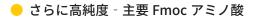


製品ガイド



● 難しいペプチド合成に

- シュードプロリンジペプチド

● 多様なペプチド合成試薬

- アスパルトイミド対策

● ラセミ化・エピ化を抑える - 縮合剤

● 幅広い選択肢 - 固相合成用レジン

● Novabiochem イノベーションの歴史



business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Sigma-Aldrich®

<u>Lab</u> & Production Materials

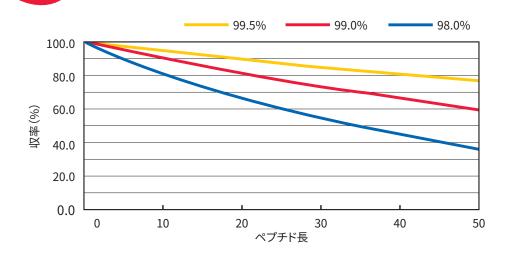
^{さらに高純度} 主要 Fmoc アミノ酸

20 種類のスタンダードな Fmoc アミノ酸の製品規格が リニューアル!

メルクでは、ペプチド合成で使われるスタンダードな Fmoc アミノ酸について、これまでより厳しい製品規格を設定することにより、基礎研究から、医薬品、化粧品、受託合成まで、さらに安心してお使いいただけるようになりました。少量サイズからバルクサイズまで、幅広いパッケージで提供いたします。

HPLC 純度が 98.0% 以上から 99.0% 以上へ

たった1%の違いが、 収率に大きな影響を 与えます!



Enantiomeric Purity(エナンチオマー純度)

99.5% 以上から 99.8% 以上へと、これまでよりさらに高いエナンチオマー純度になり、D 体の含有量が 0.2% 以下となります。

その他の不純物の規格もますます充実!

フリーアミノ酸、側鎖非保護アミノ酸、Fmoc- β -Ala-OH や、酢酸エチル、酢酸など、ペプチド合成に影響を及ぼす様々な不純物について、含有量を厳しく規格化しました。アミノ酸の不純物に由来する予期せぬ副反応を、最小限に抑えることが可能です。

■ 主要 Fmoc アミノ酸 20種

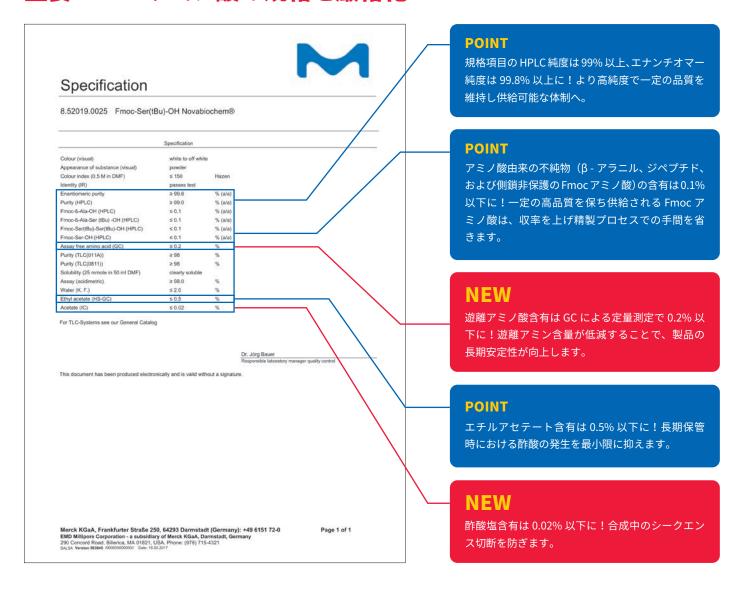
製品名	カタログ番号
Fmoc-Ala-OH	852003
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	852067
Fmoc-Asn(Trt)-OH	852044
Fmoc-Asp(OtBu)-OH	852005
Fmoc-Cys(Trt)-OH	852008
Fmoc-Gln(Trt)-OH	852045
Fmoc-Glu(OtBu)-OH	852009
Fmoc-Gly-OH	852001
Fmoc-His(Trt)-OH	852032
Fmoc-Ile-OH	852010
Fmoc-Leu-OH	852011
Fmoc-Lys(Boc)-OH	852012
Fmoc-Met-OH	852002
Fmoc-Phe-OH	852016
Fmoc-Pro-OH	852017
Fmoc-Ser(tBu)-OH	852019
Fmoc-Thr(tBu)-OH	852000
Fmoc-Trp(Boc)-OH	852050
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	852020
Fmoc-Val-OH	852021



