

А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев<sup>а</sup>, Л. Н. Янушене,  
А. Б. Савицкас<sup>б</sup>

### АЦИЛИРУЮЩАЯ И АРИЛСУЛЬФОНИЛИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ О-ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИН-3-ОКСИМОВ

Синтезированы О-ацильные и О-арилсульфонильные производные изатин-3-оксимонов и исследовано их взаимодействие со спиртами и аминами. Установлено, что все эфиры 1-замещенных изатин-3-оксимонов в реакцию с указанными нуклеофилами не вступают. 1-Незамещенные О-ароильные и О-арилсульфонильные производные вступают в реакции с аминами как ацилирующие агенты уже при комнатной температуре, а О-ацетильные производные – только при нагревании. При этом образуются ациламины или, соответственно, арилсульфамины. В реакцию со спиртами О-ацильные производные при комнатной температуре не вступают. Только О-бензоильные производные при нагревании в этаноле образуют этилбензоат. Приводится сравнительный анализ масс-спектрометрических данных о процессах ацилирования и арилсульфонилирования.

**Ключевые слова:** О-ацетаты, О-бензоаты и О-арилсульфонаты 2,3-индолдион-3-оксимонов, ацилирование и арилсульфонилирование, масс-спектрометрия.

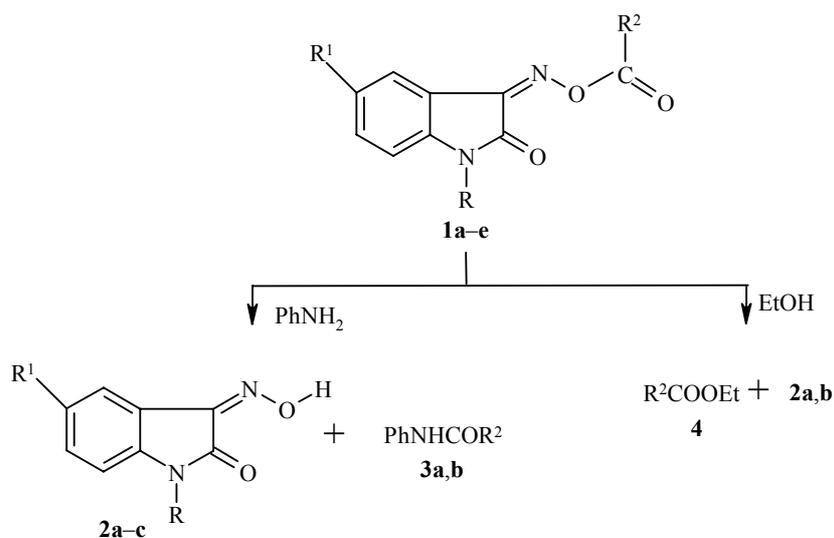
Недавно мы сообщили [1], что при нагревании О-ацетильных производных 1-незамещенных 3-оксимонов изатина со спиртами в присутствии триэтиламина в результате расщепления связи  $C_{(2)}-C_{(3)}$  гетерокольца с хорошими выходами образуются N-(2-цианоарил)карбаматы, причем О-ароильные и О-арилсульфонильные замещенные 3-оксима изатина более реакционноспособны, чем соответствующие О-ацетаты.

Исследование аналогичной реакции с алифатическими и ароматическими аминами показало, что только нагревание последних с О-арилсульфонатами 3-оксима изатина приводит к расщеплению межкарбонильной связи и с высокими выходами получают соответствующие N-(2-цианоарил)карбамиды [2]. О-Ацетильные производные такой реакционной способности не проявляли, а 1-метилзамещенные производные в такую реакцию вообще не вступали.

В связи с этим мы решили более подробно исследовать взаимодействие ряда О-ацилзамещенных изатин-3-оксимонов, где ацилом является остаток алифатической, ароматической или арилсульфокислоты, со спиртами и аминами в различных условиях (схемы 1, 2).

При добавлении анилина к растворам О-ацетатов **1a** или **1e** в ацетонитриле при комнатной температуре через 15 ч, по данным ТСХ, реакции не наблюдалось, однако уже кипячение этих растворов в течение 20 мин приводило к исчезновению следов исходных эфиров, и из реакционной массы с хорошими выходами были выделены ацетанилид и О-незамещенные оксимины **2a** и **2c** соответственно. В то же время О-бензоат **1b** даже в мягких условиях (20 °С, 15 ч) полностью прореагировал с анилином с образованием оксима **2a** и бензанилида **3b**.

