**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ**

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИИ НЕФТЕХИМИИ**

На правах рукописи

**КОЛОДЯЖНАЯ Ольга Олеговна**

УДК 547.23:547.43:547.466+547.9

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФОСФОНАТОВ И ЦИКЛОАЛКАНОВ**

02.00.10 (биоорганическая химия)

**Диссертация**

на соискание учёной степени кандидата химических наук

**Научный руководитель**

Кандидат химических наук

Старший научный сотрудник

КОЛОДЯЖНАЯ А.О.

**Киев 2014**

1. **ОГЛАВЛЕНИЕ**
2. **УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ**…………………………..…………….……..4

**ВВЕДЕНИЕ**………………………………………………………………..……5

**ГЛАВА 1. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМИНОКИСЛОТ**(Литературный обзор)……………………………………14

1.1. Введение…………….………………..…………………………..……..14

1.2. Аминокислоты в реакциях присоединения по кратным связям С=Х (Реакции Абрамова, Кабачника-Филдса, Пудовика)…………………...…15

1.3. Гидрирование и восстановление……………..…………………..….…26

1.4. Синтезы хиральных биоактивных соединений на основе аминокислот…………….……………………….…………………………...31

**ГЛАВА 2. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**………………..………41

2.1 Перхлорат пиридиния–катализатор реакции триалкилфосфитов с C=X электрофилами……..………………………………………….….……41

2.2. Синтез хиральных фосфорорганических на основе природных аминокислот……..………………………….……………….…..………….48

2.2.1.Хиральные бисфосфонаты, являющиеся призводными

L-пролина ………………………………………………..……..…………..48

2.2.2. Хиральные бисфосфонаты, являющиеся призводными

L-серина………….………………………………………………………….54

2.2.3. Хиральные бисфосфонаты, являющиеся производными

L-валина ………………………..…………………………………….…...…57

2.3.Синтез фосфонового аналога аспарагиновой кислоты………………..59

2.4. Синтез фосфонового аналога глутаминовой кислоты……..………....63

2.5. Синтез фосфонового аналога (*S*)-**-гомопролина ………………..…..65

**ГЛАВА 3. БИОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**……………………..……………………………………………………….70

3.1. Введение……………………..……………..……………………………70

3.1.1 Разделение **-гидроксифосфонатов биокаталитической переэтерификацией………………………………………………………….74

3.3. Биокаталитическое разделение **-гидроксифосфонатов липазой *Burkholderia cepacia*…………………..……………………….…………….78

3.4. Хиральные соли фосфония………………………………….…………81

3.5. Ферментативный синтез (*S,R*)- и (*R,S*)-стереоизомеров вицинальных 2- галогенциклоалканолов……….…………………………………………86

3.5.1. Синтез субстратов……………...……………………………………..87

3.5.2. Энзиматическоеразделение 2- гидроксициклоалканолов…….……92

3.5.3. Определение абсолютной конфигурации…………...………………94

3.6. Ферментативный синтез (*S,R*)- и (*R,S*)-стереоизомеров производных индана…………………………………………………...……………………99

**ГЛАВА 4. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**……………………………105

Описание эксперимента ко 2-й главе…………………………………..……..105

Описание эксперимента к 3-й главе……………………………………….….133

**ВЫВОДЫ**………………………………………………………….…..………151

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**………………………………………….….…….152

1. **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил;

*de* диастереомерный избыток;

*dr* соотношение диастереомеров;

*ee*энантиомерный избыток;

Mnt – (*1R,2S,5R*)-ментил;

Pro  пролин;

Salen  N,N'-дисалицилиденетилендиаминат;

м.д.  миллионная доля;

ПМР протонныймагнитный резонанс;

ТМС  тетраметилсилан;

ТСХ  тонкослойная хроматография;

ЯМР ядерныймагнитный резонанс;

Ас  ацетил;

Me  метил;

Et этил;

Pr пропил;

ВАвинил ацетат.

**ВВЕДЕНИЕ.**

**Актуальность темы***.*

Современная химия биологически активных соединений представляет собой одну из наиболее интенсивно развивающихся отраслей химической науки. Этому в немалой степени способствует огромный практический интерес к такого типа соединениям (фармпрепараты, агрохимикаты, пищевые добавки и т.д.) составляющие до 70% всех, в настоящее время присутствующих на коммерческом рынке, органических продуктов. Особо важно наличие разнообразных хиральных органических соединений. Согласно решению «Управления по контролю за продуктами и лекарствами США» (FDA, USA) к 2015 г. 90% всех лекарств, новых агрохимикатов, пищевых добавок должны быть энантиомерно чистыми.

