

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-508488
(P2016-508488A)

(43) 公表日 平成28年3月22日(2016.3.22)

(51) Int.Cl.	F 1			テーマコード (参考)
C07D 213/89 (2006.01)	C 07 D	213/89	C S P	4 C 055
C07B 61/00 (2006.01)	C 07 B	61/00	Z	4 C 086
A61K 31/452 (2006.01)	A 61 K	31/452		4 H 006
A61P 39/06 (2006.01)	A 61 P	39/06		
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P	43/00	1 O 5	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 136 頁)

(21) 出願番号	特願2015-555501 (P2015-555501)	(71) 出願人	595093740 ジ・オーストラリアン・ナショナル・ユニ バーシティー オーストラリア 2601 オーストラリ アン・キャピタル・テリトリー アクトン
(86) (22) 出願日	平成26年2月6日 (2014.2.6)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月28日 (2015.9.28)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 国際出願番号	PCT/AU2014/000085	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開番号	W02014/121327	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 国際公開日	平成26年8月14日 (2014.8.14)	(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(31) 優先権主張番号	2013900371		
(32) 優先日	平成25年2月6日 (2013.2.6)		
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)		
(31) 優先権主張番号	2013900373		
(32) 優先日	平成25年2月6日 (2013.2.6)		
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラジカル軌道スイッチング

(57) 【要約】

式(I) RAD-L-NEGのディストニックラジカルアニオン種であって、式中、RADが、ラジカルを含む基であり、NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり、Lが、NEGをRADに連結するリンカーであり、RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役していない、ディストニックラジカルアニオン種を本明細書において説明する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、中和可能である負の点電荷を含み、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGの負の点電荷と 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGの負の点電荷が中和されているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、

式(1)の構造。

【請求項 2】

NEGが、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造であり、かつ負の点電荷が中和可能である、請求項1に記載の式(1)の構造。

【請求項 3】

負の点電荷が、電子、電荷、負電位、または負のクーロン電荷を含む群より選択され、かつ負の点電荷が、その電荷の実質的な除去、散逸、または反転によって中和可能である、請求項1または2に記載の式(1)の構造。

【請求項 4】

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、電極である、請求項1~3のいずれか一項に記載の式(1)の構造。

【請求項 5】

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、金属または非金属である、請求項1~4のいずれか一項に記載の式(1)の構造。

【請求項 6】

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、グラフエンを含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の式(1)の構造。

【請求項 7】

負の点電荷が、プロトンまたは他のカチオンに結合することによって中和可能であるアニオンを含む基である、請求項1に記載の式(1)の構造。

【請求項 8】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、

式(1)の構造。

【請求項 9】

式(1)

RAD-L-NEG

10

20

30

40

50

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、

式(1)の構造。

【請求項 1 0】

保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルとの結合が弱まる、請求項1～7のいずれか一項に記載の式(1)の構造を有するラジカル保護基。

【請求項 1 1】

保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である

、
請求項1～7および請求項10のいずれか一項に記載の式(1)の構造を有するラジカル保護基。

【請求項 1 2】

ラジカルを保護するための請求項10または11に記載のラジカル保護基の使用であって、負の点電荷が中和されている、使用。

【請求項 1 3】

中和されている負の点電荷から中和の原因を除去することによって、請求項10または11に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 1 4】

負の点電荷を除去すること;負の点電荷を散逸させること;または負の点電荷から正の点電荷へと反転させることを含む、請求項10または11のいずれか一項に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 1 5】

ラジカルを請求項10または11に記載のラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護する方法であって、負の点電荷が中和されている、方法。

【請求項 1 6】

負の点電荷を中和することによって、請求項10または11に記載のラジカル保護基を活性化する方法。

【請求項 1 7】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造を有するラジカル保護基であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、

10

20

30

40

50

レガNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合していないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である、

ラジカル保護基。

【請求項 18】

ラジカルを保護するための請求項17に記載のラジカル保護基の使用であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、使用。

【請求項 19】

NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンを除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 20】

反応媒体のpHを上げて、NEGのアニオンに結合しているプロトンを除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 21】

金属キレートを反応媒体に添加して、NEGのアニオンに結合している金属カチオンを除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 22】

アニオンを反応媒体に添加し、添加されたアニオンが、反応媒体中に存在するカチオンと共に沈殿物を形成し、それによって、これらのカチオンをNEGのアニオンとの結合から除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 23】

ラジカルを請求項17に記載のラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護する方法であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、方法。

【請求項 24】

プロトンまたは他のカチオンを反応媒体に添加することによって、請求項17に記載のラジカル保護基を活性化する方法であって、添加されたプロトンまたは他のカチオンにNEGのアニオンが結合する、方法。

【請求項 25】

反応媒体のpHを下げて、NEGのアニオンをプロトン化することによって、請求項17に記載のラジカル保護基を活性化する方法。

【請求項 26】

NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンがそのアニオンから解離するように反応媒体の極性を上げることによって、請求項1~8のいずれか一項に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 27】

反応媒体中のプロトンまたは他のカチオンがNEGのアニオンに結合するように反応媒体の極性を下げることによって、請求項17に記載のラジカル保護基を活性化する方法。

【請求項 28】

請求項13~16、19~27のいずれか一項に記載の方法の1つまたは複数が用いられる、方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 29】

脱保護されたラジカルが、それ自身と反応するか、または反応媒体中の1種もしくは複数種の試薬と反応する、請求項13、14、19～22、26、および28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

ラジカル反応が、ラジカルカップリング；ウルツ反応；ニトロキシドを介した重合；ニトロキシドラジカルカップリング；二重結合付加；環化反応；原子引抜き；および酸化を含む群より選択される、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

脱保護されたラジカルが重合反応に関与する、請求項29に記載の方法。

【請求項 32】

鎖延長ポリマー ラジカルが、請求項1に記載のラジカル保護基でキャッピングされる、請求項30または31に記載の方法。

【請求項 33】

キャッピングされたラジカルが脱保護されて、さらに、その脱保護されたラジカルが重合される、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

キャッピング前のポリマー基質が脱保護後のポリマー基質と異なる、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

請求項13～16および19～34のいずれか一項に記載の方法の1つまたは複数が用いられる方法。

【請求項 36】

重合反応がプロック共重合である、請求項30～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

最高で120までの温度範囲、好ましくは、25～80の範囲で重合が行われる、請求項30～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

反応媒体が緩衝化されている、請求項19～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

カチオンが、金属イオン種もしくは金属含有イオン種であるか、またはアンモニウムイオンもしくはホスホニウムイオンである、請求項19～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

保護されたラジカル、保護対象のラジカル、またはラジカル保護基が、センサーによって検出可能である、請求項13～16および19～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

センサーがプロ蛍光(profluorescent)プローブを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項 42】

センサーが、pHの決定；医用画像処理；酸化または還元の程度；存在し得るフリーラジカル種の検出および定量において有用である、請求項40または41に記載の方法。

【請求項 43】

センサーがpHの決定において有用である、請求項40～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

請求項40～43のいずれか一項に記載の保護されたラジカル、保護対象のラジカル、もしくはラジカル保護基；またはこれらの種から生じた1種もしくは複数種の生成物のうちの1つまたは複数の濃度を測定することによって、媒体のpHをモニタリングする方法。

【請求項 45】

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が抗酸化剤である、請求項13～16および19～44のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 6】

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、光安定剤を含む産業用抗酸化剤である、請求項45に記載の方法。

【請求項 4 7】

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、生物学的に活性な抗酸化剤である、請求項45に記載の方法。

【請求項 4 8】

ラジカルスカベンジャーとしての、請求項10、11、および17のいずれか一項に記載の保護対象のラジカルおよび/またはラジカル保護基の使用。

【請求項 4 9】

保護対象のラジカルもしくはラジカル保護基;結果として生じたその代謝産物;または結果として生じたその生成物のうちの1つまたは複数が生物学的に活性である、請求項13～16、19～29、31、35、38～40、45、47、および48のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 5 0】

生物学的に活性な種が体内に放出される、請求項49に記載の方法。

【請求項 5 1】

生物学的に活性な種が、生理学的状態の変化に応答して、特に、pH上昇の結果として体内に放出される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 2】

生物学的に活性な種が、
一酸化窒素;
二酸化窒素;
一酸化窒素および/もしくは二酸化窒素ラジカルを含む構造;または
非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)
の群より選択される、請求項50または51に記載の方法。

20

【請求項 5 3】

ビラジカル種を生じるように電子を除去することによる、請求項1～11および17のいずれか一項に記載の式(1)の構造の酸化方法。

【請求項 5 4】

負の点電荷が中和されており、かつ酸化によって不対電子が除去される、請求項53に記載の式(1)の酸化方法。

30

【請求項 5 5】

NEGがプロトンまたは他のカチオンと結合しており、かつ酸化によって不対電子が除去される、請求項53に記載の式(1)の酸化方法。

【請求項 5 6】

請求項53～55のいずれか一項に記載の方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

【請求項 5 7】

請求項53において酸化される種および請求項54において酸化される種が、負の点電荷の導入または除去によって相互変換可能である、請求項56に記載の方法。

40

【請求項 5 8】

請求項53において酸化される種および請求項55において酸化される種が、プロトンまたは他のカチオンの付加または除去によって相互変換可能である、請求項56に記載の方法。

【請求項 5 9】

太陽電池を含む分子電子用途において使用するための、請求項53～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造を特定するための計算手段の使用であって、

50

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～11および17のいずれか一項に従って定義される、
使用。

【請求項 6 1】

請求項60に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 6 2】

ラジカルを含む構造に負の点電荷を導入することを含む、ラジカルを含む構造を安定化
させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～7、10、および11のいずれか一項に従って定義さ
れる、方法。

【請求項 6 3】

ラジカルを含む構造にアニオンを組み込むことを含む、ラジカルを含む構造を安定化さ
せる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項7～9および17のいずれか一項に従って定義される、
方法。

【請求項 6 4】

請求項62または63に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 6 5】

共役塩基を含む構造にラジカルを組み込むことを含む、共役塩基を含む構造のpK_bを上
げる方法であって、結果として生じる構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～11および17のいずれか一項に従って定義される、
方法。

【請求項 6 6】

請求項65に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 6 7】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造における、中和されているNEGの点電荷から中和の原因を除去することによって、R
ADの半占軌道のエネルギー準位を下げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、請
求項1～7、10、および11のいずれか一項に従って定義される、方法。

【請求項 6 8】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造における、NEGのアニオンからプロトンおよび/または他のカチオンを除去すること
によって、NEGの二重被占軌道のエネルギー準位をRADの半占軌道のエネルギー準位より高
く上げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～9および17のいずれか一
項に従って定義される、方法。

【請求項 6 9】

請求項67または68に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 7 0】

10

20

30

40

50

生体高分子にラジカルを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、
RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 7 1】

生体高分子にラジカルを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、
RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

【請求項 7 2】

生体高分子にアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、
RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 7 3】

生体高分子にアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

10

20

30

40

50

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。 10

【請求項 7 4】

生体高分子にラジカルおよびアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 7 5】

生体高分子にラジカルおよびアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。 40

【請求項 7 6】

生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

10

20

30

40

50

、 LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 7 7】

生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、 LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

【請求項 7 8】

結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成するように生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、 LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 7 9】

結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成するように生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、 LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

10

20

30

40

50

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

【請求項 8 0】

結果として生じる改変された基質が生体高分子と複合体を形成するように基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

10

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 8 1】

結果として生じる改変された基質が生体高分子と複合体を形成するように基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

20

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

30

【請求項 8 2】

結果として生じる改変された生体高分子および基質が複合体を形成するように生体高分子および基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

40

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

【請求項 8 3】

50

結果として生じる改変された生体高分子および基質が複合体を形成するように生体高分子および基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

【請求項 8 4】

改変が生体高分子の活性部位に対する改変である、請求項70～79、82、および83のいずれか一項に記載の生体高分子を改変する方法。

【請求項 8 5】

請求項70～84のいずれか一項に記載の改変された生体高分子および/または改変された基質。

【請求項 8 6】

請求項85に記載の改変された生体高分子および/または改変された基質の使用。

【請求項 8 7】

RADのラジカルが安定化される、請求項1～86のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 8】

RADのラジカルが非局在化される、請求項1～87のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 9】

RADのラジカルがLと共に役している、請求項1～88のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 0】

RADが、立体的および/または電子的に安定化されたラジカルを含む、請求項1～89のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 1】

RADのラジカルが、そのラジカルに近接する基によって電子的および/または立体的に安定化される、請求項1～90のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 2】

RADが、電子的に安定化されたラジカルを含む、請求項1～91のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 3】

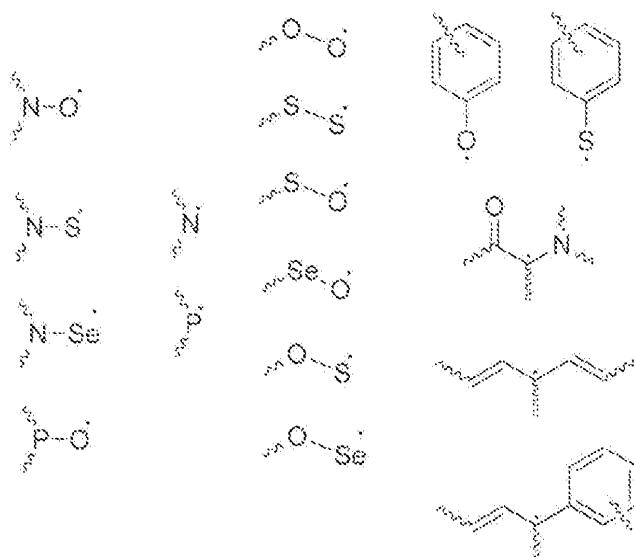
RADが、

10

20

30

40



10

の群より選択されるラジカル、DNA/RNA塩基ベースのラジカルを含むか、またはアミノ酸ベースのラジカルである、請求項1～92のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 4】

DNA/RNA塩基がグアニン(G)、アデニン(A)、シトシン(C)、チミン(T)、またはウラシル(U)より選択される、請求項93に記載の方法、使用、構造、または保護基。 20

【請求項 9 5】

RADが、
 2,2',6,6'-テトラメチルピペリジン-N-オキシル(TEMPO)、
 2,2',5,5'-テトラメチルピロリジン-N-オキシル(PROXYL)、
 2,2,5,5-テトラメチル-4-フェニル-3-アザヘキサン-3-オキシル(TIPNO)、
 N,N-(1,1-ジメチルエチル-1)-(1-ジエチル-ホスホノ-2,2-ジメチル-プロピル-1)-N-オキシル(SG1)、
 グアニンベースまたはグリシルベースのラジカル

の群より選択されるラジカル基を含む、請求項1～94のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。 30

【請求項 9 6】

NEGのアニオンが不安定化される、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～95のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 7】

NEGのアニオンの負電荷が、そのアニオンの外側にあるいかなる基にも非局在化されない、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～96のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 8】

NEGのアニオンがLと共役していない、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～97のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。 40

【請求項 9 9】

NEGが、立体的および/または電子的に不安定化されたアニオンを含む、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～98のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 1 0 0】

NEGのアニオンが、そのアニオンに近接する基によって電子的および/または立体的に不安定化される、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～99のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

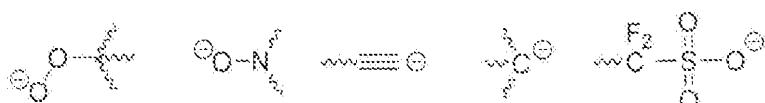
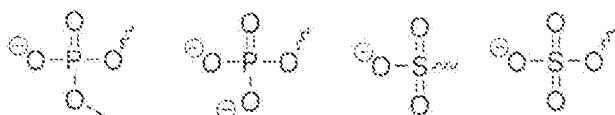
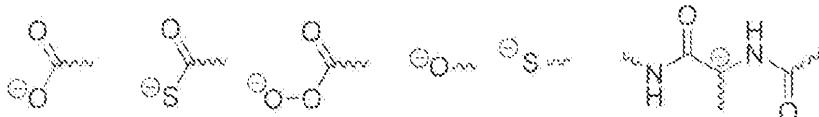
【請求項 1 0 1】

50

NEGが、電子的に不安定化されたアニオンを含む、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～100のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項102】

NEGが、



を含む群より選択されるアニオンを含む、請求項7～9、17～53、55、56、58～61、63～66、68～101のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項103】

LがRADとの共役を含む、請求項1～102のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項104】

LがNEGとの共役を含まない、請求項1～103のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項105】

Lが2個以上の部分で構成され、かつ該部分の少なくとも2個が非共有結合により一緒に結合される、請求項1～104のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項106】

非共有結合が水素結合または静電結合である、請求項105に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項107】

1つまたは複数の部分が、1つまたは複数のDNA/RNA塩基、アミノ酸、ペプチド、補因子、酵素、酵素断片、活性化酵素、生体高分子、または酵素基質を含み、該部分が、天然のものであるか、天然のものから改変されているか、または合成のものである、請求項105または79に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項108】

Lが2個以上の部分で構成され、かつ該部分の少なくとも2個が1つまたは複数の金属中心に結合する、請求項1～107のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項109】

金属中心が、アルカリ金属カチオンおよび遷移金属カチオンを含む群より選択される、請求項108に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項110】

Lが複数のNEG基および/RAD基を連結する、請求項1～109のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項111】

Lが1つまたは複数のポリマー部分を含む、請求項1～110のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項112】

Lが、結合、水素結合、非共有結合、静電結合、金属結合、アルキル、環式アルキル、アリール、アルケン、アルキン、複素環式化合物、複素環式芳香族化合物、糖、金属錯体

のうちの1つもしくは複数を含むか、またはスルースペース相互作用である、請求項1~111のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項113】

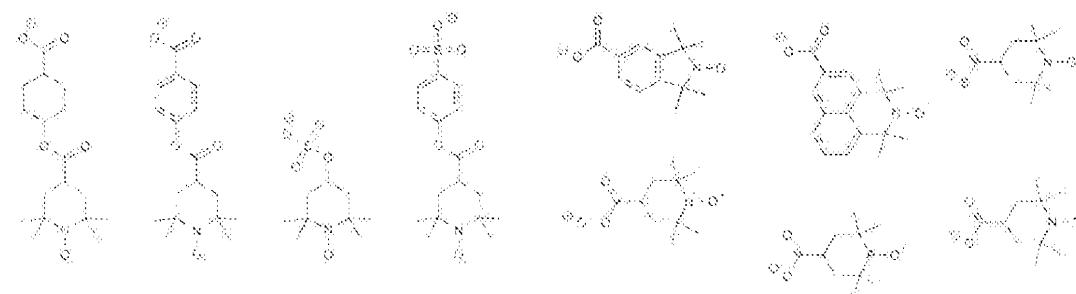
Lが、結合、フェニル、ビフェニル、C₁-C₂₀アルキル、C₃-C₂₀シクロアルキル、RNAベースの糖、DNAベースの糖を含む群より選択される、請求項1~112のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項114】

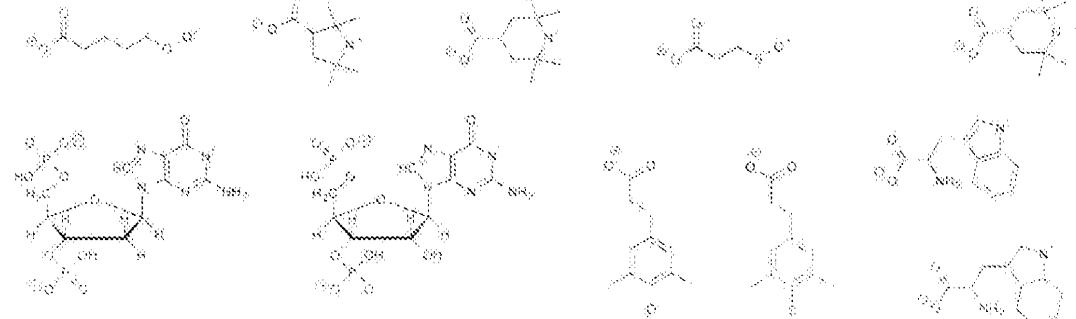
式(I)の構造が



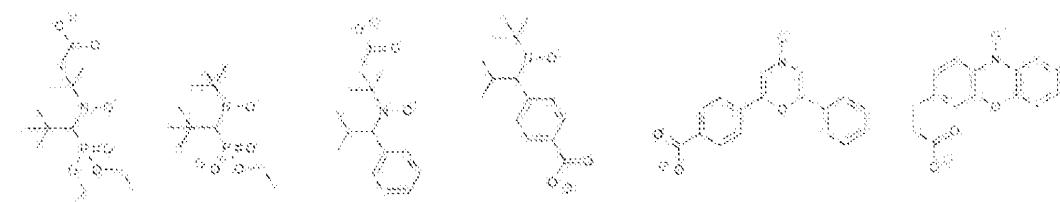
10



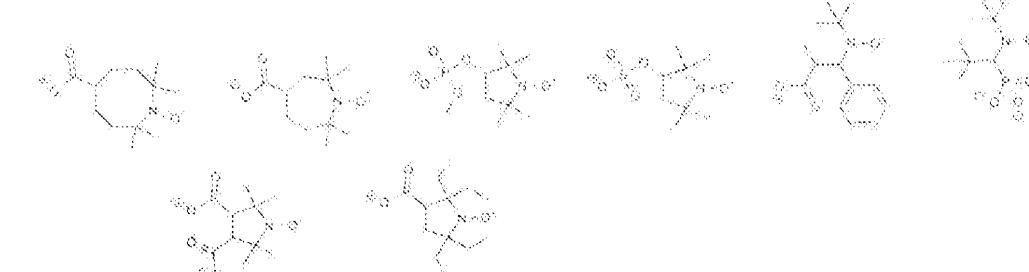
20



30



40



を含む群より選択される、請求項7~9、17~53、55、56、58~61、63~66、68~113のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項115】

