

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

УДК 547.953

СИНТЕЗ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ С ПОЛИМЕРИЗУЕМЫМИ ГРУППАМИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СТАБИЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ*Н.А. Брагина, И.Н. Федулова, И.П. Ушакова, *П.В. Дубовский,
*В.В. Чупин***Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова РАН*

Осуществлен синтез 1,2-ди-(11,13-тетрадекадиеноил)-*sn*-глицеро-3-фосфохолина и 1,2-ди-(2,4-гексадиеноил)-*sn*-глицеро-3-фосфохолина, содержащих полимеризуемые диеновые группировки на концах жирнокислотных цепей. Предполагается, что использование смесей синтезированных фосфолипидов с последующей их полимеризацией приведёт к формированию стабильных наночастиц – бицелл, способных существовать в широком диапазоне концентраций смешиваемых компонентов и устойчивых к действию органических растворителей.

Способность фосфолипидов к самоорганизации в водных средах позволяет использовать их для получения различных наночастиц заданного размера. Липосомы, мицеллы и бицеллы представляют собой основные формы липидных агрегатов, образующихся при взаимодействии липидов с водой. Размеры и свойства этих объектов зависят как от свойств участвующих в их формировании молекул липидов (соотношения размеров полярных и гидрофобных доменов, природы полярной головки и др.), так и физико-химических параметров среды (температуры, pH, ионной силы и др.). Для повышения устойчивости липидных структур к факторам среды актуально получение наночастиц, стабилизированных межмолекулярными ковалентными взаимодействиями липидных молекул. В принципе, этого можно достичь полимеризацией, если липидные молекулы содержат полимеризуемые группы [1].

Как известно, смесь фосфолипидов с длинно- и короткоцепными жирнокислотными остатками приводит к формированию смешанных дискообразных мицелл, именуемых бицеллами. В настоящее время использование бицелл является перспективным подходом к изучению пространственной структуры мембранных белков методами спектроскопии ¹H-ЯМР [2, 3].

Мы предполагаем, что использование смесей фосфолипидов, содержащих полимеризуемые группы, с последующей их полимеризацией приведёт к формированию стабильных бицелл, устойчивых к действию органических растворителей и способных существовать в широком диапазоне концентраций смешиваемых компонентов. В качестве полимеризуемых фрагментов липидов возможно использование диацетиленовых, аллильных, сти-

рольных, метакрильных, диеновых, сульфидрильных и других групп [4].

С этой целью мы ставили задачу осуществить синтез длинноцепочечного и короткоцепочечного липидов, содержащих терминальные сопряжённые диеновые группы. Выбор диеновой группы в качестве полимеризуемой был продиктован ее наиболее близкой структурной аналогией по отношению к природным липидам и высокой склонностью к полимеризации. Кроме того, мы полагаем, что в случае расположения диеновых групп на концах углеводородных цепей, полимеризация должна внести меньшие искажения в свойства поверхности мембран.

В качестве объекта синтеза были выбраны фосфатидилхолины, как наиболее распространённый тип фосфолипидов природных мембран. К настоящему времени в химии липидов разработаны различные методы синтеза фосфатидилхолинов [5, 6]. Эти методы базируются на двух подходах: полный химический синтез и химическая модификация природных или синтетических фосфолипидов. Наиболее распространённый вариант полного химического синтеза основан на получении диглицеридной компоненты и её последующем фосфорилировании. Химическая модификация подразумевает введение в состав молекулы липида определённых функциональных групп с помощью химических и ферментативных методов.

Для синтеза фосфатидилхолинов с полимеризуемыми группами мы использовали подход, основанный на ацилировании коммерческого *sn*-глицеро-3-фосфохолина ангидридами кислот, содержащих полимеризуемые группы. Выбор такой схемы позволяет вводить лабильные полимеризуемые группы в состав липидов на

последней стадии синтеза, а также получать оптически активные фосфолипиды природной конфигурации [7].