from bench to bulk

研究用の 25 g から、 原料用の kg スケールの バルクサイズまで供給可能です。

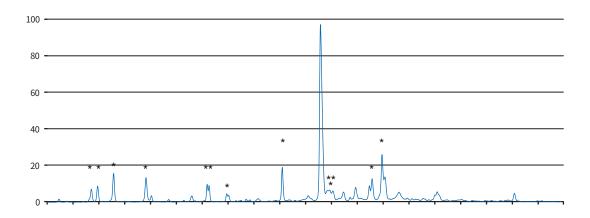
主要 Fmoc アミノ酸の規格を厳格化



酢酸は見えざる問題児

Fmoc アミノ酸の酢酸コンタミは、固相合成反応中にペプチドシークエンスを切断してしまいます。酢酸の反応性の高さから、微量のコンタミでも大きな影響を及ぼします。21 残基のペプチド合成中、たった 0.1% の酢酸コンタミの存在により分解してしまった様子(HPLC チャート)は以下の通りです(* が不要成分)。

Fmoc アミノ酸の含量は、検出が極めて困難です。HPLC では検知できず、1H-NMR でも含有量は分かりません。 そこで Novabiochem では、酢酸の定量プロトコルを開発し、Fmoc アミノ酸の規格項目に追加しています。



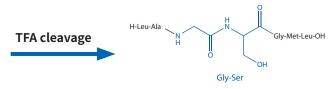
難しいペプチド合成に シュードプロリン ジペプチド

Acid-cleavable protecting group H-Leu-Ala N Gly-Met-Leu Linker Linker

なぜシュードプロリンジペプチドが いいの?

Ser または Thr の位置でシュードプロリンジペプチドを用いることにより、合成中のペプチドの凝集を防ぐことができます。シュードプロリン環は脱保護・切出しと同時に開環し、元の Ser または Thr に戻すことができます。また、Ser または Thr に続く 2 残基を同時に導入できるため、合成時間も短縮できます。通常の Fmoc アミノ酸と同じように取り扱えるので、初めてご使用になる方にも安心です。近年、Novabiochem®では Cys 型シュードプロリンジペプチドの販売を開始し、取扱いラインナップを拡充しています。

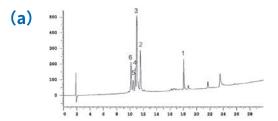
※ 凝集が起こると、一般的に樹脂が収縮し、カップリングや脱離反応がうまくいかないケースがあります。



Substitute Gly-Ser in native sequence for Gly-Ser($\psi^{\text{Me,Me}}$ pro) in SPPS

Peptide as prepared on solid phase

Native sequence regenerated on cleavage



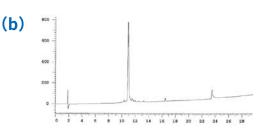


図:標準状態の場合 (a) と Fmoc-Phe-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH を使用した場合 (b) における未精製ペプチド 1 の HPLC チャート Peak1: Fmoc-LTFSNKSVLQ-OH; 2:H-VTYLTFSNKSVLQ-OH; 4:H-YLTFSNKSVLQ-OH; 5:H-VLTFSNKSVLQ-OH; 6:H-LTFSNKSVLQ-OH

効果的な使用テクニック

- •シュードプロリンジペプチド同士は、5-6残基離します。
- シュードプロリンジペプチドと Pro 残基は 5-6 残基離します。
- シュードプロリンジペプチドと他のイミノ酸代替物は、 少なくとも2残基離します。
- ・親水性残基の領域の前にシュードプロリンジペプチドの導入を狙って ください。
- ・凝集は通常 6 残基以上で発生するため、C 末端、N 末端での使用は 不要です。



