

ドリコールの全合成および合成プローブを用いたドリコールの機能解析

(阪大院理¹・基礎理学プロジェクトセンター²) ○小野 莉紗子¹・平尾 宏太郎¹・真鍋 良幸^{1,2}・梅川 雄一¹・村田 道雄¹・深瀬 浩一^{1,2}

Total synthesis of dolichol and functional analysis of dolichol using synthetic probes (¹Graduate School of Science, Osaka University, ²Project Research Center for Fundamental Sciences, Osaka University) ○Risako Ono,¹ Kotaro Hirao,¹ Yoshiyuki Manabe,^{1, 2} Yuichi Umegawa,¹ Michio Murata,¹ Koichi Fukase^{1,2})

The total synthesis of C100-dolichol (**1**) was achieved by using kinetically controlled Wittig reaction and S_N2 coupling for isoprene unit elongation as key reactions. Wittig reaction of **2** with **3** gave **4** with high Z-selectivity (Z:E = 27:1). Isoprene units were elongated by the S_N2 coupling between **5** and **6** using tBuOK as a base to give corresponding coupling products with high yields and high reproducibility regardless of the chain length of isoprene units and reaction scale, enabling the total synthesis of long-chain C100-dolichol (**1**). Furthermore, we synthesized deuterium-labeled dolichol phosphate and analyzed its conformation by ²H solid-state NMR. We also synthesized fluorescent-labeled dolichol phosphate for analyzing its dynamics.

Keywords : Dolichol; Lipid; Deuterium labeling; Solid-state NMR; Fluorescent labeling

ドリコール (**1**) は小胞体でのタンパク質の糖鎖修飾において、糖鎖のキャリア分子として働く。本研究では、まず、**1** を全合成した (Figure 1)。イリド **2** とケトン **3** を用いて、速度論支配での Wittig 反応により、高収率かつ高 Z 選択的に **4** を得た (87%, Z:E=27:1)。続いて、クロロ体 **5** とフェニルスルホン体 **6** のカップリングを検討した。本反応では塩基として tBuOK を使用し、求電子剤 **5** の共存下で **6** を脱プロトン化し、**5** と速やかに反応させることで、**7** を高収率で得ることができた。その後、同様に合成した **8**, **9** を順次連結し、C100 ドリコール (**1**) の全合成を達成した。

さらに、確立した合成ルートを利用して、重水素標識ドリコールリン酸と蛍光標識ドリコールリン酸を合成した。重水素標識ドリコールリン酸については、²H 固体 NMR によるコンフォメーション解析を実施し、脂質二重膜におけるドリコールリン酸の運動性や配向性を調べた。蛍光標識ドリコールリン酸については、イメージングによる動態解析を検討中である。

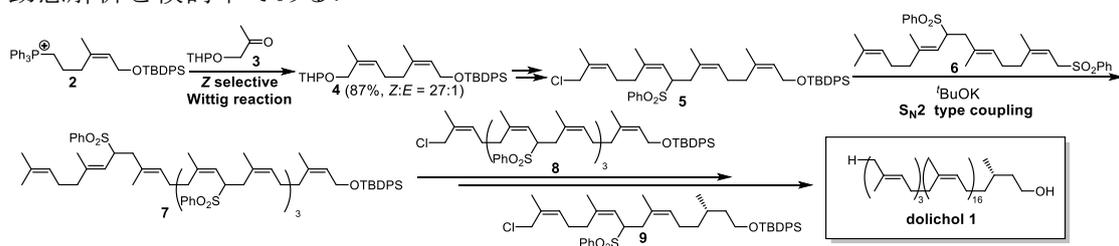


Figure 1: Synthesis of C100-dolichol