Потому развитие различных методов синтеза энантиомерно чистых биологически активных и природных соединений, а также синтетических блоков для получения таких соединений является актуальным вопросом органической химии.

Промышленные методы асимметрического синтеза основываются на катализе (в первую очередь биокатализе)и на использовании природных соединений, как хиральных темплатов (матриц). Использование доступных реагентов природного происхождения, в частности аминокислот, является одним из удобных путей к синтезу таких соединений.Аминокислоты в настоящее время широко используются в лабораторном и промышленном органическом синтезе, в качестве хиральных синтонов, для получения фармпрепаратов, в синтезе пептидов, как органокатализаторы и т.д.

Большое значение имеет развитие методов биокатализа, использование ферментов для получения энантиомерно чистых биологически активных соединений. Сегодня до 80% хиральных фармпрепатов производится с помощью ферментативных методов.

Потому развитие доступных методов синтеза энантиомерно чистых потенциально биологически активных соединений, а также синтетических блоков для их получения является,несомненно, важной и **актуальной проблемой.**

В настоящей работе мы выбрали в качестве объектов исследования производные фосфоновых кислот, в частности бисфосфонаты, аминофосфонаты, гидроксифосфонаты, которые зарекомендовали себя как потенциальные биологически активные соединения и среди которых были найдены важныелекарственные препараты, нашедшие применение в клинике для лечения ряда опасных заболеваний (СПИД, онкологические заболевания, гиперкальцемия, остеопороз и др.). Наиболее известны такие фосфорорганические фармпрепараты, как как «AZT», «Цидофовир», «Фосфомицин».

Кроме того мы обратили внимание на разработку методов получения хиральных производных циклоалканов и циклоалкенов, хиральных производных индана, являющихся важными синтетическими блоками дляполучения лейкотриенов, простогландинов, а также таких важных лекарств как«Индинавир» и«Ладостигил», с помощью которых лечат болезнь Айнцгеймера, ВИЧ-инфекцию и СПИД.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.**

Работа выполнялась в рамках плановой бюджетной тематики 2009-2013 г.г. отдела синтеза физиологически активных соединений фосфора ИБОНХ НАН Украины (Темы ЦНП 22-02 и 2.1.10.28-00) и была поддержанная проектами Государственного фонда фундаментальных исследований Украины (проекты Ф40.3/034 и Ф53.3/016).

**Цель и задача исследования**.

Целью работы является разработка методов асимметрического синтеза модифицированных аналогов природных соединений, синтез хиральных синтетических блоков для их получения, а также синтез соединений, которые являются потенциально биологически активными веществами.

Наиболее важными задачами диссертационной работы были следующие:

1. Разработать методы асимметрического синтеза соединений с потенциальной биологичною активностью с использованием природных аминокислот, а также биокатализа
2. Разработать препаративный метод синтеза функционализированных фосфонатов и бисфосфонатов на основе реакции С=Х электрофилов с триалкилфосфитами, катализируемой пиридинийперхлоратом.
3. Синтезировать хиральныебисфосфонаты, являющиеся производными природных аминокислот и содержащих асимметрический центр в боковой цепи.
4. Синтезировать энантиомерно обогащенный фосфоновый аналог аспарагиновой кислоты с использованием реакции Арбузова на ключевой стадии.
5. Синтезировать хиральный фосфоновый аналога глутаминовой кислоты исходя из природной L-аспарагиновой кислоты с использованием реакции Арбузова на ключевой стадии.
6. Синтезировать фосфоновый аналог гомопролина с использованием реакции Бартона-МакКомби на ключевой стадии синтеза.
7. Разработать метод разделения рацемических*α-*и*β-*гидроксифосфонатов на энантиомеры на основе переэтерификаии винилацетатом, катализируемой ферментом *Burkholderiacepacia.*
8. Синтезировать все возможные стереомеры, т. е. (1*S*,2*S*), (1*S*,2*R*), (1*R*,2*S*) и (1*R*,2*R*),вицинальных циклических галогеналканолов.
9. Синтезировать энантиомеры индандиолов и галогенинданолов, являющихся хиральными синтетическими блоками для тонкого органического синтеза.

