



УДК 547.426.2

ПРЕПАРАТИВНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 1,2- И 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ФОСФАТИДОВЫХ КИСЛОТ

© 1999 г. Н. Ю. Хромова, С. И. Малекин, А. В. Кисин, В. М. Носова,
Ю. Л. Кругляк[#], В. К. Курочкин

Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии,
111024, Москва, шоссе Энтузиастов, 23

Поступила в редакцию 23.06.98 г.

Принята к печати 16.07.98 г.

Предложен общий препаративный метод синтеза 1,2- и 1,3-диацил (или алкилацил)фосфатидовых кислот (ацил = $\text{COC}_{15}\text{H}_{31}$, алкил = $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$). Метод включает две стадии: сначала взаимодействием 1,2-(или 1,3)-дизамещенных глицеридов с POCl_3 при 0–3°C получают соответствующие фосфодихлориды, которые затем гидролизуют 80% водным раствором DMSO или DMF при комнатной температуре. Соответствующие фосфатидовые кислоты выделяют в виде пиридиниевых солей с выходом около 80%. При гидролизе 1-гексадецил-2-пальмитоил-3-глицерофосфодихлорида водным пиридином (в отсутствие DMSO или DMF) происходит образование наряду с соответствующей фосфатидовой кислотой побочного продукта *P,P'*-бис(1-гексадецил-2-пальмитоил)глицеропирофосфата (10–30 мол. %). Последний может быть превращен в фосфатидовую кислоту гидролизом в присутствии DMSO.

Ключевые слова: фосфатидовая кислота; 1-алкил-2-ацилглицеро-3-фосфодихлорид; 1-алкил-3-ацилглицеро-2-фосфодихлорид.

Фосфатидовые кислоты* играют важную роль в биосинтезе клеточных мембран, являясь исходными веществами при образовании различных фосфолипидов – фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина. Однако в препаративном химическом синтезе фосфатидовые кислоты используются редко [1–6]. Это объясняется их неустойчивостью и сложностью получения в чистом виде. Поэтому усовершенствование методов получения фосфатидовых кислот и их аналогов имеет большое значение для химии липидов.

Способ синтеза фосфатидовых кислот, включающий ацилирование глицеро-3-фосфата [7, 8], не универсален и имеет ряд недостатков. Методы, в

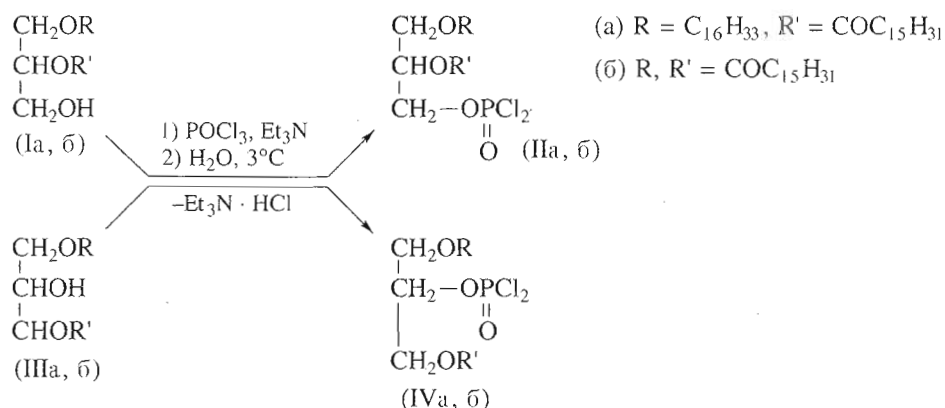
которых используются защитные группы у атома фосфора, – многостадийны и трудоемки [1, 9–12].

В основе предлагаемого нами метода лежит известная схема синтеза – фосфорилирование 1,2-дизамещенных глицеридов хлороксидом фосфора с последующим гидролизом промежуточно образующихся фосфодихлоридов водой, использование которой в неконтролируемых условиях до настоящего времени приводило к плохой воспроизводимости результатов и невысоким выходам [2, 3, 13].