Схема 1



**1 a, b, e** R = H, **c, d** R = Me, **a-d** R<sup>1</sup> = H, **e** R<sup>1</sup> = Br; **a, c, e** R<sup>2</sup> = Me, **b, d** R<sup>2</sup> = Ph; **2 a, c** R = H, **b** R = Me, **a, b** R<sup>1</sup> = H, **c** R<sup>1</sup> = Br; **3 a** R<sup>2</sup> = Me, **b** R<sup>2</sup> = Ph; **4** R<sup>2</sup> = Ph

Мы установили, что *O*-ацетат оксима **1a** не реагирует с этанолом ни в мягких (20 °С, 15 ч), ни в более жестких условиях (кипячение в спирте в течение 30 мин). Каждый раз он выделялся из реакционной массы в неизменном виде. *O*-Бензоат **1e** также не реагировал с этанолом при комнатной температуре, однако после кипячения в течение 30 мин раствора в этаноле с выходом 62% из реакционной смеси был выделен кристаллический оксим **2c**, а фильтрат имел запах этилбензоата. Обработкой фильтрата раствором 25% аммиака были получены кристаллы бензамида (выход 34%). Следует подчеркнуть, что ни ацетат оксима **1c**, ни бензоат оксима **1d** в любых условиях не реагировали ни с аминами, ни, тем более, со спиртами и выделялись из среды в неизменном виде. Лишь методом ТСХ в фильтрате удалось обнаружить следы оксима **2b**.

Наконец, *O*-арилсульфонаты 3-оксима изатина **5a,c,d** гладко реагировали с избытком морфолина или пиперидина в среде диоксана уже при комнатной температуре с образованием с высокими выходами оксимов **2a,c,d** и *N*-арилсульфонамидов **6a,b**. Присутствие радикалов в бензольном кольце на течение указанных реакций существенно не влияло.

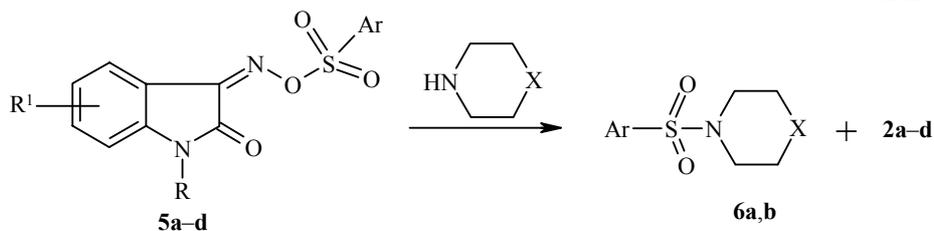
В случае реакции 1-замещенного производного **5b** только хроматографически обнаруживается 1-метил-2,3-индолдион-3-оксим (**2b**), а при нагревании в течение 30 мин на водяной бане образуется смолистое вещество. Такое резкое различие реакционной способности *O*-эфиров 3-оксимов изатина и 1-метилизатина, вероятно, связано с различной лабильностью связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> гетерокольца, а также возможностью в случае 1-незамещенных соединений (и невозможностью для 1-замещенных) к таутомерному превращению в 2-гидроксиформу (схема 3).

Такая форма облегчает элиминирование молекулы кислоты (чему

способствует основной катализ) с образованием реакционноспособной молекулы 2-цианофенилизоцианата, взаимодействие которого с нуклеофилами – спиртами [1], аминами [2] и гидразидами [3] – приводит к образованию, соответственно, уретанов, карбамидов и продуктов циклизации семикарбазидов.

В менее полярной среде в отсутствие оснований атака нуклеофила направляется на электрофильный эфирно-карбонильный (сульфонильный) атом углерода (серы) с образованием эфиров или амидов и O-незамещенных оксимов.