*Объект исследования.*Модифицированные аналоги природных соединений, являющиеся потенциальными биологически активными веществами, и их ситнтетические блоки, включаяфункционализированные фосфонаты, бисфосфонаты, производные циклоалканов и индана.

*Предмет исследования.* Асимметрический синтез фосфорорганических соединений, методы повышения стереоселективности органических реакций, мультистереоселективность реакции и свойства оптически активных фосфорорганических соединений.

*Методы исследования.* Химический синтез, хроматография, спектральные методы анализа (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектроскопия), оптическая поляриметрия, элементный анализ.

**Научная новизна полученных результатов:**

1. В диссертационной работе выполнено новое решение научной задачи, которая состоит в разработке новых методов асимметрического синтеза фосфорорганических соединений.
2. Разработка методов синтеза хиральных фосфорорганических соединений (фосфааспарагиновой кислоты, фосфаглутаминовой кислоты, бетагомопролинана и др.) на основе природных аминокислот, а также ферментативного катализа.
3. Разработка методов синтез хиральныхбисфосфонатов являющихся производными природных аминокислот и содержащих асимметрический центр в боковой цепи.
4. Разработка препаративного метода синтеза функционализированных фосфонатов и бисфосфонатов на основе реакции С=Х электрофилов с триалкилфосфитами, катализируемой пиридинийперхлоратом.
5. Синтез всех возможных стереомеров вицинальных циклических галогеналканолов.
6. Синтез хиральных производных дизамещенных инданов, являющихся важными хиральными синтетическими блоками тонкого органического синтеза.

**Практическое значение полученных результатов**

Состоит в разработке методов асимметрического синтеза новых фосфорорганичних соединений биологического назначения, которые могут найти применение как био регуляторы или промежуточные соединения в синтезе биологически активных соединений. Полученные результаты могут быть также использованные для препаративного синтеза оптически активных производных гидрокси- и аминофосфоновых кислот с целью изучения их химических и биологических свойств.

**Личный вклад автора** состоит в выполнении аналитического обзора научной литературы по теме диссертации, планировании и проведении экспериментальных исследований, анализе спектральных данных и установлении строения синтезированных соединений, интерпретации и обобщении полученных результатов, формулировании научных выводов. Постановка задач и обсуждения результатов диссертационной работы осуществлены совместно с научным руководителем к.х.н., ст. науч. сотр. А.О.Колодяжной.

**Апробация результатов работы.** Результаты работы представлены на трех международных конференциях: ІCPC-16 Вроцлав, Польша (2010 р); ASOC, Крым, Судак (2012 г.), ІІІІnternatіonalSymposіumІntracellurarSymposіum and Bіomolecular molecules desіgn, Львов (2012 г.). На трех национальных конференциях по органической химии: Ужгороде (2011 г.), Нежине (2012 г.),Черновцы (2013 г.); и на двух научных конференциях по биоорганической химии и нефтехимии ИБОНХ НАН Украины (Киев 2012 г. и 2013 г.), а также 26 публикаций в открытой печати:13 статей, 1 патент и 12 тезисов докладов

**Публикациипотемеработы:**

1. Kolodiazhna O.O Enzymatic synthesis of all stereoisomers of vicinal 2-halogenocycloalkanoles / Kolodiazhna O.O., Kolodiazhna A.O., Kolodiazhnyi O.I. // Terahedron Asymmetry – 2013. – v.24, №1. – P.37-42.
2. Kolodiazhnui O.I. New Catalyst for Phosphonylation of C=X Electrophiles / Kolodiazhnyi O.I., Kolodiazhna O.O. // Synthetic Commun. – 2012.– v. 42, № 11. – P.1637-1649.
3. Kolodiazhna O.O. Synthesis of Phosphonic Analog of Glutamic Acid / Kolodyazhna O.O., Kolodyazhna A.O., Kolodyazhnyi O.I. // Ж.общ.химии – 2013. – Т.83, № 4. – C. 777-778.
4. Колодяжная О. О. Хиральные соли фосфония / Колодяжная О. О., Колодяжный О. И.// Ж.общ.химии – 2013. – T. 83, №12. – C. 697-698.
5. Колодяжная O.O. Ферментативное разделение стереоизомеров 2-иодциклогексанола / Колодяжная O.O., Колодяжная A.O., Колодяжный О.И.// Известия РАН – 2012. – №11. – C. 2158-2160.
6. Kolodiazhna O.O. Highly effective catalyst for the reaction of trialkylphosphites with C=X electrophiles / Kolodiazhna O. O., Kolodiazhna A. O., Kolodiazhnyi O. I.// Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Rel.Elem. – 2011.–

V.186. – P. 796–798.

