

保護ペプチドのフラグメントカップリング反応に向けた C 末端保護基の設計と適用

(山形大院理工¹) ○羽田 健悟¹・大河原彩香¹・黒谷玲子¹・今野博行¹

Design and application of C-terminal protecting groups for fragment coupling reactions of protected peptides (¹*Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University, Yonezawa*) ○Kengo Hada,¹ Ayaka Okawara,¹ Reiko Kurotani,¹ Hiroyuki Konno¹

Native chemical ligation (NCL) is one of the most popular chemical methods for constructing peptides and proteins. However, its reactivity is strongly dependent on the solubility and sequence of the peptide in buffer solution, making it difficult to efficiently obtain the target product. There is a need for a means to obtain such peptides and proteins.

In this study, we investigated fragment coupling reactions of protected peptides. The C-terminal side of the protected peptide used in the coupling reaction must be efficiently protected at its C-terminus; Albericio's Wang handle is retained on the peptide with 2% TFA and cleaved with 95% TFA. However, it is difficult for us to handle this well [1]. We designed and synthesized Wang handle derivatives and the vinyl handles and investigated their reactivity. We found that the vinyl handle was more stable than the Wang handle even after being cleaved from the resin and gave the protected peptide efficiently. Furthermore, the vinyl handle can be selectively removed by Pd catalyst.

Keywords : vinyl handle; fragment coupling; peptide synthesis

Native Chemical Ligation (NCL) は、長鎖ペプチドやタンパク質を構築するための最も一般的な化学的方法である。しかしながらその反応性は緩衝液中でのペプチドの溶解性や配列に強く依存するため、目的物を効率的に得ることが困難な場合がある。そのようなペプチドやタンパク質を入手するための手段が求められている。

そこで本研究では保護ペプチドのフラグメントカップリング反応を検討した。カップリング反応に用いる C 末端側保護ペプチドはその C 末端を効率よく保護する必要がある。Albericio の Wang handle は 2%TFA でペプチドに保持し、95%TFA で切断される。しかし再現性が悪く改良の余地があった[1]。私たちは Wang handle 誘導体や vinyl handle を設計、合成し、その反応性を調査した。その結果、Wang handle に比べ vinyl handle は安定性が高く、収率良く保護ペプチドが得られることがわかった。さらに vinyl handle は、Pd 触媒で選択的に切断することができる。

[1] Carbajo, D., Fransen, P., El-Faham, A., Royo, M., and Albericio, F. (2019) Org. Lett., 21, 2459-2463.