Схема 2



**5 a,c,d** R = H, **b** R = Me, **a,b** R<sup>1</sup> = H, **c** R<sup>1</sup> = 5-Br, **d** R<sup>1</sup> = 5-Me, **a, c, d** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-2, **b** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4; **2 a, c, d** R = H, **b** R = Me, **a, b** R<sup>1</sup> = H, **c** R<sup>1</sup> = 5-Br, **d** R<sup>1</sup> = 5-Me; **6 a** X = O, **b** X = CH<sub>2</sub>, **a, b** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-2

Высказанные выше предположения подтверждаются, по нашему мнению, данными сравнительного анализа масс-спектров 1-незамещенных и 1-метилзамещенных O-ацетатов **1a** и **1c**, O-бензоатов **1b** и **1d**, а также O-тозилата **5b** и O-тозилата 2,3-индолдион-3-оксима (**5e**, R = H, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4). (Синтез и масс-спектры соединений **1a,c** и **5b,e** см. [1], масс-спектры бензоатов **1b** и **1d** приведены в экспериментальной части.)

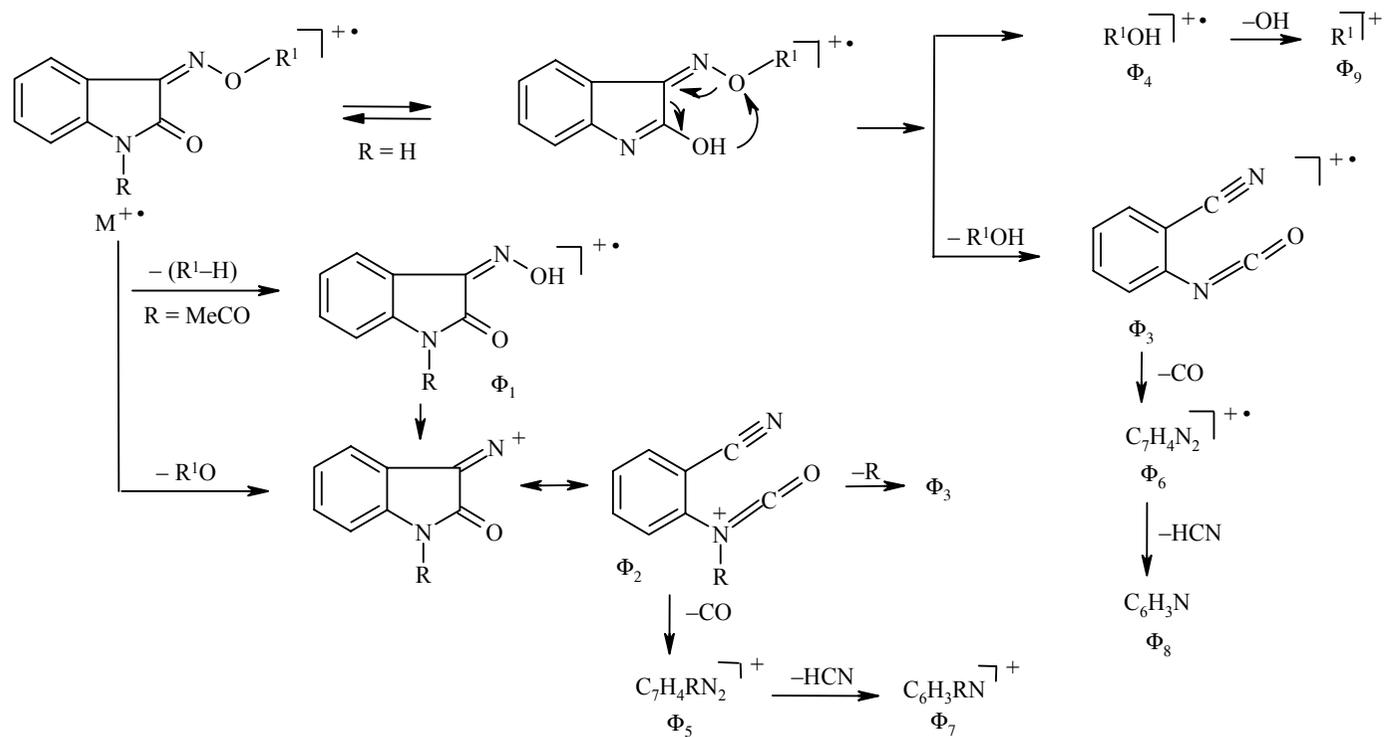
Как следует из данных таблицы, стабильность ( $W_M$ ) молекулярных ионов 1-незамещенных соединений на 1–2 порядка ниже, чем 1-метилзамещенных, что, вероятно, связано с неспособностью последних и в газовой фазе к таутомерным превращениям.