Недавно нами было установлено [14], что диалкил (алкилацил)глицерофосфодихлориды (II) в определенных условиях (0–5°C, хлороформный раствор) являются достаточно устойчивыми соединениями, могут быть выделены в индивидуальном состоянии и использованы для дальнейших синтезов. В настоящей работе показано, что в этих условиях стабильны многие фосфодихлориды (II), (IV):

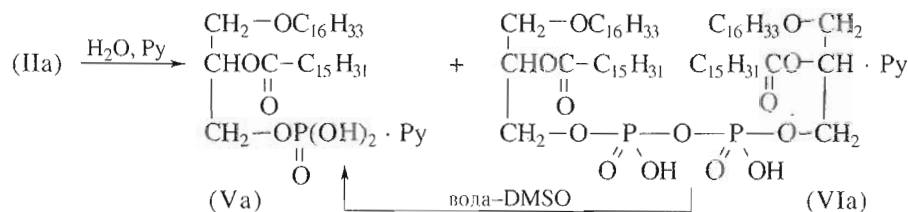
* Термин фосфатидовая кислота рекомендован IUPAC для 1,2-дизамещенных глицерофосфатов при наличии в них ацильных заместителей. В данной работе мы использовали этот термин и для глицерофосфатов, содержащих алкилацильные заместители в положениях 1,2 и 1,3.

[#] Автор для переписки (тел.: (8095) 273-87-53).



Фосфодихлориды (II), (IV) получают фосфорилированием соответствующих диглицеридов (I), (III) избытком хлороксида фосфора в присутствии триэтиламина при 0–3°C в хлороформе. Для удаления Et₃N · HCl и избытка POCl₃ реакционную массу промывают ледяной водой.

Гидролиз 1-алкил-2-ацилглицеро-3-фосфодихлоридов водой при комнатной температуре, как было показано ранее [14], сопровождается дефосфорилированием и ацильной миграцией. Однако в присутствии оснований, например пиридина (Py), образуются соответствующие соли фосфатидовых кислот с примесью до 30 мол.% соединений пиростроения, например, (VI a) (по данным спектроскопии ЯМР):



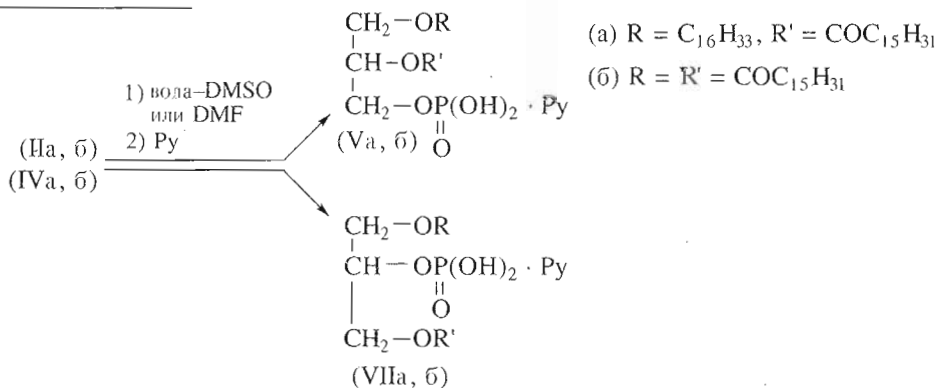
Мы обнаружили, что под действием 80% водного DMSO пиррофосфат (VIa) превращается в фосфатидовую кислоту (Va).

Идентификация образующихся веществ проводилась при помощи спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ³¹P. При этом использовались методики редактирования спектров (АРТ) и двумерные гомо- и гетероядерная корреляции химических сдвигов (COSY и HETCOR ³¹P – ¹H и ¹³C – ¹H). Полученные данные представлены в таблице.