請求項7~9、17~53、55、56、58~61、63~66、68~114のいずれか一項に記載の式(I)の構造を含む治療的有効量の化合物を投与することを含む、医学的状態の医学的処置方法。

【請求項116】

50

医学的状態を処置および/または予防するための医薬を製造するための、請求項7~9、1
7~53、55、56、58~61、63~66、68~114のいずれか一項に記載の式(I)の構造を含む化
合物の使用。

【請求項 1 1 7】

療法において使用するための、請求項7~9、17~53、55、56、58~61、63~66、68~11
4のいずれか一項に記載の式(I)の構造を含む化合物の使用。

【請求項 1 1 8】

医学的状態を処置するための、請求項7~9、17~53、55、56、58~61、63~66、68~10
0のいずれか一項に記載の式(I)の構造を含む化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ラジカルにおける軌道スイッチング、特に、直接的な物理的手段または化学的手段による高エネルギー準位(例えば、最高被占軌道(HOMO))から低エネルギー準位への半占軌道(SOMO)の制御されたかつ可逆的なスイッチングの適用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

開殻種、例えば、ラジカルでは不対電子を収容する分子軌道(MO)(半占軌道、すなわちS
OMO)が通常エネルギー的に最高被占軌道(HOMO)であることは周知である。

20

【0 0 0 3】

すなわち、原子または分子の電子構成は通常、積み上げ原理(aufbau principle)に従う。
積み上げ原理とは文字通り「積み上げる(building-up)」原理:「軌道エネルギーが高い順に最大2個の電子が軌道に入ること」を意味する。

【0 0 0 4】

しかしながら、この「正常な」分子軌道占有の積み上げ原理に従わない、限られた数の開殻分子がある。

【0 0 0 5】

これらの「変換」種には、テトラチアフルバレン(TTF)に結合したラジカルニトロニル
ニトロキシド(NN·)が含まれる(Sugawara; Chem. Soc. Rev. 40, 3105; 2011(非特許文献
1))。

30

【0 0 0 6】

しかしながら、これらの化合物において、簡単かつ直接的な任意の物理的手段または化学的手段によって分子軌道のエネルギー秩序化が制御されることは知られていない。しかしながら、このような場合、直接的な物理的手段または化学的手段によって系における既存の電子のエネルギー準位を再秩序化するのではなく、電気化学的プロセスによってSOMO
エネルギーより高いエネルギーをもつ二重被占軌道から1つまたは複数の電子を取り除くことは可能であるが、これにより系における電子の数は変化する。その場合でも、簡単かつ直接的な任意の物理的手段または化学的手段によって、これらの「変換」(すなわち、S
OMO HOMO)種を「正常な」積み上げ種、従って、通常の分子軌道構成(例えば、SOMO=HOMO
に変える方法はない。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 0 7】

【非特許文献 1】 Sugawara; Chem. Soc. Rev. 40, 3105; 2011

【発明の概要】

【0 0 0 8】

本発明の第1の局面によれば、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

50

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(Doubly-Occupied Molecular Orbital)(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、

式(I)の構造が提供される。

【0009】

単にNEG基のアニオンからプロトン(またはカチオン)を除去することによって、「正常」 SOMO=HOMO配置を有する式(I)のラジカルを「変換」配置構成(すなわち、SOMO HOMO)に切り替えることができる。

【0010】

式(I)の構造にプロトン(または他のカチオン)が付加すると、ラジカルは「活性化」され、その結果、反応性が高まる(反応、例えば、ラジカルベースの化学において使用するための反応のためにラジカルが活性化される)。上記のプロセスを逆にする、すなわちプロトンまたは他のカチオンを除去すると式(I)の構造が安定化し、適切に安定化されれば反応性は低下し、式(I)のラジカルと別の部分との間に形成されたあらゆる結合が(例えば、ホモリシス開裂によって)容易に切断され、それによって、式(I)の構造と、式(I)の構造に以前は結合していた任意の部分を両方とも放出することができるか、または、少なくとも、結合部分から式(I)の構造を除去するプロセスおよび/または条件を穏やかにする(例えば、低温を用いることによる)ことができる。

【0011】

このように、式(I)の構造は、本発明の系でのRADのラジカルの切り替え可能な反応性を利用するように、式(I)の構造の分子軌道の準位を可逆的に切り替えることによって化学合成および/または物理分析もしくは化学分析あるいはセンサーにおいて使用することができる。

【0012】

本発明の第2の局面によれば、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、

式(I)の構造が提供される。

【0013】

本発明の第1の局面と同様に、式(I)の構造におけるラジカルの軌道のエネルギー準位を直接的かつ可逆的に切り替える/調整することができるので、式(I)の構造の化学的性質の制御へのアクセスが可能になる。

【0014】

10

20

30

40

50

本発明の第3の局面によれば、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、中和可能である負の点電荷を含み、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGの負の点電荷と 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGの負の点電荷が中和されているときの式(1) 10
の対応する構造における該エネルギーより低い、

式(1)の構造が提供される。

【0015】

本発明の前の局面と同様に、式(1)の構造におけるラジカルの軌道のエネルギー準位を直接的かつ可逆的に切り替える/調整することができるので、式(1)の構造の化学的性質のユーザー制御が可能になる。

【0016】

本発明の第3の局面によれば、NEGは化学基ではなく、NEGのアニオンと同じ機能を提供する機能的物理的等価物である。すなわち、機能的物理的等価物は、中和可能である負の点電荷を含み、NEGの機能的物理的等価物とRAD-Lが(対応する)式(1)の構造を形成したときに、RADの不対電子のエネルギー準位は低下し、機能的物理的等価物が電気的に中和されているときに、RADの不対電子のエネルギー準位は最も高いエネルギー準位である。 20

【0017】

本発明の第3の局面の一態様によれば、NEGが、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造であり、かつ負の点電荷が中和可能である、式(1)の構造が提供される。

【0018】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷が、電子、電荷、負電位、または負のクーロン電荷を含む群より選択され、かつ負の点電荷が、その電荷の実質的な除去、散逸、または反転によって中和可能である、式(1)の構造が提供される。 30

【0019】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、電極である、式(1)の構造が提供される。

【0020】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、金属または非金属である、式(1)の構造が提供される。

【0021】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、グラフェンを含む、式(1)の構造が提供される。 40

【0022】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷が、プロトンまたは他のカチオンに結合することによって中和可能であるアニオンを含む基である、式(1)の構造が提供される。

【0023】

本発明の第3の局面の一態様によれば、保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルとの結合が弱まる、式(1)の構造を有するラジカル保護基が提供される。 50

【0024】

本発明の第3の局面の一態様によれば、保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である、式(1)の構造が提供される。

【0025】

本発明の第3の局面の一態様によれば、ラジカルを保護するための前記で定義されたラジカル保護基の使用であって、負の点電荷が中和されている、使用が提供される。

【0026】

本発明の第3の局面の一態様によれば、中和されている負の点電荷から中和の原因を除去することによって、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

10

【0027】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷を除去すること;負の点電荷を散逸させること;または負の点電荷から正の点電荷へと反転させることを含む、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

【0028】

例えば、正の点電荷を用いると、例えば、RADのラジカルを不安定化させる、および/または式(1)の構造によって保護されたラジカルを脱保護する、負の点電荷と実質的に反対の効果をもつことができる。

20

【0029】

本発明の第3の局面の一態様によれば、ラジカルを前記で定義されたラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護するプロセスであって、負の点電荷が中和されている、プロセスが提供される。

【0030】

本発明の第3の局面の一態様によれば、負の点電荷を中和することによって、前記で定義されたラジカル保護基を活性化するプロセスが提供される。

【0031】

NEGの負の点電荷が中和されているときに、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーは、NEGの負の点電荷が中和されていないときの対応する式(1)の構造における該エネルギーより高い。

30

【0032】

この後、本発明を、主として本発明の第1の局面、第2の局面、および第4の局面に関して詳述する。しかしながら、(化学的および物理的に妥当な場合)NEGがアニオンを含む以下の局面および態様への言及は、その意味の範囲内に、負の点電荷を含むNEGも含み、この場合、これは、(前記の本発明の第4の局面において詳述したように)物理的機能的等価物という形をとると理解すべきである。同様に、これらの場合、プロトンまたは他のカチオンにNEGのアニオンが結合することについての言及は、その意味の範囲内に、(本明細書中、前記で詳述したように)負の点電荷が中和されることを包含する。同様に、NEGのアニオンからプロトンまたは他のカチオンが除去されることは、その意味の範囲内に、中和の原因が除去され(すなわち、脱中和され)、それによって負の点電荷が生じる/再生されることを包含する。

40

【0033】

本発明の第4の局面によれば、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造を有するラジカル保護基であって、
式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

50

、

レガNEGおよびRADを連結し、
 RADのラジカルがNEGのアニオンと共役せず、かつ
 RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ
 NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高く、かつ
 NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ
 NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合していないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である、
 式(I)の構造を有するラジカル保護基が提供される。

10

【0034】

「正常」SOMO=HOMO配置を有し、保護対象のラジカルに結合している式(I)のラジカルは、単にNEG基のアニオンからプロトン(またはカチオン)を除去することで「正常」SOMO=HOMO構成を「変換」配置構成(すなわち、SOMO HOMO)に切り替えることによって、その保護対象のラジカルから放出することができる。

20

【0035】

式(I)の構造にプロトン(または他のカチオン)が付加すると、ラジカルは「活性化」され、その結果、反応性が高まり、その結果、保護対象のラジカルとの結合が形成される。上記のプロセスを逆にする、すなわちプロトンまたは他のカチオンを除去すると式(I)の構造が安定化し、適切に安定化されれば、保護対象のラジカルと式(I)の構造との間に形成された結合は壊れ(すなわち、ホモリシス開裂によって壊れ)、それによって、保護対象のラジカルと式(I)の構造は両方とも放出されるか、または、少なくとも、保護対象の構造から式(I)の構造を除去するプロセスおよび/または条件を穏やかにする(例えば、低い温度を使用する)ことができる。

20

【0036】

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーは、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合していないときの対応する構造における該エネルギーより高い。

30

【0037】

このように、式(I)の構造は、本発明のこの局面に示したように、化学合成および/または分析における(可逆的)保護基として使用することができる。

【0038】

例えば、ある構造の一部を、式(I)の構造で保護することができ(例えば、R-RAD-L-NEG、この場合、「R-RAD」結合はRADのラジカル電子およびRのラジカル電子を含む)、その一方で、この構造の無保護部分において様々な他の反応が行われる。必要な場合、この構造から(例えば、pHを上げることによって)式(I)の構造を選択的に放出し、それによって、保護されていたこの部分を無保護にする、例えば、R・およびRAD-L-NEGを生じることができる(この場合、NEGはプロトンにも他のカチオンにも結合していない)。

40

【0039】

保護対象のラジカルが脱保護されたら、さらなる反応に自由に関与することができる。当業者であれば、典型的にはラジカル型反応である、このような反応を知っているだろう。

【0040】

式(I)の構造の調整可能性および適合可能性を考慮すると、例えば、本発明の複数の保護基を、保護対象の同一構造上で使用できる可能性はあり、この場合、それぞれの保護基が異なる反応条件下で脱保護される。例えば、それぞれの保護基が、ある特定のpH範囲もしくは異なるカチオンの存在下で、または徐々に厳しくなっていく脱保護条件下で、例えば、だんだんと温度を上げて反応性になる。(保護対象の構造から)同じ条件下で複数の保護基を除去する可能性もある。2個のラジカル保護基が除去される場合、同一構造上の、

50

結果として生じる2個のラジカルが再結合できるように配置することができる。脱保護されたときに(例えば、分子内ウルツ反応)、結果として生じる2個のラジカルは、これらのラジカルを含む構造が環化するように配置されてもよい。

【0041】

本発明の一態様によれば、ラジカルを保護するための前記で定義されたラジカル保護基の使用であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、使用が提供される。

【0042】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンを除去することによって、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

10

【0043】

本発明の一態様によれば、反応媒体のpHを上げて、NEGのアニオンに結合しているプロトンを除去することによって、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

10

【0044】

本発明の一態様によれば、金属キレートを反応媒体に添加して、NEGのアニオンに結合しているプロトンを除去することによって、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

20

【0045】

本発明の一態様によれば、アニオンを反応媒体に添加し、添加されたアニオンが、反応媒体中に存在するカチオンと共に沈殿物を形成し、それによって、これらのカチオンをNEGのアニオンとの結合から除去することによって、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

20

【0046】

本発明の一態様によれば、ラジカルを前記で定義されたラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護するプロセスであって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、プロセスが提供される。

30

【0047】

本発明の一態様によれば、プロトンまたは他のカチオンを反応媒体に添加することによって、前記で定義されたラジカル保護基を活性化するプロセスであって、添加されたプロトンまたは他のカチオンにNEGのアニオンが結合する、プロセスが提供される。

30

【0048】

本発明の一態様によれば、反応媒体のpHを下げてNEGのアニオンをプロトン化することによって、前記で定義されたラジカル保護基を活性化するプロセスが提供される。

【0049】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンがそのアニオンから解離するように反応媒体の極性を上げることによって、前記で定義されたラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護するプロセスが提供される。

40

【0050】

本発明の一態様によれば、反応媒体中のプロトンまたは他のカチオンがNEGのアニオンに結合するように反応媒体の極性を下げることによって、前記で定義されたラジカル保護基を活性化するプロセスが提供される。

【0051】

正確な量子化学計算を用いて証明されるラジカル安定性に対する電荷の強力な安定化効果は、本明細書において詳述したように質量分析法を用いて気相中での実験によって検証されている。pHスイッチは結合解離エネルギーの低下(従って、 $R-X-----COO^-$ が $R\cdot + \cdot X-----COO^-$ に解離する傾向が、対応するプロトン化化合物 $R-X-----COOH$ から $R\cdot + \cdot X-----COOH$ に解離する傾向と比べて強い)として現れてもよい。または、完全に同じ意味合いで、pHスイッチは、親非ラジカル $R-X-----COOH$ に対する、ラジカル型 $\cdot X-----COOH$ の中にある遠

50

く離れた(remote)カルボン酸基の酸性度の上昇として現れてもよい(すなわち、R-X----COOH R-X----COO⁻+H⁺は・X----COOH ・X----COO⁻+H⁺より有利でない)。このpHスイッチが顕在化したものは両方とも、スイッチに対する溶媒の効果を直接計算するために、第1原理量子化学計算の使用に加えて、溶液中での実験検証において活用されている。これらのアプローチそれぞれからの結果を、図15、図16、図17、図18、および表21を参照して詳述する。

【0052】

本発明の一態様によれば、前記で定義されたプロセスの1つまたは複数が用いられるプロセスが提供される。

【0053】

本発明の一態様によれば、脱保護されたラジカル種が、それ自身と反応するか、または反応媒体中の1種もしくは複数種の試薬と反応する、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0054】

本発明の一態様によれば、ラジカル反応が、ラジカルカップリング;ウルツ反応;ニトロキシドを介した重合;ニトロキシドラジカルカップリング;二重結合付加;環化反応;原子引抜き;および酸化を含む群より選択される、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0055】

本発明の一態様によれば、脱保護されたラジカルが重合反応に関与する、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0056】

本発明の一態様によれば、鎖延長ポリマーラジカルが、前記で定義されたラジカル保護基でキャッピングされる、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0057】

本発明の一態様によれば、キャッピングされたラジカルが脱保護されて、さらに、その脱保護されたラジカルが重合される、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0058】

本発明の一態様によれば、キャッピング前のポリマー基質が脱保護後のポリマー基質と異なる、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0059】

本発明の一態様によれば、前記で定義されたプロセスの1つまたは複数が用いられるプロセスが提供される。

【0060】

本発明の一態様によれば、重合反応がブロック共重合である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0061】

本発明の一態様によれば、最高で120までの温度範囲、好ましくは、25~80の温度範囲で重合が行われる、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0062】

本発明の一態様によれば、反応媒体が緩衝化されている、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0063】

本発明の一態様によれば、カチオンが、金属イオン種もしくは金属含有イオン種であるか、またはアンモニウムイオンもしくはホスホニウムイオンである、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0064】

本発明の一態様によれば、前記で定義された保護されたラジカル、保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、センサーによって検出可能である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0065】

10

20

30

40

50

本発明の一態様によれば、センサーがプロ蛍光(profluorescent)プローブを含む、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0066】

前記態様によれば、プロ蛍光プローブがニトロキシドおよびフルオロフォア(すなわち、蛍光基)を含み、式(I)の構造のRAD基がニトロキシドを含み、ニトロキシドラジカルがフルオロフォアの蛍光を消光するプロセスが提供される。当業者は適切なフルオロフォア基を知っている。ニトロキシドが結合に関与し、従って、プロ蛍光プローブ閉殻状態にあるとき、蛍光は消光されない。プロ蛍光プローブのフルオロフォアは式(I)の構造のRADもしくはNEG基の一部および/またはLの一部でもよい。

【0067】

本発明の一態様によれば、センサーが、pHの決定;医用画像処理;酸化または還元の程度;存在し得るフリーラジカル種の検出および定量において有用である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0068】

本発明の一態様によれば、センサーがpHの決定において有用である、前記で定義されたプロセスが提供される。例えば、センサーがニトロキシドプロ蛍光プローブであり、NEGのアニオンがプロトン化された(または別のカチオンと結合している)とき、RADのラジカルは、不安定化され、適切なインサイチュー種に結合するようにその種と反応する。そうすることで、対応するフルオロフォア基の蛍光はもはや消光されておらず、従って、蛍光を検出することができる。pH(または他のカチオン濃度)の変化に対して蛍光反応を対応させることによって、センサーはpH(または他のカチオン濃度)を測定する。プロトン(または他のカチオン)を除去すると、NEGのアニオンとの結合からプロトン(または他のカチオン)が除去され、RADのラジカルが安定化され、その結果、R-RAD-L-NEGにおけるRとの結合のホモリシス開裂によって放出が起こり、フルオロフォア基が消光される反対のプロセスも可能である。

【0069】

本発明の一態様によれば、前記で定義された保護されたラジカル、保護対象のラジカル、もしくはラジカル保護基;またはこれらの種から生じた1種もしくは複数種の生成物のうちの1つまたは複数の濃度を測定することによって、媒体のpHをモニタリングするプロセスが提供される。

【0070】

本発明の一態様によれば、センサーが、医用画像処理;酸化または還元の程度の測定;存在し得るフリーラジカル種の検出および定量;アニオンの検出において有用であり、プロトン(または他のカチオン)の添加によってオンになるか、またはプロトン(または他のカチオン)の除去によってオフになる、前記で定義されたプロセスが提供される。このプロセスは可逆的でもよい。

【0071】

本発明の一態様によれば、センサーが細胞内の酸化ストレスの検出において有用である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0072】

本発明の一態様によれば、センサーが、非生物系、例えば、機械(例えば、航空機部品)、または酸化ストレスに供される類似の物体における酸化ストレスの検出において有用である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0073】

本発明の一態様によれば、ポリマー内の酸化ストレスを検出するために、前記で定義されたプロ蛍光プローブの1つまたは複数が用いられる、前記で定義されたプロセスが提供される。例えば、ポリマーがラジカル機構を介して分解し始めるとき、(ラジカルの形をした)プロ蛍光プローブが、形成中のラジカル種をトラップすることができ、蛍光が発生する。pH変化に応答してラジカル型プロ蛍光プローブを放出することができる。

