ヒドラジドをカルボン酸保護体として利用する新規アスパルチミド形成抑制法の開発

（静岡大工）○上村 春菜・佐藤 浩平・鳴海 哲夫・間瀬 暢之

Suppression of Aspartimide Formation Using Hydrazide as Protecting Group for Carboxylic Acid (*Faculty of Engineering, Shizuoka University*)

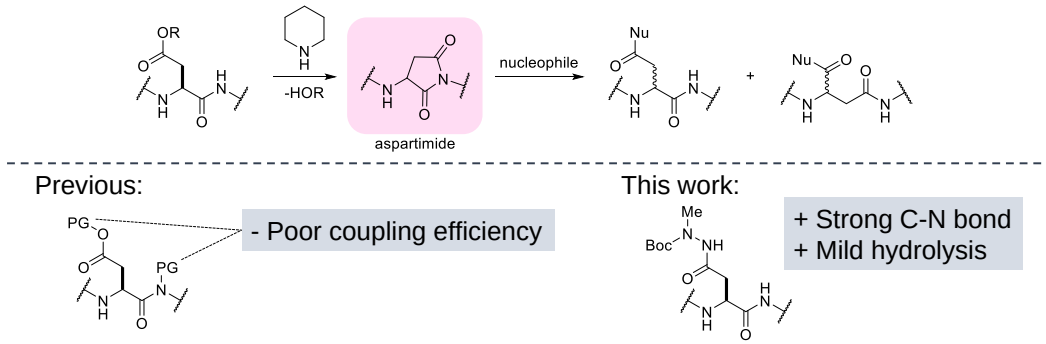
○Haruna Uemura, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

The key to the Fmoc solid-phase synthesis of aspartic acid-containing peptides is to suppress the generation of aspartimides. The incorporation of a protecting group on the backbone amide or the protection of the side chain as a bulky ester have been proposed. However, both methods have problems such as low condensation efficiency. This study investigated that introducing hydrazide, a more stable carboxylic acid derivative than an ester, into the aspartic acid side chain would develop a versatile method for inhibiting aspartimide formation. The hydrazide-containing aspartic acid derivative, synthesized in 3 steps, was applied to the usual Fmoc solid-phase synthesis and prevented aspartimide formation. The hydrazide-containing residue was converted to aspartic acid by oxidative hydrolysis with copper(II) ions.

Keywords : Peptide; Solid-Phase Peptide Synthesis; Aspartimide Formation; Hydrazide; Fmoc-Deprotection

アスパラギン酸含有ペプチドを Fmoc 法で固相合成する際、アスパルチミド体の副生をいかに抑制するかが鍵を握る。主鎖アミド結合窒素原子上への保護基導入や、側鎖カルボキシル基を嵩高いエステルで保護する手法、添加剤を利用する手法などが提案されているが、さらなる手法の開発が求められている[1)]。本研究では、エステルよりも安定なカルボン酸誘導体であるヒドラジドをアスパラギン酸側鎖に導入することで、これらの課題を克服しうる汎用性の高いアスパルチミド形成抑制法開発につながると考えた。

L-アスパラギン酸を出発原料として、側鎖に 1-Boc-1-メチルヒドラジド構造を有する Fmoc アミノ酸誘導体を 3 段階 44%で合成した。この誘導体は通常の Fmoc 固相合成に適用可能であり、ピペリジン処理によるアスパルチミド形成を抑制した。また、1-メチルヒドラジド構造は水溶液中で銅(Ⅱ)イオンを作用させることで酸化的加水分解が進行し、アスパラギン酸へと変換可能なことが示された。



1) Albericio, F. *et al., Tetrahedron* **2011**, *67*, 8595.

© The Chemical Society of Japan