Специально изучено действие водных растворов DMSO или DMF на синтезированные нами фосфодихлориды. Удалось показать, что гидролиз хлоро-

формных растворов фосфодихлоридов (II), (IV) легко протекает при комнатной температуре с образованием соответствующих фосфатидовых кислот и не сопровождается образованием побочных продуктов. Реакция оказалась применимой для синтеза пиридиновых солей всех фосфатидовых кислот (V), (VII), в том числе 1,3-дизамещенных фосфатидовых кислот (VII), которые ранее были получены более сложными путями [9, 15]. Соединения выделены с выходом около 80%, их строение подтверждено данными спектроскопии ЯМР (см. таблицу)

Общий метод получения фосфатидовых кислот из фосфодихлоридов представлен схемой:



Параметры спектров ЯМР Ру-солей фосфатидовых кислот (V), (VII) и соответствующего пирофосфата (VIa)

Группы или атомы	Соединения*				
	Va	Vб	VIa	VIIa	VIIб
Параметры спектров ^1H , δ , м. д. ($J_{\text{H,H}}$, Гц)					
1-CH ₂ O (Gro)	3.55 м	4.20 дд (6.57, 11.9) 4.40 дд (3.31, 11.9)	3.58 м	3.59 м	4.26 м
2-CH	5.11 м	5.26 м	5.15 м	4.52 м	4.65 м
3-CH ₂ O (Gro)	4.02 м	4.08 т (5.88)	4.10 м	4.26 м	4.26 м
OCH ₂	3.40 м	—	3.40 м	3.44 м	—
COCH ₂	2.32 т	2.32 и 2.34 т	2.32 т	2.32 т	2.33 т
CH ₂ CH ₂ (CH ₂) _n	1.51 м	—	1.52 м	1.520	—
COCH ₂ CH ₂	1.59 м	1.61 м	1.59 м	1.59 м	1.59 м
(CH ₂) _n	1–1.5 м	1–1.5 м	1–1.5 м	1–1.5 м	1–1.5 м
CH ₃	0.88 т	0.89 т	0.88 т	0.88 т	0.87 т
РОН	10.85 с	9.50 с	10.85 с	10.50 с	9.50 с
Параметры спектров ^{13}C , δ , м. д. ($J_{\text{P,C}}$, Гц)					
C1(Gro)	69.00	62.30	69.06	69.50 (4.2)	62.70 (4.70)
C2(Gro)	71.10 (7.9)	69.80 (7.3)	71.15	72.80 (5.3)	71.90 (5.16)
C3(Gro)	64.70 (4.6)	64.20 (3.8)	65.12	63.30 (4.9)	62.70 (4.70)
OCH ₂	71.66	—	71.66	71.80	—
CO	173.33	173.14, 173.50	173.33	173.70	173.43
Параметры спектров ^{31}P , δ , м. д. ($J_{\text{P,H}}$, Гц)**					
P	0.55 т (6.9)	0.10 т (6.0)	–11.27 т (3.3)	0.47д (6.5)	0.25 д (9.3)

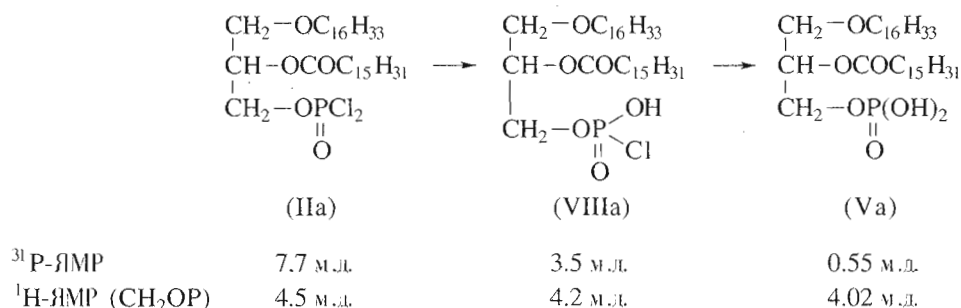
* Спектры соединений (Va), (VI), (VIIa, б) сняты в C²HCl₃, соединения (Vб) в смеси C²HCl₃ + C²H₃O²N (9 : 1).

** Спектры ЯМР ^{31}P получены в условиях развязки от протонов и без развязки от протонов.

В литературе отмечено, что взаимодействие алкил(арил)фосфодихлоридов с безводным DMSO приводит к образованию соответствующих пирофосфатов и метилхлорметилсульфида [16, 17].