■ 製品リスト

製品名	カタログ番号
Fmoc-Ala-Ser(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852175
Fmoc-Val-Ser(ΨMe,Mepro)-OH	852176
Fmoc-Glu(OtBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	852177
Fmoc-Lys(Boc)-Ser(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852178
Fmoc-Leu-Ser(ψ Me,Mepro)-OH	852179
Fmoc-Ala-Thr(ΨMe,Mepro)-OH	852180
Fmoc-Val-Thr(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852181
Fmoc-Tyr(tBu)-Thr(Ψ Me,Mepro)-OH	852182
Fmoc-Asn(Trt)-Thr(Ψ Me,Mepro)-OH	852183
Fmoc-Leu-Thr(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852184
Fmoc-Asn(Trt)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	852185
Fmoc-Asp(OtBu)-Ser(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852186
Fmoc-Ser(tBu)-Ser(ΨMe,Mepro)-OH	852187
Fmoc-Trp(Boc)-Thr(Ѱ Me,Mepro)-OH	852188
Fmoc-Tyr(tBu)-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	852189
Fmoc-Gln(Trt)-Ser(Ѱ Ме,Мерго)-ОН	852190

製品名	カタログ番号
Fmoc-Lys(Boc)-Thr(Ч Ме,Мерго)-ОН	852191
Fmoc-Ser(tBu)-Thr(Ψ Me,Mepro)-OH	852192
Fmoc-Ile-Thr(Ψ Me,Mepro)-OH	852193
Fmoc-Ile-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	852194
Fmoc-Phe-Ser(Ψ Me,Mepro)-OH	852195
Fmoc-Glu(OtBu)-Thr(ΨMe,Mepro)-OH	852196
Fmoc-Gly-Thr(ΨMe,Mepro)-OH	852197
Fmoc-Gln(Trt)-Thr(ΨMe,Mepro)-OH	852198
Fmoc-Asp(OtBu)-Thr(ΨMe,Mepro)-OH	852199
Fmoc-Gly-Ser(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852200
Fmoc-Phe-Thr(Ѱ Me,Mepro)-OH	852201
Fmoc-Trp(Boc)-Ser(Ѱ Me,Mepro)-ОН	852202
Fmoc-Ala-Cys(ψ Dmp,Hpro)-OH NEW	852381
Fmoc-Leu-Cys(ψ Dmp,Hpro)-OH	852382
Fmoc-Val-Cys(ψ Dmp,Hpro)-OH NEW	852383
Fmoc-Lys(Boc)-Cys(ψ Dmp,Hpro)-OH NEW	852384

ラセミ化・エピ化を抑える 縮合剤

Novabiochem® がおすすめする 縮合剤

Novabiochem では高品質の縮合剤であるカルボジイミドからホスホニウム塩、アミニウムベースの試薬まで幅広く提供しております。これらの試薬を用いることにより、立体障害のある残基でも、効果的に素早くラセミ化の少ないカップリングを行うことが可能です。

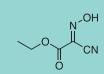
■ おすすめ縮合剤の特長

COMU

$$\begin{array}{c|c} CH_3 & \bigcirc O \\ H_3C & \bigcirc N & \bigcirc O \\ \hline N & \bigcirc O & PF_6 \end{array}$$

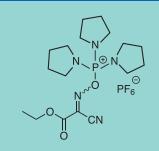
- カップリング時にラセミ化やエピ化 が抑えられる
- HATU と同等の反応性(アプリケーションによっては HATU より優れるものも報告有)
- HATU に比べて低コスト
- DMF や NMP への溶解性が良好
- 低アレルギー性
- 低爆発性
- カルボジイミドとの併用が不要 (活性化には1当量の塩基で可能)

Oxyma Pure



- 低爆発性
- カルボジイミドを経由したカップリングで HOBt と同じように使用可能
- Step-wise 固相合成において HOAt と 同等
- フラグメント縮合反応において、 HOBt よりエピ化が抑えられる