【0074】

10

20

30

40

50

本発明の一態様によれば、前記で定義されたプロ蛍光プローブ、またはプロ蛍光プローブを含む前記で定義されたポリマーの1つまたは複数を組み込んだ塗料が提供される。

【0075】

本発明の一態様によれば、検出対象のアニオンがNEGのアニオンを構成し、Lが、NEGからRADまでのスルースペース(through space)相互作用である、式(I)の構造の形成に起因するアニオンセンサーが提供される。前記アニオンセンサーは、例えば、RAD基に位置し得るプロ蛍光プローブを含んでもよい。この例では、(検出対象のアニオンの)アニオン濃度が上昇するにつれて、統計学上、式(I)の構造の形成も増加する(すなわち、RADおよびNEGが、式(I)の構造を形成するのに十分に近接する可能性が高くなる)。式(I)の構造が形成されたら、RADのラジカルは、近接するアニオンによって安定化される。この結果、RADのラジカルは、保護されている基から解離することができる。保護されている基からRADのラジカルが解離して(非結合ラジカルを生じた)ら、RAD上にあるフルオロフォア基のプロ蛍光(profluorescene)は消光される。蛍光と連動して、検出対象のアニオンの濃度を示すために適切な較正が必要とされる。(例えば、フルオロフォア基を有する)RAD基と一緒に適切なアニオンを半透膜内に閉じ込めてプローブを形成し、半透膜内の前記アニオンの濃度が浸透圧プロセスによって変化し、そうすることで、(前記で説明したように)プローブのプロ蛍光応答が同様に変化する関連プロセスも用いることができる。このようなプロ蛍光プローブは、測定されている媒体と平衡状態にあるときには、プローブ蛍光はこれ以上変化しない。これもまた、測定しようとする条件下でプローブ応答を確かめるために簡単な較正が必要とされる。当業者であれば、どのように、このような較正を行うことができるかを知っているだろう。

10

20

20

【0076】

本発明の一態様によれば、保護対象のラジカルまたはRAD-L-NEG基が抗酸化剤である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0077】

本発明の一態様によれば、保護対象のラジカルまたはRAD-L-NEG基が、光安定剤を含む産業用抗酸化剤である、前記で定義されたプロセスが提供される。

30

【0078】

本発明の一態様によれば、保護対象のラジカルが生物学的に活性な抗酸化剤である、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0079】

本発明の一態様によれば、ラジカルスカベンジャーとしての、前記で定義された保護対象のラジカルおよび/またはラジカル保護基の使用が提供される。

【0080】

本発明の一態様によれば、保護対象のラジカルもしくはラジカル保護基;結果として生じたその代謝産物;または結果として生じたその生成物のうちの1つまたは複数が生物学的に活性である、前記で定義されたプロセスが提供される。

40

【0081】

本発明の一態様によれば、生物学的に活性な種が体内に放出される、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0082】

本発明の一態様によれば、生理学的状態の変化に応答して、特に、pH上昇の結果として、生物学的に活性な種が体内に放出される、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0083】

本発明の一態様によれば、生物学的に活性な種が、
一酸化窒素;
二酸化窒素;
一酸化窒素および/もしくは二酸化窒素ラジカルを含む構造;または
非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)
の群より選択される、前記で定義されたプロセスが提供される。

50

【0084】

本発明の一態様によれば、ビラジカル種を生じるように電子を除去することによる、前記で定義された式(I)の構造の酸化プロセスが提供される。

【0085】

本発明の一態様によれば、負の点電荷が中和されており、かつ酸化によって不対電子が除去される、前記で定義された式(I)の酸化プロセスが提供される。

【0086】

本発明の一態様によれば、反応が減圧中、気相中、低極性溶媒中で、または固体状態で行われる、ビラジカル種を生じるように電子を除去するための、前記で定義された式(I)の構造の酸化プロセスが提供される。

10

【0087】

本発明の一態様によれば、NEGがプロトンまたは他のカチオンと結合しており、かつ酸化によって不対電子が除去される、前記で定義された式(I)の酸化プロセスが提供される。

【0088】

本発明の一態様によれば、前記で定義されたプロセスの1つまたは複数が用いられるプロセスが提供される。

【0089】

本発明の一態様によれば、請求項53において酸化される種および請求項54において酸化される種が、負の点電荷の導入または除去によって相互変換可能である、前記で定義されたプロセスが提供される。

20

【0090】

本発明の一態様によれば、前記で定義されたビラジカル種へと酸化される種および前記で定義された不対電子を除去するために酸化される種が、プロトンまたは他のカチオンの付加または除去によって相互変換可能である、前記で定義されたプロセスが提供される。

20

【0091】

本発明の一態様によれば、太陽電池を含む分子電子用途において使用するための、前記で定義されたプロセスが提供される。

【0092】

本発明の第5の局面によれば、式(I)

30

RAD-L-NEG

(I)

の構造を特定するための計算手段の使用であって、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明の前の局面のいずれか1つに従って定義される、使用が提供される。

【0093】

本発明のこの局面は、単参照(single-reference)ハートリー-フォック(HF)、密度汎関数法(DFT)、およびポストHFアブイニシオ(例えば、MP2、CC)法を含み、これらの組み合わせ(G3およびG4ファミリーの高レベル複合法)ならびに多参照(multi-reference)法(例えば、MCSCF、MRPT2、CASSCF)を含む様々な計算方法によって候補構造をスクリーニングすることを可能にする。これらの様々な方法は当業者によって容易に理解されるだろう。

40

【0094】

本発明のこの局面における計算の使用によって、本発明の軌道スイッチングの特性を示す構造を特定および/または設計することが可能になる。このような計算は、SOMO HOMO状態でのラジカル安定化およびNEGのアニオンの酸性度を確かめることを含んでもよい。

【0095】

当業者は、ラジカル安定性を評価することができる様々な手法を知っている。例えば、これは、Rが脱離基R⁺、例えば、メチル(·CH₃)であるRAD-Rの結合解離エネルギーで測定されてもよい。

【0096】

50

計算は1個の分子、分子の一部、複合体に対して行われてもよく、一緒になって式(1)の構造を作り上げる1つまたは複数の要素を組み込んだ複合構造に対して行われてもよい。

【0097】

本発明の一態様によれば、前記で定義された方法に従う、結果として生じた構造が提供される。

【0098】

本発明の第6の局面によれば、ラジカルを含む構造に負の点電荷を導入することを含む、ラジカルを含む構造を安定化させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

10

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明の第3の局面に従って定義される、方法が提供される。

【0099】

本発明の第7の局面によれば、ラジカルを含む構造にアニオンを組み込むことを含む、ラジカルを含む構造を安定化させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

20

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり、

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RAD、NEG、およびLが、本発明の前の局面のいずれか1つに従って定義される、方法が提供される。

【0100】

本発明のこの局面によれば、形成される構造が式(1)の構造になるように、アニオンが構造に組み込まれる方法が提供される。

【0101】

例えば、本発明の軌道スイッチング構造が得られるように、アニオンを配置に含むように既存の構造が改変されてもよい。これは、例えば、ニトロキシドを介した重合などのラジカル重合反応において使用するための優れた薬剤を作るために用いられてもよい。このような試薬は活性化閾値が低くなるように設計されてもよい。

【0102】

本発明の一態様によれば、前記で定義された方法に従う、結果として生じた構造が提供される。

【0103】

本発明の第8の局面によれば、共役酸を含む構造にラジカルを組み込むことを含む、共役酸を含む構造のpK_aを下げる方法であって、結果として生じる構造が、式(1)

RAD-L-NEG

40

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明の前の局面のいずれか1つに従って定義される、方法が提供される。

【0104】

本発明のこの局面によれば、形成される構造が式(1)の構造になるように、ラジカルが

50

構造に組み込まれる方法が提供される。

【0105】

例えば、本発明の軌道スイッチング構造が得られるように、ラジカルを配置に含むように既知の構造が改変されてもよい。これは、例えば、構造に存在する酸基の酸性度を上げるために用いられてもよく、ニトロキシドを介した重合などのラジカル重合反応において使用するための優れた薬剤を作るために用いられてもよい。このような試薬は、活性化閾値が低くなるように設計されてもよい。

【0106】

本発明の一態様によれば、前記で定義された方法に従う、結果として生じた構造が提供される。

10

【0107】

本発明の第9の局面によれば、

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造における、中和されているNEGの点電荷から中和の原因を除去することによって、RADの半占軌道のエネルギー準位を下げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、本発明の第3の局面に従って定義される、方法が提供される。

【0108】

本発明の第10の局面によれば、式(1)

20

RAD-L-NEG

(1)

の構造における、NEGのアニオンからプロトンおよび/または他のカチオンを除去することによって、NEGの二重被占軌道のエネルギー準位をRADの半占軌道のエネルギー準位より高く上げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、本発明の前の局面のいずれか1つに従って定義される、方法が提供される。

【0109】

この方法の使用は、「変換」電子構成から「正常」積み上げ型構成に軌道を切り替えることが望ましい場合に用いられてもよい。これは、例えば、式(1)の構造を活性化して、さらに反応性の高い状態にするのに用いられてもよい。例えば、式(1)の安定化されたラジカルが溶解状態にあるが、反応条件下では実質的に不活性である場合、プロトン酸処理によってNEGのアニオンをプロトン化し、それによって、軌道を正常な積み上げ電子構成に戻すことができる。従って、ラジカルは不安定化され、その結果、反応性が高くなり、例えば、溶解状態で他のラジカルと反応するのに用いられてもよく、反応基をキャッピングまたは保護するのに用いられてもよい。

30

【0110】

同様に、軌道を「正常」積み上げ型構成から「変換」構成に切り替える目的で、プロトンおよび/または他のカチオンが式(1)の構造のNEGのアニオンから除去される、このプロセスの逆も本発明の範囲内であると考えられる。従って、この逆プロセスは本発明の前の局面の範囲内であるとみなされる。例えば、このように、式(1)の構造でキャッピングまたは保護された基を脱保護することができる。

40

【0111】

本発明の一態様によれば、前記で定義された方法に従う、結果として生じた構造が提供される。

【0112】

本発明の第11の局面によれば、生体高分子にラジカルを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

50

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改变後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法が提供される。

【0113】

10

本発明の第12の局面によれば、生体高分子にラジカルを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改变後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法が提供される。

【0114】

20

本発明のこの局面によれば、式(1)の構造を提供するための生体高分子(例えば、酵素)の改変が提供される。この方法では、付加しようとする基が生体高分子に付加されるように、生体高分子は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改変)によって構造が変えられてもよい。同様に、例えば、生物学的ユニットのサブユニットが、必要な基を含む新たなサブユニットと交換されてもよい。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。生物学的に行われる変形も想定され、この場合、改変は、例えば、酵素によって引き起こされる。これもまた、当業者は、これを行うことができる手法を知っている。ラジカル前駆体が生体高分子に付加されるように、ラジカル前駆体はRADのラジカルの意味の中にあるとみなされ、RADのラジカルはインサイチューで放出される(体内でのインサイチューはインビボだと理解されるだろう)。例えば、活性化酵素はインサイチューでラジカル前駆体からラジカルを放出し得る。

30

【0115】

本発明の第13の局面によれば、生体高分子へのアニオンの組み込みを含む、生体高分子であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

40

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改变後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他

50

のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、生体高分子が提供される。

【0116】

本発明の第14の局面によれば、生体高分子にアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(I)
RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法が提供される。

【0117】

本発明のこの局面によれば、式(I)の構造を提供するための生体高分子(例えば、酵素)の改変が提供される。この方法では、付加しようとする基が生体高分子に付加されるように、生体高分子は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改変)によって構造が変えられてもよい。同様に、例えば、生物学的ユニットのサブユニットが、必要な基を含む新たなサブユニットと交換されてもよい。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。生物学的に行われる変形も想定され、この場合、改変は、例えば、酵素によって引き起こされる。これもまた、当業者は、これを行うことができる手法を知っている。

【0118】

本発明の第15の局面によれば、生体高分子にラジカルおよびアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(I)
RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法が提供される。

【0119】

本発明の第16の局面によれば、生体高分子にラジカルおよびアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(I)
RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

10

20

30

40

50

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法が提供される。

【0120】

本発明のこの局面によれば、式(1)の構造を提供するための生体高分子(例えば、酵素)の改変が提供される。この方法では、付加しようとする基が生体高分子に付加されるように、生体高分子は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改変)によって構造が変えられてもよい。同様に、例えば、生物学的ユニットのサブユニットが、必要な基を含む新たなサブユニットと交換されてもよい。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。生物学的に行われる変形も想定され、この場合、改変は、例えば、酵素によって引き起こされる。これもまた、当業者は、これを行うことができる手法を知っている。

10

【0121】

本発明の第17の局面によれば、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

20

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法が提供される。

30

【0122】

本発明の第18の局面によれば、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

40

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法が提供される。

【0123】

本発明のこの局面によれば、式(1)の構造を提供するための生体高分子(例えば、酵素)

50

の改变が提供される。この方法では、生体高分子の既存の構造が改变されるように、生体高分子は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改变)によって構造が変えられてもよい。例えば、以前は離れていた2個の生体高分子部分を接近させて(または活性化酵素(もしくはその断片)を、活性化しようとする酵素の部分につないで)式(1)の構造を得るように、生体高分子構造の中に新たな結合を形成することができる。同じ手法で、以前は離れていた2個の生体高分子部分を接近させて(すなわち、近接させて)式(1)の構造を得るように、生体高分子の一部またはサブユニットを除去または置換することができる。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。これらの変形は化学的または生物学的に行うことができる。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。

10

【 0 1 2 4 】

本発明の第19の局面によれば、結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成する
ように生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が
、式(1)

RAD - L - NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

7

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改变後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法が提供される。

20

【 0 1 2 5 】

本発明の第20の局面によれば、結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成する
ように生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が
、式(1)

30

RAD - L - NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

7

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改变後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

40

17 JUNE 2011

【0126】 本発明のこの局面によれば、結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成するような生体高分子(例えば、酵素)の改変であって、結果として生じる形成された基質-複合体が式(I)である改変が提供される。このように、式(I)の構造を形成するのは、生体高分子および基質の三次元空間における化合である。例えば、(このように改変された)生体高分子はRAD/NEG基の1つを含有してもよく、基質は他のRAD/NEG基を含有してもよい。リンカーリンカーリーは生体高分子の主要部でもよく、単に、1つまたは複数の水素結合(または生体高分子

50

、基質、および水素結合の組み合わせ)でもよい。しかしながら、(改変された生体高分子の)RADおよびNEGのユニットを空間内で引き合わせて式(1)の構造を形成するのは基質だということもあり得る。すなわち、基質が結合されたときに式(1)の構造が形成される。

【0127】

この方法では、付加しようとする基が生体高分子に付加されるように、生体高分子は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改変)によって構造が変えられてもよい。同様に、例えば、生物学的ユニットのサブユニットが、必要な基を含む新たなサブユニットと交換されてもよい。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。生物学的に行われる变形も想定され、この場合、改変は、例えば、酵素によって引き起こされる。これもまた、当業者は、これを行うことができる手法を知っている。

10

【0128】

本発明の第21の局面によれば、結果として生じる改変された基質が生体高分子と複合体を形成するように基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

20

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法が提供される。

【0129】

本発明の第22の局面によれば、結果として生じる改変された基質が生体高分子と複合体を形成するように基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

30

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

30

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

40

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法が提供される。

【0130】

本発明のこの局面によれば、生体高分子が、改変された基質と複合体を形成するような基質(すなわち、生物学的プロセスに関与する基質)の改変であって、結果として生じる形成された基質-複合体が式(1)である改変が提供される。このように、式(1)の構造を形成するのは生体高分子および基質の三次元空間における化合である。例えば、(このように改変された)基質はRAD/NEG基の1つを含有してもよく、生体高分子は他のRAD/NEG基を含有してもよい。リンカーは生体高分子の主要部でもよく、単に、1つまたは複数の水素結合(

50

または生体高分子、基質、および水素結合の組み合わせ)でもよい。しかしながら、RADおよびNEGのユニットを空間内で引き合わせて式(I)の構造を形成するのは、改変された基質だということもあり得る。すなわち、この基質が結合されたときに式(I)の構造が形成される。

【0131】

この方法では、付加しようとする基が基質に付加されるように、基質は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改変)によって構造が変えられてもよい。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。生物学的に行われる変形も想定され、この場合、改変は、例えば、酵素によって引き起こされる。これもまた、当業者は、これを行うことができる手法を知っている。

10

【0132】

本発明の第23の局面によれば、結果として生じる改変された生体高分子および基質が複合体を形成するように生体高分子および基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

20

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法が提供される。

【0133】

本発明の第24の局面によれば、結果として生じる改変された生体高分子および基質が複合体を形成するように生体高分子および基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

30

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

30

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

40

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法が提供される。

【0134】

本発明のこの局面によれば、生体高分子が基質と複合体を形成するような、基質(すなわち、生物学的プロセスに関与する基質)および生体高分子の改変であって、結果として生じる形成された基質-複合体が式(I)である改変が提供される。このように、式(I)の構造を形成するのは、生体高分子および基質の三次元空間における化合である。例えば、(このように改変された)基質はRAD/NEG基の1つを含有してもよく、(このように改変された)生体高分子は他のRAD/NEG基を含有してもよい。リンカーは生体高分子の主要部でもよく

50

、単に、1つまたは複数の水素結合(または生体高分子、基質、および水素結合の組み合わせ)でもよい。しかしながら、RADおよびNEGのユニットを空間内で引き合わせて式(I)の構造を形成するのは、改変された基質だということもあり得る。すなわち、この基質が結合されたときに式(I)の構造が形成される。

【0135】

この方法では、付加しようとする基が生体高分子または基質に付加されるように、生体高分子および/または基質は化学反応(付加、置換、脱離、除去、再配置、または他の何らかの改変)によって構造が変えられてもよい。同様に、例えば、生物学的ユニットのサブユニットが、必要な基を含む新たなサブユニットと交換されてもよい。当業者は、これを行うことができる手法を知っている。生物学的に行われる变形も想定され、この場合、生体高分子または基質への改変は、例えば、酵素によって引き起こされる。これもまた、当業者は、これを行うことができる手法を知っている。

10

【0136】

本発明の一態様によれば、改変が生体高分子の活性部位に対する改変である、前記で定義された生体高分子を改変する方法が提供される。

【0137】

本発明の一態様によれば、前記で定義された生体高分子または基質を改変する方法であって、この改変によってラジカル安定性が変化して、改変された酵素の反応性が変わる、方法が提供される。例えば、(i)活性化酵素(例えば、ピルビン酸ギ酸リアーゼ活性化酵素(PFL-AE))がラジカル前駆体に作用して、インサイチューでRADのラジカルを形成するように、もしくはRADのラジカルがインサイチューで大なり小なり容易に形成されるように、または活性化酵素がインサイチューでRADのラジカルを形成できないように、(ii)RADのラジカルが1つまたは複数のさらなる生化学的反応に関与しない(すなわち、酵素が部分的にオフにされるか、または完全にオフにされる)ように、(iii)RADのラジカルが1つまたは複数のさらなる生化学的反応に関与する(すなわち、酵素が完全にオフにされない)ように、RADのラジカルの安定性が変えられる。これらの例では、三次元空間におけるNEGのアニオンとRADのラジカルとの空間配置(例えば、結合間隔(separation))を変えることによって、RADのラジカルの安定性を変えることができる。ラジカルに対する安定化効果が変わるように、NEGのアニオンを三次元空間内に(例えば、これを、RADに近接する残基上に置くことによって)配置することができる。最初に、最適な、または望ましいスルースペース距離が計算によって概算され得る。どの残基を改変できるのか確かめるために、さらなる計算を用いて結合間隔計算値を得ることができる。理論に拘束されるものではないが、安定化スルースペース効果はNEGのアニオンとRADのラジカルとの間の距離の逆数に依存するよう見える。

20

【0138】

本発明の一態様によれば、前記で定義された生体高分子または基質を改変する方法であって、この改変によって式(I)の構造の形成が破壊または阻止される方法が提供される。このような改変は、式(I)の構造の形成に頼る酵素活性を止めるため用いられてもよい。例えば、この改変を用いて酵素活性をオフにすることができる。生体高分子または基質のこのような改変はRADのラジカルまたはNEGのアニオンの1つまたは複数の除去でもよい。または、前記改変は、RADのラジカルおよびNEGのアニオンが一緒にスルースペースで作用して軌道変換しないようにする、すなわち前記で定義されたSOMO HOMO構成を生じないようにする。例えば、野生型ピルビン酸ギ酸リアーゼ(PFL)のG734グリシン残基を変えると、(野生型ピルビン酸ギ酸リアーゼ活性化酵素(PFL-AE)による)水素引抜きによってRADのラジカルを生じるのを阻止することができるか、または、例えば、NEG上にある任意のアニオンを非アニオン性に変えることができる。例えば、野生型PFL-AEのD16にあるアスパラギン酸のカルボキシル基を非アニオン基と交換することができる。

30

【0139】

PFLは、CoAおよびピルビン酸が縮合してアセチル-CoAおよびギ酸を形成する触媒作用において有用な場合がある(例えば、図13を参照されたい)。

40

50

【0140】

前記で定義された本発明の局面に従って、前述のプロセスの逆(すなわち、ラジカル、ラジカル前駆体、またはアニオンもしくはアニオン前駆体を付加する)も行って、例えば、オフになっているPFL活性を回復することができる。

