

Fmoc 固相法による安全なペプチドチオエステル合成法の開発

(阪大理学部¹、阪大院理²、阪大院理フォアフロント研究センター³、阪大蛋白研⁴) ○今村 明里¹、真木 勇太^{2,3}、平尾 宏太郎^{2,3}、北條 裕信⁴、梶原 康宏^{2,3}

Development of a Safe Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis for the preparation of peptide-thioesters (¹Sch. Sci., Osaka Univ., ²Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ³FRC, Grad. Sch. Sci., Osaka Univ., ⁴Institute for Protein Research, Osaka Univ.) ○Akari Imamura¹, Yuta Maki^{2,3}, Kohtaro Hirao^{2,3}, Hironobu Hojo⁴, Yasuhiro Kajihara^{2,3}

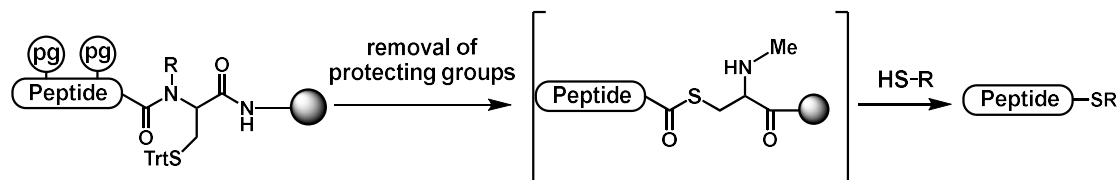
Fmoc solid-phase peptide synthesis (SPPS) is widely used for chemical synthesis of peptides. However, it is potentially risky because it requires strong acids such as trifluoroacetic acid (TFA) to remove protecting groups and to cleave peptides from the resin. The crude peptide needs to be obtained from the TFA cocktail by ether precipitation or TFA concentration. In this study, we investigated a safer Fmoc-SPPS using N-methylcysteine as a linker.

First, a peptide was synthesized by standard Fmoc-SPPS via the N-methylcysteine linker on resin. Then, a TFA cocktail was used to remove protecting groups, while the deprotected peptide remained on the resin. After elution of TFA cocktail from reaction vessel, the resulting peptidyl resin was treated with a phosphate buffer solution including thiol nucleophile reagent to perform thiolysis of peptide from the resin by N-S acyl migration.¹⁾ We could obtain a peptide-thioester without ether precipitation and concentration of TFA.

Keywords : *Fmoc SPPSs, peptide-thioester, TFA*

Fmoc 固相合成法はペプチドを化学合成する際に広く用いられている。しかし、ペプチド上の保護基の除去や樹脂からの切り出しにはトリフルオロ酢酸(TFA)などの強酸を用いる必要であり、エーテル沈殿によって TFA 溶液中から粗生成物を得るため、潜在的な危険性がある。

今回我々はより安全な固相合成法を目指し、N メチルシステインをリンカーとして用いて、新規なペプチド合成法を検討した。まず一般的な Fmoc 固相合成法により、樹脂上にペプチドを合成し、TFA 溶液により側鎖の保護基を除いた。その後、使用した TFA 溶液を濾過により廃棄後、残った樹脂上のペプチドに対してチオールを含んだ緩衝溶液を樹脂に加えることで、N-S 転移反応を利用してペプチドを樹脂から切り出した。¹⁾この方法により、酸溶液の濃縮やエーテル沈殿を必要とせずに目的のペプチドチオエステル体を得ることに成功した。本発表ではこれらの詳細を述べる。



1) H. Hojo, et al, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 25-28