PyOxim



- HATU や PyBOP より効率的で COMU と同等
- DMF や NMP への高い溶解性
- •溶液安定性が COMU より優れている
- カップリング時にラセミ化やエピ化 が抑えられる
- 環状ペプチドにも理想的(グアニジニル化を引き起こさないため)
- 低アレルギー性
- 低爆発性

■ 製品リスト(抜粋)

製品名	カタログ番号
ВОР	851004
CDI	851054
COMU state	851085
DEPBT	851091
DSC	851005
HATU	851013
HBTU	851006
HCTU	851012
MSNT	851011
Oxyma Pure 👪 📆 💮	851086
PyBOP®	851009
PyBrOP®	851010
PyClocK	851087
PyOxim atta	851095
TFFH	851090
TOTU	851088





縮合剤もkgスケールで供給可能!

多様なペプチド合成試薬

アスパルトイミド

形成対策

base and strong acids form aspartimide and epimerization of Asp

します。

hydrolysis

図:アスパルトイミド形成に伴う副生成物

ペプチドコンジュゲート合成試薬

Novabiochem® では、ペプチドコンジュゲート合成用に、PEG やビオチンを

有するペプチド合成用試薬の取り扱いが多数ございます。

Fmoc-Asp(biotinyl-PEG)-OH (カタログ番号: 852113)

HN HN NH S H

Fmoc-Lys(biotin)-OH (カタログ番号: 852097)



Fmoc アミノ酸によるペプチド固相合成 (SPPS)

において、ペプチド鎖の Asp 残基に悪影響を及ぼす副反応はアスパルトイミド形成です。これは、

α-カルボキシル結合上の窒素元素とβ-カルボキシル側鎖に形成される閉環反応で、エステル保護基が脱離してしまいます。形成されたアスパルトイミドは、水分存在下や塩基性環境下で容易に開環することでエピマー化し、様々な副生成物を生成

Fmoc-Glu(biotinyl-PEG)-OH (カタログ番号: 852102)

Fmoc-NH-(PEG)₄-COOH (19 atoms) (カタログ番号: 851036)

※ PEG 鎖長違いで取扱いございます

Boc-NH-(PEG)₃-COOH (16 atoms) (カタログ番号: 851040)

※ PEG 鎖長違いで取扱いございます

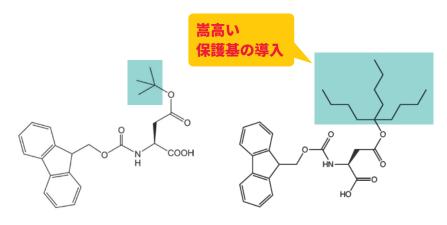
Nobaviochem 製品の 検索はこちら

https://www.merckmillipore.com/JP/ja



Fmoc-Asp(OBno)-OH

(カタログ番号:852418)



a) 従来のアミノ酸 (Fmoc-Asp(OtBu)-OH)

b) 新規開発されたアミノ酸 (Fmoc-Asp(OBno)-OH)

Fmoc-Asp(OBno)-OH のアスパルトイミド形成抑制効果について、モデルペプチドであるサソリ毒素の一種(H-Val-Lys-Asp-Gly-Tyr-Ile-OH)にて検証されています。汎用的なFmoc-Asp(OtBu)-OH 使用時と比較して、OtBu 基より嵩高い保護基である OBno 基を導入することで、アスパルトイミド化を抑制することが確認されています。 *

* R. Behrendt, et al. (2015) J. Pept. Sci., 21

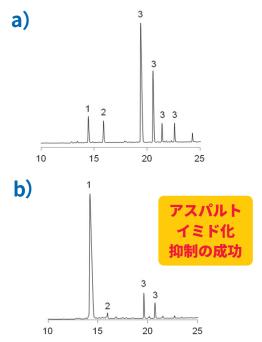
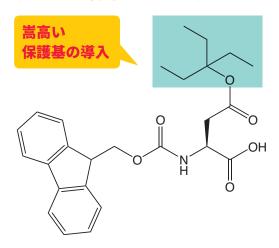