【0141】

本発明の一態様によれば、前記で定義された、改変された生体高分子および/または改変された基質が提供される。

【0142】

本発明の一態様によれば、前記で定義された、改変された生体高分子および/または改変された基質の使用が提供される。

10

【0143】

本発明の第25の局面によれば、前記で定義された、式(I)の構造を含む治療的有効量の化合物を投与することを含む、医学的状態の医学的処置方法が提供される。

【0144】

本発明の第26の局面によれば、療法において使用するための、前記で定義された式(I)の構造を含む化合物が提供される。

【0145】

本発明の第27の局面によれば、医学的状態を処置および/または予防するための医薬を製造するための、前記で定義された式(I)の構造を含む化合物の使用が提供される。

20

【0146】

本発明の一態様によれば、前記で定義された方法に従う、結果として生じた構造が提供される。

【0147】

本発明の第28の局面によれば、医学的状態を処置するための、前記で定義された式(I)の構造を含む化合物の使用が提供される。

【0148】

本発明の第29の局面によれば、実施例または説明のいずれか1つに関連して実質的に前述されたような、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、保護基、代謝産物、生体高分子、または基質が提供される。

30

【0149】

本発明の一態様によれば、RADのラジカルが安定化される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0150】

当業者は、ラジカル安定性を評価することができる様々な手法を知っている。例えば、これは、Rが脱離基R[·]、例えば、メチル(·CH₃)であるRAD-Rの結合解離エネルギーで測定されてもよい。

【0151】

本発明の一態様によれば、RADのラジカルが非局在化される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

40

【0152】

本発明の一態様によれば、RADのラジカルがキャプトディティブ(captodative)効果(すなわち、例えば、タンパク質またはペプチドのバックボーン上にある、孤立電子対供与体と受容体との同時共鳴)によって安定化される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0153】

本発明の一態様によれば、RADのラジカルがLと共に役している、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0154】

本発明の一態様によれば、RADが、立体的および/または電子的に安定化されたラジカルを含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

50

【0155】

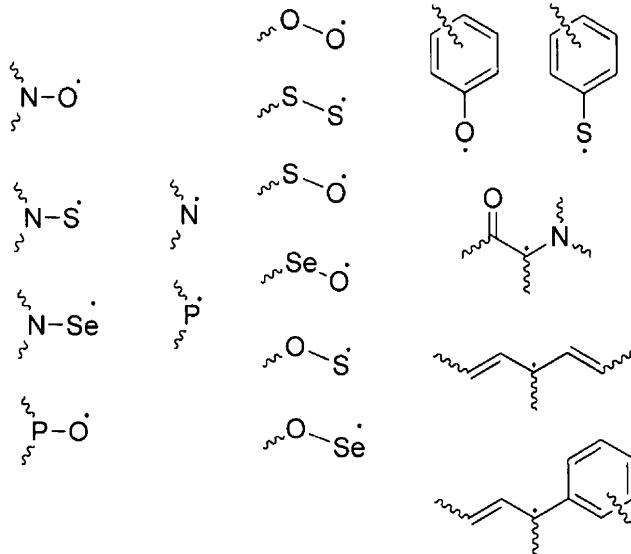
本発明の一態様によれば、RADのラジカルが、そのラジカルに近接する基によって電子的および/または立体的に安定化される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0156】

本発明の一態様によれば、RADが電子的に安定化されたラジカルを含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0157】

本発明の一態様によれば、RADが、



10

20

30

の群より選択されるラジカル、DNA/RNA塩基ベースのラジカルを含むか、またはアミノ酸ベースのラジカルである、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0158】

本発明の一態様によれば、DNA/RNA塩基が、グアニン(G)、アデニン(A)、シトシン(C)、チミン(T)、またはウラシル(U)より選択される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0159】

本発明の一態様によれば、RADが、

2,2',6,6'-テトラメチルピペリジン-N-オキシル(TEMPO)、
2,2',5,5'-テトラメチルピロリジン-N-オキシル(PROXYL)、
2,2,5,5-テトラメチル-4-フェニル-3-アザヘキサン-3-オキシル(TIPNO)、
N,N-(1,1-ジメチルエチル-1)-(1-ジエチル-ホスホノ-2,2-ジメチル-プロピル-1)-N-オキシル(SG1)、

グアニンベースまたはグリシルベースのラジカル

を含む群より選択されるラジカル基を含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0160】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンが不安定化される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0161】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷が、そのアニオンの外側にあるいかなる基にも非局在化されない、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0162】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンがLと 共役していない、前記で定義された方

40

50

法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0163】

本発明の一態様によれば、NEGが、立体的および/または電子的に不安定化されたアニオンを含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0164】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンが、そのアニオンに近接する基によって電子的および/または立体的に不安定化される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0165】

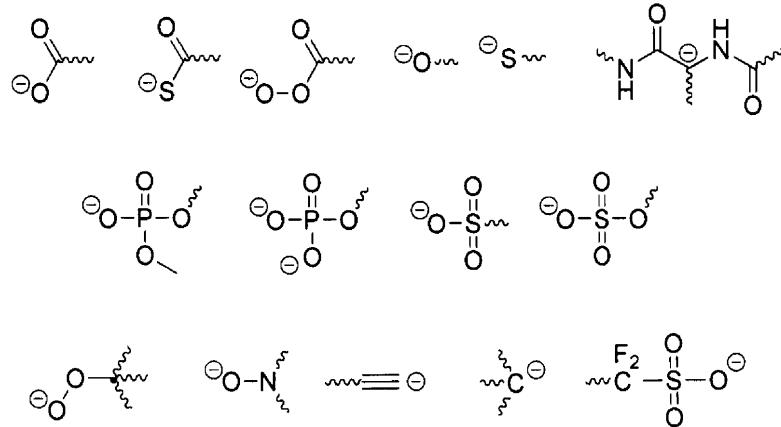
本発明の一態様によれば、NEGのアニオンが、NEGのアニオンに近接する電子豊富な基(10 例えれば、カルボニル基)によって不安定化され、特に、そのアニオンが、カルボキシル基、例えれば、基-CO-CO₂⁻を含む構造の中にあるカルボキシル基である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0166】

本発明の一態様によれば、NEGが、電子的に不安定化されたアニオンを含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0167】

本発明の一態様によれば、NEGが、



30 を含む群より選択されるアニオンを含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0168】

本発明の一態様によれば、NEGが、カルボキシル基であるアニオンを含み、そのカルボキシル基がアミノ酸残基の構成部分である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。当業者は、このようなアミノ酸残基(例えれば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリン;または改変されたアミノ酸もしくは非天然アミノ酸のいずれか1つに基づく残基)を知っている。

【0169】

本発明の一態様によれば、NEGが、カルボキシル基であるアニオンを含み、そのカルボキシル基がアミノ酸残基の構成部分であり、その残基がアスパラギン酸であるか、またはNEGのアニオンがピルビン酸構造を含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0170】

本発明の一態様によれば、NEGが、リン酸であるアニオンを含み、そのリン酸が一リン酸、二リン酸、または三リン酸である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

10

20

30

40

50

【0171】

本発明の一態様によれば、LがRADとの共役を含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0172】

本発明の一態様によれば、LがNEGとの共役を含まない、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0173】

本発明の一態様によれば、Lが2個以上の部分で構成され、前記部分の少なくとも2個が非共有結合により一緒に結合される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

10

【0174】

本発明の一態様によれば、非共有結合が水素結合または静電結合である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0175】

本発明の一態様によれば、1つまたは複数の部分が1つまたは複数のDNA/RNA塩基、アミノ酸、ペプチド、補因子、酵素、酵素断片、活性化酵素、生体高分子、または酵素基質を含み、前記部分が、天然のものであるか、天然のものから改変されているか、または合成のものである、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

20

【0176】

本発明の一態様によれば、Lが2個以上の部分で構成され、前記部分の少なくとも2個が1つまたは複数の金属中心に結合する、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0177】

本発明の一態様によれば、金属中心がアルカリ金属カチオンおよび遷移金属カチオンを含む群より選択される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0178】

アルカリ金属カチオンには、例えば、リチウム、ナトリウム、およびカリウムが含まれる。

30

【0179】

遷移金属(transitional metal)には、例えば、モノカチオン、ジカチオン、またはトリカチオンの遷移金属が含まれる。

【0180】

本発明の一態様によれば、Lが複数のNEG基および/またはRAD基を連結する、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0181】

本発明の一態様によれば、Lが1つまたは複数のポリマー部分を含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0182】

本発明の一態様によれば、Lが、結合、水素結合、非共有結合、静電結合、金属結合、アルキル、環式アルキル、アリール、アルケン、アルキン、複素環式化合物、複素環式芳香族化合物、糖、金属錯体のうちの1つもしくは複数を含むか、またはスルースペース相互作用である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

40

【0183】

本発明の一態様によれば、Lがスルースペース相互作用であるとき、NEGのアニオンを含む原子とRADのラジカルを含む原子との結合間隔が式(1)の構造を形成するのに十分である。すなわち、この結合間隔では、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーは、NEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつRADのSOMOのエネルギーは、NEGのアニオンがプ

50

ロトンまたは他のカチオンと結合しているときにNEGのDOMOのエネルギーより高い。

【0184】

本発明の一態様によれば、Lが、結合、フェニル、ビフェニル、C₁-C₂₀アルキル、C₃-C₂シクロアルキル、RNAベースの糖、DNAベースの糖を含む群より選択される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0185】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約15以下のスルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0186】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約10以下スルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

10

【0187】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約5以下スルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0188】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約5~15のスルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

20

【0189】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約5~10のスルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0190】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約10~15のスルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

30

【0191】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンの負電荷を帯びている原子とRADのラジカルの不対電子を含む原子が約5~7のスルースペース距離分だけ離れている、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0192】

本発明の一態様によれば、式(I)がイオン樹脂を含み、樹脂が、負または正に荷電している基を含んでもよい、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0193】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンが、NEGのアニオンと同じ機能を提供する中性機能的等価物である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。例えば、中性機能的等価物は孤立電子対を含んでもよく、この孤立電子対はプロトンまたは他のカチオンに結合することができ、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーは、NEGの中性機能的等価物の二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつRADのSOMOのエネルギーは、NEGの中性機能的等価物の孤立電子対がプロトンまたは他のカチオンと結合しているときにNEGの中性機能的等価物のDOMOのエネルギーより高い。

40

【0194】

例えば、NEGの中性機能的等価物は、カルベン、安定カルベン(例えば、N複素環式カルベンおよびジアミノカルベン)、ホスフィン、またはアミンの群より選択されてもよい。中性機能的等価物がプロトン(または他のカチオン)と反応したとき、結果として生じた基は正に荷電している。このような孤立電子対の非活性化はラジカル安定性に影響を及ぼし

50

得る。

【0195】

(NEGのアニオンの)このような中性機能的等価物は、NEGのアニオンとは全く異なる反応条件下でSOMO HOMOからSOMO=HOMOへの切り替えをもたらす。例えば、安定カルベンを脱プロトン化するためにはLDA(リチウムジイソプロピルアミド)などの強塩基が必要とされ、これらの安定カルベンは、リチウム、ナトリウム、およびカリウムなどのアルカリ金属に可逆的に配位結合することが知られている。

【0196】

本発明の一態様によれば、NEGのアニオンが化学基ではなく、NEGのアニオンと同じ機能を提供する機能的物理的等価物である、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。すなわち、機能的物理的等価物は、中和可能である負の点電荷を含み、NEGの機能的物理的等価物とRAD-Lが(対応する)式(I)の構造を形成したときに、RADの不対電子のエネルギー準位は低下し、機能的物理的等価物が電気的に中和されているときに、RADの不対電子のエネルギー準位は最も高いエネルギー準位である。

10

【0197】

負の点電荷は簡単に電子的に中和することができる。例えば、電極が負の点電荷を含んでもよく、この場合、表面がこのような複数の電極を含んでもよい。電極が負の点電荷を含むとき、その点電荷は、電極をオフにすることによって中和されてもよく、電極の極性を逆にすることによって中和されてもよい。当業者であれば、電極を用いて、このような負の点電荷の性質を操作することができる手法を分かっているだろう。

20

【0198】

同様に、例えば、負の点電荷の効果は、この点電荷とRADスルースペースとの至近距離を改変することによって調整されてもよい。

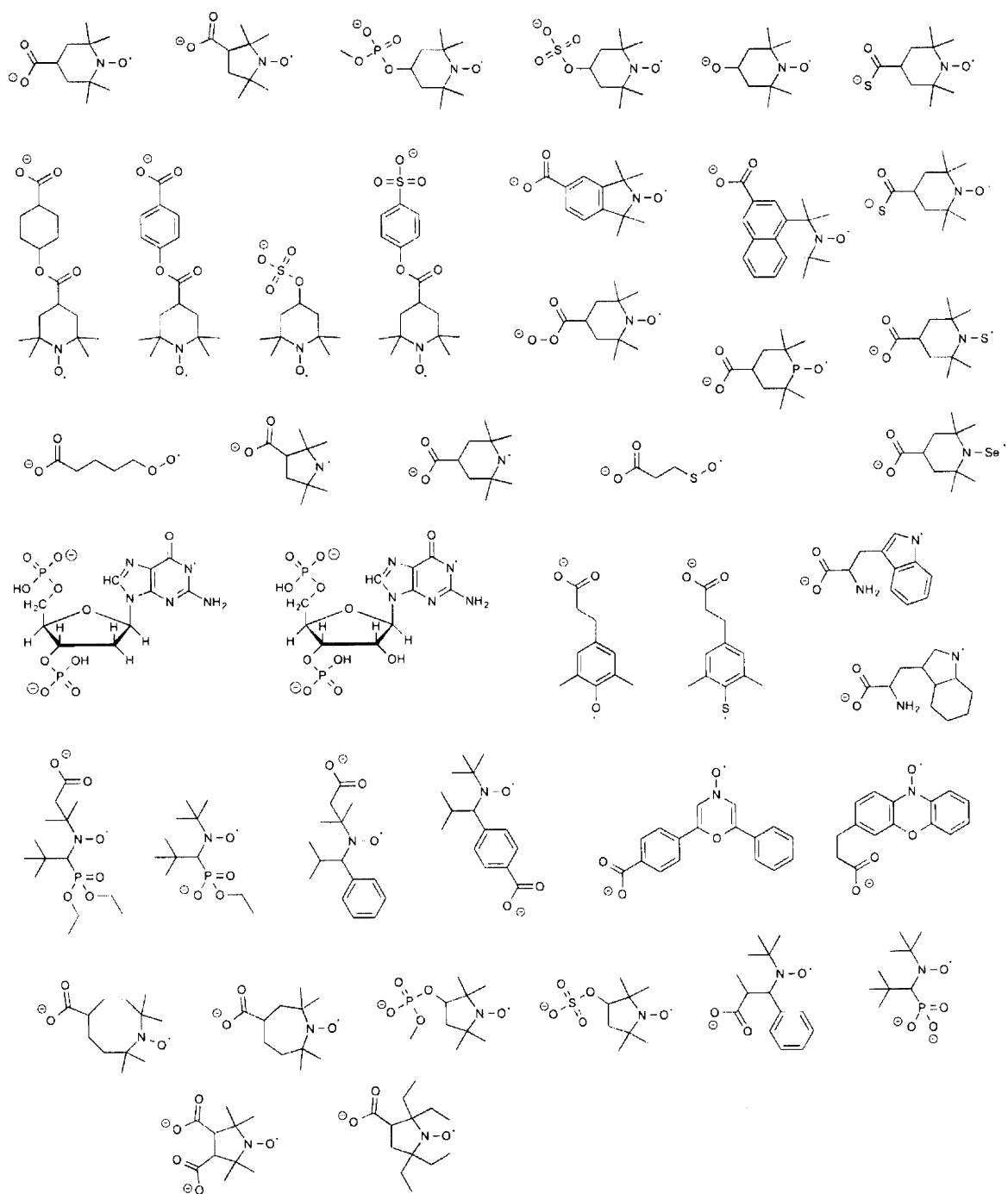
【0199】

式(I)の構造のSOMO HOMO型とSOMO=HOMO型でUVスペクトル、IRスペクトル、ESRスペクトル、および質量スペクトルが異なることも考えられる。このような差違は、このような種の定量、このような種における軌道変換の検出において使用することができる、および/または官能基が通常検出可能な範囲を、さらに有用な検出可能な範囲に変えるのに使用することができる。

30

【0200】

本発明の一態様によれば、式(I)の構造が、



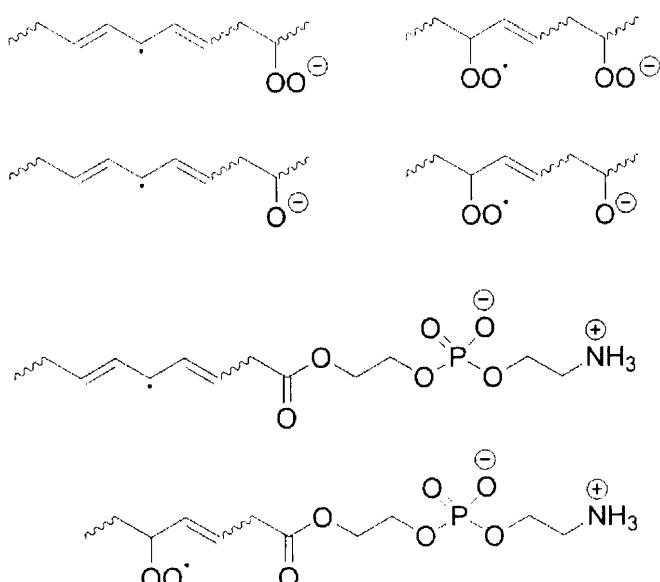
を含む群より選択される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0201】

本発明の一態様によれば、式(I)の構造が、脂質、リン脂質、アミノ酸、ペプチド、核酸、またはヌクレオチドの中間体および/または酸化的分解の生成物を含む群より選択される、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【0202】

本発明の一態様によれば、式(I)の構造が、脂質、リン脂質の中間体および/または酸化的分解の生成物を含む群より選択され、このような種が、



10

より選択される構造を含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0203】

これより、一例にすぎないが本発明の好ましい態様を添付の図面を参照して説明する。

20

【0204】

【図1】本発明において考察される化学的側面および分子軌道を図でまとめたものである。

【図2】軌道変換のあるディストニックラジカルアニオンを示す。

【図3】ラジカル安定性のpHスイッチングを示す。

【図4】補助(-assistance)効果の評価を示す。

【図5】pHによって誘導される軌道変換によるBDE-スイッチングの実験的証拠を示す。

30

【図6】様々な基質におけるSOMO-HOMO変換を示す。

【図7】PMA-Br()、HOOC-TEMPOのあるPMA-BrのSECトレースを示す。

【図8】PMA-Br()、HOOCのあるPMA-BrのSECトレースを示す。

【図9】HOOC-TEMPOのあるPMA-Brのガウスシミュレーションを示す。

【図10】精製PMA-ON-COOHのSECトレースを示す。

【図11】6時間のPMA-ON-COOHのガウスシミュレーションを示す。

【図12】20時間のPMA-ON-COOHのガウスシミュレーションを示す。

【図13】(a)は、CoAおよびピルビン酸が触媒縮合してアセチル-CoAおよびギ酸を形成する、(PFL-EAによって活性化される)PFLの提唱された機構を示す。(b)は、この変形全体をまとめたものを示す。

【図14】遷移状態でのスイッチングのある反応およびスイッチングのない反応ならびに生成物の例示的な模式的ポテンシャルエネルギープロファイルを示す。

【図15】溶液(様々な溶媒)中でのpHスイッチ対気相中でのpHスイッチをプロットする。

40

【図16】低極性溶液中でのpHスイッチングの証拠を示す。

【図17】塩基1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU, 33nM)を含めた以外は図16に詳述したような実験を繰り返したものと示す。

【図18】水溶液中でのpHスイッチングを示す。

【発明を実施するための形態】

【0205】

詳細な説明

図1は、本発明において考察される化学的側面および分子軌道を図でまとめたものを示す。図の左下隅から始めて、酸基(COOH)がリンカーによって基Xと連結され、基Xが基Rと結合した分子が示されている。酸基は大まかに言って本発明のNEG基に一致し、リンカー

50

構造は大まかに言って本発明のL基に一致し、X基(非結合状態のときは、すなわち・X)は基RADに対応する。

【0206】

左下隅の分子がプロトン化されたとき、この分子は、・X-----COOHで示したラジカルに容易に解離しないことが分かる。これは、ラジカルが安定でなく、容易に解離しないためである。しかしながら、プロトンが酸から除去されると、新たな種、すなわちR-X-----COO⁻が形成することができる。しかしながら、対照的に、R-X-----COO⁻は解離して、ラジカルR・および・X-----COO⁻を生じることができる。これは、形成されたラジカル・X-----COO⁻が軌道「変換」によって安定化されたため、すなわち半占軌道が最高被占軌道ではなくなったためである(すなわち、SOMO HOMO)。この点に関して、・X-----COO⁻種の隣に、軌道のエネルギー準位図と分子軌道の図を示した。この・X-----COO⁻軌道図から、確立されている積み上げ原理と矛盾する、最高軌道ではない非充填軌道(すなわち、
↑