Течение реакции фосфодихлорида (IIa) с DMSO исследовано нами с помощью спектро-

скопии ЯМР. Для идентификации продуктов взаимодействия использованы характеристические сигналы ^1H и ^{31}P в спектрах ЯМР исходного и образующихся соединений, указанных на схеме реакции:



Было установлено, что замещение атомов хлора на гидроксильную группу протекает последовательно. Уже через 15 мин после добавления водного DMSO в реакционной смеси появляется

кислый монохлорфосфат (VIIa), через 30 мин – исходное соединение (IIa) исчезает, монохлорфосфат остается и появляется фосфатидовая кислота (Va), через 1 час в реакционной смеси регист-

рируются только сигналы кислоты (Va). Следует отметить, что замещение хлора в фосфодихлориде (IIa) протекает значительно быстрее, чем в монохлорфосфате (VIIIa).

В ^1H -ЯМР-спектре реакционной смеси сигналы протонов метилхлорметилсульфида или продуктов его взаимодействия с DMSO (диметилсульфида, диметилдисульфида и др.), указанные в работе [16], нами обнаружены не были.

В результате проведенного исследования мы разработали общий способ получения фосфатидовых кислот в виде их пиридиниевых солей. Следует подчеркнуть, что свободные фосфатидовые кислоты малоустойчивы и гигроскопичны, в то время как пиридиниевые соли устойчивы при хранении и удобны для использования в дальнейших синтезах.

Таким образом, предлагаемый метод включает две стадии:

1. Взаимодействие 1,2- или 1,3-дизамещенных глицеридов (заместители – алкильные или ацильные группы) и хлороксида фосфора с образованием соответствующих глицерофосфодихлоридов: (I) \rightarrow (II), (III) \rightarrow (IV).

2. Водный гидролиз глицерофосфодихлоридов в присутствии DMSO или DMF и пиридина с образованием пиридиниевых солей фосфатидовых кислот (II) \rightarrow (V), (IV) \rightarrow (VII).

Выходы на обеих стадиях высокие; общий выход около 80%. Обе стадии можно проводить последовательно в одной колбе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В синтезах использовали хлороксид фосфора, триэтиламин, пиридин, диметилсульфоксид и диметилформамид отечественного производства, очищенные перегонкой.

rac-1-Гексадецил-2(или 3)-пальмитоилглицерин и *rac*-1,2-дипальмитоилглицерин получены по известным методикам [3, 14, 18].

Спектры ЯМР ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P - (δ , м.д.) получены на фурье-спектрометре Bruker AM-360 на частотах 360.13, 90.58 и 145.78 МГц соответственно. Внутренний эталон для ядер ^1H , ^{13}C – тетраметилсилан, внешний эталон для ядер ^{31}P – 85% H_3PO_4 . Для определения мультиплетности сигналов фосфора в спектрах монорезонанса ^{31}P использовали методику улучшения разрешения при преобразовании лоренцовой формы линии в гауссову [19].

ТСХ осуществляли на пластинках Kieselgel 60 (Merck) в системе хлороформ – метанол – вода, 65 : 25 : 4 (А), пятна обнаруживали молибденовым синим.

***rac*-1,3-Дипальмитоилглицерин (IIIб).** К раствору 5 г (6.2 ммоль) 1,2-дипальмитоил-3-третилглицерина в 50 мл сухого хлороформа добавляли

4 г активированного силикагеля (120°C, 4 ч), охлаждали до 0°C, затем добавляли по каплям охлажденный до -10°C раствор 7 мл триметилхлорсилана в 80 мл сухого хлороформа, перемешивали при 0°C. Окончание реакции контролировали методом ТСХ в системе гексан–эфир, 1 : 1. Затем реакционную массу отфильтровывали от силикагеля, фильтрат приливали к раствору 30 мл пиридина в 100 мл воды. Органический слой отделяли, промывали водой и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Получено 3.1 г (90%) (IIIб).

^1H -ЯМР: 0.86 (6H, м, CH_3); 1.2–1.4 [48H, м, $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$]; 1.62 (4H, м, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$); 2.34 (4H, т, COCH_2); 2.47 (1H, уш.с., OH); 4.05 – 4.25 (5H, Gro).