図: H-Val-Lys-Asp-Gly-Tyr-Ile-OH の HPLC 分析結果; a) Fmoc-Asp(OtBu)-OH, b)Fmoc-Asp(OBno)-OH を 用 いて合成後、20% ピペリジン DMF 溶液にて 18 時間 処理

ピーク番号:1)目的ペプチド,2)ピペリジド類,3)アスパルトイミド

Fmoc-Asp(OEpe)-OH

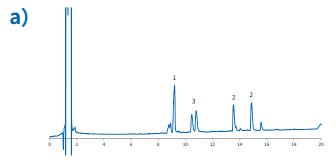
(カタログ番号:852401)



c) 新規開発されたアミノ酸 (Fmoc-Asp(OEpe)-OH)

Fmoc-Asp(OEpe)-OH のアスパルトイミド形成抑制効果は、モデルペプチドであるサソリ毒素の一種(H-Val-Lys-Asp-Arg-Tyr-Ile-OH)にて検証されています。汎用的なFmoc-Asp(OtBu)-OH 使用時と比較して、マイクロ波合成時において、アスパルトイミド化を抑制することが確認されています。*

* S. L. Pedersen, et al. (2012) Chem. Soc. Rev., 14, 1826.



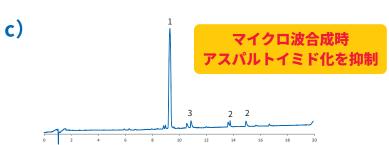


図:a) Fmoc-Asp(OtBu)-OH を使用、c) Fmoc-Asp(OEpe)-OH を使用し合成した H-Val-Lys-Asp-Arg-Tyr-Ile-Wang resin における 20% ピペリジン DMF 溶液にて 60°C、200 分処理 後の HPLC チャート比較

ピーク番号:1)目的ペプチド,2)ピペリジド類,3)アスパルトイミド

幅広い選択肢 固相合成用 レジン

短鎖から長鎖、少量から大量のペプチド合成まで対応!

Novabiochem®はペプチド固相合成用途のレジンにおいて、最も広範な選択肢を提供できるブランドです。高ローディング値・低膨潤性で比較的短いペプチドを大量に合成するのに適したレジン、低ローディング値・高膨潤性でシークエンスが長く合成が難しいペプチド製造に適したレジン、マイクロ波合成に適したレジンなど、用途に応じた幅広いラインナップの取り扱いがございます。

■ 汎用的なペプチド固相合成に用いられるレジンの特性

Resin Type	Composition	Bead size (mm)/ mesh	Loading	Swelling (ml/g)		l/g)	Application	Comments
				DMF	H ₂ 0	DCM		
Polystyrene	Styrene cross- linked with divinylbenzene	75 - 150/ 100 - 200	0.5 -1.0	3	0	7	Routine and large scale synthesis	Most cost-effective but can fail on synthesis of difficult or long sequences
NovaSyn® TG	PEG grafted on polystyrene	90/160	0.2 - 0.3	5	4	5	Research scale medium to long peptides	Pressure resistant, thus ideal for continuous flow
NovaSyn TGR	PEG grafted on polystyrene	90/160	0.2 - 0.3	5	4	5	Research scale medium to long peptides	Special formulation of NovaSyn TG resin which gives even better results for long peptides . Works particularly well under microwave heating
PEGA	Polyacrylamide- PEG copolymer	150 - 300/ 100 - 300	0.2 - 0.4	11	16	13	On-bead enzyme assays	Internal bead space accessible to many proteins
NovaGel ™ (Champion)	PEG grafted on polystyrene	75 - 150/ 100 - 200	0.6 - 0.8	7	n/d	n/d	Synthesis of medium length peptides	High-loading and high PEG content make it ideal for preparing medium- length peptides in quantity
NovaPEG (ChemMatrix)	Polyethene crosslinked with PEG	75 - 100/ 100 - 200	0.4 - 0.6	8	11	13	Long or difficult peptides	Quality of long peptides excellent but yields often low

