

Аминокислоты циклобутанового ряда

Ф.М.Авотиньш

Рижский технический университет
Латвия, Рига, ул. Калку, 1, факс (013-2)21-2206

В обзоре систематизированы и обсуждены литературные данные по способам получения, реакционной способности и биологической активности аминокислот циклобутанового ряда и их производных.

Библиография — 112 ссылок.

Оглавление

I. Введение	949
II. Аминоциклобутанкарбоновые кислоты	949
III. Аминоциклобутилкарбоновые кислоты	955

I. Введение

Аминокислоты циклобутанового ряда (АКЦБ) являются относительно мало изученными соединениями. До последнего времени АКЦБ являлись почти единственным типом аминокислот (АК), которые не были обнаружены в природных источниках. Лишь в 1980 г. Белл с соавт.¹ из семян растения *Atelia Herbert smithii* (*Sophoreae, Leguminosae*) впервые выделили 1-аминоциклобутан-1,3-дикарбоновую (2,4-метаноглутаминовую) и 2,4-метанопирролидин-2-карбоновую (2,4-метанопрولين) кислоты. Остин с соавт.² в 1987 г. из того же материала выделили еще одну ахиральную аминокислоту небелковой природы — *cis*-1-амино-3-гидрокси-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту, а Эдлингтон с соавт.³ в 1983 г. в составе дипептида антиметаболита неидентифицированного микроорганизма *Streptomyces species X-1092* обнаружили *trans*-2-амино-1-гидроксициклобутилуксусную кислоту. В связи с тем, что среди производных АКЦБ найдены биологически активные вещества, обладающие противовирусным, нейротропным, анальгетическим, депрессантным, антимикробным и другими действиями,⁴⁻²⁰ эти соединения в последние десятилетия привлекли внимание исследователей.

В настоящем обзоре впервые предпринимается попытка систематизировать и обобщить работы, в которых рассматриваются методы синтеза, реакционная способность и биологическая активность АКЦБ и их производных. В целях упорядочения литературного материала все АКЦБ нами подразделены на две группы: аминоциклобутан- и аминоциклобутилкарбоновые кислоты. К аминоциклобутанкарбоновым кислотам в данном обзоре отнесены все кислоты и их производные, в которых карбоксильная группа непосредственно связана с четырехчленным карбоциклом. К аминоциклобутилкарбоновым кислотам отнесены соединения, в которых карбоксильную группу от четырехчленного карбоцикла отделяет один или несколько углеродных атомов.

Ф.М.Авотиньш. Доктор химических наук, профессор кафедры органического синтеза и биотехнологии. Телефон: 62-6221
Область научных интересов: синтез и биологическая активность природных соединений.

Дата поступления 14 мая 1993 г.

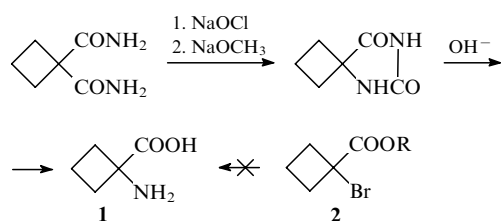
Такой подход по нашему мнению, облегчает систематизацию этих соединений, а также дает возможность сравнить их свойства и обобщить методы синтеза.

II. Аминоциклобутанкарбоновые кислоты

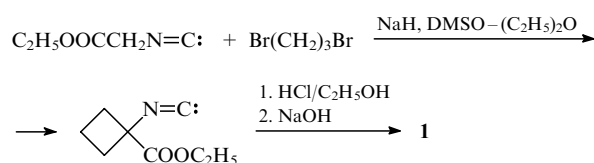
Для синтеза аминоциклобутанкарбоновых кислот можно использовать разнообразные методы, включающие как построение молекул из отдельных блоков, содержащих амино- и карбоксильную группы, так и введение аминокислотной группы непосредственно в молекулу циклобутанкарбоновой кислоты.

1. 1-Аминоциклобутан-1-карбоновые кислоты

Наибольший интерес представляет сама 1-аминоциклобутан-1-карбоновая кислота (**1**), которая является малотоксичным ингибитором роста опухолей^{10,21} и селективным антагонистом N-метил-D-аспарагиновой кислоты на (²H)-рецепторы гистамина и (³H)-рецепторы глицина,²²⁻²⁵ а ее 2-(3-метоксифенил)производное ингибирует аминоксидазы в митохондриях печени крыс.⁶ Попытка получить **1** прямым аммонолизом 1-бромциклобутан-1-карбоновой кислоты (**2**, R = H) или ее эфира (**2**, R = CH₃, C₂H₅) гидроксидом аммония, а также взаимодействием **2** с фталимидом калия (синтез Габриеля) или гексаметилендиаминном не дала удовлетворительных результатов. Синтез **1** по этому способу осложняется тем, что на стадии аммонолиза происходит дегидробромирование, что, по мнению авторов работ^{10,26}, приводит к образованию ненасыщенной кислоты с суммарной формулой C₅H₁₁BrN₂O, структура которой не установлена. Не удалось также получить **1** с помощью наиболее часто используемого двухстадийного метода синтеза α-аминокислот алифатического ряда — реакцией α-бромкислот или их эфиров с азидом натрия и последующим восстановлением азидогруппы до аминогруппы, так как безуспешной оказалась замена атома брома в **2** на азидогруппу. Более удачным препаративным методом получения **1** является классический гидантоиновый синтез аминокислот.^{10,11,27-31} Этим путем **1** была впервые синтезирована еще в 1937 г.,²⁷ выход **1** достигал 97%. Исходный 5,5-триметиленгидантоин получен по методу Ингольда³² из диамида циклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты.

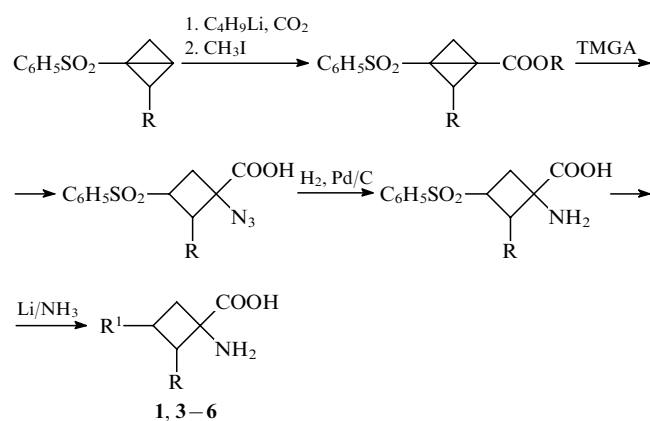


Недавно для препаративного получения **1** (с выходом 95%) разработан метод синтеза с использованием этилового эфира изоциануксусной кислоты и 1,3-дибромпропана. Реакцию проводили в присутствии гидрида натрия в диметилсульфоксиде или ацетоне с последующим ступенчатым гидролизом промежуточного циклического α -изонитрила.^{6, 33–35}



Этиловый эфир изоциануксусной кислоты получен дегидратацией этилового эфира *N*-формилглицина фосгеном³⁶ или хлорангидридом трихлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина.³³

Аминокислота **1**, а также замещенные в карбоцикле 1-аминоциклобутан-1-карбоновые кислоты типа **3–6** и их *N*-производные синтезированы региоспецифическим присоединением азотсодержащих нуклеофилов к 1-(арилсульфонил)бицикло[1.1.0]бутану.³⁷ Синтез осуществляли в четыре стадии: карбоксилированием бициклобутана, введением азидной группы действием *N,N,N',N'*-тетраметилгуанидинийазиды или триметилсилазида, восстановлением азиды, и, наконец, восстановительным элиминированием арилсульфогруппы литием в жидком аммиаке.