Интенсивности пиков характеристических ионов в масс-спектрах соединений **1a–d**, **5b,e** ( $\Sigma I$ , %)

Соединение	$W_M$	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$	$\Phi_5$	$\Phi_6$	$\Phi_7$	$\Phi_8$	$\Phi_9$	$\Sigma_{\Phi_{1-09}}$
<b>1a</b>	1.3	7.7	4.4	35.2	4.2	1.1	7.0	1.4	3.9	7.4	72.3
<b>1c</b>	9.8	5.2	16.9	–	–	6.3	0.7	2.2	1.3	8.6	41.2
<b>1b</b>	0.1	–	0.2	25.4	17.5	0.5	9.8	0.3	2.4	17.8	85.8*
<b>1d</b>	4.7	–	6.8	–	–	2.9	0.4	0.7	0.3	52.0	68.3*
<b>5e</b>	0.05	–	3.1	10.3	1.2	1.3	7.7	1.9	8.5	3.7	47.5**
<b>5b</b>	5.9	–	15.5	–	–	2.8	0.5	2.5	1.9	8.6	71.9**

\* Включая ионы C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>(77): **1b** [11.6]; **1d** [4.7];

\*\* Включая ионы C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>(91): **2e** [9.8]; **2b** [34.4].



Процесс первичного распада молекулярных ионов О-ацетатов **1a,b** связан прежде всего с потерей молекулы кетена (схема 3) и образованием нечетноэлектронного иона  $\Phi_1$ , теряющего далее гидроксильную группу (последовательность этих процессов подтверждена соответствующими метастабильными ионами). В случае других незамещенных О-эфиров ион  $\Phi_1$  образуется непосредственно из молекулярного в результате разрыва связи N–O. Устойчивость этого иона (доля в полном ионном токе) заметно выше при R = Me. По всей вероятности этот ион изомеризуется в структуру 2-цианофенилизотиоцианата, поскольку далее он последовательно элиминирует молекулы CO и HCN (ионы  $\Phi_5$  и  $\Phi_7$ ).

Второй канал распада молекулярных ионов 1-незамещенных соединений связан с отщеплением молекулы (или катион-радикала) кислоты  $R^2OH$  по типу перегруппировки Мак-Лафферти (*ortho*-эффект) с образованием псевдомолекулярных ионов кислоты  $\Phi_4$  и 2-цианофенилизотиоцианата  $\Phi_3$ . Такой процесс фактически моделирует описанные нами ранее реакции О-эфиров 3-монооксимов изатина с нуклеофильными агентами [1–3]. Дальнейший распад ионов  $\Phi_3$  связан с потерей молекул CO и HCN.

Резюмируя процессы диссоциативной ионизации исследованных соединений, можем отметить, что для 1-незамещенных соединений (**1a,b, 5e**) характерны низкие интенсивности пиков молекулярных ионов и интенсивные пики ионов  $\Phi_3$ ,  $\Phi_4$  и  $\Phi_6$ .

Масс-спектры 1-замещенных эфиров (**1c,d, 5b**), наоборот, характеризуются интенсивными пиками молекулярных ионов, а также четноэлектронных фрагментов  $\Phi_2$ . В то же время в масс-спектрах этих соединений полностью отсутствуют перегруппировочные ионы  $\Phi_3$ . Можно также отметить, что падение стабильности ионов  $M^+$  в ряду  $R^1 = MeCO > PhCO > Tos$  антисимбатно с их реакционной способностью в процессах ацилирования нуклеофильных соединений (спирты и амины), что может быть использовано для мягкого селективного ацилирования и арилсульфонирования полифункциональных органических соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры соединений получали на масс-спектрометре MAT-212 Varian с непосредственным вводом образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: трихлорметан–ацетон, 9 : 1 (а), ацетон–трихлорметан, 4 : 1 (б), бензол–диоксан, 2 : 1 (в), этилацетат–тетрахлорметан, 1 : 1 (г). Пятна обнаруживали в парах иода.