で示した)があることが分かる。次いで、・X-----COO⁻種にプロトンが付加されれば、新たな種・X-----COOHが形成される。これもまた、この種の隣に、軌道のエネルギー準位図と分子軌道の図を示した。この場合、非充填軌道(すなわち、
↑

で示した)はHOMOになっており、これはプロトン付加によって引き起こされたことが分かる。すなわち、プロトンは種の電子拘束(electronic structure)を変えるように、従つて、種の化学特性を変えるように働いた。

【0207】

図2は、ディストニックラジカルアニオン-SOMO-HOMO変換のある新たなクラスの種を示す。切り替え(脱プロトン化)型および非切り替え(プロトン化)型の調べられたカルボキシ-アミノキシリル(a)およびペルオキシリル(b)ラジカルのM06-2X/6-31+G(d)最適化構造、スピニ密度プロット(開殻種のみ)、および双極子モーメント(μ, デバイ)とMCSCF(9,5)/6-31+G(d)分子軌道構成、ならびにこれらの一電子酸化の閉殻()および三重項ピラジカル()生成物(cおよびd)を示した。ディストニックラジカルアニオンの酸化生成物についてのみ相対エネルギー(E_r, kJmol⁻¹)計算値を示した。軌道プロットおよび構成については実施例1~実施例4を参照されたい。酸化生成物の詳細な説明については実施例6を参照されたい。

【0208】

図3は、ラジカル安定性のpHスイッチングを示す。a、2つの共鳴型アミノキシリルラジカル。b、pHによって誘導される極性効果によるアミノキシリル安定性のスイッチング。(下線付きの数字は、M06-2X/6-31+G(d)最適化構造における2個の着色した原子間の距離である、)。c、プロトン化型および脱プロトン化型の参考ラジカルの構造、M06-2X/6-31+G(d)スピニ密度プロット(開殻種のみ)、および双極子モーメント(μ, デバイ)、ならびにMCSCF(9,5)/6-31+G(d)分子軌道構成。d~e、メチレン単位の数nおよびラジカル中心とカルボキシ炭素との間の距離rの逆数に対してプロットした、試作ラジカルおよび参考ラジカルからなる同族列対におけるBDE-スイッチ計算値のエネルギー分解(非環式系列についてはG4(MP2)-6X、環式系列についてはONIOM近似値、気相、kJmol⁻¹)。「相關」は全エネルギーとハートリー-フォックエネルギーとの差であり、「ハートリー」は、HFエネルギーへのクーロンエネルギー、運動エネルギー、およびポテンシャルエネルギー寄与の合計であり、「交換(exchange)」はHFエネルギーへの および 交換寄与の合計である。

【0209】

図4は、補助効果の評価を示す。a、非置換TEMPO(-)、伸びきり鎖中のカルボキシ-TEMPO n=4同族体()および最小エネルギー

(θ)

コンホメーション、ならびに対応する非結合TEMPO...CH₃COOH複合体()のM06-2X/6-31+G(d)最適化構造およびBDE-スイッチ(電子エネルギーに換算した、kJmol⁻¹)。b、aの種およ

10

20

30

40

50

び完全カルボキシ-TEMPO同族列($n=0 \sim 10$ の伸びきり鎖配座異性体)のメチルBDE計算値(kJmol^{-1})。

【0210】

図5は、pHによって誘導される軌道変換によるBDE-スイッチングの実験証拠を示す。a、切り替えアミノキシリラジカルおよび非切り替えアミノキシリラジカルの結合解離エネルギー(BDE)の差を、これらのGPAおよび対応するアルコキシアミンのGPAと関連づけたサイモサイクル。報告された量は全てエンタルピーで示した。b、10単位の衝突エネルギーでの[AHB]⁻二量体(A=カルボキシ-TEMPO 4およびB=カルボキシ-TEMPO-メチル17)のM06-2X/6-31+G(d)最適化構造およびスピン密度プロットならびにCID陰イオン質量スペクトル。二量体中の最適化COO-H結合距離はAについては1.33、Bについては1.33に等しい。cおよびd、カルボキシ-TEMPO対そのアルコキシアミン()、カルボキシ-PROXYL対そのアルコキシアミン()、カルボキシ-PROXYL対カルボキシ-TEMPO()およびアルコキシアミンの様々な組み合わせ(、一例のみ示した)について実験的に測定したGPA-スイッチに対してプロットしたBDE-スイッチ計算値(気相、25)。詳細については実施例を参照されたい。

10

【0211】

図6は、様々な基質におけるSOMO-HOMO変換を示す。様々なアニオン基で置換されたTEMP-CH₃(a、G3(MP2,CC)(+)法を用いた)ならびにモデルDNA 22およびRNA 23糖および塩基(グアニン)部分(b、MP2/6-311+G(3df, 2p)理論レベルでのG3(MP2)RADエネルギーに対するONI OM近似値を用いた)におけるBDE-スイッチ計算値(イタリック体、電子エネルギーに換算した、 kJmol^{-1})。詳細については、表14および表15を参照されたい。

20

【0212】

図7は、PMA-Br()、CuBr/PMDETAを含むトルエン中で室温で30分間()および20時間()、HOOC-TEMPO反応させたPMA-BrのSECトレースを示す。

【0213】

図8は、PMA-Br()、CuBr/Me₆TRENを含むDMSO中で室温で30分間()および20時間()、HOOC-TEMPO反応させたPMA-BrのSECトレースを示す。

【0214】

図9は、CuBr/Me₆TRENを含むDMSO中でHOOC-TEMPO反応させたPMA-Brのガウスシミュレーション(-)およびLMDシミュレーション(--)を示す。これは27.3%のカップリング生成物を示した。シミュレーション: ピーク1: $M_p=4454$ PDI=1.05。(ここで使用したPDIは、よりよくフィッティングさせるために直線PMA-Br 1.06より低い)。ピーク1: $M_p=8941$ PDI=1.02。

30

【0215】

図10は、THF中に一晩保たれた精製PMA-ON-COOH()、Me₆TRENを含むDMSO中に室温で6時間()および20時間()保たれたPMA-ON-COOHのSECトレースを示す。

【0216】

図11は、Me₆TRENを含むDMSO中に6時間あったPMA-ON-COOHのガウスシミュレーション(-)およびLMDシミュレーション(--)を示す。これは27.2%のカップリング生成物を示した。シミュレーション: ピーク1: $M_p=4511$ PDI=1.05。(ここで使用したPDIは、よりよくフィッティングさせるために直線PMA-Br 1.06より低い)。ピーク1: $M_p=9088$ PDI=1.02。

40

【0217】

図12は、Me₆TRENを含むDMSO中に20時間あったPMA-ON-COOHのガウスシミュレーション(-)およびLMDシミュレーション(--)を示す。これは33.3%のカップリング生成物を示した。シミュレーション: ピーク1: $M_p=4511$ PDI=1.05。(ここで使用したPDIは、よりよくフィッティングさせるために直線PMA-Br 1.06より低い)。ピーク1: $M_p=9088$ PDI=1.02。

【0218】

図13は、(a)細菌嫌気性グルコース代謝での重要な反応である、CoAおよびピルビン酸からアセチル-CoAおよびギ酸への縮合の提唱された機構を示す。示したプロセスは、ラジカル機構-ピルビン酸中のC1-C2結合のホモリシス開裂を介して起こる。理論に拘束されるものではないが、PFLは触媒作用を開始できる前に、PFL-AE(28kDa単量体酵素、ラジカルS-

50

アデノシルメチオニンファミリーの一員)による活性化を受けなければならないことが提唱されている。PFL-AEの活性部位は、S-アデノシルメチオニン(AdoMet)補因子を介してPFL上にあるG734を還元する[4Fe-4S]+クラスターを含有すると考えられている。PFL-AEはPFL G 734のC からHを立体特異的に引抜いて、グリシルラジカル(活性型PFL)を形成し、次いで、活性型PFLは活性部位システイン残基C419およびC418を介してピルビン酸と反応できると考えられている。次いで、ピルビン酸はアセチル-酵素中間体を形成するように反応してピルビン酸を放出し、次いで、アセチル-酵素中間体はCoAが結合してアセチル-CoAを生じると考えられている。ピルビン酸のカルボキシル基(例えば、NEGのアニオンに対応する)はG734上にあるラジカル(例えば、RADのラジカルに対応する)を安定化させて、式(1)の構造の構造を生じることができると考えられている。この場合、ラジカルおよびアニオンはスルースペース相互作用して SOMO HOMO構成とるほど十分に近い(すなわち、近接している)。または、もしくはさらに、PFL-AEのD16のアスパラギン酸残基のカルボキシル基(例えば、NEGのアニオンに対応する)(図13に示していない)はG734上にあるラジカル(例えば、RADのラジカルに対応する)を安定化させて、式(1)の構造を生じるとも考えられている。この場合、ラジカルおよびアニオンはスルースペース相互作用して SOMO HOMO構成をとる。(b)は、(a)に示した触媒系の反応全体を示す。この場合、CoAおよびピルビン酸はアセチル-CoAおよびギ酸に変換される。

10

【0219】

図14は、遷移状態でのスイッチングのある反応およびスイッチングのない反応ならびに生成物の例示的な模式的ポテンシャルエネルギープロファイルを示す。ここで、Sはエンタロピーの変化であり、 E_e は電子エネルギーの変化であり、 $(E_e + ZPVE)$ は、ゼロ点振動(0Kでのエンタルピー)に合わせて補正された電子エネルギーの変化である。Hは、エンタルピー(熱補正を含む前項、またはある決まった温度でのエンタルピー)の変化である。Gは、ギブズ自由エネルギー(ある決まった温度での熱およびエンタロピーの寄与を含むエネルギー)の変化である。†は活性化(反応速度)パラメータを示し、rxnは反応(熱力学的)パラメータを示す。軌道変換のある種が反応の反応物または生成物かどうか、その遷移状態が早い特徴または遅い特徴を有するかどうかによって、このような反応の活性化障壁 G^\ddagger はスイッチングの影響を受ける場合がある。この例では、活性化障壁 G^\ddagger は、非切り替え種の場合、この反応で形成する切り替え種と比較して大きい。

20

【0220】

図15は、種の大きな試験セットについて、溶液中の(様々な溶媒中の)pHスイッチ対気相中のpHスイッチをプロットする。このpHスイッチは正確な量子化学を用いて得られた。この図に示した種の詳細を表21に示した。これらの量子化学計算から、極性溶媒が存在することで、基礎をなす安定化効果がかなり低下することが明らかになった。このことはその静電気の起源と一致する。にもかかわらず、低極性溶媒中ではかなりのpHスイッチが保持され、極性溶媒中のスイッチは低極性溶媒より小さくなっているが、溶媒相互作用が脱プロトン化型対プロトン化型での解離を促進するのに役立つ、いくつかの脱離基組み合わせにとって依然として合成上、有用であることがはっきりと分かる。

30

【0221】

図16は、低極性溶液(この場合、バルク(bulk)スチレンモノマー)中のpHスイッチングの証拠を示す。このプロットは、フリーラジカル開始剤tert-ブチルヒドロペルオキシド(BHP)およびスチレンモノマーの存在下だが塩基なしで100 ℃まで加熱されたときの、4-カルボキシ-TEMPOニトロキシドに結合したポリスチリル鎖を含むポリマーアルコキシアミン(11.6mg/mL)の分子量分布を示す。実験を窒素下で行った。これらの条件下では、カルボン酸はプロトン化されたままである。この温度では元のアルコキシアミンは安定なままであり(すなわち、元のピークは変化しない)、その一方で、(時間と共に成長する第2の高分子量ピークを生じる)独立した新たな従来のフリーラジカル重合が起こることは明らかである。

40

【0222】

図17は、4-カルボキシ-TEMPOのカルボン酸を脱プロトン化するために、塩基1,8-ジアザ

50

ビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU, 33nM)を含めた以外は図16に詳述した実験を正確に繰り返したものを示す。この系はかなり異なって挙動することは明らかである。手がついたりしていない元のポリマーおよび成長中の新たな独立したポリマーの代わりに、ポリマーの全分子量分布は徐々に高分子量にシフトする。このことは、元のアルコキシアミンが解離を受けて、その結果生じたフリースチリルラジカルはモノマーに付加し、成長することができ、脱プロトン化が解離を誘発するという証拠を示している。

【0223】

図18は、水溶液中でのpHスイッチングの証拠を示す。この場合、ラジカル形成によってカルボン酸基の酸性度が上昇することを示すために、標準的な電位差滴定を用いて、4-カルボキシ-TEMPOニトロキシドおよびその様々な非ラジカル型(すなわち、アルコキシアミンおよびヒドロキシルアミン)のpKaを測定した。示した例では、ヒドロキシルアミンは75%エタノール/25%水溶媒中で1.5pKa単位のpHスイッチを有する。このpKaスイッチは1.5オーダーのラジカル安定性でのスイッチに直接対応する。示していないが、同一条件下で行った別の例では、ベンジル脱離基を有する4-カルボキシ-TEMPOについて0.5単位のpKaスイッチが確かめられた。この脱離基のスイッチの方が小さいのは、脱プロトン化アルコキシアミン対プロトン化の解離に好ましくない溶質-溶媒相互作用の違いによるものである。

【0224】

驚いたことに、前記で定義された式(I)を含む構造は、NEGのアニオンがプロトン化(またはカチオンに結合)されているかどうかによって非常に異なる化学的特性を有することが見出されている。

【0225】

驚いたことに、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合していないとき、半占軌道、すなわちラジカルを含む分子軌道は最高被占軌道でない(すなわち、SOMO HOMO)ことが見出されている。このことは、半占軌道が完全占有(fully-occupied)分子軌道の1つまたは複数よりもエネルギーが低いことを意味する。

【0226】

前述のように、この電子配置は、SOMOが最高被占軌道、すなわちSOMO=HOMOになることが普通である、分子軌道充填の確立されている積み上げ原理とは正反対である。

【0227】

しかしながら、本発明では、式(I)の構造におけるNEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合したとき、分子軌道を、積み上げ原理に従う従来のエネルギー秩序に変えることができる、従って、SOMOが最高被占軌道、すなわちSOMO=HOMOになることも見出されている。

【0228】

このように、本発明は、式(I)の構造の電子構成をSOMO HOMO構成とSOMO=HOMO構成との間で切り替えることができる手法を提供する。重要なことに、この軌道スイッチングは簡単な化学的手段によって成し遂げることができ、かつ可逆的である。

【0229】

このように、これらの軌道構成の変化は、結果として生じる種の化学的特性に非常に大きな影響を及ぼす。

【0230】

SOMO=HOMO配置では、この種の反応性はラジカル反応によって支配されるのに対して、SOMO HOMO配置では、ラジカルが関与する反応は大幅に消失するとまではいかないにしても抑制される。

【0231】

このように、本発明は、式(I)の構造中の分子軌道を、ある電子構成から別の物理的に異なる構成に「切り替える」のを可能にし、これはプロトンまたは他のカチオンの簡単な付加または除去によって引き起こされる。この電子構成変化によって、結果として生じる種の化学的性質の内容が根本的に変化する。このように、直接的な化学的手段によって分

10

20

30

40

50

子軌道「スイッチング」に直接アクセスできることはこれまで知られていなかった。この研究はNature Chemistry(Gryn'ova G., Marshall D., Blanksby, SJ, Coote M.L. Nature Chem. (2013), 5, 474-481)において公表されており、参照により本明細書に組み入れられる。

【0232】

本発明は、「正常」(SOMO=HOMO)電子構成および「変換」(SOMO ≠ HOMO)電子構成の結果として生じる反応性を改変するために様々な手法で合わせられる式(I)の構造を提供する。

【0233】

改変することができる式(I)の特性は以下を含む。

10

【0234】

(i) SOMO ≠ HOMO構成およびSOMO=HOMO構成のエネルギー差

SOMO ≠ HOMO時の状態と比較したSOMO=HOMO時の状態のエネルギー差は、これらの状態を有する2つの種の反応性の差を示している。

20

【0235】

このエネルギー差の大きさが大きいほど、これらの切り替え可能な種の化学的特性の予想される差が大きくなる。このエネルギー差の大きさは式(I)中の様々な基の配置によって操作することができる。例えば、RAD基、L基、およびNEG基を、これらの基の安定性、これらの基の結合性、およびこれらの基の三次元空間内の空間配置の点から変えることによって、エネルギー差の大きさを変えることができる。このように、SOMO ≠ HOMO時の状態と比較したSOMO=HOMO時のエネルギー状態との間の差を操作することができ、従って、「正常」種および「変換」種の結果として生じる化学的特性を変えることができる。「正常」種および「変換」種が用いられる反応条件または環境に対して敏感になるように、「正常」種および「変換」種の結果として生じる化学的特性を調整することができる。

20

【0236】

(ii) NEGのアニオンとプロトンおよびカチオンとの結合

NEGのアニオンとプロトン(および他のカチオン)との結合性によっても、式(I)の構造の特性をさらに操作することが可能である。様々なクラスのアニオンが当業者に公知であろう。

30

【0237】

例えば、弱酸性NEG基(または強塩基基)はプロトン(そしてさらには他のカチオン)に強く結合する傾向があるのに対して、さらに酸性が強いNEG基(または弱塩基性基)はプロトン(および他のカチオン)に弱く結合する傾向がある。

【0238】

前述のように、NEGのアニオンがプロトンと結合していないか、またはカチオンと結合していないとき、式(I)の電子構造は「変換」配置(すなわち、SOMO ≠ HOMO)にあるのに対して、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているとき、電子構成は「正常」積み上げ電子構成(すなわち、SOMO=HOMO)にある。

30

【0239】

このように、「正常」種および「変換」種が用いられる反応条件に対して敏感になるよう、「正常」種および「変換」種の化学的特性を調整することができる。

40

【0240】

さらに具体的には、NEGのアニオンの性質によって、「正常」配置および「変換」配置の相互変換を引き起こす「スイッチ」の制御へのアクセスが可能になる。従って、アニオンはある特定の反応条件に応答するように選択されてもよく、あるカチオンに対して別のカチオンよりも選択的に結合するように合わせられてもよい。これを用いると、例えば、ある特定のpH範囲で「正常」電子構成から「変換」電子構成への切り替えが起こることが可能になる。

【0241】

従って、プロトンまたは他のカチオンに強力に結合するNEGのアニオンは、強力に結合

50

しないNEGのアニオンと異なる反応プロファイルを示し、それによって、反応条件に合うようにアニオンを調整することが可能になる。さらに、溶媒極性のような反応条件は、NEGのアニオンがプロトンおよび/または他のカチオン(例えば、金属イオンおよび第4級アミン)に結合する強さに影響を及ぼす。これらの反応条件をNEGのアニオンの性質と併用して、式(I)の構造の反応性を穏やかにすることができる。特に、これらを用いて、SOMO-HOMO状態とSOMO=HOMO状態との切り替えを制御することができる。

【0242】

(iii) RADおよびNEGのアニオンの酸性度

式(I)の構造は、調整されるRADのラジカルの性質を提供する。様々なラジカルタイプが公知であり、これらの基の安定性は異なる。様々なクラスのラジカルが当業者に公知であろう。

【0243】

RADのラジカルは大なり小なり安定性がある場合があり、この安定性を用いて、「正常」構成のSOMO軌道と「変換」構成のSOMO軌道との間のエネルギー差の大きさに影響を及ぼすことができる。

【0244】

さらに、本発明はまた、ラジカルの性質の制御によるNEGのアニオンの酸性度の操作へのアクセスも提供する。

【0245】

驚いたことに、ラジカルの性質を用いて、(例えば、アニオンがカルボン酸である場合)NEGのアニオンの酸性度に影響を及ぼすことができると見出されている。

【0246】

「変換」電子配置では、結果として生じたRADのラジカルの安定性は、NEGの(酸性)アニオンの酸性度に影響を及ぼすことが分かっている。RADのラジカルが安定化されているとき、NEGのアニオンに結合しているプロトンは解離しようとする傾向が強い。RADのラジカルが式(I)の構造によって安定化されていないとき、NEGのアニオンに結合しているプロトンは解離する可能性が低い。

【0247】

すなわち、NEGのアニオン(すなわち、酸の共役塩基)は結合形成に関与しているので、ラジカルが存在しない対応する構造より低いpK_aを有する。NEGのプロトン化アニオン(すなわち、NEGの共役酸)のpK_aは同じようにその分だけ高い。

【0248】

従って、式(I)中のNEG基の性質は、ラジカルが存在しない対応する構造と比較して酸性度が強く、結果として生じたラジカルの安定性が高ければ高いほど、結果として生じたNEGのアニオンの酸性度が強くなる。

【0249】

このように、NEGのアニオンの結合性は、RADのラジカルの性質(および/または組み込み)によって操作することができる。例えば、式(I)の構造の他の必要条件が満たされている場合、酸を含む構造へのラジカルの組み込みを用いて酸の酸性度を高めることができる。

