільного заміщення діазогрупи і хлороарилювання відбуваються фактично в однаковому температурному інтервалі за умов наявності електроноакцепторних груп в ароматичному ядрі діазосолі.

Утворення продуктів арилювання у випадку тіоціанатоарилювання фумарової кислоти можна пояснити наступним чином. На наш погляд, інтер-

медіатом реакції є нестійкий продукт тіоціанатоарилювання, стабілізація якого проходить в результаті елімінування гідрогентіоціанату.

Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ¹H-спектрів синтезованих сполук **1-3** представлені в табл. 1 і 2.

Структура синтезованих сполук **1-3** підтверджується даними ІЧ- та ЯМР ¹H спектроскопії. Зокрема, в їх ІЧ-спектрах спостерігаються характеристичні смуги поглинання аміно- (3284-3268, 3208-3196 см⁻¹) та сульфогрупи (1376-1364, 1164-1152 см⁻¹) сульфамідного фрагменту. Спектри сполук **1a-3a** додатково містять смуги поглинання тіоціанатної (2156-2152 см⁻¹), а сполук **1a,b, 3a,b** – карбонільних груп у складі амідного (1676-1672 см⁻¹) і карбоксильного (1736-1724 см⁻¹) фрагментів. Спектри ЯМР ¹H характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер (7.86-7.49 м.ч.), аміногруп сульфамідного фрагменту (7,48-7,31 м.ч.) та протонів метиленових груп, зв'язаних із ароматичними

Таблиця 3

Антимікробна активність сполук 1-3

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів									
	<i>S. aureus</i> 6538		<i>E. coli</i> 25992		<i>C. albicans</i> 885-653		<i>B. subtilis</i> 6633		<i>P. aeruginosa</i> 9027	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)									
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1a	250	500	125	250	3.9	7.8	7.8	15.6	3.9	7.8
1b	250	500	125	250	250	500	62.5	125	62.5	62.5
2a	31.2	62.5	31.2	62.5	62.5	125	31.2	62.5	125	250
2b	31.2	62.5	31.2	62.5	62.5	125	62.5	125	125	250
2c	125	125	125	250	125	250	125	250	62.5	125
3a	250	500	125	250	62.5	125	62.5	62.5	62.5	125
3b	125	250	7.8	15.6	62.5	125	125	250	125	125

ядрами (3,66-3,18 м.ч.). Інші сигнали відповідають протонам фрагментів вихідних ненасичених сполук (табл. 2).

Нами досліджено антимікробну дію сполук **1-3** відносно музейних штамів бактерій (*S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027) та дріжджових грибів (*C. albicans* ATCC 885-653).

Встановлено, що випробувані об'єкти загалом проявляють антимікробну активність середнього ступеня щодо запропонованих тест-мікроорганізмів, проте сполуки **1a** і **3a** мають яскраво виражену селективну бактерицидну дію (табл. 3).

Найвищу чутливість культура грамположитивних коків виявила до сполук **2a** і **2b** (МБсК становила 31,2 мкг/мл). Сполука **2c** діяла бактерицидно на культуру *S. aureus* в розведенні 125 мкг/мл, а інші речовини характеризувалися слабкою бактеріостатичною дією.

Чутливість культури *E. coli* до синтезованих сполук коливалася в межах 31,2-125 мкг/мл. Виключення становила сполука **3b**, яка ефективно пригнічувала ріст культури кишкової палички в розведенні 7,8 мкг/мл. З дещо меншою силою синтезовані речовини діяли на грамнегативну тест-культуру *P. aeruginosa*. Сполуки **1b**, **2c** і **3a** були ефективними проти синьогнійних паличок у розведенні 62,5 мкг/мл. З досліджених речовин **1-3** найбільш виражені антимікробні властивості має тіоціанатоамід **1a**, активність якого стосовно штамів *C. albicans*, *P. aeruginosa* і *B. subtilis* виявилась на рівні 3,9-7,8 мкг/мл.

Порівняння антимікробної дії 3-арил-2-тіоціанатоамідів, описаних в роботах [11, 12], із синтезованими сполуками **1a**, **b** свідчить про позитивний вплив сульфамідамідного фрагменту в їх структурі на розширення спектра активності і зменшення значення мінімальних інгібуючих концентрацій.