**О-Ацетат 2,3-индолдион-3-оксима (1a)** получают по методике [1], т. пл. 130 °С (из трихлорметана). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 204  $[M]^+$  (3), 162 (20), 144 (100), 116 (20), 91 (3), 90 (4), 89 (11), 65 (4), 63 (5), 62 (65), 60 (12).

**О-Бензоат 2,3-индолдион-3-оксима (1b)**. В смесь из 8.1 г (0.05 ммоль) соединения **2a** 12.43 г (55 ммоль) ангидрида бензойной кислоты и 90 мл разбавленного водой ацетона (2:1) при перемешивании и охлаждении до –5 °С по каплям прибавляют раствор 2.4 г (60 ммоль) NaOH в 20 мл воды. Некоторое время перемешивают, разбавляют 100 мл воды, осадок отсасывают и сушат. После перекристаллизации из трихлорметана получают 11.3 г (85%) **1b**, т. пл. 135 °С,  $R_f$  0.17 (а). Найдено, %: N 10.36.  $C_{15}H_{10}N_2O_3$ . Вычислено, %: N 10.52. Масс-спектр  $m/z$  (I, %): 266  $[M]^+$  (0.4), 145 (11), 144 (100), 122 (68), 116 (20), 105 (4), 89 (10), 77 (45), 51 (18), 50 (10).

**О-Ацетат 1-метил-2,3-индолдион-3-оксима (1c)** получают по методике [1], т. пл. 154 °С

(из трихлорметана),  $R_f$  0.38 (а). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 218  $[M]^+$  (19), 176  $[M-CH_2CO]^+$  (100), 159  $[M-CH_3CO_2]^+$  (25), 144 (3), 131 (6), 117 (3), 104 (3), 102 (3), 90 (4), 76 (4), 43  $[CH_3CO]^+$  (47).

**О-Бензоат 1-метил-2,3-индолдион-3-оксима (1d)** получают аналогично соединению **1b** из 1.76 г (10 ммоль) 1-метил-2,3-индолдион-3-оксима (**2b**), 2.44 г (11 ммоль) ангидрида бензойной кислоты, 70 мл водного ацетона (1 : 2), 0.48 г (12 ммоль) NaOH в 5 мл воды. Выход 2.4 г (86%), т. пл. 178 °С (из трихлорметана),  $R_f$  0.54 (а). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 280  $[M]^+$  (8), 160 (6), 132 (3), 131 (6), 105 (100), 104 (3), 78 (2), 77 (9), 76 (2), 51 (5), 50 (2).

**О-Ацетат 5-бром-2,3-индолдион-3-оксима (1e)**. Аналогично предыдущему опыту из 2.41 г (10 ммоль) 5-бром-2,3-индолдион-3-оксима (**2c**), 1.12 г (11 ммоль) ацетангидрида, 30 мл ацетона, 0.48 г (12 ммоль) NaOH в 5 мл воды получают 2.7 г (95%) соединения **1e**, т. пл. 146–147 °С (ДМФА–трихлорметан, 1 : 3),  $R_f$  0.28 (б). Найдено, %: Br 28.16; N 9.72.  $C_{10}H_7BrN_2O_3$ . Вычислено, %: Br 28.27; N 9.89.

**О-(2-Нитробензол)сульфонат 2,3-индолдион-3-оксима (5a)** получают аналогично из 1.62 г (10 ммоль) соединения **2a**, 2.44 г (11 ммоль) 2-нитробензолсульфохлорида, 30 мл ацетона, 0.48 г (12 ммоль) NaOH в 5 мл воды. Выход 2.3 г (66%), т. пл. 197–198 °С (ДМФА–трихлорметан, 1 : 2).  $R_f$  0.65 (в). Найдено, %: N 12.02; S 9.09.  $C_{14}H_9N_3O_6S$ . Вычислено, %: N 12.10; S 9.22.

**О-Тозилят 1-метил-2,3-индолдион-3-оксима (5b)** получают по методике [1], т. пл. 177–178 °С (этилацетат). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 330  $[M]^+$  (19), 159  $[M-TosO]^+$  (45), 155  $[Tos]^+$  (25), 144  $[M-TosO-CH_3]^+$  (11), 133  $[M-TosO-CN]^+$  (20), 131  $[M-TosO-CO]^+$  (15), 103 (5), 102 (8), 91 (100), 76 (5), 65 (19).