1. Kolodiazhnyi O.I. New Methods for the Synthesis of phosphonic analogues of natural compounds / Kolodiazhnyi O.I., Gryshkun E.V., Kachkovskyi G.O., Kolodiazhna A.O, Kolodiazhna O.O., Sheiko S.Yu, Zemlianoi V.N. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Rel.Elem. – 2011. – v.186. – Р. 644–651.
2. КолодяжнаяО.О. Хиральный N-MОС-пирролидин-бисфосфонат / КолодяжнаяО. О., КолодяжныйО. И.// Ж.общ.химии – 2011. – Т. 81, № 1. – С. 147–148.
3. Колодяжная О. O. Перхлорат пиридиния – новый катализатор реакции триалкилфосфитов с C=X электрофилами / Колодяжная О. O., Колодяжный О. И.// Ж.общ.химии – 2011. –T. 81, № 2. –C. 207-214.
4. Колодяжная О.О. Биокаталитическое разделение гидроксифосфонатов липазой *Burkholderia cepacia* / Колодяжная О.О., Колодяжный О.И.// Ж.общ.химии – 2010. –T. 80, № 8. –C. 1397-1398.
5. Колодяжная О.О. Эффективный катализатор фосфонилирования С=Х електрофилов / Колодяжная О.О., Колодяжный О.И. // Ж.общ.химии – 2010. – T.80,№ 7. –P. 1209-1210.
6. Колодяжный О.И. Синтез энантиомерно чистого фосфонового аналога природной аспарагиновой кислоты / Колодяжный О.И., Колодяжная О.О.// Ж.общ.химии – 2010. – Т 80, № 12. – С. 2058–2059.
7. Колодяжная А.О. Эффективный метод фосфонилирования С=Х соединений / Колодяжная А. О., Колодяжная О. О., Колодяжный О.И. // Ж.общ.химии – 2010. – Т. 80, № 4. – С. 549–562
8. Колодяжный О.И.Катализатор для фосфорилирования С=Х соединений Колодяжный О.И., Колодяжная А.О., Колодяжная О.О. Patent U2010 04610 25.10.2010 Бюл N 20
9. Колодяжнaя А.O. Синтез хиральных биологически активных соединений на основе природных аминокислот / Колодяжная А.O., Колодяжнaя О.O., Колодяжный О.И // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України –Чернівці – 2013. – С. 83
10. Колодяжная О.О. Хиральные соли фосфония / Колодяжная О.О., Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України – 2013. – Чернівці – C. 85.
11. Колодяжная О.О. Ферментативный синтез всех четырех стереоизомеров вицинальных галоциклоалканолов / Колодяжная О.О., Колодяжная А.О., Колодяжный О.И.//Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України – Чернівці 2013. – C. 84.
12. Колодяжная А.О. Синтез фосфа-гомопролина с использованием реакции Бартона – Мак-Комби на ключевой стадии / Колодяжная А.О., Колодяжная О.О., Колодяжный О.I. // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії присвяченої 95-річчю Національної Академії наук України –Чернівці – 2013. – C. 87.
13. KolodiazhnyiO.I. NewMethodsfortheSynthesisofphosphonicanaloguesofnaturalcompounds / KolodiazhnyiO.I., GryshkunE.V., Kachkovskyi G.O., Kolodiazhna A.O., Kolodiazhna O.O., Sheiko S.Yu., Zemlianoi V.N. // 18 International Conference on Phosphorus Chemistry – Wroclaw, Poland – 2010. – P. 53
14. Kolodiazhna O.O. Highly effective catalyst for the reaction of trialkylphosphites with C=X electrophiles / Kolodiazhna O.O., Kolodiazhna A.O., Kolodiazhnyi O.I. //18 International Conference on Phosphorus Chemistry – Wroclaw, Poland – 2010 .– P. 153.
15. КолодяжныйО.И. Новыеметодысинтезафосфоновыханалоговприродныхсоединений / КолодяжныйО.И., ГришкунЕ.В., КачковскийГ.O., КолодяжнаяА.O., КолодяжнаяО.О., ШейкоС.Ю. // Тезисыдокладов 4-йУкраинскойконференции. «Домбровськіхімічнічитання» - Львов – 2010. – С. 11.
16. Колодяжная О.О. Синтез хиральных фосфонатов на основе природних аминокислот / Колодяжная О.О., Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. // Тезисы докладов 4-й Украинской конференции. «Домбровські хімічні читання» - Львов – 2010. – С. 78.
17. Колодяжная О.О. Биокаталитическое разделение гидроксифосфонатов липазой *Burkholderia Cepacia* / Колодяжная О.О.,. Колодяжный О.И // Тезисы докладов 4-й Украинской конференции. «Домбровські хімічні читання» - Львов – 2010. – С. 79.
18. Колодяжный О.И. Методы синтеза фосфорных аналогов природных соединений / Колодяжный О.И., Гришкун Е.В., Земляной В.Н., Качковский Г.O., Колодяжная А.O., Колодяжная О.О., Шейко С.Ю. // Тезиси доклада на ХХІІ Украинской конференции по органической химии – Ужгород – 2010. – С. 42
19. Колодяжная О.О. Синтез энантиомерно чистой фосфоно-аспарагиновой кислоты, на основе природного L-серина / Колодяжная О.О., Колодяжный О.И. Тезиси доклада на ХХІІ Украинской конференции по органической химии – Ужгород – 2010. – С. 98
20. Колодяжный О.И. Биокаталитическое разделение гидроксифосфонатов липазой *Burkholderia cepacia* / Колодяжный О.И., Колодяжна О.О. // Тезиси доклада на ХХІІ Украинской конференции по органической химии – Ужгород – 2010. – С. 345