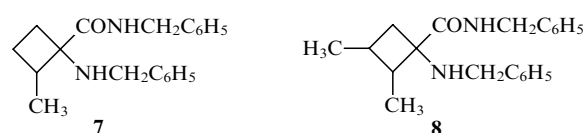
$R = R^1 = H$ (**1**); $R = H$, $R^1 = C_6H_5SO_2$ (**3**);

$R = CH_3$, $R^1 = C_6H_5SO_2$ (**4**);

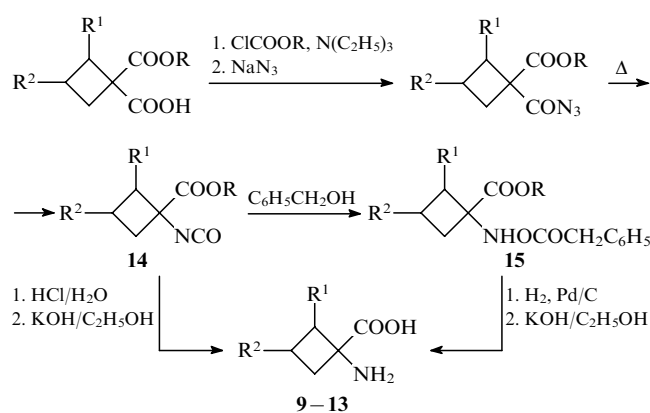
$R = CH_3$, $R^1 = H$ (**5**); $R = R^1 = CH_3$ (**6**)

TMGA — *N,N,N',N'*-тетраметилгуанидинийазид

Карбоксильную группу вводили в бициклобутан при температуре $-78^\circ C$ в растворе гексана или ТГФ, а азидогруппу — в *N*-метил-2-пирролидоне или ДМФА при температуре $80–90^\circ C$. Хотя реакция бициклобутана с триметилсилазидом протекает в 10 раз медленнее, чем с *N,N,N',N'*-тетраметилгуанидинийазидом, метоксикарбонильные группы при этом сольволизу не подвергаются и соответствующие эфиры получают с выходом 92%. Аминокислоты **1**, **3–6** выделены на ионообменной смоле Dowex 50×8 главным образом в виде *cis*-изомеров. Этим путем синтезировали также замещенные по аминогруппе амиды, например, бензамиды *N*-бензилметановалина **7** и *N*-бензилметаноизолейцина **8**.



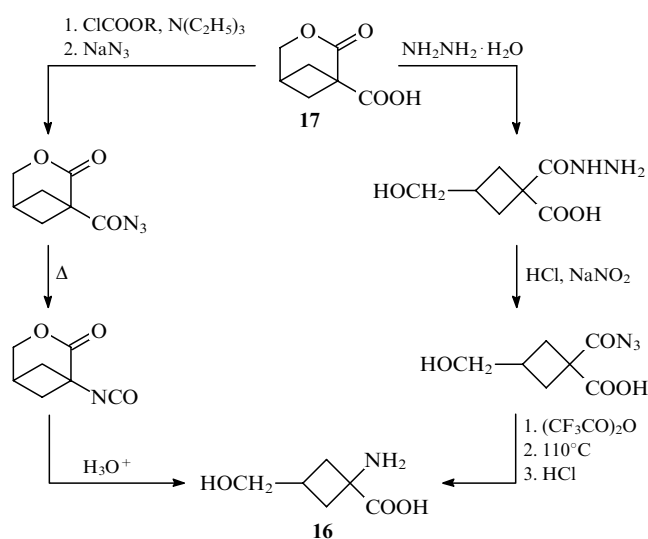
Превращение карбоксильной группы в аминогруппу по Курциусу использовано для получения аналогов **1**, арилзамещенных в четырехчленном карбоцикле.^{9, 11, 38} Для синтеза 1-амино-2-арил(**9**, **10**) и 1-амино-3-арилциклобутан-1-карбоновых (**11–13**) кислот предложен модифицированный метод Курциуса,³⁹ основанный на превращении 2- и 3-арилциклобутан-1,1-дикарбоновых кислот в соответствующие изоцианаты арилциклобутан-1-карбоновых кислот **14**. Это достигнуто последовательной обработкой сложных моноэфиров циклобутан-1,1-дикарбоновых кислот сначала эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина, затем азидом натрия и нагреванием полученных ацилазидов в сухом толуоле.³⁸



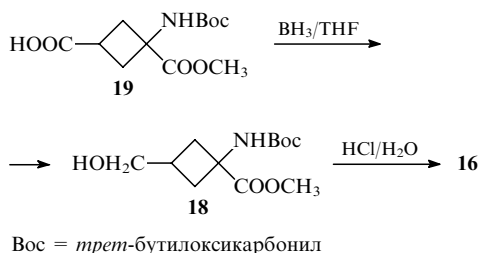
$R = CH_3$, C_2H_5 ; $R^2 = H$, $R^1 = C_6H_5$ (**9**), 3,4- $CH_2O_2C_6H_3$ (**10**);

$R^1 = H$; $R^2 = C_6H_5$ (**11**), 3,4- $(CH_3O)_2C_6H_3$ (**12**), 3,4- $CH_2O_2C_6H_3$ (**13**)

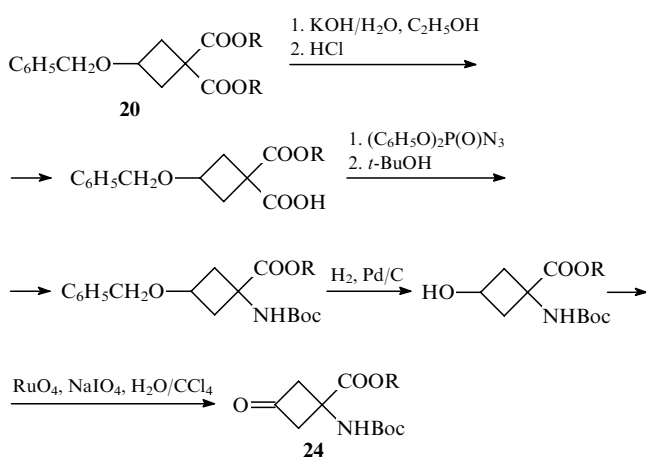
Введение изоцианатов **14** в реакции с бензиловым спиртом позволило получить эфиры АК **15**, содержащие *N*-бензилоксикарбонильную группу. Каталитическое декарбобензоксигирование **15** над Pd/C в этилацетате и щелочной гидролиз эфирной группы приводят к *trans*-аминокислотам **9–13**. Таким путем³⁸ *trans*-АК **13** получена с выходом $>90\%$. Реакция Курциуса использована также в качестве ключевой стадии и в синтезе природной *cis*-3-гидроксиметил-1-аминоциклобутан-1-карбоновой кислоты (*cis*-**16**)² из оксабицикло[3.1.1]гептан-2-он-1-карбоновой кислоты (**17**).^{40, 41}



Лактон **17** превращают в гидразид, который с азотистой кислотой дает азид; перегруппировка последнего в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты приводит к *цис*-**16**. Перегруппировка азида 3-оксабицикло[3.1.1]гептан-2-он-1-карбоновой кислоты и последующий кислотный гидролиз полученного изоцианата давали *транс*-**16**, которую Хьюдж и Клайди^{42,43} получили кислотным гидролизом (выход ~97%) из метилового эфира *цис*-1-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]-3-(гидроксиметил)циклобутанкарбоновой кислоты (**18**), синтезированной, в свою очередь, селективным восстановлением метилового эфира *N*-(*трет*-бутилоксикарбонил)-2,4-метаноглутаминовой кислоты (**19**) бораном в ТГФ.

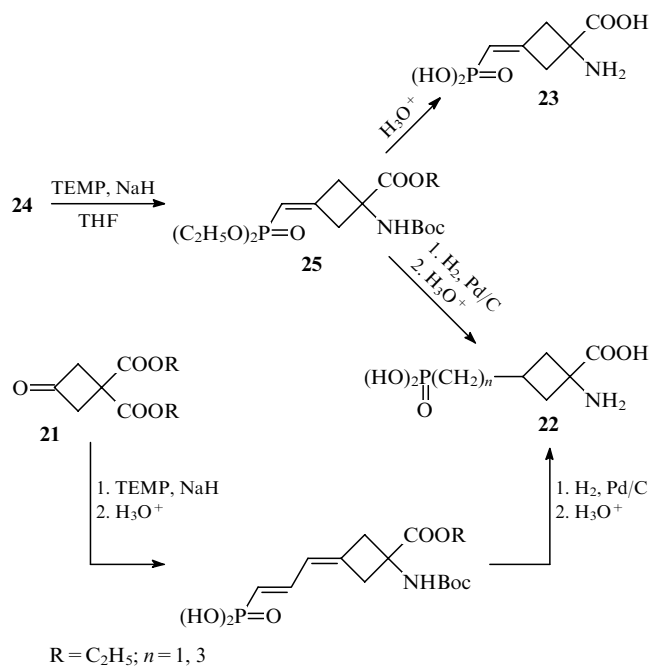


Для изучения в качестве агонистов и антагонистов нейротрансмиттерных аминокислот, в частности, *N*-метил-*D*-аспарагиновой кислоты (NMDA), недавно⁴⁴ из эфира 3-бензоилоксициклобутан- (**20**) и 3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоновых (**21**) кислот синтезировали *цис*- и *транс*-1-амино-3-(фосфонилметил)- (**22**, $n = 1$), 1-амино-3-(3-фосфонилпропил)- (**22**, $n = 3$), 1-амино-3-(фосфонилметил)-циклобутан-1-карбоновые (**23**) кислоты и их производные. Исходный эфир 1-амино-3-оксоциклобутан-1-карбоновой кислоты (**24**) получали из 3-бензоилоксициклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты **20** в четыре стадии.⁴⁴

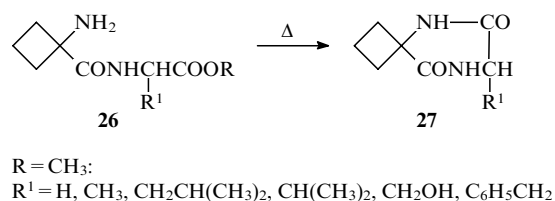


Взаимодействие аминокислоты **24** с тетраэтилметил-бис-фосфонатом (ТЕМФ) в присутствии гидроксида натрия приводит к этиловому эфиру 1-[(*трет*-бутилоксикарбонил)амино]-3-[(диэтоксифосфонил)метил]циклобутан-1-карбоновой кислоты (**25**), кислотный гидролиз которого дает аминокислоту **23** (выход 42–74%), а восстановление и кислотный гидролиз ненасыщенного промежуточного эфира — смесь *цис*/*транс*-аминокислот **22** ($n = 1$, выход 33%).