1. Синтез сопряжённых диеновых кислот

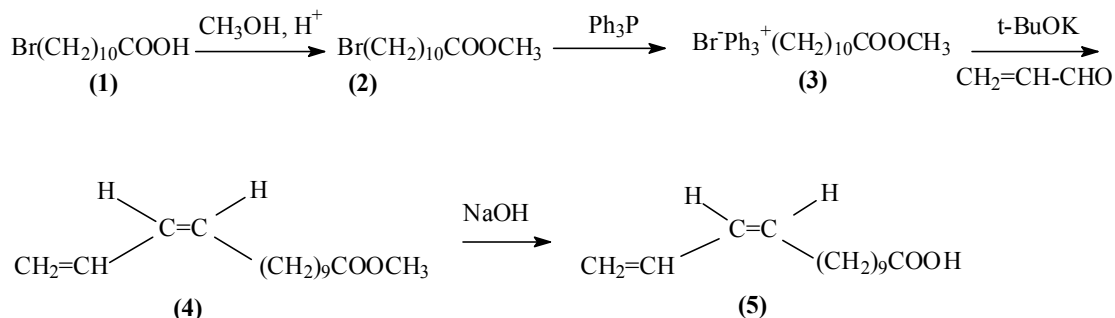


Схема 1.

11-Бромундекановую кислоту (1) переводили в соответствующий метиловый эфир (2) действием метанола в кислой среде, взаимодействие (2) с трифенилфосфином давало фосфониевую соль (3). Используя *трет*-бутилат калия как основание для получения илида и акролеин в качестве карбонильной компоненты, получали метиловый эфир 11,13-тетрадекадиеновой кислоты (4) с выходом 46%. Щелочной гидролиз последнего давал 11,13-тетрадекадиеновую кислоту (5). Методика [4] была воспроизведена нами с некоторыми изменениями. На стадии получения фосфониевой соли вместо бензола, который обладает канцерогенным и тератогенным действием, мы использовали менее токсичный толуол.

В спектре ^{13}C -ЯМР полученной кислоты (5) наблюдали два набора по 4 сигнала от атомов углерода в составе двойных связей (δ 116.5; 129.1; 132.3; 132.9 и 114.4; 130.8; 135.4; 137.3 м.д.) с соотношением интегральных

Длинноцепочечную жирную кислоту с сопряжённой диеновой группой на конце углеводородной цепи получали по реакции Виттига, исходя из доступной 11-бромундекановой кислоты (Схема 1) [8].

интенсивностей 96 : 4, что свидетельствовало о присутствии двух изомерных диенов. В спектре ^1H -ЯМР константа спин-спиновой взаимодействия протонов через двойную связь преобладающего изомера составила 11 Гц, что соответствует (*Z*)-конфигурации двойной связи. Таким образом, 11,13-тетрадекадиеновая кислота (5) была представлена на 96% (*Z*)- и на 4% (*E*)-изомером.

В качестве короткоцепочечного аналога мы ставили задачу синтезировать структурно аналогичную 3,5-гексадиеновую кислоту с терминальным расположением сопряжённой диеновой системы. В качестве метода получения 3,5-гексадиеновой кислоты была выбрана изомеризация 2,4-гексадиеновой (сорбиновой) кислоты по методике [9]. Для этого получали хлорангидрид 2,4-гексадиеновой кислоты действием хлористого тионила на соответствующую кислоту при температуре 70°C [9] и проводили изомеризацию (Схема 2).

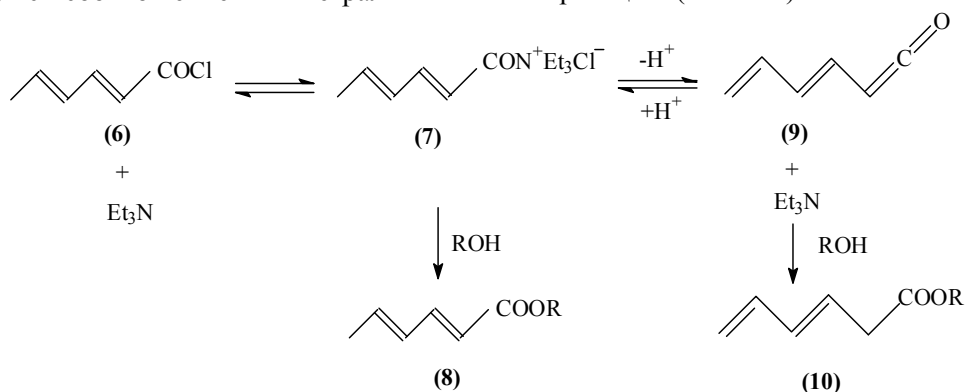


Схема 2.