【0250】

(iv) リンカーリ

リンカーリの性質は式(I)の構造のさらなる操作を可能にする。

【0251】

例えば、Lは、ある特定の物理的特性を式(I)の構造に与えるように、例えば、結果として生じる構造に、ある特定の溶解度プロファイルを与える(例えば、脂肪酸鎖の組み込みによって無極性溶媒中で溶解度を高める)ように選択された基でもよい。

【0252】

さらに、Lの性質を用いて、式(I)の構造の電子特性に影響を及ぼすことができる。

【0253】

Lを用いて、式(I)中のRADおよびNEGの空間配置を結合性および三次元空間配置の点から

10

20

30

40

50

規定することができる。

【0254】

基RADおよび基NEGのこの空間配置を用いると、RADのラジカルについてSOMO=HOMOエネルギー状態とSOMO HOMOとの間の差の大きさを変えることができる。理論に拘束されるものではないが、RADのラジカルおよびNEGのアニオン(すなわち、負電荷)は、RADのラジカルを安定化させ、その結果、SOMO HOMO電子構成を生じる効果をもたらす長距離相互作用に関与すると考えられている。従って、RADのラジカルおよびNEGのアニオン(すなわち、負電荷)が長距離相互作用に関与する限り、Lは空間、すなわちRADとNEGとの間にスルースペース相互作用をもち、軌道変換を引き起こす空間でもよく、RAD安定性に対する関連する効果はRADとNEGとの間に化学的な連結を必要としない。このような場合、種間で、RADおよびNEGが式(I)の構造を形成する状態と、これらが式(I)の構造を形成するほど十分に近くない状態の平衡状態が存在する場合がある。このような平衡状態は、RADもしくはNEGの濃度を変えることによって、またはこれらの2つが会合する近さを変えることによって(例えば、これらの2つが中にある媒体の極性を変えることによって)変えることができる。例えば、RADおよびNEGが親水性である場合、無極性溶媒中では会合する傾向がある。RADおよびNEGの会合を促進し、それによって、統計学的に接近して会合させて式(I)の構造の形成を増やすために、水素結合または他の非共有結合手段が用いられてもよい。

10

【0255】

さらに、Lの性質を用いて、RADのラジカルを安定化(もしくは不安定化)させる、および/またはNEGのアニオンを不安定化(もしくは安定化)させることができる。このように、SOMO=HOMOエネルギー状態とSOMO HOMOエネルギー状態との間の差の大きさをさらに操作することができる。理論に拘束されるものではないが、RADのラジカルの安定化およびNEGのアニオンの不安定化を用いると、RADのラジカルについてSOMO=HOMOエネルギー状態とSOMO HOMOエネルギー状態との間で最も大きな差を得ることができると考えられている。

20

【0256】

RADのラジカルの安定化(もしくは不安定化)および/またはNEGのアニオンの不安定化(もしくは安定化)は立体効果によって引き起こされてもよく、電子効果によって引き起こされてもよい。

【0257】

Lには、RADおよびNEGに近接して(すなわち、影響を及ぼすほど十分に近く)位置することができる様々な基を導入することができる。これらの基はRAD基および/またはNEG基に立体的および/または電子的な影響を及ぼすように選択することができる。例えば、1つまたは複数の立体基が基を立体的に保護するために用いられてもよく、これらは基を「ひねって」、RAD基および/またはNEG基を不安定化させる好ましくない位置にするのに用いられてもよく、2個の相互に適合しない基を近接させるのに用いられてもよい。使用することができる電子効果には、非局在化、共役、補助、超共役、芳香族性、および長距離極性効果が含まれる。これらの手段の用途は当業者によって理解されるだろう。

30

【0258】

(v)RADのラジカルの反応性

結果として生じた、「変換」ラジカルの余分な安定性のために、このラジカルは結合形成反応に関与する可能性が低く、そしてさらには、関与している結合から(ホモリシス)開裂する可能性が高い。

40

【0259】

従って、単にNEG基のアニオンからプロトン(またはカチオン)を除去することで「正常」SOMO=HOMO構成から「変換」構成(すなわち、SOMO HOMO)に切り替えることによって、「正常」SOMO=HOMO配置を有し、保護対象のラジカルに結合している式(I)のラジカルを、保護対象のラジカルから放出することができる。

【0260】

反対に、NEGのアニオンにプロトンまたは他のカチオンを付加することによって、安定化されたSOMO HOMOラジカル構造を不安定化させることができる。これらのカチオンは、

50

軌道をSOMO-HOMOから「正常」であるが(不安定な)SOMO=HOMO配置に切り替える。このように、ラジカルは不安定化し、その結果、反応性が高くなり、それによって、結合形成反応に関与するように活性化され、その結果、保護対象の構造と反応するように「活性化」することができる。

【0261】

式(I)の構造にプロトン(または他のカチオン)が付加すると、ラジカルは「活性化」され、その結果、反応性が高まり、その結果、保護対象のラジカルとの結合を形成できることが分かっている。上記のプロセスを逆にする、すなわちプロトンまたは他のカチオンを除去すると式(I)の構造が安定化し、適切に安定化されれば、安定化されたラジカルはラジカル構造から(すなわち、ホモリシス開裂によって)解離することができるか、または、少なくとも、保護対象の構造から式(I)の構造を除去するプロセスおよび/または条件をもっと穏やかにする(例えば、もっと低い温度を使用する)ことができる。10

【0262】

このように、式(I)の構造は、本発明の局面に示したように、化学合成および/または分析における(可逆的)保護基として使用することができる。

【0263】

例えば、ある構造の一部を、式(I)の構造で保護することができる(例えば、R-RAD-L-NEG)一方で、この構造の無保護部分に対して様々な他の反応が行われる。必要な場合、この構造から、(例えば、pHを上げることによって)式(I)の構造を選択的に放出し、それによって、保護されていたこの部分を無保護にする、例えば、R・およびRAD-L-NEGを生じることができることができる(この場合、NEGはプロトンまたは他のカチオンに結合する)。20

【0264】

保護対象のラジカルが脱保護されたら、さらなる反応に自由に関与することができる。当業者であれば、典型的にはラジカル型反応である、このような反応を知っているだろう。

【0265】

SOMOのエネルギーが1つまたは複数のDOMOのエネルギーより低い式(I)のラジカルはSOMO-HOMO変換されていると言われる。このラジカルは、NEG基にプロトン(または他のカチオン)を付加することによって、そのSOMO-HOMO変換型(SOMO-HOMO)と「正常」軌道構成(すなわち、SOMOのエネルギーが全DOMOのエネルギーより高く、従って、最高被占軌道すなわちHOMO、SOMO=HOMOである)を切り替えることができる。SOMO-HOMO変換型(SOMO-HOMO)では、このラジカルは非SOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)より安定性が高い(反応性が低い)。従って、軌道配置を切り替えることによってラジカルの安定性および反応性を切り替えることが可能である。軌道配置の切り替えは、前述のように、例えば、NEG基にプロトン(または他のカチオン)を付加することによって成し遂げることができる。30

【0266】

ラジカル安定性のこの切り替え(すなわち、SOMO-HOMOからSOMO=HOMO)は、式(I)のラジカルが他のラジカル、例えば、R・と形成する結合エネルギーで見られる。

【0267】

化合物R-RAD-L-NEGをR・およびRAD-L-NEGにホモリシス開裂するのに必要なエネルギーは、RAD-L-NEGのSOMO-HOMO変換型(SOMO-HOMO)と正常型(SOMO=HOMO;この場合、NEGはプロトンまたは他のカチオンに結合している)を切り替えることによって変えることができる。

【0268】

SOMO-HOMO変換型(SOMO-HOMO)では、R-RAD-L-NEGからラジカルRAD-L-NEGおよびR・へのホモリシス結合開裂は容易に成し遂げられる。

【0269】

非SOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)では、NEGがプロトン化された(またはカチオンと結合している)式(I)のラジカルはラジカル種R・を容易に閉じ込めて、化合物R-RAD-L-NEG(この場合、NEGはプロトンまたはカチオンに結合している)を形成する。40

10

20

30

40

50

【0270】

これらの切り替え可能な結合解離エネルギー変化はR-RAD-L-NEGと解離生成物R・およびRAD-L-NEGとの間の平衡定数に直接関係する。これらの変化はまた同じ方向で解離速度にも影響を及ぼす。従って、R-RAD-L-NEGからR・およびRAD-L-NEGへの解離の速度および程度は、RAD-L-NEGがSOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)で存在するようにNEGからプロトンまたは他のカチオンを除去することによって増強することができる。このプロセスを逆転させ、RAD-L-NEGがR・を閉じ込めるようにするために、単にNEGにプロトンを付加する(または別のカチオンを付加する)して、ラジカルとして安定性の低い(従って、反応性の高い)非SOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)を形成することができる。

【0271】

10

従って、NEGがプロトン化されているか、または異なるカチオンに結合している非SOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)の式(1)の化合物は、R・を「保護」し、RAD-L-NEGに共有結合することでR・が他のタイプのラジカル反応を受けるのを阻止して(この場合、NEGはプロトンまたは他のカチオンに結合している)、R-RAD-L-NEG(この場合、NEGはプロトンまたは他のカチオンに結合している)を生じるのに使用することができる。R・およびRAD-L-NEGを放出するためには、付加されたプロトン(またはカチオン)をNEG基から単に除去する。

【0272】

R・およびRAD-L-NEGの任意の組み合わせについて、R-RAD-L-NEG解離の程度は、温度ならびにR・およびRADの中の他の官能基がそれぞれのラジカルを安定化させる能力にも依存する。これらが制御されている場合、非SOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)とSOMO-HOMO変換型(SOMO=HOMO)を切り替えることによって、R-RAD-L-NEGからR・およびRAD-L-NEGへの解離のある特定の平衡定数を大幅に増やすことが可能になる。このことはまた、R-RAD-L-NEGを解離するのに必要な温度を、対応する非SOMO-HOMO変換化合物と比較して低くできることも意味する。

20

【0273】

式(1)の構造の調整可能性および適合可能性を考慮すると、例えば、本発明の複数の保護基を、保護対象の同一構造上で使用できる可能性はあり、この場合、それぞれの保護基が異なる反応条件下で脱保護される。例えば、それぞれの保護基が、ある特定のpH範囲もしくは他のカチオン濃度範囲で、または徐々に厳しくなっていく脱保護条件下で、例えば、だんだんと温度を上げて反応性になる。(保護対象の構造から)同じ条件下で複数の保護基を除去する可能性もある。2個のラジカル保護基が除去される場合、同一構造上の、結果として生じる2個のラジカルが再結合できるように配置することができる。結果として生じる2個のラジカルは脱保護されたときに(例えば、分子内ウルツ反応)、これらのラジカルを含む構造が環化するように配置されてもよい。

30

【実施例】

【0274】

本発明を、以下に示した計算、方法、および実験データに関連して議論する。計算は(部分的には)Nature Chemistry (Gryn'ova G., Marshall D., Blanksby, SJ, Coote M.L. Nature Chem. (2013), 5, 474-481)において公表されており、参照により本明細書に組み入れられる。

40

【0275】

本発明は、「通常の」軌道構成と「変換」軌道構成との切り替えを可能にする高エネルギーHOMO代替源を有する新たなSOMO-HOMO変換化合物を提供する。

【0276】

部分的に量子化学および気相熱化学測定を用いて、式(1)の構造中にあるNEGは高エネルギーHOMOを提供するが、共役酸型にプロトンが付加されると積み上げ(すなわち、通常の)構成を回復させることができ。さらに、このユニークな電子構造が顕在化したものは酸化還元挙動に限定されず、不対電子と負電荷との間の前例のない長距離相互作用によってラジカルの安定性および共役酸の酸性度が劇的に増加することが示されている。この酸-塩基モチーフは、pHによって軌道構成、従って、ラジカル安定性を切り替えるため

50

の非常に優れた手段を提供する。このようなスイッチングには生物分野および産業分野において潜在的な使い道があると考えられる。

【0277】

軌道変換

負に荷電している官能基と - 共役していない、安定化ラジカルを含有するディストニックラジカルアニオンが、pHによって切り替え可能なSOMO-HOMO変換を示すかどうか試験するために、2つの特異なタイプの安定ラジカル種-立体障害性環式アミノキシリ(「ニトロキシド」、 $R_1R_2NO\cdot$ とも知られる)および非環式第1級ペルオキシリ($RCH_2OO\cdot$)を検討した。共役の可能性を排除し、それによって、調べられたラジカルと供与体部分との間の長距離相互作用だけを確保するために、それぞれの種に、ラジカル中心から十分に離れている、遠く離れたカルボン酸基を導入した。単参照および多参照アブイニシオおよびDFT計算に従って、カルボン酸アニオンが高エネルギー二重被占軌道を提供し、これにプロトンが付加されると、通常の軌道構成が回復することが見出された(例えば、SOMO=HOMO、図2a～b、および実施例1～実施例4を参照されたい)。

【0278】

これらの普通でない電子構造をさらに確かめるために、ディストニックラジカルアニオンの気相酸化を調べた(図2c～dを参照されたい)。COOH-TEMPO(4-カルボキシ-2,2',6,6'-テトラメチルピペリジン-N-オキシリラジカル)5は安定な閉殻オキソアンモニウムカチオンに容易かつ可逆的に酸化されるのに対して、そのSOMO-HOMO変換類似体 COO^- -TEMPO 4は二重被占HOMOから電子が除去されるほうを好み、その結果、閉殻双性イオン(図2cを参照されたい)ではなく中性ビラジカル(三重項基底状態、実施例6を参照されたい)が生じる。SOMOおよびHOMOにおける電子のイオン化工エネルギー(IE)の比較は、これらの軌道の固有(intrinsic)エネルギーを厳密に示していない。本発明者らが逆プロセス - 2つの半占軌道のうちの下位に電子が入る中性三重項の還元 - を考慮に入れるのであれば、結果として生じた二重被占MOにおける電子間のクーロン反発力によって、これらの電子のIEは不対電子より低くなる。実際に、本発明者らは、6のビラジカル酸化生成物(図2d)を対応する閉殻双性イオンと比較することができなかった。なぜなら、酸素上にある正電荷の局在化が、かなり不利な(strongly disfavoured)電子構造につながり、構造緩和(geometry relaxation)時に急速に分解されるからである(実施例6を参照されたい)。

【0279】

ラジカル安定性

pHによって制御されるSOMO-HOMOエネルギー準位変換をもつフリーラジカルが設計されたので、切り替え型および非切り替え型における安定性を調査した。ラジカル安定性の代表的な実際に役に立つ尺度は、メチル、 $\cdot CH_3$ などの単純な炭素中心ラジカルとの結合解離自由エネルギー(BDFE)である。従って、気相中、25°Cで、中性型および脱プロトン化型におけるカルボキシ-アミノキシリおよびカルボキシ-ペルオキシリラジカルのメチルBDFEを計算し、カルボキシリ基の脱プロトン化(従って、通常の軌道構成から変換軌道構成への切り替え)によって $\cdot CH_3$ との結合が弱まることが見出された。ラジカル $COOH-X\cdot$ について[BDFE($COOH-X-R$)-BDFE(COO^- -X-R)]と定義された、このBDFE-スイッチの大きさは、アミノキシリの場合、約 20kJmol^{-1} 、ペルオキシリの場合、 15kJmol^{-1} である(または K_{eq} では約3.5および2.0オーダー。表6を参照されたい)。従って、脱プロトン化ラジカルにおけるSOMO-HOMO変換は安定性を高める。これは、空間分離、およびアニオン部分とラジカル部分との間の明白な共役相互作用の非存在を考慮すると予期せぬ発見であった。この点に関して、計算によって、遠く離れたアニオンにスピン密度がないことが裏付けられた(実施例2aおよび実施例2bを参照されたい)。

【0280】

ラジカル安定性は、長距離では、主として、スルーボンド(through-bond)ではなくスルースペース作用する極性効果の影響を受ける。例えば、アミノキシリラジカルの安定性は、その2つの型IとIIとの間の共鳴の影響を受ける(図3aを参照されたい)。薬剤8におけるpHによって切り替え可能なニトロキシドを介した重合(NMP)は、プロトンが付加される

10

20

30

40

50

とIIを不安定化させ、従って、ラジカルを全体的に不安定化させる、いくつかの塩基性基を導入することによって極性効果を用いることが認められた(図3bを参照されたい)。これにより、対応するアルコキシアミンがゆっくりと分解される。このことは、NO-R結合の強度が強いことを示している。しかしながら、このpHスイッチの大きさ(<15倍)は、4にある電荷がラジカル中心から8より離れているという事実にもかかわらず、SOMO-HOMO変換種で観察されるpH効果(>2000倍)より極めて低い(図3bを参照されたい)。

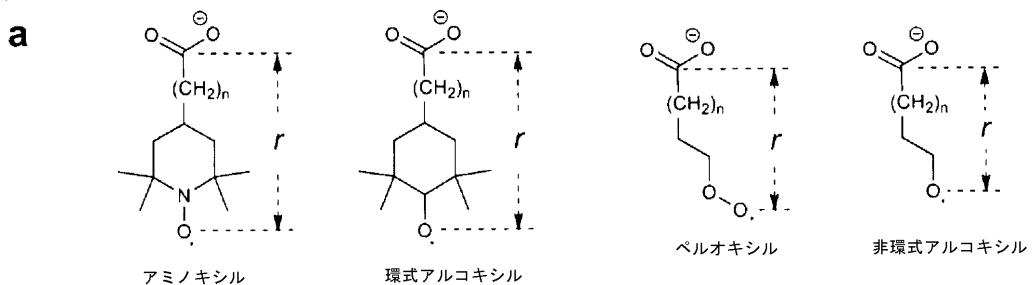
【 0 2 8 1 】

それにもかかわらず、電子供与性カルボン酸アニオンをもたらすCOOH基の脱プロトン化は、試作アミノキシリにおいてIIを安定化させ、おそらく、ペルオキシリラジカルと同様に作用すると予想される。従って、この標準的な極性効果が、観察されたBDFEスイッチングを説明できるかどうか確かめるために、構造が似ているが、極性寄与を欠いている参照系 $CR_3(CH_2)_nCOOH$ を比較することで、同族列 $^+NR_3(CH_2)_nCOOH$ においてCOOH pK_aに対するアミノ基プロトン化の効果を研究するために使用した手順を使用した。アルコキシリラジカルがアミノキシリディストニックラジカルアニオンの参照系($R_1R_2NO \cdot$ を $R_1R_2CHO \cdot$, 9で置換した)およびペルオキシリディストニックラジカルアニオンの参照系($RCH_2OO \cdot$ の代わりに $RCH_2O \cdot$, 11)として選択され、前記と同じ多参照法を用いてCOOHプロトン化状態で軌道変換が存在しないことが確かめられた(図3cおよび実施例5を参照されたい)。次いで、これらの4つの同族列について気相BDE-スイッチを計算した(熱寄与またはエントロピー寄与からの問題を回避するために電子エネルギーに換算した)(それぞれ、図3dおよび図3e、ならびに表7および表8を参照されたい)。選択された理論的方法には暗黙的分散(implicit dispersion)が含まれるが、DFTのために標準的な分散補正を用いて、BDE-スイッチへのその寄与がさらに評価されている。このようなコンホーメーションが極小エネルギー構造でない場合を除く全ての場合で、超共役および水素結合の影響を排除するために、 $(CH_2)_n$ 鎖のコンホーメーションがアンチ(anti)(伸びきり鎖)に保たれた

10

20

(実施例7および

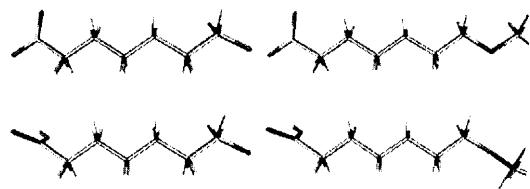
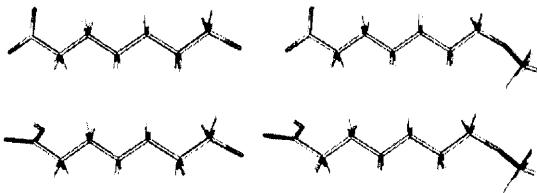


b UM06-2X/6-31+G(d)

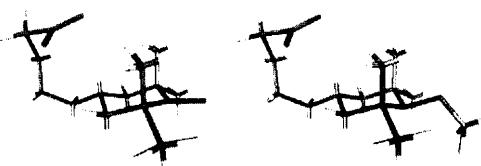
BMK/6-31+G(2df,p)

10

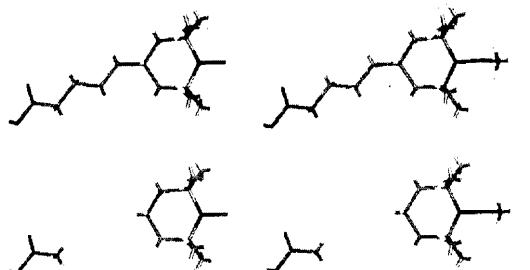
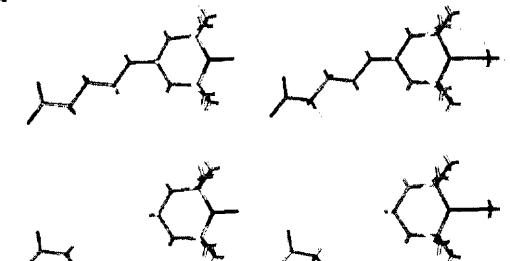
$$n = 4$$