Аналогичным путем из *цис*/*транс*-тетраэтил-2-пропенилен-1,3-бис-фосфоната (ТЕРР) и диэтилового эфира 3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты (**21**) получили *цис*/*транс*-1-амино-3-(3-фосфонилпропил)циклобутан-1-карбоновые кислоты (**22**, $n = 3$) с общим выходом 79%. Стереизомеры разделены на ионообменной смоле Dowex AG50W.⁴⁴ Получены *L*-аспартил-, *D*-аланилди-,^{45,46} и *D*-аланилтрипептиды,⁴⁵ в структуру которых включена **1**. Цикли-



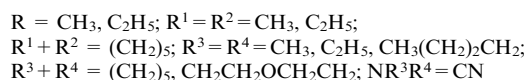
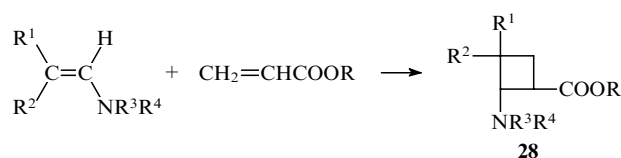
зацией дипептидов общей формулы **26** синтезировали циклические дипептиды **27**, которые рекомендованы для применения в медицине и ветеринарии.⁴⁶



2. 2-Аминоциклобутан-1-карбоновые кислоты

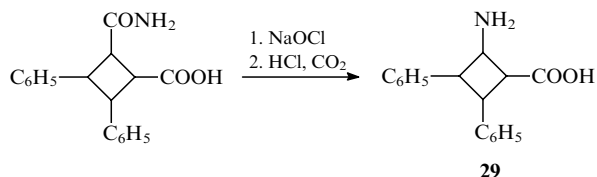
Среди синтезированных АКЦБ 2-аминоциклобутан-1-карбоновые кислоты (**28**, $R = H$) наиболее многочисленны и представляют интерес как биологически активные соединения,^{7,17–19,46–48} антиоксиданты^{7,46} и мономеры для получения полиамидных смол.⁴ Среди них обнаружены вещества, обладающие анальгетическим,^{7,17} анестезирующим¹⁸ и седативным действиями.⁷

Основным способом синтеза 2-аминоциклобутан-1-карбоновых кислот является циклоприсоединение енаминов к электрофильным олефинам, например, акрилонитрилу и эфирам акриловой кислоты.^{7,17,18,46,50–56} В основном использовали енамины, не имеющие водородного атома в β -положении, в частности, енамины на базе изобутенала.

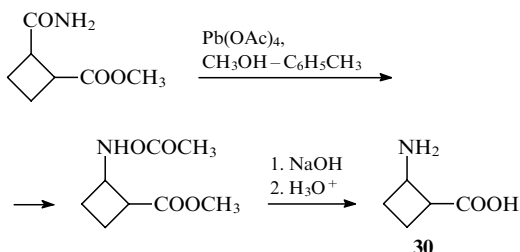


Реакцию проводили при температуре ~85°C в растворе ацетонитрила (выход ~91%) или в автоклаве при температуре 170–175°C (выход 70–75%). Таким путем получали 2-(*N,N*-диалкиламино)-3,3-диалкилциклобутан-1-карбоновые кислоты (**28**, $R^1 - R^4 = Alk, R = H$), их сложные эфиры и амиды. Авторы работы⁵⁷ использовали для синтеза 2-амино-

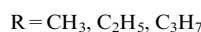
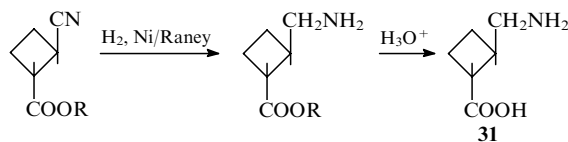
3,4-дифенилциклобутан-1-карбоновой кислоты (**29**) перегруппировку Гофмана. Целевую кислоту **29** получали из моноамида β -трексиновой кислоты действием гипохлорита натрия.



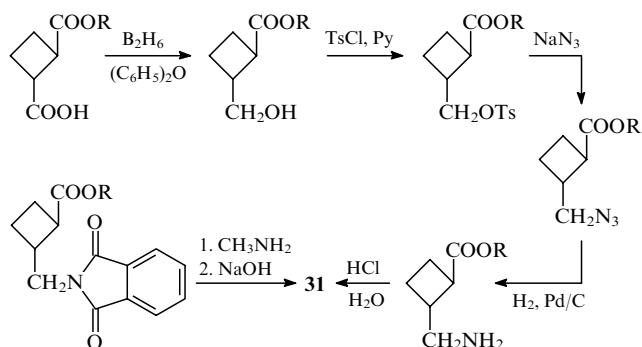
Незамещенные *цис*- и *транс*-2-аминоциклобутан-1-карбоновые кислоты (**30**) синтезировали из эфиров *цис/транс*-2-карбамоилциклобутан-1-карбоновых кислот. Амидоэфиры действием тетраацетата свинца превращали в соответствующие эфиры N-(2-метоксикарбонилциклобутил)карбаматов, гидролиз и декарбоксилирование которых приводили к смеси *цис/транс*-**30**.⁵⁸ Соответствующие диастереоизомеры с выходами 56 и 66% получали разделением на ионообменных смолах.⁴⁹



транс-2-Аминометилциклобутан-1-карбоновую кислоту (**31**) получали каталитическим восстановлением метилового эфира 2-цианоциклобутан-1-карбоновой кислоты с последующим кислотным гидролизом эфира. Восстановление проводили над никелем Ренея под давлением ~ 14 МПа при нагревании до 130°C.

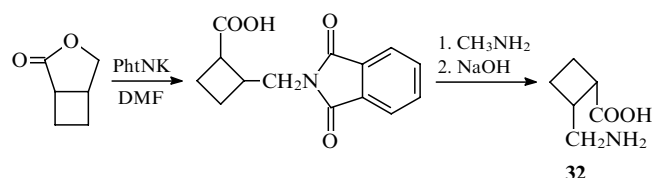


Аминокислота **31** выделена хроматографированием на ионообменных смолах с ~81%-ным выходом.⁴⁸ Для препаративного получения **31** предложены также методы, в которых в качестве исходных соединений использованы *транс*-1,2-циклобутандикарбоновая кислота и продукты ее превращений.^{19, 49, 50} Так, из моноэфира *транс*-1,2-циклобутандикарбоновой кислоты синтез **31** осуществили превращением карбоксильной группы в спиртовую, тозилрованием и заменой тозилльной группы (Ts) на азидогруппу. После восстановления азидогруппы получили эфир *транс*-2-



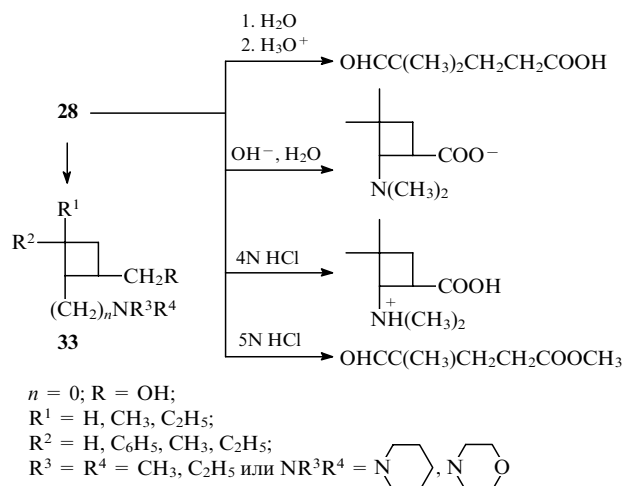
метиламиноциклобутан-1-карбоновой кислоты (выход 44%). Кислотный гидролиз эфира приводит к **31** с 72%-ным выходом. Аминокислоты **31** синтезировали также реакцией Габриэля.⁵⁰ Однако в этом случае аминокислота **31** получена с более низким (~47%) выходом.