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из вступления, четырех глав, выводов и перечня использованной литературы.

В *первой главе*представленлитературныйобзор методов асимметрического синтеза ФОС и их производных. *Вторая глава* посвящена синтезу хиральныхфосфорорганических соединений на основе аминокислот. В *третьей главе*описан синтез хиральныхфосфорорганических и органических соединений с использованием биокатализа. В *четвертой главе*приведены описания синтезов и физические характеристики полученных соединений. Диссертационная работа изложена на 172 страницах машинописного текста и содержит 6 таблиц, 35 рисунков, 97 схем, 179 литературных ссылок.

Работа выполнена в отделе синтеза физиологически активных соединений фосфора Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины.

**ВЫВОДЫ**

1.Разработаны методы асимметрического синтеза соединений с потенциальной биологической активностью с использованием природных аминокослот, а также биокатализа.

2.Разработан новый препаративный метод синтеза функционгализированных фосфонатов и бисфосфонатов на основе реакции С=Х нуклеофилов с триалкилфосфитами, катализируемой пиридиний-перхлоратом .

3.Синтезированы хиральные бисфосфонаты, являющиеся производными природных аминокислот и содержащие асимметрический центр в боковой цепи.

4.Синтезирован энантиомерно обогащенный фосфоновый аналог аспарагиновой кислоты с использованием реакции Арбузова на ключевой стадии.

5. Синтезирован хиральный фосфоновый аналог глутаминовой кислоты исходя из природной L-аспарагиновой кислоты с использованием реакции Арбузова на ключевой стадии.

6.Синтезирован фосфоновый аналог гомопролина с использованием реакции Бартона-МакКомби на ключевой стадии синтеза.

7.Разработан метод разделения рацемических гидроксифосфонатов на энантиомеры на основе переэтерификаии винилацетатом, биокатализируемой ферментом *Burkholderiacepacia.*

8.Разработан метод разделения рацемических **гидроксифосфонатов на энантиомеры переэтерификацией, катализируемой ферментом *Burkholderiacepacia.*

9.Синтезированы хиральные фосфониевые соли с использованием оптически активнх галогенгидринов, полученных биокаталитическим способом

1. Методами кинетически контролируемой этерификации и гидролиза галогенгидринов получены все возможные стереомеры [(1*S*,2*S*), (1*S*,2*R*), (1*R*,2*S*) и (1*R*,2*R*)] вицинальных циклических галогеналканолов.

11. Разделены на энантиомеры производные замещенных инденов, являющиеся хиральными синтетическими блоками для тонкого органического синтеза.

**Список литературы**

1. Fields S. C. Synthesis of Natural Products Containing a C-P Bond / Fields S. C. // Tetrahedron – 1999. – Vol.55. – P.12237-12273.