***rac*-1-Гексадецил-2-пальмитоилглицеро-3-фосфодихлорид (IIa)** – получение и данные спектров ЯМР ^1H -, ^{13}C - и ^{31}P - описаны нами ранее [14].

***rac*-1,2-Дипальмитоилглицеро-3-фосфодихлорид (IIб).** К раствору 1.7 г (11 ммоль) POCl_3 в 20 мл сухого хлороформа при перемешивании и охлаждении (0–3°C) прибавляли в течение 20 мин раствор 2 г (3.5 ммоль) 1,2-дипальмитоилглицерина (Iб), 1.1 г (11 ммоль) триэтиламина в 40 мл сухого хлороформа и выдерживали при этой температуре 0.5 ч. Далее реакционную массу промывали холодной водой (2 \times 5 мл) и хлороформный слой отделяли. По данным ЯМР, полученный хлороформный раствор фосфодихлорида (IIб) не содержал других соединений.

^{31}P -ЯМР: 7.9 (т, $J_{\text{P,H}}$ 9.5 Гц); ^{13}C -ЯМР: 61.1 (C1 Gro); 68.5 ($J_{\text{C,P}}$ 9.4 Гц, C2 Gro); 69.0 ($J_{\text{C,P}}$ 8.5 Гц, C3 Gro); 172.6, 173.1 (CO); ^1H -ЯМР: 0.86 (6H, м, CH_3), 1.25 [48H, м, $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.55 (4H, м, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$); 2.36 и 2.33 (4H, т, COCH_2); 4.35 (дд, J 5.15 и 11.94 Гц) и 4.21 (дд, J 5.56 и 11.94 Гц) (2H, м, CH_2OCO); 4.46 (2H, м, CH_2OP); 5.29 (1H, м, CHOCO).

Аналогичным образом из глицеридов (IIIa,б) были получены фосфодихлориды (IVa,б). Данные спектров ЯМР для **1,3-дипальмитоил-2-фосфодихлорида (IVб)**: ^{31}P -ЯМР: 8.5 (д, $J_{\text{P,H}}$ 11.8 Гц); ^{13}C -ЯМР: 61.7 ($J_{\text{C,P}}$ 4.9 Гц, C1 и C3 Gro); 78.6 ($J_{\text{C,P}}$ 9.2, C2 Gro); ^1H -ЯМР: 0.76 (6H, м, CH_3); 1.25 [48H, м, $(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$]; 1.52 (4H, м, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$); 2.25 (4H, т, COCH_2); 4.29 (дд, J 7.7 и 12.6 Гц) и 4.29 (дд, 12.6 Гц) (4H, м, CH_2OCO); 5.02 (1H, м, CHOP).

Пиридиниевая соль *rac*-1-гексадецил-2-пальмитоилглицеро-3-фосфорной кислоты (Va). К хлороформному раствору фосфодихлорида (IIa), полученному ранее [14] из 2 г (3.6 ммоль) глицерида (Ia), добавляли 5 мл DMF и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу промывали водой, хлороформный слой отделяли и к нему добавляли 3 мл пиридина, упаривали в вакууме досуха, к остатку добавляли толуол и снова упаривали. Полученный осадок перекристалли-

зовывали последовательно из эфира и гексана. Получили 2.1 г (80%) Ru-соли фосфатидовой кислоты (Va). Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P представлены в таблице.

Пиридиниевая соль *гас*-1,2-дипальмитонилглицеро-3-фосфорной кислоты (Vб). К раствору 1.7 г (11 ммоль) POCl_3 в 10 мл сухого хлороформа при перемешивании и охлаждении ($0 - 3^\circ\text{C}$) прибавляли в течение 20 мин раствор 2 г (3.5 ммоль) глицерида (Iб) и 1.1 г (11 ммоль) триэтиламина в 40 мл сухого хлороформа и выдерживали при этой температуре 0.5 ч. Реакционную массу промывали холодной водой (2×5 мл), к хлороформному слою добавляли 5 мл DMSO и перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Реакционную массу промывали 10 мл воды, хлороформный слой отделяли, добавляли к нему 5 мл пиридина и упаривали в вакууме досуха. Остаток дважды перекристаллизовывали из эфира. Получили 2 г (78%) соединения (Vб). ТСХ: R_f 0.25 (система А). Данные спектров ЯМР представлены в таблице. Соединения (VIIIа,б) получены аналогично. ТСХ: R_f 0.25 и 0.3 соответственно (система А). Данные спектров ЯМР представлены в таблице.