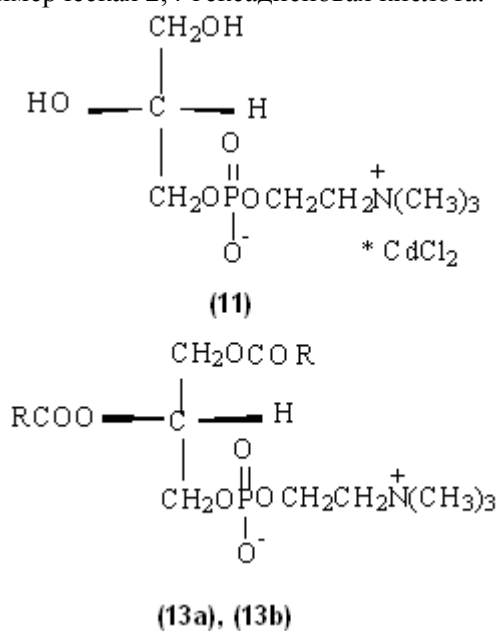
По мнению авторов [9], при добавлении одного эквивалента триэтиламина к сорбиноилхлориду (6) образуется ион ацилтриэтиламмония (7), при взаимодействии которого со спиртом получают конъюгированный эфир (8). Помимо эфира (8), наблюдали образование деконъюгированного эфира (10).

Предположили, что избыток основания Et_3N принимает участие в образовании кетена (9), который, в свою очередь, реагирует со спиртом и образует соответствующий эфир (10) [9].

Для того, чтобы увеличить выход соединения (10), мы добавляли сорбиноилхлорид по каплям к раствору

абсолютного этанола и триэтиламина в хлористом метиле при температуре -30°C . Полученный эфир экстрагировали хлористым метилом, промывали водой, концентрировали и очищали хроматографически. Данные ^1H -ЯМР свидетельствовали о том, что изомеризация 2,4-гексадиеновой кислоты в этиловый эфир 3,5-гексадиеновой кислоты протекала полностью. К сожалению, попытка перевести этиловый эфир 3,5-гексадиеновой кислоты в свободную 3,5-гексадиеновую кислоту действием пятикратного избытка NaOH в метаноле при температуре 15°C закончилась неудачей. Характерные сигналы протонов ^1H -ЯМР спектра продукта гидролиза соответствовали исходной 2,4-гексадиеновой кислоте. Получить 3,5-гексадиеновую кислоту в свободном виде нам не удалось.

В связи с вышесказанным, в качестве короткоцепочечной кислоты для получения фосфатидилхолинов нами была использована коммерческая 2,4-гексадиеновая кислота.



2. Синтез фосфатидилхолинов с остатками полимеризуемых кислот

Синтез фосфатидилхолинов осуществляли путём ацилирования комплекса *sn*-глицеро-3-фосфохолина с дихлоридом кадмия (11) ангидридами соответствующих кислот (12a, 12b) в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) (Схема 3) [5]. Ангидриды кислот получали действием 0.55 экв. дициклогексилкарбодиимида (DCC) в среде четырёххлористого углерода. Увеличение времени реакции с 2 до 8 час. приводило к увеличению выхода целевых фосфатидилхолинов. Таким образом, синтезировали 1,2-ди-(2,4-гексадиеноил)-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (13a) с выходом 75%, и 1,2-ди-(11,13-тетрадекадиеноил)-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (13b) с выходом 85%. Индивидуальность и структуру полученных соединений подтверждали данными ТСХ, элементного анализа, УФ-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии.

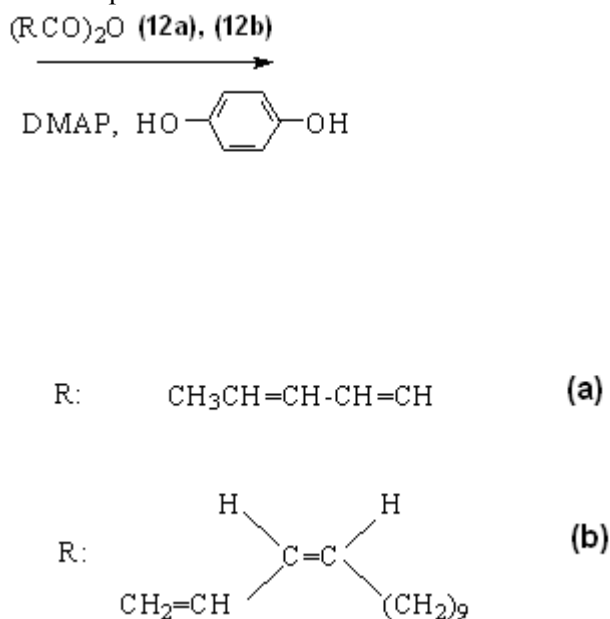


Схема 3.