Таким чином, результати мікробіологічних досліджень дозволяють говорити про ефективність сполук **1-3** в плані протигрибкової, а в окремих випадках і антибактеріальної активності, що розкриває перспективи їх використання як синтетичних блоків для конструювання нових препаратів селективної дії.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук **1-3** записані у вазеліновій олії на спектрофотометрі Specord M80 в діапазоні 4000,400 см⁻¹. Спектри ЯМР ¹H отримані в ДМСО-d₆ на приладах Varian Mercury (400 МГц) і Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 [елюенти гексан – бензол – ацетон (2:1:1), гексан – метанол (3:1)].

3-(4-Сульфамідофеніл)-2-тіоціанатопропанамід (1a). До 1,3 г (28 ммоль) акриламід, 0,7 г (19 ммоль) тетрафлуороборату купруму (II), 2,15 г (31 ммоль) тіоціанату калію в 75 мл водно-ацетонової (1:4) суміші додавали при -15÷-8°C впродовж 45 хв 6 г (20 ммоль) тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію. Після закінчення виділення азоту (~1,5 год) до реакційної суміші додавали 20 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок кристалізували з метанолу. Одержали 4,5 г (83%) сполуки (**1**) у вигляді безбарвних кристалів із температурою плавлення 205-207°C (з метанолу).

Аналогічно одержували сполуки **1b**, **2a-c**, **3a**, **b**.

Мікробіологічне дослідження

Антимікробну активність синтезованих речовин визначали за допомогою методу серійних розведень у рідкому поживному середовищі (МПБ).

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у ДМФА. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 до 1:640. У кожен пробірник вносили по 0,2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10^5 в 1 мл. Посіви інкубували при 37°C протягом 18-24 год, після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту мікроорганізмів. За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК). Контролем слугували пробірки, які містили еквівалентну кількість ДМФА.

Література

1. Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennyie sredstva*, Moscow: Novaya volna, 2010, 1216 p.
2. Kar A. *Medicinal Chemistry, New Age International*, 2005, pp.504-530.
3. Maren T. H. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1976, Vol. 16, pp.309-327.
4. Ajeet A., Mishra A. K., Kumar A. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, Vol. 3, No.1, pp.18-24.
5. Scozzafava A., Owa T., Mastrolorenzo A., Supuran C. T. *Curr. Med. Chem.*, 2003, Vol. 10(11), pp.925-953.
6. Supuran C. T., Casini A., Scozzafava A. *Med. Res. Rev.*, 2003, Vol. 23(5), pp.535-558.
7. Gaffer H. E., Mohamed M. E. Zahran M.K. *Life Sci. J.*, 2014, Vol. 11(11), pp.138-142.
8. Grishchuk B. D., Gorbovoi P. M., Ganushchak N. I., Dombrovskii A. V. *Russ. Chem. Rev.*, 1994, Vol. 63, pp.257-267.
9. Grishchuk B. D., Horbovy P. M., Baranovskyy V. S., Ganushchak N. I. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2008, Vol. 6, No.3(23), pp.16-32.
10. Grishchuk B. D., Baranovskyy V. S., Klymnyuk S. I. *Farm. Chasopys*, 2011, No.4(20), pp.117-126.
11. Baranovskii V. S., Simchak R. V., Grishchuk B. D. *Russ. Journal of Gen. Chem.*, 2009, Vol. 79(2), pp.269-273.
12. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S., Klimnyuk S. I. *Pharm. Chem. Journ.*, 2011, Vol. 45(9), pp.532-535.
13. Grishchuk B. D., Symchak R. V., Baranovskii V. S., Klimnyuk S. I., Pokryshko E. V. *Pharm. Chem. Journ.*, 2013, Vol. 47(6), pp.307-309.

Надійшла до редакції 01.03.2016 р.

Кожен дослід повторювався десятикратно. Результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

Висновки

1. Взаємодією тетрафлуороборату 4-сульфамідофенілдіазонію з акриламідом, стиреном і фумаровою кислотою одержані продукти хлоро-, бромота тіоціанатоарилування, які містять у структурі молекул сульфамідні фрагменти.

2. Встановлено, що синтезовані сульфамідофенільні похідні ненасичених сполук характеризуються вираженою антибактеріальною та противірковою активністю, яка є найвищою за умов поєднання в їх структурі тіоціанатних і сульфамідних груп.