固体 NMR 測定によるドリコールの動態解析に向けた ^{13}C, ^{2}H 二重標識ドリコールリン酸の合成

（阪大院理 [1]）〇南 裕介 [1]・真鍋 良幸 [1,2]・小野 莉紗子 [1]・平尾 宏太郎 [1]・梅川 雄一 [1]・村田 道雄 [1]・深瀬 浩一 [1,2]

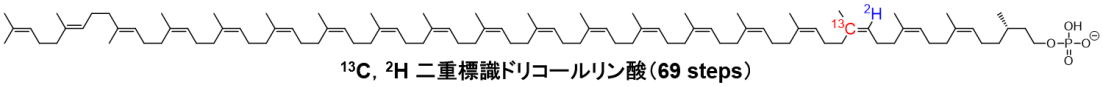
Synthesis of ^{13}C, ^{2}H-labeled dolichol phosphate for conformational analysis of dolichol using Solid State NMR

([1]*Graduate School of Science, Osaka University*, [2]*Osaka University, Forefront Research Center*) 〇Yusuke Minami,[1] Yoshiyuki Manabe,[1,2] Risako Ono,[1] Kotaro Hirao,[1] Yuichi Umegawa,[1] Michio Murata,[1] Koichi Fukase[1,2]

Dolichol, a long-chain isoprene lipid, serves as a carrier of glycans in the post-translational glycosylation process of proteins. We planned to analyze the dynamics and conformation of dolichol in biological membranes using solid state NMR measurements to gain insight into the significance of its unique structure. For this purpose, we designed and synthesized double isotope-labeled dolichol phosphate with ^{13}C and ^{2}H in the same plane. This compound was synthesized using *Z*-selective Wittig reaction and S_N2 coupling as the key steps. *Z*-Selective Wittig reaction was achieved with high selectivity by slow addition of ketone to the phosphonium salt using a syringe pump. S_N2 coupling between allyl chloride and phenyl sulfone in the presence of ^{t}BuOK showed high versatility, enabling the coupling between large isoprene fragments. After construction of full length of the polyisoprene, deprotection followed by reductive removal of the phenyl sulfones produced the labeled dolichol. Phosphorylation of this compound achieved the synthesis of the desired labeled dolichol phosphate. NMR analysis using this compound is under investigation.

Keywords : Dolichol; Solid State NMR; Isotope labeled probe; Isoprene

ドリコールはタンパク質の翻訳後糖鎖修飾過程で糖鎖のキャリアとなる長鎖イソプレン脂質である。我々は、ドリコールのユニークな構造の意義に迫るために、固体 NMR 測定を用いたドリコールの生体膜中での動態や配座の解析を計画した。そのための分子プローブとして、同一平面内に ^{13}C と ^{2}H で二重標識したドリコールリン酸を設計・合成した。本化合物は、*Z* 選択的 Wittig 反応と S_N2 型カップリングを鍵として合成した。*Z* 選択的 Wittig 反応では、ホスホニウム塩に対してケトンをシリンジポンプでゆっくりと滴下することで、反応熱を最小限に抑え，厳密に反応温度を制御することで、高い *Z* 選択性を実現した。また、アリルクロリドとフェニルスルホンを用いた S_N2 型カップリングは高い汎用性を示し、大きなフラグメント同士のカップリングも速やかに進行した。最後に、得られたドリコールをリン酸化し、目的の同位体標識ドリコールリン酸の合成を達成した。現在、固体 NMR による解析を検討中である。



^{13}C, ^{2}H 二重標識ドリコールリン酸（69 steps）

© The Chemical Society of Japan