**О-(2-Нитробензол)сульфонат 5-бром-2,3-индолдион-3-оксима (5c)** получают аналогично из 2.41 г (10 ммоль) 5-бром-2,3-индолдион-3-оксима (**2c**), 2.44 г (11 ммоль) 2-нитробензолсульфохлорида, 20 мл ацетона, 0.48 г (12 ммоль) NaOH в 5 мл воды. Выход 3.44 г (81%), т. пл. >250 °С (ДМФА–трихлорметан, 1 : 1). Найдено, %: N 9.69; S 7.62.  $C_{14}H_8BrN_3O_6S$ . Вычислено, %: N 9.85; S 7.51.

**О-(2-Нитробензол)сульфонат 5-метил-2,3-индолдион-3-оксима (5d)** получают аналогично бензоату **1b** из 1.76 г (10 ммоль) 5-метил-2,3-индолдион-3-оксима (**2d**), 2.44 г (11 ммоль) 2-нитробензолсульфохлорида, 20 мл ацетона, 0.48 г (12 ммоль) NaOH в 5 мл воды. Выход 2.54 г (70%), т. пл. 199 °С (ДМФА–трихлорметан, 1 : 3). Найдено, %: N 11.52; S 8.74.  $C_{15}H_{11}N_3O_6S$ . Вычислено, %: N 11.63; S 8.86.

**О-Тозилят 2,3-индолдион-3-оксима (5e)** получают по методике [1], т. пл. 210–211 °С (из трихлорметана). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 316 [отс.  $M]^+$ , 145  $[M-TosO]^+$  (18), 144  $[M-TosOH]^+$  (100), 118  $[M-TosOH-CN]^+$  (14), 116  $[M-TosOH-CO]^+$  (40), 102  $(C_6H_4CN)^+$  (2), 91  $[C_7H_7]^+$  (8), 89 (23), 76 (7), 64  $[SO_2]^+$  (15), 62 (18).

**Взаимодействие О-ацетата 2,3-индолдион-3-оксима (1a) с анилином.** Смесь из 2.04 г (10 ммоль) соединения **1a**, 1.86 г (20 ммоль) анилина и 15 мл ацетонитрила кипятят 20 мин и охлаждают до комнатной температуры. Осадок, состоящий из 2,3-индолдион-3-оксима (**2a**), отсасывают и получают 1.1 г (68%), т. пл. 234–235 °С (из этанола), (т. пл. 234–236 °С [4]). Фильтрат разбавляют 80 мл воды, выпавший осадок отсасывают, промывают водой, сушат, затем перекристаллизовывают из бензола (с добавкой активированного угля). Получают 0.98 г (72%) ацетанилида **3a**, т. пл. 114 °С, что соответствует данным [5],  $R_f$  0.25 (г).

Аналогично из О-ацетата **1c** получают только следы соответствующего оксима **2b**,  $R_f$  0.2 (б) и исходный ацетат **1c**.

Из 2.83 г (10 ммоль) **1e** получают аналогично 1.2 г (50%) соединения **2c**, т. пл. 249–250 °С (т. пл. 250–251 °С [6]) и 0.92 г (47%) ацетанилида **3a**, т. пл. 114 °С.

**Взаимодействие О-бензоата 2,3-индолдион-3-оксима (1b) с анилином.** Смесь из 3 мл анилина (избыток) и 2.66 г (10 ммоль) соединения **1b** несколько минут перемешивают и оставляют на 15 ч при комнатной температуре. Добавляют 10 мл ацетона, размешивают, осадок отсасывают, промывают 5 мл ацетона и после перекристаллизации из этанола получают 1 г (62%) 2,3-индолдион-3-оксима (**2a**), т. пл. 233–234 °С (т. пл. 234–236 °С [4]). Ацетоновый фильтрат разбавляют 70 мл воды, подкисляют разбавленной HCl до слабокислой реакции, осадок отсасывают и промывают водой. После перекристаллизации из водного ацетона (1:1) с активированным углем получают 1.2 г (60.9%) бензанилида **3b** с т. пл. 162 °С, что соответствует данным [5],  $R_f$  0.25 (Silufol UV-254, этилацетат–тетрахлорметан, 1 : 1).