2. Hildebrand R. L. The Role of Phosphonates in Living System / Hildebrand, R. L. // CRC Press: Boca Raton – Fl – 1983.

3. Kolodiazhnyi O. I. Advances in Asymmetric Synthesis / Kolodiazhnyi O. I. // JAI Press, Inc. Stamford London –1998. –Chap. 5. – P. 273-357.

4. Coppola G.M. Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids/ Coppola G.M., Schuster H.F. // Asymmetric Synthesis -– Wiley-Inter. – 1987

5. Ordóñez M. Synthesis of *syn*-γ-Amino-β-hydroxyphosphonates by Reduction of β-Ketophosphonates Derived from L-Proline and L-Serine/ M. Ordóñez, S. L.-Rivera, E. Hernández-Núñez, V. Labastida-Galván // Moleculesv – 2010 .–Vol. 15 . – 1291-1301.

6. Kukhar V.P. Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids / Kukhar V.P., Hudson, H.R. // John Wiley &Sons: Chichester, UK – 2000.

7. Kolodiazhnyi O.I. Asymmetric Synthesis of Hydroxyphosphonates / Kolodiazhnyi O.I. // Tetrahedron: Asymmetry – 2005. – Vol. 16. – P.3295–3340.

8 Kolodiazhnyi O.I. Chiral hydroxy phosphonates: synthesis, configuration and biological properties / Kolodiazhnyi, O.I. // Russ Chem Rev – 2006. – Vol. 75. – P.227-253.

9. Giannousis P. P. Phosphorus Amino Acid Analogues as Inhibitors of Leucine Aminopeptidase / Giannousis P. P., Bartlett P. // J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 30. – P.1603-1609.

10. Yamamoto H. Sugar Analogs Having Phosphorus in the Hemiacetal Ring / Yamamoto H., Inokawa S.// Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. – 1984. – Vol.42. – P.135-191.

11.Abramov V. S. Stereoselective synthesis of β-functionalized α-aminophosphonates /Abramov V. S. // Zh. Obshch. Khim. – 1952. – Vol. 22. – №4. – 647-652.

12. Yokomatsu T. Enantioselectivity for Hydrophospnylation of Aromatic Aldehydes Catalyzed by Lanthanum Binaphtol Complex.Remarkable Electronic Effect of Aromatic Substittuents / Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S. // Tetrahedron: Asymmetry – 1993. – Vol. 4. – P.1783-1784.

13. Yokomatsu T Enantioselective synthesis of α-hydroxyphosphonates through asymmetric Pudovik reactions with chiral lanthanoid and titanium alkoxides / Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S. J. // Chem. Soc. Perkin Trans. I – 1997. – P.1527-1534.

14. Yokomatsu T Enantioselective hydrophosphonylation of aromatic aldehydes catalyzed by chiral titanium alkoxides / Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S. // Tetrahedron: Asymmetry – 1993.–Vol. 4. – P.1779-1782.

15. Yamagishi T. Enantioselective Synthesis of α-Hydroxyphosphinic Acid Derivatives through Hydrophosphinylation of Aldehydes Catalyzed by Al-Li-BINOL Complex / Yamagishi T., YokomatsuT., Suemune K., Shibuya S. // Tetrahedron – 1999. – Vol. 55. – P.12125-12136.

16. Burke T. Preparation of Fluoro- and Hydroxy-4-(phosphonomethyl)-D,L-phenylalaniSnuei tably Protected for Solid-Phase Synthesis of Peptides Containing Hydrolytically Stable Analogues of O-Phosphotyrosinel / Burke T. R., Jr., Smyth M. S., Nomizu M., Otaka A., Roller P. P. // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58. – P.1336-1340.

17. Kolodiazhnyi O. I. Highly Stereoselective Addition of Diphenyl(trimethylsilyl)phosphine to a Chiral Aldehyde / Kolodiazhnyi, O. I.; Guliaiko, I. // J. Gen. Chem. –2003. – Vol. 73. –P.1926–1927;

18. Skwarczyski M.Enantioselective hydrolysis of 1-butyryloxyalkylphosphonates by lipolytic microorganisms: *Pseudomonas fluorescens* and *Penicillium citrinum* / Skwarczyski M., Lejczak B., Kafarski P. // Chirality –1999. – Vol. 11. – 109-114.

19. Tomioka, H. The Photo-Reductions of *β*-Ketophosphonates in Ethil Ether / Tomioka H., Izawa Y., Ogata Y. // Tetrahedron – 1969. – Vol. 25. – P.1501-1506.