Удобный метод получения *цис*-2-аминометилциклобутан-1-карбоновой кислоты (**32**) основан на реакции нуклеофильного раскрытия *цис*-3-оксабицикло[3.2.0]гептан-2-она фталимидом калия (PhtNK) с последующим омылением образовавшегося фталимидного производного метиламином.⁴⁹

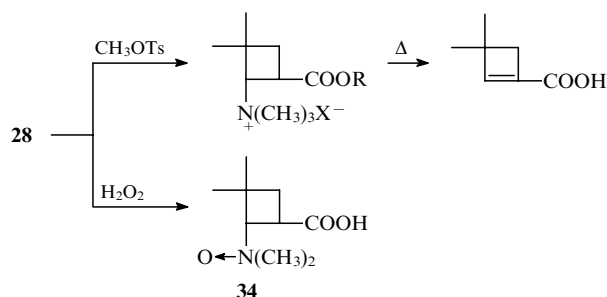


Аминокислота **32** получена с выходом 67%.⁵⁰ Биологические исследования подтвердили предположение о нейротропной активности кислот **31** и **32**.

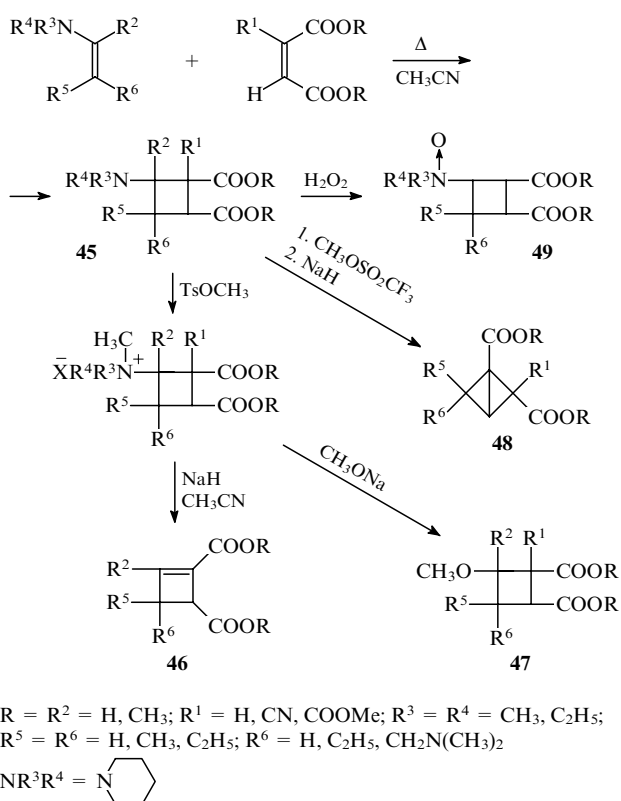
Восстановление сложных эфиров **28** гидридами металлов приводит к аминоспиртам циклобутанового ряда **33**.^{18, 54-56, 50} Среди аминоспиртов **33** обнаружены вещества, обладающие анестезирующим, анальгетическим, антихолинергическим действием. Они рекомендуются и как промежуточные соединения для синтеза стабилизаторов жидких топлив, для модификации полимеров.



Гидролиз эфиров **28** (R-R⁴ = CH₃) в присутствии кислот приводит к раскрытию циклобутанового кольца и образованию диметилглутарового альдегида и метилового эфира диметилглутаровой кислоты.^{52, 54} Однако в щелочной среде гидролиз протекает только по сложноэфирной группе. Циклобутановое кольцо раскрывается также при действии реагентов Гриньяра.⁵⁴ Кватернизация аминогруппы в **28** (R-R⁴ = CH₃) метилтозилатом с последующим элиминированием четвертичной аминогруппы основаниями приводит к



Единственными примерами аминоклобутан-1,2-дикарбоновых кислот являются 3-аминоклобутан-1,2-дикарбоновые кислоты **45**, которые, подобно аминокислотам **28**, получены циклоприсоединением енаминов к электрофильным олефинам, в частности, к эфирам малоновой или фумаровой кислот.^{17, 47, 51, 52, 55, 66} Реакцию проводили при температуре 110–170°C в растворах ацетонитрила. Выходы **45** составляют 70–78%. Следует отметить, что большинство полученных аминокислот **45** охарактеризованы в виде метиловых и этиловых эфиров. Систематическое изучение их свойств не проводилось.

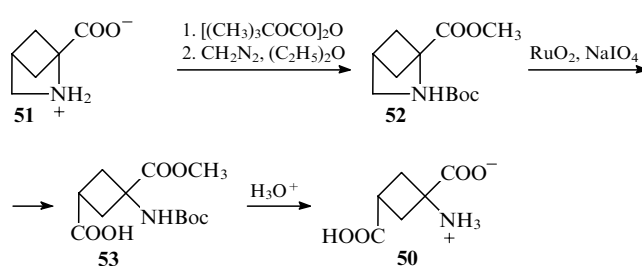


Восстановление эфиров **45** ($R = CH_3, C_2H_5$) $LiAlH_4$ или $NaBH_3$ ⁵⁵ приводит к соответствующим 3-аминоклобутан-1,2-гликолям, которые представляют интерес как промежуточные соединения для органического синтеза. Подобно **28**, аминогруппа в АК **45** кватернизуется метилиодидом, метилтозилатом, метилтрифторметансульфонатом. Однако в отличие от **28**, элиминирование четвертичной аминогруппы гидридом натрия с образованием циклобутен-1,2-дикарбоновых кислот **46** протекает только в апротонных растворителях (например, в CH_3CN).^{51, 52} В то же время действием метилата натрия в метаноле четвертичная аминогруппа заменяется на метоксигруппу, образуются соответствующие 3-метоксициклобутан-1,2-дикарбоновые кислоты **47**.⁶⁶ При кватернизации 2-метоксикарбонил-3-(N,N -диметиламино)-4,4-диметилциклобутан-1,2-дикарбоновой кислоты (**45**, $R = CH_3, R^1 = COOCH_3, R^2 = H, R^3 - R^6 = CH_3$) метилтрифторсульфонатом и элиминировании четвертичной аминогруппы гидридом натрия получали метиловый эфир 4,4-диметилбицикло[1.1.0]бутан-1,2,2-трикарбоновой кислоты (**48**, $R = R^5 = R^6 = CH_3, R^1 = COOCH_3, R^2 = H$).⁶⁶ Окисление **45** раствором H_2O_2 сопровождается частичным гидролизом и приводит к относительно стабильным N -оксидам (**49**, $R = CH_3; R^1 = R^2 = H; R^3 - R^6 = CH_3$).

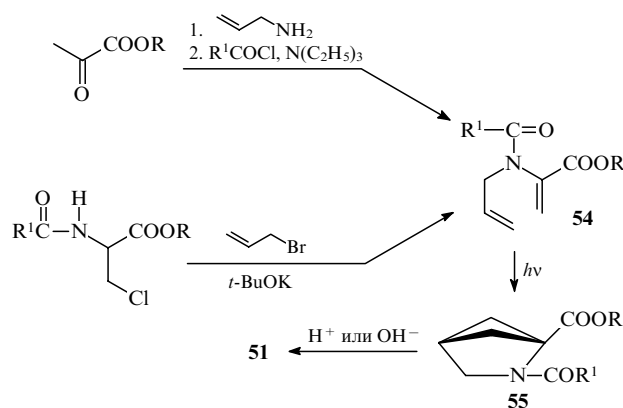
5. Аминоклобутан-1,3-дикарбоновые кислоты

Единственная известная аминоклобутан-1,3-дикарбоновая кислота — это *транс*-1-аминоклобутан-1,3-дикарбоновая

(2,4-метаноглутаминовая) кислота (**50**) — была выделена из семян растений *Atelia Herbert Smithii* (*Leguminosae*) совместно с 2,4-метано-пирролидин-2-карбоновой (2,4-метано-пролиновой) кислотой (**51**).¹ Стереизомеры **50** представляют интерес как потенциальные антагонисты рецепторов NMDA,⁴⁴ как терапевтические средства при лечении последствий ишемической болезни и как антиконвульсанты. Их синтез осуществляли несколькими методами. Хюдж и Кляйди^{41, 42} получали ахиральные аминокислоты **50** окислением метилового эфира N -(*mpem*-бутоксикарбонил)-2,4-метано-пролина (**52**) метапериодатом натрия и дигидратом RuO_2 в смеси растворителей ($H_2O - CH_3CN - CCl_4$). Удаление защитной группы кислотным гидролизом промежуточного эфира N -(*mpem*-бутоксикарбонил)-2,4-метаноглутаминовой кислоты **53** приводит к аминокислоте **50** с выходом ~51% (в расчете на исходную **51**).