8



d



20

30

実施例8を参照されたい)。

(0 2 8 2)

ラジカルは全て、ある程度のpHスイッチングを示すことが見出された。これは、ラジカル安定性に対する、あまり大きくない極性効果を反映している。しかしながら、このスイッチは、対応するSOMO-HOMO変換系ではかなり大きい(5 結合間隔で10~15kJmol⁻¹)。これらの後者の種では、ラジカルとカルボキシル基との間で5 結合間隔があるBDE-スイッチは20kJmol⁻¹を超え、極性効果について実際に予想できたように1/rで直線的に減衰する。しかしながら、エネルギー分解(energy breakdown)から、相関およびハートリー成分がBDE-スイッチの大きさに大きく寄与することが明らかになった。驚くことではないが、分子ハミルトン演算子が1/r二電子項を含むことを考慮すると、相関およびハートリー成分も1/rに直線的に依存する。アミノキシルラジカルの参照非SOMO-HOMO変換アルコキシル類似体では、相関およびハートリー成分は事実上0であり、pHスイッチはほとんどハートリー-フォック交換だから生じ、大きさが切り替え系列とほぼ同じであり、これも1/rで減衰し、従って、極性効果寄与の尺度となる(実施例3e、右を参照されたい)。非環式アルコキシル系列(実施例3d、右を参照されたい)の場合、R₁CH₂-CH₂O・結合周囲のコンホーメーション変化およびラジカル中心とC-H結合との関連する超共役により状況は少し複雑であるが(実施例7を参照されたい)、5 結合間隔を超えるとBDE-スイッチは5kJmol⁻¹より大きくならないことが明らかである。全系列において分散寄与はごくわずかであることが認めら

40

50

れた(表9を参照されたい)。

【0283】

最後に、補助は、遠く離れた負電荷とラジカル中心との間にある別の可能性のあるタイプのスルーボンド相互作用である。pHスイッチングへの補助の寄与を評価するために、本発明者らは、伸びきり鎖コンホーメーションをとるカルボキシ-TEMPO $n=4$ 同族体15を、アニオンがラジカル部分にさらに接近している、その最小気相エネルギー配座異性体14と比較した(図4aを参照されたい)。脱プロトン化アルコキシアミンの絶対メチルBDE計算値は $1/r$ 依存性に従う(図4bを参照されたい)。本発明者らはまた、 $n=4$ 伸びきり鎖配座異性体15に構造が似ているが、スルーボンド相互作用が明らかにない、TEMPOおよび酢酸の複合体16も構築した。その絶対BDE計算値も $1/r$ 線上にあり(図4bを参照されたい)、BDE-スイッチは、対応する化学結合系より 1.4 kJ mol^{-1} しか小さくない。これらの観察から、ラジカル安定性には、主として軌道変換のスルースペース性質が影響を及ぼすことが確かめられ、

補助からの寄与はごくわずかであることが明らかにされた。しかしながら、補助は、図3dにおいて、観察されたBDE-スイッチ振動(特に、その交換成分)に寄与し、ビラジカル酸化生成物の電子構成に影響を及ぼしている可能性がある(実施例6を参照されたい)。

【0284】

実験検証

pHによって誘導される軌道スイッチングはラジカル部分の安定性およびカルボン酸基の酸性度に影響を及ぼす。これは、カルボキシ-アミノキシルおよびそのアルコキシアミンの脱プロトン化の気相エンタルピー(すなわち、気相酸性度すなわちGPA)差と、プロトン化型および脱プロトン化型の同じアルコキシアミンの気相BDE差と関連づける簡単なサーモサイクルによって証明された(図5aおよび実施例9)。従って、反応速度論的方法を用いて求められたGPA-スイッチの値は、理論的に予測されたBDE-スイッチの直接の尺度である。GPA差を測定するために、陰イオンエレクトロスプレーアイオン化を用いて二量体複合体[A⁻H⁺B⁻]を合成し、タンデム質量分析計で衝突誘起解離に供した。AHがBHより酸性度が高ければ、解離平衡はA⁻+BH生成物チャネルに有利になり、従って、A⁻およびB⁻生成物イオンの存在量を比較することによって、この対のGPA-スイッチを確かめることができる。カルボキシアミノキシルにおけるBDE-スイッチを評価するために、Aがそのアミノキシルであり、Bがそのアルコキシアミンであるプロトン結合二量体を調製した。これを、図5bでは、カルボキシ-TEMPO 4およびそのメチルアルコキシアミン17について説明した。図5bから、計算(正のBDE-スイッチ)と一致して、4は17より酸性度が高い(正のGPA-スイッチ)ことが分かる。

【0285】

カルボキシ-TEMPOおよびカルボキシ-PROXYL(3-カルボキシ-2,2',5,5'-テトラメチルピロリジン-N-オキシルラジカル)のベンジルおよびフルオロメチルアルコキシアミンを対象にして、これらの実験を繰り返した。全ての場合で、アミノキシルラジカルは、類似するアルコキシアミンより酸性度が高かった。このことから、BDE-スイッチはラジカルに作用する効果によるものであり、R脱離基の性質に比較的依存しないことが確かめられた。さらに、これらの結果によれば、pK_a実験値と一致して、カルボキシ-PROXYLはカルボキシ-TEMPOより酸性度が高い。主としてベンチマー킹目的でアルコキシアミンの様々な組み合わせも研究した(実施例10および表11を参照されたい)。二量体セット全体について実験結果と理論結果は非常によく一致し、絶対偏差の平均は 1.7 kJ mol^{-1} しかない(図5cを参照されたい)。絶対GPAを得るために、関心対象のアミノキシルまたはアルコキシアミンを含有する二量体およびGPAが既知の参照酸である安息香酸に対して同様の実験を行った。このように、カルボキシ-TEMPO 4については 1411 kJ mol^{-1} 、そのメチルアルコキシアミン17については 1430 kJ mol^{-1} のGPAを得た。これらのGPAは、(i)理論計算値(25度、それぞれ 1414 kJ mol^{-1} および 1432 kJ mol^{-1})と群を抜いて一致し、(ii)この対から形成した二量体を直接調べることから求めた 13.7 kJ mol^{-1} のGPA-スイッチと一致する(図5cを参照されたい)。

【0286】

10

20

30

40

50

これらの実験は、ペルオキシルラジカルの一過的な性質のために、カルボキシペルオキシルについての計算値を検証するために適用することができない。なぜなら、その絶対BDEは極めて高く、競合的解離プロセスが結果に影響を及ぼす可能性があるからである。それにもかかわらず、(軌道変換そのものを維持するほど安定でない)対応する炭素中心ラジカルに酸素が付加することでペルオキシルラジカルが形成されることによって、脱プロトン化型ペルオキシルラジカルの高安定性が間接的に確かめられた。計算によれば、 $^1\text{OOC}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2 \cdot$ ラジカルへの酸素の付加は $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2 \cdot$ より発熱性が高い(25、気相中で 20kJmol^{-1})。なぜなら、前記で示したように、ディストニックペルオキシルラジカルアニオンは SOMO-HOMO 変換によって安定化されるからである。実験的に、同様の化学的性質の基質への酸素付加の速度定数は、4-カルボキシクロヘキシルについて $1.8 \times 10^{-10}\text{cm}^3\text{mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ (34 で 30% の反応効率に相当する)、通常のシクロヘキシルラジカルについては $1.3 \times 10^{-11}\text{cm}^3\text{mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ (すなわち 25 で 3%) に等しい(実施例を参照されたい)。酸素付加が、初期遷移状態のある速いプロセスであることを考慮すると、この約 15 倍の反応性差はアニオン性(対中性)ラジカル生成物のかなりの安定化を示している。

10

【0287】

GPA 実験から、この BDE-スイッチ に及ぼす R 基の影響はあまり大きくなかった(実施例 4c を参照されたい)。これにより、この BDE-スイッチ は主として (X-R ではなく) X \cdot の安定性に対する効果として生じることがさらに裏付けられた。基質として TEMPO 13 を用いて、チオカルボン酸、リン酸、硫酸、およびアルコキシドなどの他のアニオン基の効果も調査した(図 6a の 18 ~ 21)。全ての場合で、かなりの BDE スイッチ があり、従って、軌道変換はカルボン酸供与体ユニットのみに限定されない。

20

【0288】

SOMO-HOMO 変換を、例えば、水素原子引抜き、例えば、ヒドロキシルラジカルによる水素原子引抜きを介した酸化的損傷の結果として形成された脱プロトン化核酸ラジカルにおいても調べた。

【0289】

糖部分からの引抜きによって、軌道再配置を受けると予想されていない比較的不安定な炭素中心ラジカルが得られるが、塩基からの引抜きによって、SOMO-HOMO 変換の可能性がある安定した非局在化ラジカルが得られる(図 6b)。BDE 計算値によれば、計算から、モデル DNA 22 および RNA 23 ラジカルは両方とも、糖環の 4 番目の位置からの引抜きはリン酸基のプロトン化状態の影響を受けないが、脱プロトン化は塩基部分の脆弱性を 35kJmol^{-1} を超えて高めることが分かる。さらに、垂直(vertical)イオン化時に、通常の糖由来ラジカルは閉殻双性イオンを形成するのに対して(すなわち半占軌道からの電子の除去、すなわち SOMO=HOMO)、変換塩基由来ラジカルはカルボキシ-アミノキシルラジカルと同様に ピラジカル種に有利である(すなわち、二重被占軌道からの電子の除去、すなわち SOMO=HOMO)(実施例 12 を参照されたい)。実際に、モデル実験研究および計算研究において検出された主な生成物の中には、塩基窒素原子からの H 引抜きによって形成されたラジカルがある。

30

【0290】

実施例および方法

理論的手順

40

全てのアブイニシオ理論計算および密度汎関数法理論計算を、Gaussian 09、QChem 3.2、Molpro 2009.1、および GAMESS 2010 ソフトウェアパッケージを用いて行った。垂直酸化生成物を除く全種の構造を、M06-2X/6-31+G(d)、選択的に BMK/6-31+G(2df, p) 法を用いて完全に最適化し、振動数を同じレベルで計算し、推奨される倍率によってスケール変更した。同族列については、 $(\text{CH}_2)_n$ 鎖を伸びきったコンホーメーション(extended conformation)に保ったのに対して、本研究にある他の全ての種について全コンホーメーション検索を分解能(resolution)60°で行った。正確な電子エネルギーを、DFT および MP2 から高レベル複合 G3(MP2)RAD、G3(MP2,CC)、および G4(MP2)-6X 法に及ぶ様々な方法を用いて計算した。ラジカルに対する計算は、制限開殻波動関数を使用した「R」接頭辞で示した場合を除いて、非制限波動関数を用いて行った。高レベル複合計算が計算により実行できない大きな系

50

(15~20個の重原子を超える)の場合、代わりに2レイヤーONIOM型法を適用し、MP2/6-311+G(3df, 2p)法を完全な系に使用した。報告した熱化学値(気相結合解離エネルギー、酸性度、および相対イオン化工エネルギー)は、調和振動子近似下の理想気体の統計熱力学について標準的な教科書に載っている式と最適化構造およびスケール変更した振動数(scaled frequency)を用いて得た25 での気相エントロピーおよび熱補正と併用して計算した。記載の方法は実験データに対して広範囲に試験されており、化学的精度内で結果を出すことが示されている(結合解離エネルギーについては約5kJmol⁻¹、酸化還元電位については0.050V)。ここで研究された事例の大半において、上述の熱化学パラメータの絶対値と、より重要なことには、その相対的差異(例えば、BDE-スイッチおよびGPA-スイッチ)は両方とも、反応性の傾向および結論に影響を及ぼすことなく、理論的方法に応じて7kJmol⁻¹というごくわずかな範囲内で変化することを強調すべきである。

10

【0291】

様々な基底関数を用いた単参照HF、DFT、およびMP2計算、ならびに被占軌道だけでできている(9,5)活性空間における6-31+G(d)基底を用いた多参照MCSCFおよびMRPT2シミュレーション(GAMESSで実行した)、ならびに被占軌道と仮想(virtual)分子軌道の両方を含む(7,8)活性空間におけるCASSCF/STO-3G法(Gaussian 09で実行した)を含む広範囲の理論レベルで、様々なラジカル種の分子軌道の秩序化および占有を評価した。採用したアプローチは、様々なSOMO-HOMO変換ラジカルのいくつかの先行研究において軌道構成を正確に描写することが見出された。単参照法を用いて得た軌道配置は、前記の方法、基底関数、波動関数タイプ、さらにはソフトウェアコードに強く依存することが見出された。にもかかわらず、使用した、概念上異なる2つの多参照アプローチによっていずれも、試作カルボキシアミノキシルおよびペルオキシルラジカルにおいて、予測されたSOMO-HOMOエネルギー準位変換が確かめられ、これらのプロトン化型および参照アルコキシル種では存在しないことが確かめられた。理論的手順の詳細な説明および拡大した一組の結果を実施例に示した。

20

【0292】

実験手順

アルコキシアミンを、文献に書いてある標準的な手順によってアミノキシルラジカル前駆体から合成した。アミノキシルラジカルおよびアルコキシアミンの等モル混合物をメタノールに溶解して最終濃度が約10 μMになるように二つ一組で調製した。これらのメタノール含有溶液をWaters QuattroMicro(Manchester, UK)三連四重極型質量分析計のイオン源に5 μL min⁻¹の速度で注入したときに、陰イオンエレクトロスプレーイオン化によってプロトン結合二量体が生成された。質量分析計を陰イオンモードで操作し、MicromassMassLynxソフトウェア(Version4.1)によって制御した。望ましいプロトン結合クラスターイオンの生成を最適化するために、キャピラリー電圧を-3.0kV、コーン電圧を-20V、供給源温度(source temperature)を80 、脱溶媒温度を110 に設定した。乾燥ガスとして窒素を300L h⁻¹の流速で使用したのに対して、衝突誘起解離(CID)実験では、必要に応じて5~25Vの実験室系エネルギー、衝突ガスとしてアルゴンを使用した(3.0±0.1mTorr)。ここで報告した全ての質量スペクトルおよびイオン存在量比は少なくとも200回の累積スキャンの平均である。質量選別されたクラスターイオンの競合的解離に起因する相対イオン存在量に基づいて相対気相脱プロトン化エンタルピーおよび絶対気相脱プロトン化エンタルピーを求めるために、反応速度論的方法を使用した。

30

【0293】

軌道構成

方法

試作カルボキシ-アミノキシルおよびカルボキシ-ペルオキシルディストニックラジカルアニオンの軌道構成を確かめるために、最初に、非制限単参照アブイニシオ法およびDFT法を使用した。具体的には、スピン電子およびスピン電子を、そのエネルギーおよび形状によって突き合わせた。占有 軌道と対をなす占有 軌道があるときはいつでも、これらは二重被占軌道を形成するのに対して、低いところにある非占有 軌道と対をなす1

40

50

つの占有 軌道はラジカルのSOMOに対応する。この手順は、UHFおよびUMP2波動関数ベースの方法ならびにUM06-2X密度汎関数法とSTO-3G～6-311+G(3df,2p)に及ぶ基底関数を、同じ理論レベルで最適化された構造と併用して行った。全ての場合で、半占軌道より高いエネルギーを有する多数の二重被占軌道をもたらす軌道構成変換が観察された。選択された例を実施例1に示した。スピン密度をGaussView 5.0を用いてプロットし、軌道プロットをIQmol 2.1ビジュアリゼーションパッケージを用いて構築した。

【0294】

さらに、2つの異なる多参照法を用いて、この軌道再配置が試作種において確かめられた。最初に、GAMESSソフトウェアパッケージを用いて、MCSCF法と6-31+G(d)基底関数を適用した。励起状態ではなく基底状態にある、可能性のある構成をモデル化するために、9個の電子を含有する5個の最高被占軌道を含むように活性空間を選択した。これらの軌道を、不対電子、ラジカル部分にある酸素孤立電子対、およびカルボン酸イオンの3中心結合に対応する3個の二重被占軌道、およびその2個の酸素原子にある孤立電子対を表すように選択した。これらのMCSCFシミュレーションの後に、同じ活性空間に対してMRPT2計算を行った。MacMolPlt v.7.4.2を用いてMCSCF軌道プロットを構築した。2つの試作種の最適化されたMCSCF構成およびMRPT2構成を実施例2に示した。次に、Gaussian 09で実行する、少し異なる完全活性空間方法であるCASSCF(7,8)/STO-3Gを用いて試作化合物における軌道構成を特徴付けた。この場合、活性空間は、4個の被占軌道(SOMOおよびカルボン酸の3個の軌道、前記)および4個の対応する仮想軌道を含んだ。GaussView 5.0を用いて軌道を構築した。得られた結果によって、試作化合物について、変換構成が優勢な構成であることが再確認された(実施例3を参照されたい)。

10

20

30

【0295】

次いで、試作カルボキシ-ペルオキシルおよびカルボキシ-アミノキシルラジカルのプロトン化類似体(実施例4)ならびにプロトン化型および脱プロトン化型の参照アルコキシルラジカルにおける軌道空間を特徴付けるために同じ多参照法を適用した(軌道の形は主として実施例2～実施例4の軌道の形に似ており、従って、異なる構成である実施例5の固有値のみを示した)。プロトン化種の場合、O-H 結合軌道の代わりに、カルボキシ部分にある酸素孤立電子対の1つが関与したことを除けば、前記と同様に活性空間を構築した。

【0296】

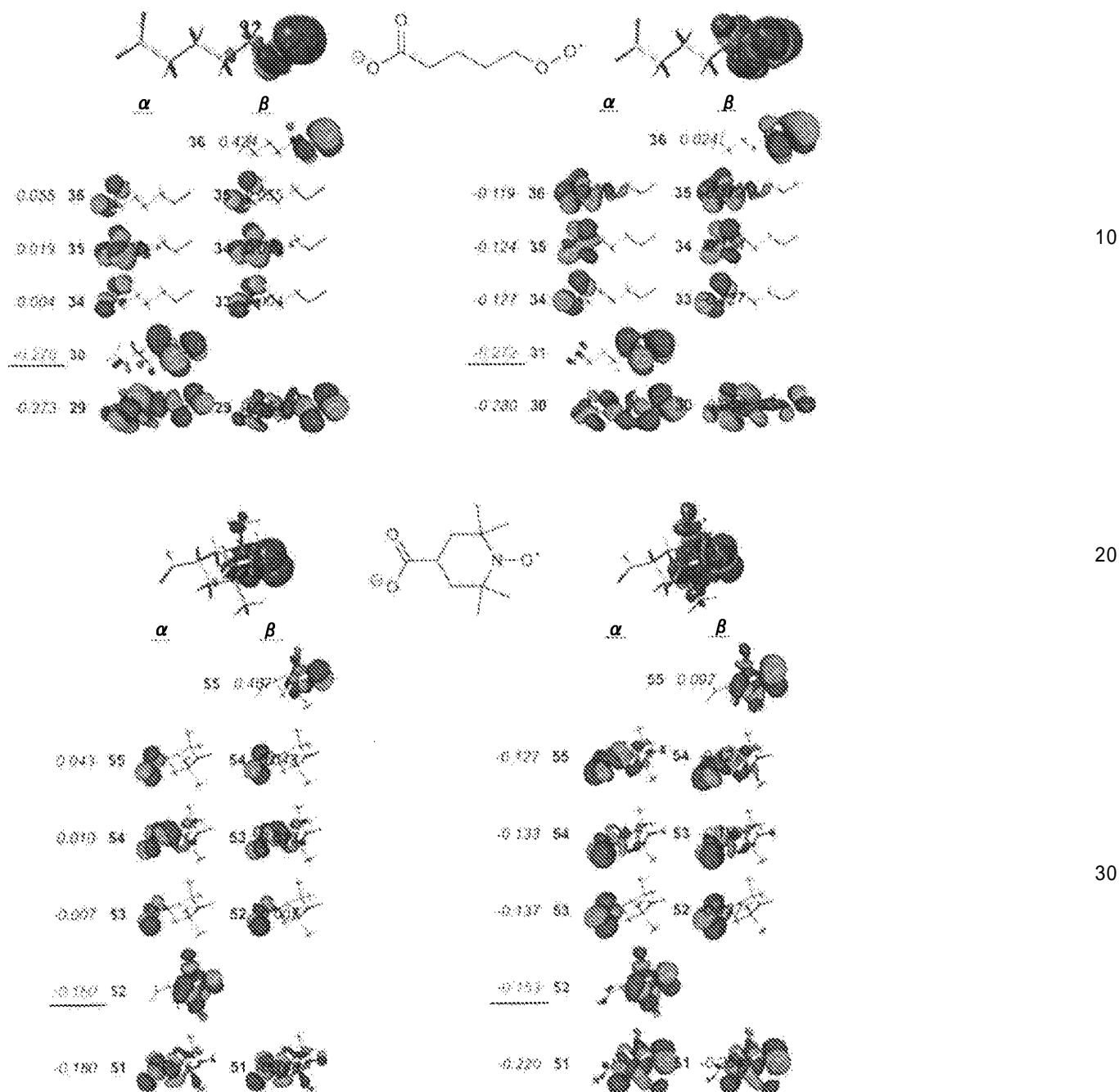
実施例1

試作ディストニックラジカルアニオンの単参照分子軌道

試作カルボキシ-ペルオキシル(上)およびカルボキシ-アミノキシル(下)ラジカルのUHF/STO-3G(左)およびUM06-2X/6-31+G(d)(右)スピン密度(透明表面(transparent surface))ならびに および 分子軌道(固体表面(solid surface))。太字の数字は軌道数であり(エネルギーが増加する順)、イタリック体の数字は軌道エネルギーである。半占軌道に対応する数字に下線を引いた。