Гидролиз *гас*-1-гексадецил-2-пальмитонил-3-фосфодихлорида (IIа) водным пиридином (в отсутствие DMSO или DMF). Хлороформный раствор фосфодихлорида (IIа), полученный, как описано выше, из 0.95 г глицерида (Iа), при перемешивании и температуре $3 - 5^\circ\text{C}$ добавили по каплям к водному раствору пиридина (3 мл пиридина в 30 мл воды). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч, хлороформный слой отделяли (для разделения слоев добавляли небольшое количество метанола) и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из эфира или гексана. Получили 0.98 г вещества, которое, по данным ^1H - и ^{31}P -ЯМР, представляло собой смесь Ru-соли фосфатидовой кислоты (Va) и пирофосфата (VIа) в мол. соотношении 7 : 3. ТСХ: R_f 0.3 (Va) и 0.5 (VIа) (система А). Данные спектров ЯМР представлены в таблице.

Изучение гидролиза Ru-соли *P,P'*-бис(1-гексадецил-2-пальмитонилглицерил)пирофосфата (VIа) водным раствором $(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{SO}$ с применением ЯМР-спектроскопии. 0.98 г вещества, полученного в предыдущем эксперименте, растворяли в 3 мл $\text{C}^2\text{H}_5\text{Cl}_3$ и 1 мл этого раствора помещали в ампулу ЯМР-спектрометра. Зарегистрировано 2 сигнала ^{31}P : δ 0.55 м.д. (соединение Va) и δ -11.27 м.д. (соединение VIа) с соотношением соединений 7 : 3 (мол.). Затем в ампулу добавили 0.5 мл водного $(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{SO}$ и регистрировали изменение сигналов ^{31}P в течение 1 ч. По изменению интегральных интенсивностей сигнала ^{31}P наблюдали постепенное уменьшение содержания пирофосфата (VIа) в смеси, а в конце испытываемого периода сигнал пирофосфата (VIа) исчез. Спектр ^1H -ЯМР раствора,

зарегистрированный по окончании эксперимента, оказался идентичным спектру фосфатидовой кислоты (Va). Сигналы побочных продуктов не обнаружены.

Изучение гидролиза фосфодихлорида (IIа) водным DMSO методом ^1H - и ^{31}P -ЯМР-спектроскопии. 1 г (0.18 ммоль) фосфодихлорида (IIа), полученного по способу [14], растворяли в 5 мл $\text{C}^2\text{H}_5\text{Cl}_3$, помещали в ампулу ЯМР, добавляли 1 мл 80% водного раствора DMSO и сразу приступали к регистрации спектров ^1H - и ^{31}P -ЯМР реакционной смеси.

Получены следующие результаты:

Продолжительность реакции, ч	Сигналы ЯМР-спектров в реакционной смеси		Соединения, идентифицированные в реакционной смеси
	^{31}P , δ , м. д. (J_{PH} , Гц)	^1H , δ , м. д. (CH_2OP)	
0	7.7, т (9.4)	4.5	IIа
0.25	3.5, т (8.0)	4.2	VIIIа
0.5	3.5, т (8.0); 0.55 т (7.8)	4.2; 4.02	VIIIа + Va
1.0	0.55 т (7.8)	4.02	Va