В отличие от природных фосфолипидов, фосфатидилхолины с остатками сопряжённых диеновых кислот (13a) и (13b) обладают повышенной склонностью к реакциям полимеризации при хранении в сухом виде при комнатной температуре. В связи с этим после хроматографической очистки фосфатидилхолины (13a) и (13b) хранили в виде растворов в абсолютном этаноле при -15°C в атмосфере аргона и в присутствии антиоксиданта гидрохинона.

Экспериментальная часть

В работе использовали гидрид кальция, пятиокись фосфора, гидрохинон, калий металлический, хлористый тионил,

триэтиламин, органические растворители отечественного производства, 4-(N,N-диметиламино)пиридин (DMAP), 11-бромундекановую кислоту, *tert*-бутанол, сорбиновую кислоту (Aldrich), дициклогексилкарбодиимид (DCC), комплекс *sn*-глицеро-3-фосфохолина с дихлоридом кадмия, акролеин, трифенилфосфин, алюмогидрид лития (Sigma). Хлороформ и хлористый метилен перегоняли над пятиокисью фосфора, триэтиламин – над гидридом кальция, ацетон – над карбонатом калия, тетрагидрофуран – над алюмогидридом лития.

Спектры ЯМР регистрировали на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-

300 (Германия) с рабочей частотой на ядрах ^1H 300.13 МГц, на ядрах ^{13}C 75.3 МГц. Измерения химических сдвигов проводили по шкале δ , внутренний стандарт ТМС, растворитель CDCl_3 . Электронные спектры снимали на спектрофотометре Jasco UV-7800 (Япония). Элементный анализ проводили на С,Н,Н,С-элементном анализаторе Flash EA 112 (Италия). Температуры плавления определяли на приборе Voetus (Германия). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, Чехия), детектировали пятна в парах йода и обработкой насыщенным раствором KMnO_4 . Хроматографическую очистку соединений проводили на открытых колонках с силикагелем G 60 (Sigma).

Метилловый эфир 11-бромундекановой кислоты (2)

К раствору 18.07 г (0.068 моль) 11-бромундекановой кислоты (1) в 100 мл метанола добавляли 0.2 мл тионилхлорида. Оставляли на ночь при комнатной температуре. Экстрагировали петролевым эфиром, экстракт промывали водой до pH 7, сушили сульфатом натрия, фильтровали через слой окиси алюминия, фильтрат упаривали в вакууме. Выход: 18.6 г (97.6%). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.29 (уш. с, 12 H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.62 (т т, J=7.0 и 7.5 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 1.82 (т т, J=6.7 и 7.0 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.32 (т, J=7.5 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.35 (т, J=6.7 Гц, 2H, CH_2Br), 3.65 (с, 3H, OCH_3).

(10-Метоксикарбонилдецил)трифенилфосфонийбромид (3)

Раствор 18.6 г (0.067 моль) метилового эфира 11-бромундекановой кислоты (2) и 20.93 г (0.08 моль) трифенилфосфина в 200 мл толуола кипятили с обратным холодильником в токе азота 50 час. Из реакционной массы отгоняли 100 мл толуола. К охлажденному до 10°C остатку добавляли 200 мл диэтилового эфира, оставляли на 1 час. Раствор декантировали, маслообразный осадок промывали 150 мл эфира, сушили в вакууме (80°C , 1 мм рт. ст., 3 час.). Выход: 33.8 г (94%). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.29 (уш. с, 12 H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.6 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 1.82 (т т, J=6.7 и 7.0 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$), 2.32 (т, J=7.5 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.35 (т, J=6.7 Гц, 2H, CH_2P), 3.65 (с, 3H, OCH_3), 7.76 (м, 15H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3$). Найдено, %: С 66.82; Н 7.18; Р 5.02. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{PBr}$. Вычислено, %: С 66.5; Н 7.18; Р 5.5.