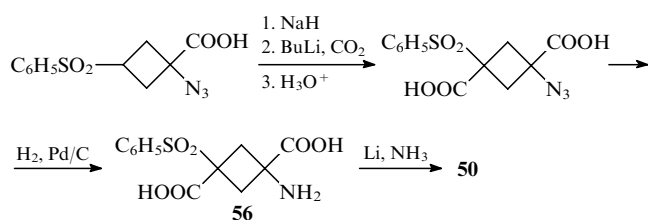


Пиррунг⁶⁷ осуществил синтез исходной АК **51** из пировиноградной кислоты и аллиламина. Однако выход **51** оказался неудовлетворительным для препаративного синтеза (~8.5% в расчете на исходный эфир), так как образование эфира N -алкил-2-ацетамидопропеновой кислоты (**54**, $R = C_2H_5, R^1 = CH_3$) протекает с низким выходом, а ее фотоциклизация осложняется побочной реакцией и **55** получили лишь с выходом 17%.

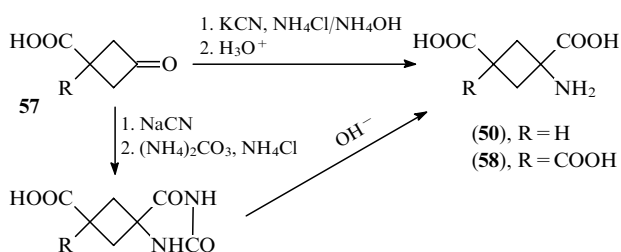


Авторы работ^{42, 43} предложили метод получения **51** из серина. Серин превращали в эфир 3-хлор-2-бензамидопропионовой кислоты, конденсация которого с аллилбромидом в инертной атмосфере в присутствии *mpem*-бутоксиды калия при $-78^\circ C$ в ТГФ дала эфир **54** ($R = CH_3, R^1 = C_6H_5$), фотохимическая циклизация последнего привела к эфиру N -бензоил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (**55**) с более высоким (87%) выходом. Гидролизом **55** ($R = CH_3, R^1 = C_6H_5$) получили **51** с выходом 66.5% в расчете на исходный серин. Гаони³⁷ предложил синтез смеси стереоизомерных аминокислот **50** из 1-(арилсульфонил)бицикло[1.1.0]бутана, аналогично синтезу α -аминокислот **1, 3–6**. 1-(Арилсульфонил)бицикло[1.1.0]бутан известным способом (см. выше) превращали в азид, а затем в 1-азидо-3-арилсульфонилциклобутан-1,3-дикарбоновую кислоту. Восстановление азидогруппы приводило к 1-амино-3-арилсульфонилциклобутан-1,3-дикарбоновой кислоте (**56**), из которой восстановительным элиминированием удаляли фенилсуль-

фонильную группу и получали смесь стереоизомерных АК **50** с выходом 25–30%.



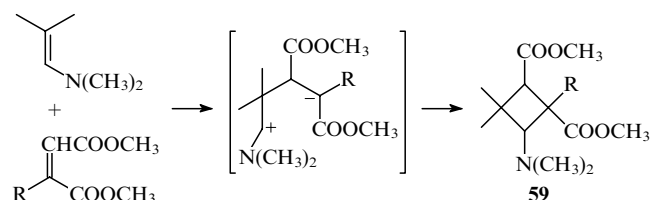
Аллан и соавт.⁴⁴ предложили синтезировать стереоизомерные АК **50** из 3-оксоциклобутан-1-карбоновой кислоты реакцией Штреккера. Выход аминокислот **50** составил ~48%, соотношение *cis*:*trans*-кислот в смеси равно 3:2. Альтернативный синтез АК **50** осуществлен реакцией Бухера – Бергса.⁴⁴ Этот метод дает лучший результат (общий выход 62–66%), чем реакция Штреккера, однако соотношение *cis*:*trans*-изомеров в этом случае равно 5:1. Чистые *cis*- и *trans*-изомеры **50** выделены хроматографированием на ионите Dowex AG50W/H⁺-форме.



Биологические испытания показали, что *trans*-**50** как агонист в 20 раз активнее, чем NMDA; *cis*-изомер **50** на 1/3 менее активен как агонист, однако он оказался более селективен.^{44, 68}

6. Аминоциклобутанполикарбоновые кислоты

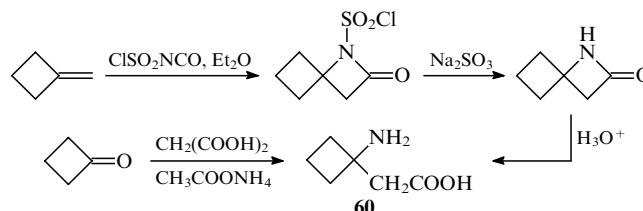
Аминоциклобутанполикарбоновые кислоты мало известны. Реакцией Бухера – Бергса в растворе метанола из 3-оксоциклобутан-1,1-дикарбоновой кислоты (**57**, R = COOH) получали 3-аминоциклобутан-1,1,3-трикарбоновую кислоту (**58**, R = COOH).⁴⁴ Хелл и Уйкман⁶⁹ циклоприсоединением енаминов к электрооакцепторным олефинам, в частности, присоединением N,N-диметилзибутилениламина к метилолому эфиру этилентрикарбоновой кислоты, синтезировали триметилловый эфир 4-(N,N-диметиламино)-3,3-диметилциклобутан-1,1,2-трикарбоновой кислоты (**59**, R = COOCH₃), который использовали для синтеза производных бициклобутана.



III. Аминоциклобутилкарбоновые кислоты

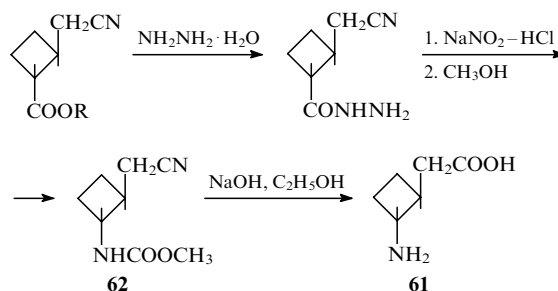
Аминоциклобутилкарбоновые кислоты малочисленны и недостаточно изучены. Практически все известные АК этой группы получены превращением карбоновых кислот, аминов и карбонильных соединений циклобутанового ряда. Для превращения исходных соединений в аминокислоты в основном применяли классические методы синтеза аминокислот.

Для синтеза единственной известной 1-аминоциклобутилуксусной кислоты (**60**) использована способность олефинов в реакции с хлорсульфонилоцианатом образовывать N-хлорсульфонил-β-лактамы.^{70, 75} Взаимодействием метиленициклобутана с хлорсульфонилоцианатом синтезировали N-хлорсульфонил-1-азаспиро[3.3]гептан-2-он, восстановление которого водным раствором сульфита натрия⁷⁵ дало 1-азаспиро[3.3]гептан-2-он.

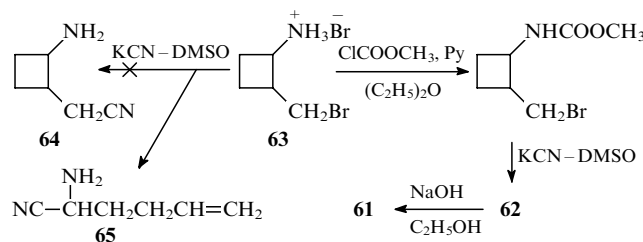


Раскрытие β-лактамого цикла с помощью соляной кислоты приводит в АК **60**. Альтернативный путь синтеза **60** из циклобутанона предложен⁷⁰ в условиях реакции Родионова. Установлено, что более высокие выходы (60–70%) АК **60** получены при применении моноаммониевой соли малоновой кислоты и при нагревании реагентов в растворе ДМСО или ДМФА. Сама кислота **60** в виде нейтрального цвиттер-иона выделена на ионите Dowex AG50W/H⁺ и использована для получения производных 6-аминопенициллановой кислоты, обладающих бактерицидным действием.⁷⁰

С целью изучения нейротропного действия в качестве аналогов ГАМК с конформационно ограниченной подвижностью синтезированы *cis*- и *trans*-2-аминоциклобутилуксусные кислоты (**61**).⁴⁹ *trans*-**61** получена 7-стадийным синтезом из диэфира *trans*-циклобутан-1,2-дикарбоновой кислоты.^{19, 49} Диэфир по схеме аналогичной синтезу **31** (см.⁵⁰) превращали в эфир 2-цианометилциклобутан-1-карбоновой кислоты.⁴⁹ Эфирную группу заменяли на гидразидную и далее на карбамидную соединение (**62**). Щелочной гидролиз цианокарбамата **62** приводит к *trans*-**61**.