■ 製品リスト (抜粋)

製品名	カタログ番号
→ Wang resin (100-200 mesh)	855002
NovaSyn® TGA resin	855005
NovaSyn TGR resin	855009
Rink Amide PEGA resin	855016
Rink Amide NovaGel	855031
→ NovaPEG Wang resin	855122
NovaPEG Rink Amide resin	855047
NovaPEG Rink Amide resin LL	855125
Rink Amide AM resin LL (100-200 mesh)	855120
Rink Amide resin HL (100-200 mesh)	855119
Rink Amide NovaGel ™ resin	855031
HMPA-NovaGel resin	855085
♦ 2-Chlorotrityl chloride resin (100-200 mesh)	855017

便利なアミノ酸プレロード型 レジンも販売中!(表中◆マーク)

難しい長鎖ペプチド合成に 適したレジン



NovaPEG レジンは、Chemmatrix resin と同一で、固相のペプチド合成・有機合成に適しています *。両親媒性の性質により、特に、凝集しやすい長鎖ペプチドや低分子タンパク質の合成のための優れた担体となっています。

* F. Garcia-Martin, et al. (2006) J. Comb. Chem., 8, 213.

ペプチド固相合成用レジンの 情報はこちら

www.merckmillipore.jp/spps-jp



Novabiochem イノベーションの 歴史

1984 主要20種Fmocアミノ酸の製品化

Novabiochem は固相合成には欠かせない 20 種類の Fmoc アミノ酸を、世界で初めて製造・販売しました。当時、ペプチド合成の主流だった Boc ケミストリーからFmoc ケミストリーへ、市場シフトを巻き起こしました。

852067 | Fmoc-Arg(Pbf)-OH

1987 ペプチド合成用リンクアミドレジンの製品化

当時、Novabiochem は利便性の高いリンクアミドレジンを市場に提供する唯一の会社でした。革新的なリンクアミドレジンの開発は、1990年代にリリースされたPEGA レジン、NovaGel レジンへと受け継がれます。

855001 | Rink Amide resin (100-200 mesh)

1991 Fmoc-Trp(Boc)-OHの開発

Fmoc-Trp(Boc)-OHは、Trp非保護が原因で発生する側鎖の副反応(スルホン化やアルキル化)の問題を解決します。Fmoc-Trp(Boc)-OHの開発により、Trp含有ペプチドのSPPSが可能になったのです。

852050 | Fmoc-Trp(Boc)-OH

1998 シュードプロリンジペプチドの製品化

Manfred Mutter 教授の発見であるシュードプロリンジペプチドの内、28 種類を世界で初めて製品化しました。シュードプロリンは、Fmoc SPPS にて製造困難なペプチド合成を可能にする、欠かせないツールになっています。

852192 | Fmoc-Ser(tBu)-Thr(psiMe,Mepro)-OH

ペプチド合成試薬の 高品質ブランド - Novabiochem®

Novabiochem は 30 年以上にわたり、他の追随を許さない品質と革新的な製品で、ペプチド合成とハイスループット有機化学の分野を先導し続けてきました。Novabiochem は 20 種類の主要 Fmoc アミノ酸や、Rink アミド樹脂を世界で初めて市場に投入したブランドです。研究者やお客様との密接なコラボレーションにより開発した広範な製品は 1,000 点以上にのぼります。その中には、品質コントロールの行き届いた Fmoc および Boc アミノ酸、目的シークエンスに応じて選択できる幅広いレジン類、HATU、OxymaPure そして COMU などカップリング試薬が含まれています。

2006 Dmbジペプチドの製品化

Dmb ジペプチドの

Fmoc-Asp(OtBu)-(Dmb)Gly-OH は、Asp-Gly ペプチドによるアスパルトイミド形成の問題を解決するために製品化された有用な化合物です。Asp-Gly シークエンス合成の第一選択肢の試薬といえます。