Метилловый эфир 11,13-тетрадекадиеновой кислоты (4)

1.25 г (32 ммоль) калия растворяли в течение 3 ч в смеси 2.92 г (30 ммоль) трет-бутанола и 100 мл безводного тетрагидрофурана при 65°C в токе азота. Осадок

отфильтровывали, фильтрат добавляли при перемешивании к раствору 10.8 г (20 ммоль) соединения (3) в 250 мл безводного тетрагидрофурана. Через 15 мин. при охлаждении до 0°C по каплям прибавляли раствор 2.24 г (40 ммоль) свежеперегнанного акролеина в 20 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали 30 мин., выливали в 300 мл 1 н. HCl . Продукты реакции извлекали петролевым эфиром. Органический слой промывали водой (2x150 мл), сушили сульфатом натрия. Петролевым эфиром удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюировали смесью петролевым эфир – эфир, 19 : 1. Выход: 2.18 г (46%). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.29 (с, 12H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.62 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.18 (д т, J=7 и 7.5 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.28 (т, J=7.5 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 5.1 (д, J=10.5 Гц, 1H) и 5.2 (д д, J=2.0 и 17.0 Гц, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.45 (д т, J=11.0 и 7.0 Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 5.98 (т, J=11.0 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 6.63 (д д д, J=17.0, 10.5, 11.0 и 1.0 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

11,13-Тетрадекадиеновая кислота (5)

К раствору 2 г (8.4 ммоль) метилового эфира 11,13-тетрадекадиеновой кислоты (4) в 100 мл смеси метанол – вода (9 : 1) добавляли 10 г NaOH . Кипятили 30 мин. с обратным холодильником в токе азота, выливали в 200 мл 1 н. HCl . Экстрагировали петролевым эфиром. Органическую фазу промывали водой до pH 7, сушили сульфатом натрия, фильтровали через слой силикагеля. Сорбент промывали 50 мл смеси петролевым эфир – ацетон, 9 : 1. Фильтрат упаривали в вакууме. Выход: 1.84 г (98%), 96% (Z)- и 4% (E)-изомера. Т. пл. $26-27^\circ\text{C}$ (из этанола). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.30 (с, 12H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.62 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.17 (д т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.34 (т, J=7.5 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 5.08 (д, J=10.5 Гц, 1H) и 5.16 (д д, J=2.0 и 17.0 Гц, 2H) ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.44 (д т, J=11.0 и 7.0 Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.98 (т, J=11.0 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 6.63 (д д д, J=17.0, 10.5, 11.0 и 1.0 Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 24.6, 27.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 32.4, 33.9 (9 CH_2), 114.4, 116.5 ($=\text{CH}_2$), 129.1, 130.8, 132.3, 132.9, 135.4, 137.3 (3 $=\text{CH}-$), 179.8 (COO). УФ-спектр (метанол): λ_{max} 228 нм, $\epsilon = 2.25 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Найдено, %: С 74.42; Н 10.70; $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.98; Н 10.72.

Этиловый эфир 3,5-гексадиеновой кислоты (10)

2.7 мл (2.1 г, 0.046 моль) абсолютного этанола и 6.4 мл (4.65 г, 0.046 моль) триэтиламина растворяли в 40 мл безводного

хлористого метилена. При перемешивании и охлаждении до -30°C по каплям за 30 мин добавляли раствор 3 г свежеперегнанного хлорангидрида сорбиновой кислоты (6) в 30 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали 4 ч при комнатной температуре, разбавляли 50 мл хлористого метилена, промывали водным раствором 1 н. H_2SO_4 (2x100 мл), водой (2x100 мл), высушивали сульфатом натрия, упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюировали смесью петролейный эфир – эфир, 50 : 1. Выход: 2 г (62.3%). R_f 0.9 (петролейный эфир – эфир, 2 : 1). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.22 (т, $J=7$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 3.08 (д д, $J=1.2$ и 7.5 Гц, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.12 (кв, $J=7$ Гц, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.06 (уш. д, $J=17.5$ Гц, 2H) и 5.12 (д д, $J=1.5$ и 22 Гц, 2H) ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.75 (д т, $J=7.5$ и 15 Гц, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}$), 6.23 (м, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$). УФ-спектр (метанол): λ_{max} 256 нм, $\epsilon = 2.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

1,2-Ди-(2,4-гексадиеноил)-sn-глицеро-3-фосфохолин (13a)

К раствору 500 мг (4.46 ммоль) 2,4-гексадиеновой кислоты и 1 мг гидрохинона в 20 мл безводного CCl_4 добавляли 510 мг (2.45 ммоль) DCC, перемешивали 8 час. в атмосфере инертного газа в защищенном от света месте. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 10 мл безводного хлороформа. К полученному раствору добавляли 393 мг (0.89 ммоль) комплекса sn-глицеро-3-фосфохолина с дихлоридом кадмия (11) и 220 мг (1.78 ммоль) DMAP, перемешивали 48 час. в атмосфере инертного газа при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на