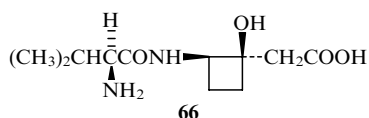
По аналогичной схеме из диэфира *cis*-циклобутан-1,2-дикарбоновой кислоты получена и *cis*-**61**. Для синтеза *cis*-**61** также использовали ангидрид *cis*-циклобутан-1,2-дикарбоновой кислоты.⁴⁹ Альтернативный путь синтеза *cis*-**61** из гидробромида 2-амино-1-бромметилциклобутана (**63**) предложен авторами работы.⁴⁹



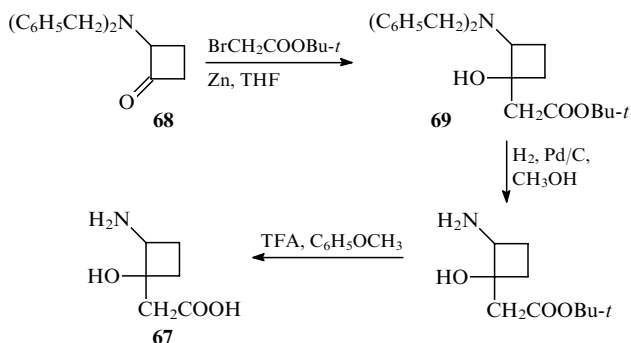
Превращением аминогруппы соединения **63** в карбамидную и заменой брома на цианогруппу получали цианокарбамат **62**, гидролиз которого дает *cis*-**61**. Следует отметить, что

попытки получить аминотрифт 64 прямой заменой брома в 63 на CN-группу действием цианида калия в ДМСО при комнатной температуре или кипячением с цианидом натрия в этаноле привели к раскрытию циклобутанового кольца и образованию нитрила 65. При изучении возможности связывания *цис*- и *транс*-61 с рецептором ГАМК установлено, что *цис*-61 является слабым, а *транс*-61 мощным ингибитором связывания (^3H)-мусцимола. В то же время *цис*- и *транс*-61 оказались неэффективны как ингибиторы поглощения (^3H)-ГАМК.⁴⁹

Из среды культивирования неидентифицированных микроорганизмов *Streptomyces species X-1092* в аэробных условиях был выделен антибиотик X-1092, который оказался дипептидом — (1*S*,2*S*)-1-гидрокси-2-[(*S*)-валиламино]-циклобутан-1-уксусной кислотой (66),^{3,72,73} обладающей антимикробной активностью на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.

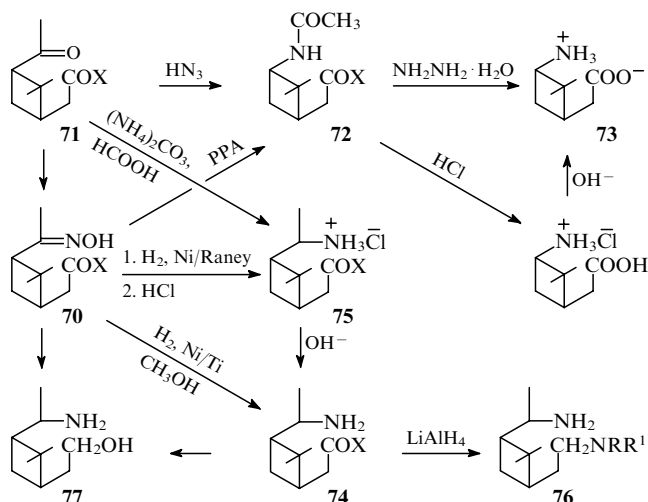


Кислотным гидролизом дипептида 66 была получена (1*S*,2*S*)-1-гидрокси-2-аминоциклобутилуксусная кислота (67),^{3,72} которая также обладает антибактериальной активностью против грамположительных бактерий. Синтез АК 67 и дипептида 66 осуществлен Балдвином с соавт.,⁷⁴ исходный 2-(добензиламино)циклобутанон (68) был получен в две стадии из диэтилсукцината.⁷⁶



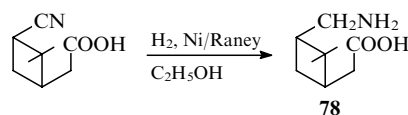
Реакцией Реформатского в циклобутанон 68 вводили *трет*-бутилацетатную группу, полученную смесь рацемических диастереоизомеров добензиламиноспиртов (соотношение *цис*:*транс*-изомеров 8:1) разделяли хроматографированием на SiO_2 , дебензилировали, гидролизовали трифторуксусной кислотой (TFA) в анизоле и после очистки на ионообменных смолах с последующей жидкостной хроматографией высокого давления получали рацемические *цис*- и *транс*-67 с выходом 75 и 78% соответственно (в расчете на *цис*- и *транс*-69).

Некоторые аминотрифт циклобутилуксусные кислоты 2,2-диметилциклобутанового ряда получены из производных легко доступных 3-ацетил- и 3-оксикарбонил-2,2-диметилциклобутилуксусной (пиноновой и пиновой) кислот.^{8,15,65,77-93} Бекмановская перегруппировка оксима пиноновой кислоты 70 (X = OH)^{83,84} или взаимодействие пиноновой кислоты и ее сложных эфиров 71 (X = OH, OR²) с азидоводородом (реакция Шмидта)^{15,78,81,82} приводит к 3-ацетиламино-2,2-диметилциклобутилуксусной кислоте 72 (X = OH). Гидразинолиз гидразингидратом или кислотный гидролиз 72 дает 3-амино-2,2-диметилциклобутилуксусную кислоту 73.^{15,78,81,82,84} Установлено, что лучшим реагентом Бекмановской перегруппировки оксимов 70 (X = OH, OR²) является полифосфорная кислота, оптимальной температурой перегруппировки — 80–90°C, а деацелирующим агентом — гидразингидрат.⁸⁴ Выход аминокислоты 73 достигает 75.7%.

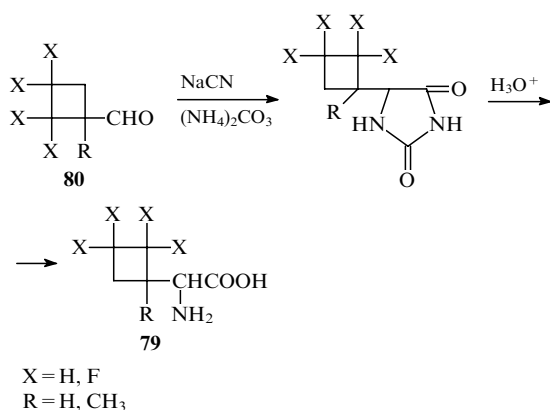


В аналогичных условиях из оксимов амидов пиноновой кислоты 70 (X = NRR¹) синтезированы амиды 3-ацетиламино-2,2-диметилциклобутилуксусной кислоты 72 (X = NRR¹).⁸⁴ Амиды 75 получены при взаимодействии хлорангидрида 3-амино-2,2-диметилциклобутилуксусной кислоты с первичными и вторичными аминами.⁸⁴ Аминокислота 73 рекомендуется для синтеза полимерных материалов, образующих прозрачные твердые покрытия.⁵ Ее эфиры и уреиды являются поверхностно активными веществами.⁸² Восстановление 70 (X = OH) натрием в изоамиловом спирте^{77,79} или каталитически над платинированным никелем, платиной Вавона, никелем Ренея,^{79,80,86-89} катализатором Любарского^{90,92,94-98} приводит к 3-(α -аминоэтил)-2,2-диметилциклобутилуксусной (ϵ -аминопиноновой) кислоте (74, X = OH). Альтернативный способ получения 74 — перегруппировкой 71 (X = OH) и ее сложных эфиров 71 (X = OR) в реакции Лейкарта⁹¹ — в препаративном отношении менее выгоден, так как требует относительно высоких температур (175–190°C) и выход 74 (X = OH) не превышает 33–45%. ϵ -Аминопиноновая кислота 74 и ее сложные эфиры⁹⁹ представляют интерес как исходные для синтеза биологически активных соединений⁸⁶⁻⁸⁹ и полиамидов.^{90,91,93,100} Сама АК 74 (X = OH) обладает антифибринолитическим действием.^{8,16} Гидрохлориды амидов ϵ -аминопиноновой кислоты 75 (X = NRR¹)^{95,97} проявляют противовирусную активность.¹⁰¹⁻¹⁰³ Каталитическое восстановление или восстановление LiAlH_4 амидов ϵ -аминопиноновой кислоты приводит к диаминам 76,^{100,104} а восстановление сложных эфиров 74 (X = OR) — к аминоспиртам 77, которые представляют интерес как биологически активные вещества^{12-14,18} и мономеры для получения полимеров.^{104,105}

Каталитическим восстановлением 2,2-диметил-3-цианоциклобутилуксусной кислоты получена 3-аминометил-2,2-диметилциклобутилуксусная кислота (78).^{65,85} Исходный нитрил синтезирован в три стадии из моноэфира пиноновой кислоты.⁶⁵