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guivisdalsky P.N., Bittman R. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 4643-4648.
2. Hong C.I., An S.-H., Buchheit D.J., Nechaev A., Kirisits A.J., West C.R., Berdel W.E. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 2038-2044.
3. Hong C.I., An S.-H., Schliesefeld L., Buchheit D.J., Nechaev A., Kirisits A.J., West C.R. // Med. Chem. 1988. V. 31. P. 1793-1798.
4. Hostetter K.Y., Kumar R., Stuhmiller L. Patent PCT Int. Appl WO 90/00555 (cl CO7H15/12) (1990).
5. Piantadosi G., Marasco C.J., Morris-Natschke S.L., Meyer K.L., Gumus M., Surles J.R., Ishaq K.S. // Med. Chem. 1991. V. 34. P. 1408-1414.
6. Малекин С.И., Кругляк Ю.Л., Хромова Н.Ю., Аксенова М.Ю., Соколов В.П., Кисин А.В., Новожилова Т.И., Попова С.Г., Курочкин В.К., Миллер Г.Г., Покидьшева Л.Н. // Биооргани. химия. 1997. Т. 23. С. 648-654.
7. Lapidot Y., Barzilay J., Hajdu J. // Chem. Phys. Lipids. 1969. V. 3. P. 125-134.
8. Schena D., Davis J. Patent USA 5,162,535 (cl CO7D 213/74) (1992).
9. Uhlenbroek J.H., Verkade P.E. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1953. V. 72. P. 395-410.
10. Садовникова М.С., Головина Л.Е., Швец В.И., Евстигнеева Р.П. // Ж. общей химии. 1976. Т. 46. С. 1389-1394.
11. Смирнова Л.И., Маленковская М.А., Предводителев Д.А., Нифантьев Э.Е. // Ж. орг. химии. 1980. Т. 16. С. 1170-1179.

12. Нифантьев Э.Е., Предводителев Д.А., Смирнова Л.И., Фурсенко И.В. // Биоорганич. химия. 1980. Т. 6. С. 1346–1353.
13. Лютик А.И., Фролова Т.Ф., Швец В.И., Евстигнева Р.П. Труды МИТХТ им. М.В. Ломоносова. 1974. № 2. С. 45–48.
14. Малекин С.И., Хромова Н.Ю., Кисин А.В., Аксенова М.Ю., Кругляк Ю.Л., Курочкин В.К. // Биоорганич. химия. 1996. Т. 22. С. 617–621.
15. Предводителев Д.А., Смирнова Л.И., Смирнов М.Б., Нифантьев Э.Е. // Докл. АН СССР. 1981. Т. 256. С. 402–406.
16. Ruveda M.A., Zerba E.N., Moutier Aldao E.M. // Tetrahedron. 1972. V. 28. P. 5011–5016.
17. Cramer F., Winter M. // Chem. Ber. 1961. V. 94. P. 989–996.
18. Морозова Н.Г., Кривойченко И.Н., Аникин М.В., Серебренникова Г.А. // Ж. орг. химии. 1991. Т. 27. С. 2584–2588.
19. Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований. М.: Мир, 1992. С. 281–286, 350–358.

Preparative Synthesis of 1,2- and 1,3-Disubstituted Phosphatidic Acids

N. Yu. Khromova, S. I. Malekin, A. V. Kisin, V. M. Nosova,
Yu. L. Kruglyak[#], and V. K. Kurochkin

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, sh. Entuziastov 23, Moscow, 111024 Russia

A general preparative method for the synthesis of 1,2(3)-diacyl and 1-alkyl-2(3)-acyl phosphatidic acids by examples with acyl = COC₁₅H₃₁ and alkyl = C₁₆H₃₃ was proposed. The procedure involved two stages: the interaction of 1,2- or 1,3-disubstituted glycerols with POCl₃ at 0–3°C leading to the corresponding phosphodichlorides, and their hydrolysis with 80% aqueous DMSO or DMF at room temperature. The corresponding phosphatidic acids were isolated in the form of pyridinium salts in approximately 80% yields. In the absence of DMSO or DMF, the hydrolysis of 1-hexadecyl-2-palmitoyl 3-glycerophosphodichloride with aqueous pyridine resulted in an admixture of *P,P'*-bis(1-hexadecyl-2-palmitoyl)-3-glycerol pyrophosphate (10–30 mol %) along with the corresponding phosphatidic acid. This admixture also gave the target phosphatidic acid upon hydrolysis in aqueous DMSO.

Key words: phosphatidic acid, 1-alkyl-2-acyl 3-glycerophosphodichloride, 1-alkyl-3-acyl 2-glycerophosphodichloride

[#] To whom correspondence should be addressed; phone +7 (095) 273-8753.