колонке с силикагелем. Элюировали последовательно смесями хлороформ – метанол, 9 : 1, 5 : 1, 3 : 1 и хлороформ – метанол – вода, 65 : 25 : 4). Выход: 298 мг (75%). R_f 0.33 (хлороформ – метанол – вода, 65 : 25 : 4). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.86 (с, 6H, ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}$), 3.25 (с, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 3.45 (м, 2H, CH_2N), 3.61 (т, $J=6.0$ Гц, 2H, CHCH_2COP), 4.02 (м, 2H, POCH_2CH_2), 4.06 (д д, $J=12.1$ и 6.8 Гц, 1H) и 4.28 (д д, $J=12.1$ и 3.0 Гц, 1H) ($\text{CH}_2\text{OCOCCH}_2$), 5.16 (м, 1H, CHOCOCCH_2), 5.75 (д, $J=16.5$ Гц, 2H, $=\text{CH}-\text{CO}$), 6.2 (м, 4H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.33 (м, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$).

1,2-Ди-11,13-(тетрадекадиеноил)-sn-глицеро-3-фосфохолин (13b)

Получали в соответствии с методикой получения соединения (13a), используя 0.92 г (4.12 ммоль) 11,13-тетрадекадиеновой кислоты (5), 0.47 г (2.27 ммоль) DCC, 0.364 г (0.82 ммоль) комплекса sn-глицеро-3-фосфохолина с дихлоридом кадмия (11), 0.2 г (1.64 ммоль) DMAP. Выход: 0.54 мг (85%). R_f 0.33 (хлороформ – метанол – вода, 65 : 25 : 4). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 1.22 (с, 24H, (CH_2)₆), 1.49 (м, 4H, $\text{OCOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.14 (уш. кв, $J=7.7$ Гц, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.26 (т, $J=7.2$ Гц, 2H) и 2.28 (т, $J=7.2$ Гц, 2H) (OCOCCH_2), 3.11 (с, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 3.5 (м, 2H, CH_2N), 3.71 (т, $J=6.0$ Гц, 2H, CHCH_2COP), 4.02 (м, 2H, POCH_2CH_2), 4.06 (д д, $J=12.1$ и 6.8 Гц, 1H) и 4.28 (д д, $J=12.1$ и 3.0 Гц, 1H) ($\text{CH}_2\text{OCOCCH}_2$), 5.06 (м, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.98 (уш. т, $J=11.1$ Гц, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 6.62 (д д д д, $J=17.0, 11.1, 10.0$ и 1.5 Гц, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

Финансовая поддержка работы осуществлялась Российским Фондом Фундаментальных Исследований (РФФИ), проекты № 07-04-00910a и № 06-04-49588a.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Everts, S. H-1 and C-13 NMR of multilamellar dispersions of polyunsaturated (22:6) phospholipids / S. Everts, J. H. Davis // *Biophys. J.* – 2000. – Vol. 79. – P. 885–897.
2. Current applications of bicelles in NMR studies of membrane-associated amphiphiles and proteins / R. S. Prosser [et al.] // *Biochemistry.* – 2006. – Vol. 45, № 28. – P. 8453–8463.
3. Marcotte, I. Bicelles as model membranes for solid- and solution-state NMR studies of membrane peptides and proteins / I. Marcotte, M. Auger // *Concepts Magn. Reson., Part A.* – 2005. – Vol. 24. – P. 17–37.
4. Singh, A. Polymerizable phospholipids. In *Phospholipids Handbook* / A. Singh, J. Schur, G. Sevc. Ed. M. Dekker. – New York, 1993. – P. 223–291.
5. Химия липидов / Р. П. Евстигнеева [и др.] – М. : Химия, 1983. – С. 161–162.
6. Брагина, Н. А. Методы синтеза дейтеромеченых липидов / Н. А. Брагина, В. В. Чупин // *Успехи химии.* – 1997. – Т. 66. – С. 1077–1090.
7. Phospholipids polymers – synthesis and spectral characteristics / D. S. Johnston [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1980. – Vol. 602, № 1. – P. 183–187.
8. Синтез фосфатидилхолинов с остатками способных к полимеризации жирных кислот / А. В. Аникин [и др.] // *Биоорганическая химия.* – 1990. – Т. 16, № 2. – С. 254–261.
9. Hoye, T. R. 3,5-Hexadienoic esters: a convenient preparation / T. R. Hoye, A. Magee, S. Trumper // *Synth. Commun.* – 1982. – Vol. 12, № 3. – P. 183–187.