При проведении реакции в 15 мл уксусной кислоты получают те же результаты.

**Взаимодействие О-бензоата 2,3-индолдион-3-оксима (1b) с этанолом.** Смесь из 2.66 г (10 ммоль) соединения **1b** и 15 мл этанола нагревают на водяной бане до полного растворения и продолжают нагревание еще 30 мин. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды, перемешивают, осадок отсасывают и промывают 10 мл воды. После перекристаллизации получают 1.1 г (68%) соединения **2a**, т. пл. 233–234 °С (этанол). К фильтрату с запахом этилбензоата (**4**) добавляют 25 мл 25% водного раствора аммиака, закрывают и встряхивают 10–12 ч. Осадок отсасывают и промывают водой. После перекристаллизации из воды получают 0.4 г амида бензойной кислоты с т. пл. 128–129 °С (т. пл. 129 °С [5]).

Из соединения **1d** аналогично получают только следы оксима **2b** и исходный **1d**.

**2-Нитробензолсульфоморфолид (6a).** Аналогично предыдущему опыту из 3.47 г (10 ммоль) соединения **5a**, 10 мл диоксана и 1.7 г (20 ммоль) морфолина после выдержки в течение 15 ч при комнатной температуре, после отделения оксима **2a** (выход 60%), т. пл. 234 °С (234–236 °С [4]) и разбавления водой, отсасывания осадка и перекристаллизации из этанола с активированным углем получают 1.11 г (40%) соединения **6a**, т. пл. 181 °С,  $R_f$  0.28 (Silufol UV-254, этилацетат–тетрагорметан, 1 : 1). Найдено, %: N 10.34; S 11.68.  $C_{10}H_{12}N_2O_5S$ . Вычислено, %: N 10.29; S 11.76.

Аналогично из соединения **5d** получают соединения **6a** (37%), т. пл. 180–181 °С, **2d** (64%), т. пл. 202–204 °С (из этанола) (т. пл. 203–206 °С [4]).

**2-Нитробензолсульфопиперидид (6b).** Аналогично предыдущему опыту из 3.47 г (10 ммоль) соединения **5a**, 10 мл диоксана и 1.7 г (20 ммоль) пиперидина после отделения оксима **2a** (выход 40%) получают 1.4 г (52%) пиперидида **6b**, т. пл. 95 °С (из этанола). Найдено, %: N 10.24; S 11.93.  $C_{11}H_{14}N_2O_4S$ . Вычислено, %: N 10.37; S 11.85.

Из 3.81 г (10 ммоль) **5c** получают аналогично 1.5 г (55%) соединения **6b**, т. пл. 95 °С, и 1.51 г (62%) соединения **2c**, т. пл. 249–251 °С (т. пл. 250–251 °С [6]).

При проведении аналогичной реакции из 3.3 г (10 ммоль) соединения **2b** не удалось из образовавшейся смолистой смеси выделить конкретные вещества. Только хроматографически (а) при помощи свидетеля обнаруживаются следы оксима **2b**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев, Л. Н. Янушене, П. В. Вайнаускас, *XTC*, 1729 (2003).
2. А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев, Л. Н. Янушене, П. В. Вайнаускас, *XTC*, 1868 (2003).
3. А. П. Станкявичюс, П. Б. Терентьев, Л. Н. Янушене, А. А. Жевжиковене, *XTC*, 1731 (2003).
4. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977.
5. *Общий практикум по органической химии*, пер. с нем., под ред. А. Н. Коста, Мир, Москва, 1965.
6. B. S. Jensen, T. D. Jorgensen, P. K. Ahring, P. Christophersen, D. Strobaek, L. Teuber, S. P. Olesen, PCT Int. Appl. WO00/33834 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 43434 (2000).

*Институт кардиологии,  
Каунасский медицинский университет  
Каунас 50009, Литва  
e-mail: carsynt@kmu.lt*

*Поступило в редакцию 29.06.2004*

<sup>a</sup>*Химический факультет  
Московского государственного  
университета им. М. В. Ломоносова,  
Москва 119899, Россия  
e-mail: petr@ms-bioorg.chem.msu.ru*

<sup>b</sup>*Каунасский медицинский университет,  
Каунас 44307, Литва  
e-mail: farmkurs@kmu.lt*