852115 | Fmoc-Asp(OtBu)-(Dmb)Gly-OH

2007 側鎖メチル化Arg誘導体の開発

モノまたはジメチル化されたArg含有ペプチド合成における副反応の問題を解決すべく、多くの側鎖保護のメチル化Arg誘導体(Fmoc-Arg(Me,Pbf)-OH,Fmoc-ADMA(Pbf)-OH,Fmoc-SDMA(Boc)2-ONa等)を開発し、この問題を解決しました。

852310 | Fmoc-SDMA(Boc)2-

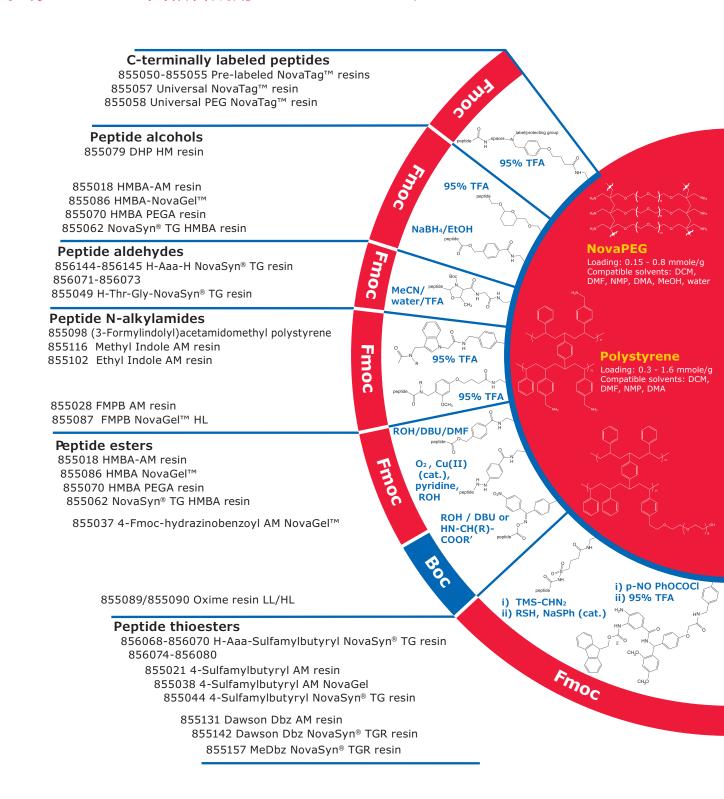
2014 Fmoc-Asp(OEpe)-OHの開発

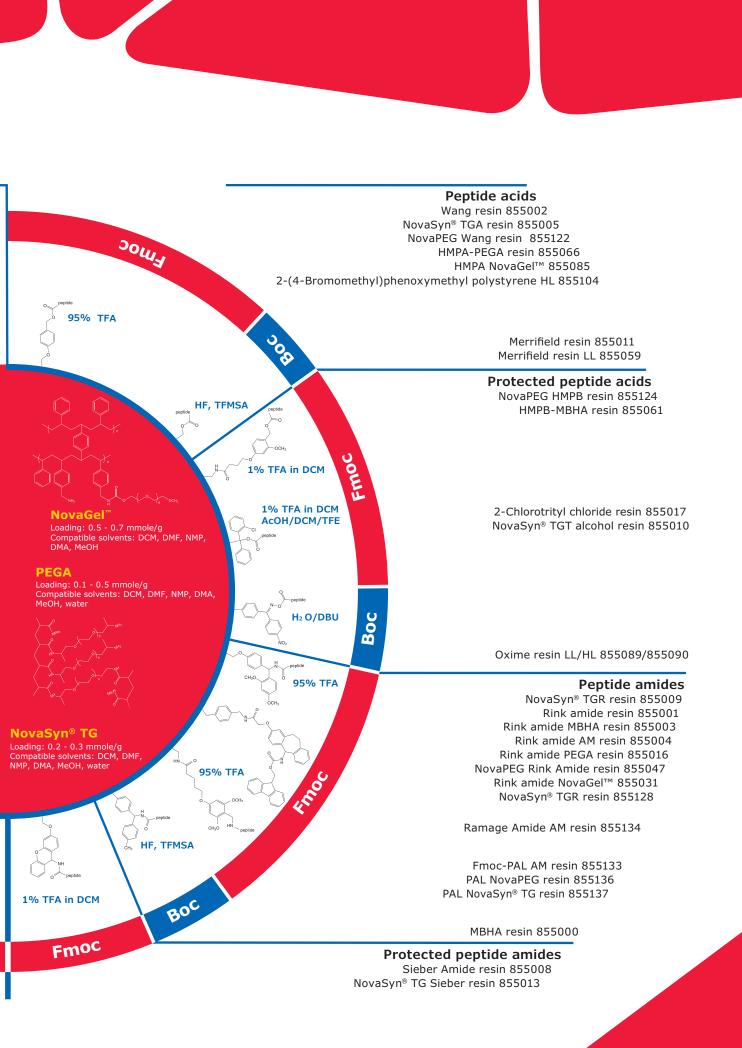
Asp 含有配列を持つペプチドの アスパルトイミド形成の問題を 最小限に抑える目的で、Fmoc-Asp(OEpe)-OHが開発されました。 IM OxymaPure 20% ピペリジン 溶液で使用した場合、アスパルト イミド形成をほぼ防ぐことが可能 です。