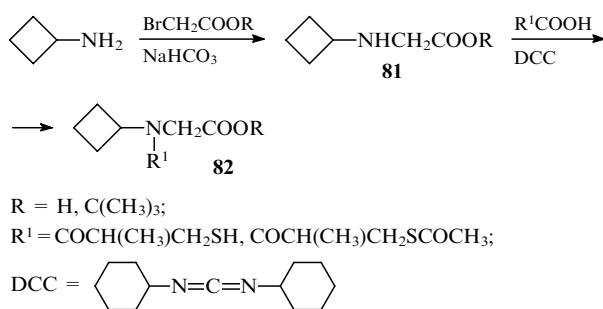


Метод синтеза АК по Бухерера – Бергса был использован для циклобутильного аналога глицина — α -аминоциклобутилуксусной кислоты 79 (R = X = H) и ее производных.^{20,106,107} Этим же путем из 1-метил-2,2,3,3-тетрафторциклобутилальдегида (80, R = CH₃, X = F) получена и необычная аминокислота с тетрафторциклобутильным заместителем (79, R = CH₃, X = F).¹⁰⁶

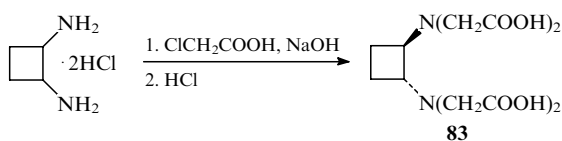


Амид **79** (R = X = H) обладает бактерицидным,²⁰ а некоторые эфиры N-арил- α -циклобутилглицина инсектицидным действием.¹⁰⁸ α -Циклобутилглицин (**79**) может быть успешно применен как альтернативный субстрат для валил-транспортной РНК-синтазы.¹⁰⁶

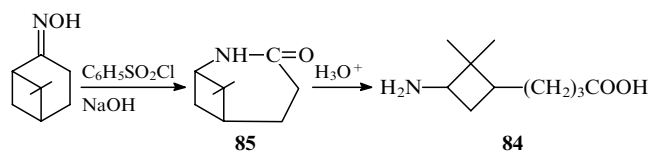
Конденсацией циклобутиламина с эфирами бромуксусной кислоты в присутствии щелочных агентов синтезировали эфиры N-циклобутиламиноуксусной кислоты (N-циклобутилглицина) **81** и амиды эфиров **82**, которые проявляют гипотензивную активность.¹⁰⁹



Таким же путем из дигидрохлорида *транс*-циклобутан-1,2-диамина и монохлоруксусной кислоты получали *транс*-1,2-диаминоциклобутан-N,N,N',N'-тетрауксусную кислоту (**83**).¹¹⁰ Дигидрохлорид *транс*-1,2-диаминоциклобутана синтезировали по реакции Курциуса из дигидраза *транс*-циклобутан-1,2-дикарбоновой кислоты.¹¹¹ Аминокислота **83** склонна к образованию хелатов с ионами металлов.



Из высших АКЦБ в литературе описана лишь 3-амино-2,2-диметилциклобутилпропионовая кислота (**84**), которую получали кислотным гидролизом 7,7-диметил-2-азабицикло[4.1.1]октан-3-она (**85**).¹¹² Лактам **85** синтезирован бекмановской перегруппировкой оксима нопинаона с бензосульфохлоридом.¹¹²



Аминокислота **84** используется также для синтеза полиамидов.

Как видно из рассмотренных в настоящем обзоре литературных данных, многие АКЦБ и их производные обладают биологической активностью. Они представляют самостоятельный интерес, а также как промежуточные продукты в синтезе физиологически активных и других соединений. В то же время их реакционная способность изучена относительно слабо. Большинство АКЦБ могут быть получены известными методами синтеза алифатических аминокислот. Однако не все цитируемые в настоящем обзоре методы имеют препаративное значение. Поэтому АКЦБ пока остаются труднодоступными соединениями, особенно в виде чистых диастереоизомеров и энантиомеров. В связи с этим можно ожидать, что дальнейшие работы в области получения АКЦБ будут направлены на создание новых препаративных методов синтеза этих соединений из доступного исходного сырья и на более подробное изучение их реакционной способности, в частности, изучение их C- и N-замещенных аналогов.

Литература

1. E.A.Bell, M.Y.Qureshi, R.J.Pryce, D.H.Janzen, P.Lemke, J.Clardy. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1409 (1980)
2. G.N.Austin, P.D.Baird, H.F.Chow, L.E.Fellows, G.W.J.Fleet, R.J.Nash, J.M.Peach, R.J.Pryce, Ch.H.Stirton. *Tetrahedron*, **43**, 1857 (1987)
3. R.M.Adlington, J.E.Baldwin, R.H.Jones, J.A.Murphy, M.F.Parisi. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1479 (1983)
4. Пат. 7011315 Япония; *Chem. Abstr.*, **73**, 56624 (1970)
5. Пат. 3143529 США; *Chem. Abstr.*, **62**, 4132 (1965)
6. Пат. 68373 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 215224 (1983)
7. Пат. 3133924 США; *Chem. Abstr.*, **61**, 2986 (1964)
8. Пат. 2283675 Франция; *Chem. Abstr.*, **87**, 5480 (1977)
9. A.Burger, S.T.Zimmermann. *Arzneim. Forsch.*, **16**, 1571 (1966)
10. T.A.Connors, W.C.Ross. *J. Chem. Soc.*, 2119 (1960)
11. A.Burger, W.E.Cayne. *J. Org. Chem.*, **29**, 3079 (1964)
12. P.Schenone, L.Mosti, C.Bigardi. *Farm. Ed. Sci.*, **27**, 200 (1972)
13. P.Schenone, G.Minardi, M.Longobardi. *Form. Ed. Sci.*, **25**, 533 (1970)
14. P.Schenone, M.Longobardi. *Bull. Chem. Farm.*, **110**, 380 (1971)
15. B.A.Parkin, G.W.Hendrick. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2899 (1958)
16. P.Mesnard, J.Dupin, R.Brasington. *Eur. J. Med. Chem. — Chim. Theor.*, **10**, 315 (1975)
17. Пат. 1131207 Германия; *Chem. Abstr.*, **57**, 13642 (1962)
18. Пат. 3029275 США; *Chem. Abstr.*, **58**, 10130 (1963)
19. J.P.O'Donnell, D.A.Johnson, A.J.Azzaro. *J. Med. Chem.*, **23**, 1142 (1980)
20. Пат. 2302184 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **79**, 105246 (1973)
21. J.B.Longobardini, J.R.Sufrin. *Biochem. Pharm.*, **32**, 489 (1983)
22. W.F.Hood, E.T.Sun, R.P.Compton. *Eur. J. Pharm.*, **161**, 281 (1989)
23. P.D.Leeson, R.Baker, W.Robert, R.W.Carling, R.N.Curtis, W.K.Moore, B.J.Woilliams. *J. Med. Chem.*, **34**, 1243 (1991)
24. G.B.Watson, M.A.Bolanonski, M.P.Baganoff, A.C.Foster, A.E.Donald, J.A.Kemp, G.R.Marshall. *Eur. J. Pharm.*, **167**, 291 (1989)
25. N.M.Gray, M.S.Dappen, B.K.Cheng, A.A.Cordi, J.P.Biesterfeld, W.F.Hood, J.B.Monahan. *J. Med. Chem.*, **34**, 1283 (1991)
26. R.Sudo, S.Ichihara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36**, 145 (1963)
27. Н.Я.Демянов, С.М.Тельнов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 529 (1937)
28. A.W.Coulter, C.C.Fenselau. *Org. Mass. Spectrom.*, **6**, 105 (1972)
29. K.K.Chacko, R.Zand. *Cryst. Struct. Commun.*, **4**, 17 (1975)
30. J.M.Conia, J.Gore. *Bull. Soc. Chim. France*, 726 (1963)
31. W.Dvonch, H.Fletcher, H.Alburn. *J. Org. Chem.*, **29**, 2764 (1964)
32. Ch.K.Ingold, S.Sako, J.F.Thorpe. *J. Chem. Soc.*, **121**, 1177 (1922)
33. K.Ramalingam, D.Kalvin, R.W.Woodard. *Label. Comp.*, **21**, 833 (1984)
34. D.Kalvin, K.Ramalingam, R.W.Woodard. *Synth. Commun.*, **15**, 267 (1985)
35. M.Jouda, M.El Goumzili. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1681 (1986)