852401 | Fmoc-Asp(OEpe)-OH

Novabiochem®

多様なペプチド固相合成用レジンのラインナップ







かんたんカタログ検索! カタログファインダー

かんたん検索で、PDF のダウンロードや カタログ請求も一括で行えます。







Novabiochem® カタログは製品紹介にとどまらず、詳細な実験プロト コル、アプリケーション例、実用的なアドバイスも併記されております。 また、カタログの技術情報が日本語化された「固相合成ハンドブック」 は、ペプチド合成における「バイブル」として、研究者の皆様に親しま れております。

ダウンロードはこちらから https://bit.ly/2U5aX8A



from bench to bulk

Novabiochem 製品は原料バルク実績多数あり!

- 研究開発、商用原料のどちらの用途にも対応いたします。
- 品質における信頼性の高さから、多くのお客様に製造原料としてご採用頂いて おります。

下記アドレスへお気軽にお問い合せください。

バルク専用メールアドレス:

mj_bulk@merckgroup.com

お問い合わせの際は下記を記載いただけますとスムーズです。

- 用途(原料用、研究用)
- カタログ番号
- 数量

- ご希望の納期
- ご予算



Novabiochem 製品は Sigma-Aldrich ブランドに!

製品パッケージ・ラベル等は順次変更されますが、今後も 揺るぎない高品質で皆様のペプチド合成をサポートいたします。

<メルクライフサイエンスの 6 つのブランド>

Sigma-Aldrich

研究から製造用まで試薬全般

Milli-Q.

フィルター

微生物検査用製品

Millipore_® Supelco_®

分析用製品

医薬品およびバイオ医薬品の 原料・ソリューション

BioReliance.

医薬品およびバイオ医薬品の 製造・試験



メルク公式アカウント 回風高回 友だち追加は









かんたんカタログ検索 カタログ ファインダ・





メルク ライフサイエンス公式 Facebook ページ メルクライフサイエンス - Merck で検索



メルク ライフサイエンス公式 Twitter アカウント メルクライフサイエンス - Merck で検索



メルク ライフサイエンス - メールニュース www.merckmillipore.jp/wm

本紙記載の製品は試験・研究用です。ヒト、動物への治療、もしくは診断目的として使用しないようご注意ください。掲載価格は希望販売価格(税別)です。実際の価格は弊社製品取扱販売店へご確認ください。なお、品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。記載内容は2020年3月時点の情報です。Merck、the vibrant M, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved.

メルク株式会社

ライフサイエンス リサーチ事業部

〒 153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

製品の最新情報はこちら www.merckmillipore.com/solvent

E-mail: jpts@merckgroup.com

Tel: 03-4531-1140 Fax: 03-5434-4859