36. I.Ugi, F.Fetzer, U.Eholzer. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **6**, 472 (1967)
37. Y.Gaony. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1591 (1988)
38. Пат. 3345405 США; *Chem. Abstr.*, **68**, 49173 (1968)
39. J.Weinstock. *J. Org. Chem.*, **26**, 3511 (1961)
40. G.W.J.Fleet, J.A.Seijas, T.M.P.Vazquez. *Tetrahedron*, **44**, 2077 (1988)
41. H.Musso, K.Naumann, K.Crychtol. *Chem. Ber.*, **100**, 3614 (1967)
42. P.Hughes, M.Martin, J.Clardy. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4579 (1980)
43. P.Hughes, J.Glardy. *J. Org. Chem.*, **53**, 4793 (1988)
44. R.D.Allan, J.R.Hanrahan, T.W.Hambley, G.A.R.Johnson, K.N.Mewett, A.D.Mitrovic. *J. Med. Chem.*, **33**, 2905 (1990)
45. M.Rodriguez, J.M.Bland, J.W.Tsang, M.Goodman. *J. Med. Chem.*, **28**, 1527 (1985)
46. Пат. 254868 СССР; *РЖХим.*, 150158 (1989)
47. Пат. 3369024 США; *Chem. Abstr.*, **69**, 52010 (1968)
48. Пат. 7727154 Япония; *Chem. Abstr.*, **87**, 200907 (1977)
49. P.D.Kennewell, S.S.Matharu, J.B.Taylor, R.Westwood. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2553 (1982)
50. P.D.Kennewell, S.S.Matharu, J.B.Taylor, R.Westwood. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2563 (1982)
51. K.C.Brannock, A.Bell, R.D.Burpitt, C.A.Kelly. *J. Org. Chem.*, **26**, 625 (1961)
52. K.C.Brannock, A.Bell, R.D.Burpitt, C.A.Kelly. *J. Org. Chem.*, **29**, 801 (1964)
53. K.C.Brannock, R.D.Burpitt, J.G.Thweatt. *J. Org. Chem.*, **29**, 940 (1964)
54. L.Weintraub, A.Wilson, D.L.Goldhamer, D.P.Hollis. *J. Am. Chem. Soc.*, **26**, 4880 (1964)
55. Пат. 985815 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **63**, 512 (1965)
56. J.Madsen, S.Lawesson. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **85**, 805 (1976)
57. R.Shoemer, F.Schenk. *Chem. Ber.*, **60**, 2566 (1927)
58. L.F.Tieze, A.Bergmann, K.Brueggemann. In *Photochemical Cycloadditions of Enamine Carboxaldehydes. Mechanism Studies Using Carbon-13 Labeled Precursors*. Vortragstag, Fachgruppe Photochem. (Ger. Dtsh. Chem.), 1983. P.101; *Chem. Abstr.*, **102**, 5358 (1985)
59. J.G.Cannon, A.B.Rege, T.L.Gruen, J.P.Long. *J. Med. Chem.*, **15**, 71 (1972)
60. Пат. 3365451 США; *Chem. Abstr.*, **68**, 95384 (1968)
61. R.D.Allan, D.R.Curtis, P.M.Headley. *Neurochem. Res.*, **5**, 393 (1980)
62. J.Šafanda, P.Sobotka. *Collec. Czech. Chem. Commun.*, **47**, 2440 (1982)
63. M.Avram, C.D.Nenitzescu, M.Maxim. *Chem. Ber.*, **90**, 1424 (1957)
64. Ф.М.Авотиньш, А.С.Гилис, Э.Ю.Гудринице, Б.А.Спинце. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 339 (1984)
65. H.Francois, Le Van Thoi. *Bull. Soc. Chim. France*, 535 (1967)
66. K.C.Brannock, R.D.Burpitt, K.W.Goodlett, J.G.Thweatt. *J. Org. Chem.*, **29**, 813 (1964)
67. M.C.Pirrung. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4577 (1980)
68. T.H.Lathorn, W.F.Hood, G.B.Watson. *Eur. J. Pharm.*, **182**, 397 (1990)
69. H.K.Hall, P.Ykman. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **15**, 587 (1974)
70. Пат. 1415338 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **84**, 106070 (1976)
71. Пат. 1419256 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **84**, 121817 (1976)
72. D.L.Pruess, J.P.Scannell, J.F.Blomist. *J. Antibiot.*, **27**, 754 (1974)
73. Пат. 3939139 США; *Chem. Abstr.*, **85**, 3865 (1976)
74. J.E.Baldwin, R.M.Adlington, M.F.Parisi, Hong-Hoi Ting. *Tetrahedron*, **42**, 2575 (1988)
75. T.Durst, M.J.O'Sullivan. *J. Org. Chem.*, **35**, 2043 (1970)
76. D.D.Muller, F.L.Hsu, K.N.Salman, P.N.Putil. *J. Med. Chem.*, **19**, 180 (1976)
77. G.Gallos, J.Montaès. *Ann. Quim.*, **28**, 1163 (1930)
78. Пат. 3031499 США; *Chem. Abstr.*, **57**, 9693 (1962)
79. M.Harispe, J.Perkin. *Bull. Soc. Chim. France*, **5**, 660 (1950)
80. M.Harispe, J.Perkin. *Bull. Soc. Chim. France*, **5**, 662 (1950)
81. Пат. 3005842 США; *Chem. Abstr.*, **56**, 2350 (1962)
82. Пат. 2943110 США; *Chem. Abstr.*, **55**, 2521 (1961)
83. W.D.Lloyd, G.W.Hedrick. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Develop.*, **2**, 143 (1963)
84. А.с. 2943110 СССР; *Бюл. изобрет.*, **27**, (1973)
85. H.Francois, Le Van Thoi. *Bull. Soc. Chim. France*, 542 (1967)
86. И.А.Поплавская, М.И.Горяев. *Журн. орг. химии*, **33**, 1492 (1963)
87. М.И.Горяев, И.А.Поплавская. В кн. *Пути синтеза и изыскания противоопухолевых препаратов*. Вып. 2. Медицина, Москва, 1967. С.37
88. И.Н.Азербайев, И.А.Поплавская. *Изв. АН Казах. ССР. Сер. хим.*, **21**, 77 (1971)
89. И.А.Поплавская. *Журн. орг. химии*, **38**, 2677 (1968)
90. А.с. 216691 СССР; *Бюл. изобрет.*, **15**, 28 (1968)
91. Ф.М.Авотиньш, Э.Ю.Гудринице, Э.О.Биздена. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 484 (1969)
92. Ф.М.Авотиньш, А.Х.Каркляня, Э.Ю.Гудринице. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 578 (1968)
93. I.Pearl. *Forest. Prod. J.*, **8**, 39 (1958)
94. Ф.М.Авотиньш, Э.Ю.Гудринице. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 191 (1970)
95. А.с. 455097 СССР; *Бюл. изобрет.*, **48**, 46 (1974)
96. Э.О.Биздена, Э.Ю.Гудринице, Ф.М.Авотиньш, Л.Л.Серебрянска. *Изв. ЛатвССР. Сер. хим.*, 115 (1972)
97. Ф.М.Авотиньш, Э.О.Биздена, Э.Ю.Гудринице, А.Х.Шгалс. *Изв. ЛатвССР. Сер. хим.*, 474 (1978)
98. Ф.М.Авотиньш, З.Ф.Боре, Э.Ю.Гудринице. *Изв. ЛатвССР. Сер. хим.*, 588 (1978)
99. Ф.М.Авотиньш, Э.О.Биздена. *Изв. ЛатвССР. Сер. хим.*, 191 (1970)
100. R.W.White, S.W.King, J.L.O'Braen. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 3591 (1971)
101. О.Т.Андреева, Э.А.Изергина, Э.Ю.Гудринице. В кн. *Молекулярная биология вирусов, химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций*. Минск, 1974. С.66
102. А.с. 377327 СССР; *Бюл. изобрет.*, **50**, 43 (1973)
103. Э.Ю.Гудринице, Ф.М.Авотиньш. *Изв. Латвийской АН*, 101 (1990)
104. Пат. 6600171 Нидерланды; *Chem. Abstr.*, **66**, 11074 (1967)
105. Пат. 3387021 США; *Chem. Abstr.*, **69**, 26858 (1968)
106. J.W.Anderson, L.Fowden. *Biochem. J.*, **119**, 691 (1970)
107. Пат. 2662915 США; *Chem. Abstr.*, **48**, 12795 (1954)
108. Пат. 58-116442 Япония; *РЖХим.*, 160328 (1984)
109. Пат. 4256761 США; *РЖХим.*, 22018 (1981)
110. В.П.Вашинский, В.Т.Яшунский. *Журн. орг. химии*, **28**, 1056 (1958)
111. E.R.Vuchman, A.O.Reims, T.Skei, M.I.Schlatter. *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2696 (1942)
112. H.K.Hall. *J. Org. Chem.*, **28**, 3213 (1963)

AMINO ACIDS OF CYCLOBUTANE SERIES

F.M.Avotin'sh

Riga Technical University

1, Kalku St., LV-1658, Riga PDP, Latvia, Fax (0152) 21-2206

In the review the literature data about methods of synthesis, chemical properties and biological activity of amino acids of cyclobutane series and their derivatives have been summarized.

Bibliography — 112 references.

Received 14th May, 1993