UHF/STO-3G

UM06-2X/6-31+G(d)



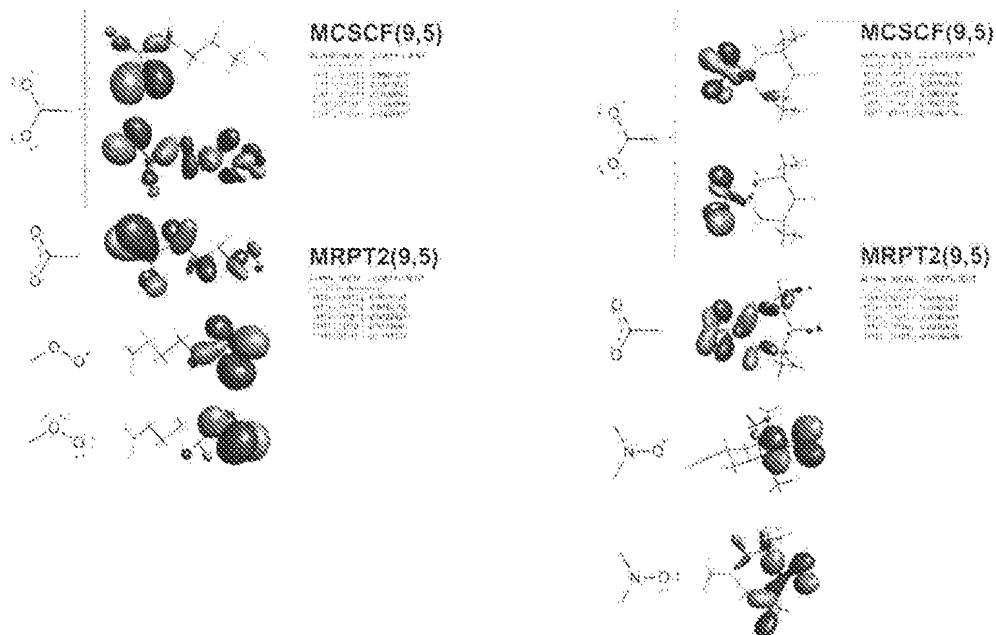
【 0 2 9 7 】

実施例2

試作ディストニックラジカルアニオンのMCSCFおよびMRPT2分子軌道

試作カルボキシ-ペルオキシル(左)およびカルボキシ-アミノキシル(右)ラジカルのMCSCF(9,5)/6-31+G(d)最適化分子軌道ならびにMCSCF(9,5)/6-31+G(d)およびMRPT2(9,5)/6-31+G(d)最適化軌道構成のプロット。

40



10

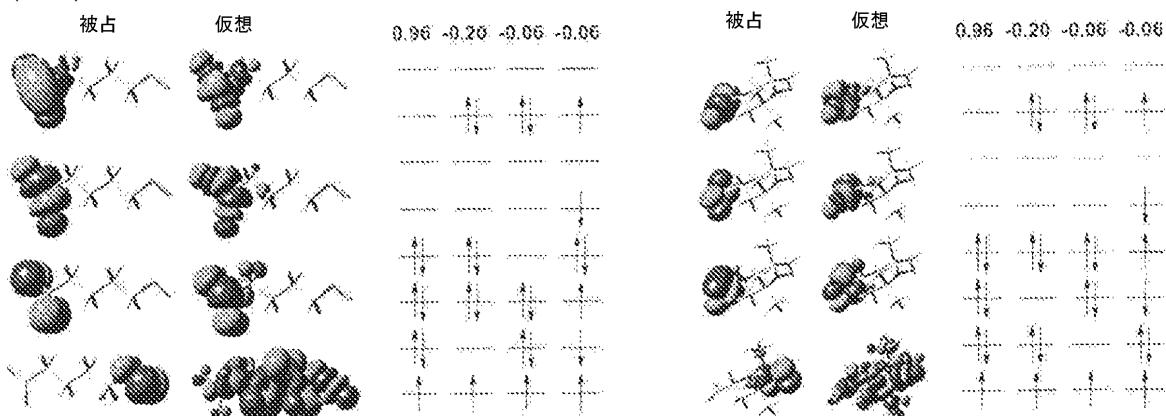
【0298】

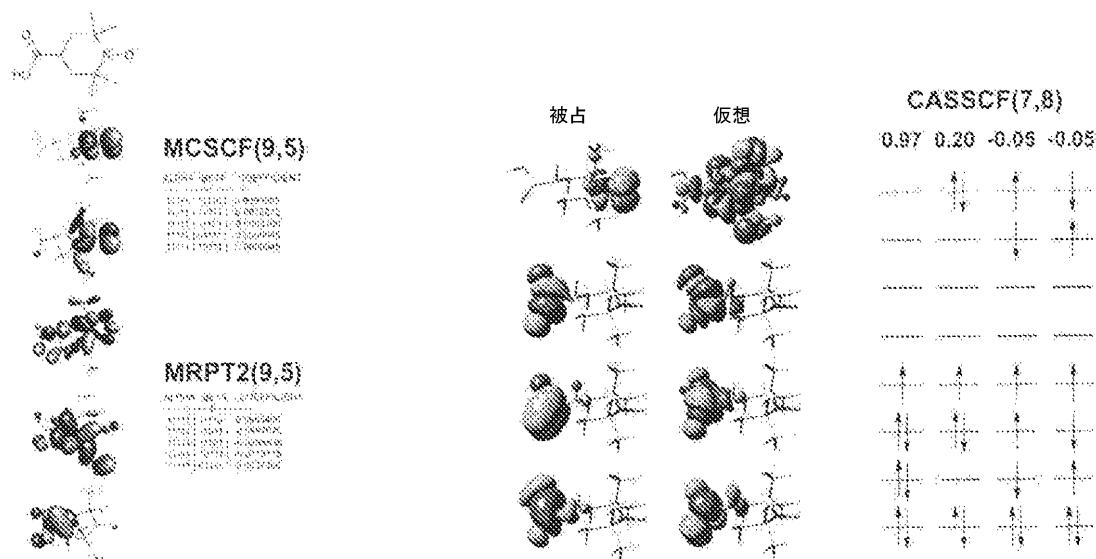
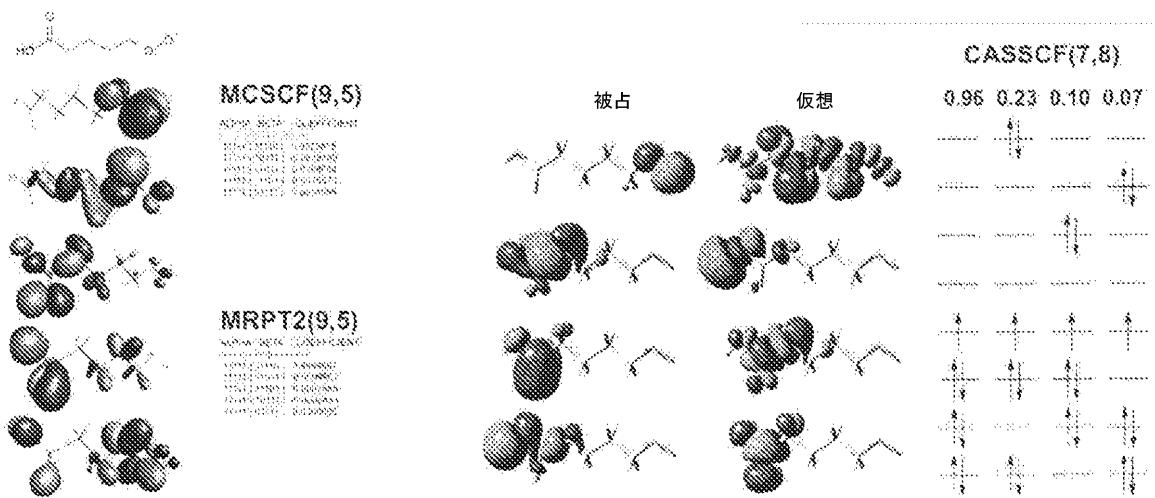
実施例3

試作ディストニックラジカルアニオンのCASSCF分子軌道

20

試作カルボキシペルオキシル(左)およびカルボキシアミノキシル(右)ラジカルのCASSCF(7,8)/STO-3G最適化分子軌道および主構成と太字フォントで示したその固有値。





【 0 3 0 0 】

実施例5

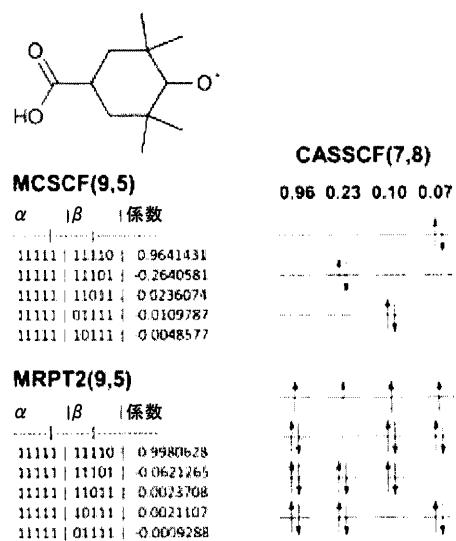
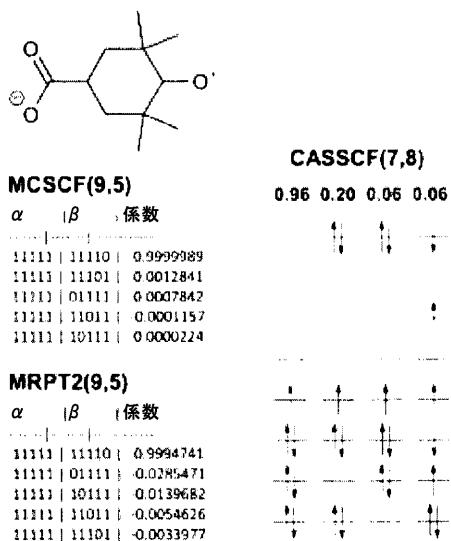
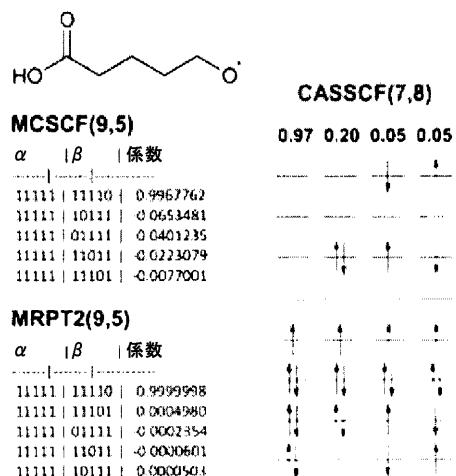
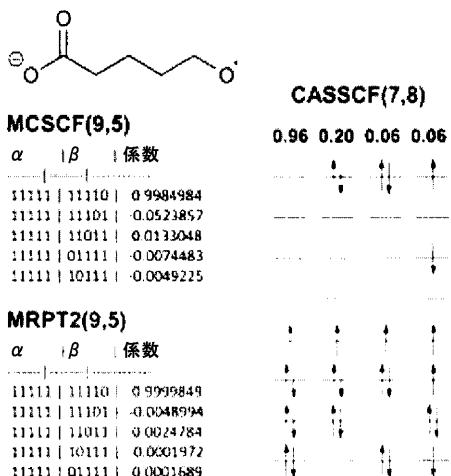
参照カルボキシ-アルコキシルラジカルの多参照分子軌道

カルボキシル基のプロトン化状態にある参照アルコキシルラジカルのMCSCF(9,5)/6-31+G(d)およびMRPT2(9,5)/6-31+G(d)最適化軌道構成、ならびにCASSCF(7,8)/STO-3G主要最適化構成と太字フォントで示したその固有値。

10

20

30



【0301】

ディストニックラジカルアニオンの酸化(イオン化)

方法

試作種の普通でない軌道構成の追加試験として、そのイオン化(一電子酸化)を調べた。両基質について、本発明者らは、ビラジカル生成物には三重項基底状態があることを見出した(実施例6を参照されたい)。一重項ビラジカルについての計算は、対称性の破れDFTアプローチと最適化三重項ビラジカル構造を用いて行った。脱プロトン化カルボキシTEMPOの場合、垂直酸化生成物および断熱(adiabatic)酸化生成物の両方を首尾良くモデル化することができた。これらは安定な波動関数および平衡構造をもつと特徴付けられた。原子電荷およびスピン密度の計算値(図2を参照されたい)ならびにS²値によって、位置づけられた構造は眞の閉殻双性イオンおよび開殻ビラジカルであることが確かめられた。両種とも、双性イオンの場合、窒素の平坦化(planarization)を伴う構造緩和時には安定している。計算方法とは無関係に、三重項ビラジカルは双性イオンより(約10~25kJmol⁻¹)安定であることが見出された。これは親カルボキシアミノキシルにおける軌道変換と一致する。しかしながら、酸素原子にある局在化正電荷が関与するこのような生成物の極端な不安定性のために、双性イオンへの試作カルボキシペルオキシルの酸化は成し遂げることができない。構造緩和時に、CO₂が放出され、分子内環化が起こる。従って、親カルボキシペルオキシルにおける軌道構成のダイアグノスティック(diagnostic)において双性イオンを使用することはできない。それにもかかわらず、三重項ビラジカル生成物は凍結(frozen)構造と緩和構造の両方で安定している(実施例6を参照されたい)。

【0302】

実施例6

10

20

30

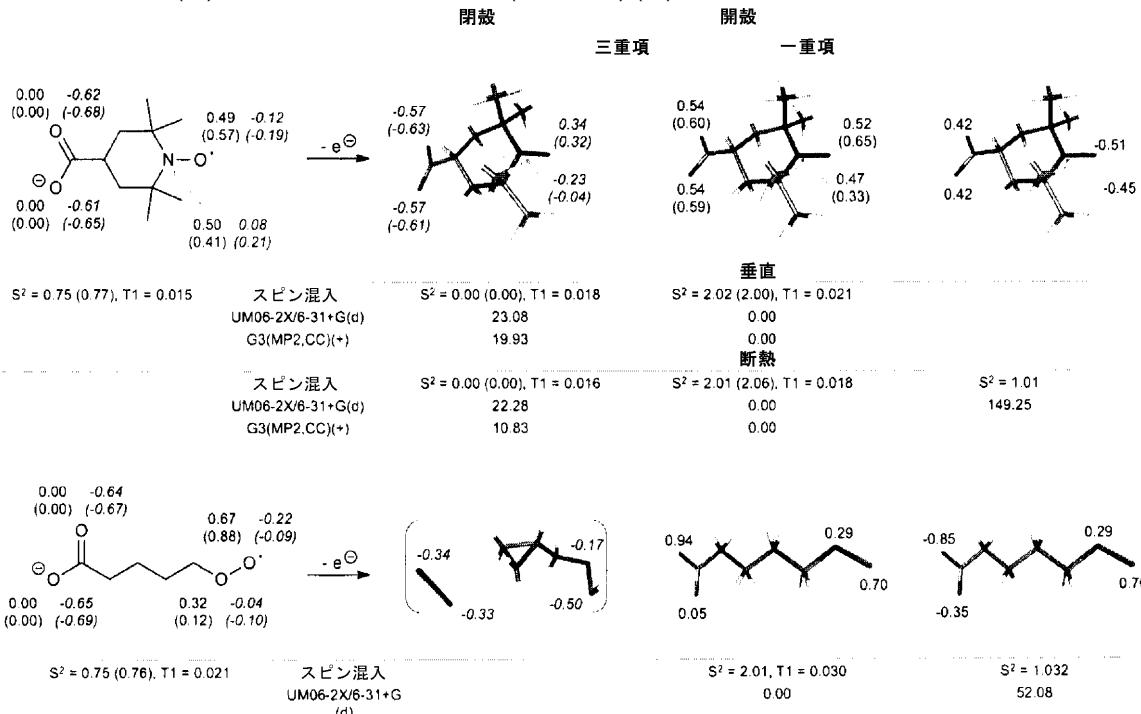
40

50

一電子酸化閉殻生成物および閉殻生成物の特性

SOMO-HOMOエネルギー準位変換ディストニックアニオンラジカルから閉殻(一重項)双性イオンおよび閉殻(三重項および一重項)ビラジカルへの一電子酸化(イオン化)の競合的経路。酸化生成物については、その最適化UM06-2X/6-31+G(d)構造を示した。構造の隣にある数字は、UM06-2X/6-31+G(d)およびUMP2/GTMP2Large(括弧内)マリケン原子スピン密度および電荷(イタリック体)である。閉殻種におけるスピン混入(spin contamination)は、そのS²(UM06-2X/6-31+G(d)、括弧内にはUMP2/GTMP2Large)およびT1ダイアグノスティック(UCCSD(T)/6-31+G(d))値で反映される。酸化生成物の相対電子エネルギー(kJmol⁻¹)を、UM06-2X/6-31+G(d)および改良されたG3(MP2,CC)(+)法を用いて計算した。

10



20

【 0 3 0 3 】
結合解離エネルギー
方法

30

試作ラジカルがメチルと形成する結合の正確なエネルギー特性を得るために、いくつかの高レベル複合法を使用した。最初に、G3(MP2)-RADおよびG3(MP2,CC)法といいくつかの改良法を適用した。具体的には、アニオン種を正確に説明するには、分散関数(diffuse function)を基底関数に導入することが必要であり、従って、全計算において、デフォルト6-31G(d)基底の代わりに6-31+G(d)基底を使用した。これらをG3(MP2)-RAD(+)およびG3(MP2,CC)(+)法と呼ぶ。B3LYP汎関数の代わりにM06-2X密度汎関数を使用することも選択した。最も一般的に用いられる方法の1つではあるが、B3LYPには多数の重大な欠点があることが知られている。これに対して、ミネソタ(Minnesota)汎関数の新たな一群は、特に、ラジカル反応の熱化学に対して優れた性能を示す。これは本研究の結果によって裏付けられた(下記を参照されたい)。さらに、基底関数補正を介したダブル- 基底関数を用いた計算からの大きなトリプル- 基底を用いた標準的なG3(MP2)法近似CCSD(T)計算をR(O)MP2(G3(MP2)-RAD)およびUMP2(G3(MP2,CC))レベルで行った。両手順ともモルプロ(Molpro)コードを用いて計算したURCCSD(T)エネルギーを使用し、前者の方法はラジカル反応専用にパラメータ化されていたので、G3(MP2,CC)計算ではG3(MP2)-RAD法の高レベル補正(HLC)値も使用した。次に、最近のG4(MP2)-6X法を使用した。G3-ファミリーとの主な違いは、1)構造および振動数にBMK/6-31+G(2df,p)法が用いられること、2)完全基底関数極限まで外挿されたハートリー-フォック極限エネルギー推定値が複合エネルギーの基本成分であることである。この方法はG3(MP2)法より計算に費用がかかり、従って、小さなペルオキシル種にのみ実行することができ、アミノキシルには実行できなかった。最後に、正確な電子エネ

40

50

ルギーを、調和振動子近似と最適化構造およびスケール変更した振動数下で計算したエントロピーおよび熱補正で補った。2つの試作種-プロトン化型および脱プロトン化型のカルボキシペルオキシルおよびアミノキシル-の絶対結合解離エネルギーおよびその差(BDE-スイッチ、前記で定義した)の結果を表6に集めた。G3(MP2)-RAD(+)およびG3(MP2,CC)(+)の結果は有意差がなく(4kJmol^{-1} 以内)、G4法から絶対値でわずかに大きく変動した(約 $7\sim 8\text{kJmol}^{-1}$)。重要なことに、BDE-スイッチの値を得るための方法全てを用いて、 1kJmol^{-1} 未満の変動の範囲内で非常に良好な一致が得られた。

【0304】

(表1) 結合解離エネルギーおよびBDE-スイッチの計算値(UM06-2X/6-31+G(d)理論レベルを用いて気相中での電子エネルギーに換算した、 kJmol^{-1})

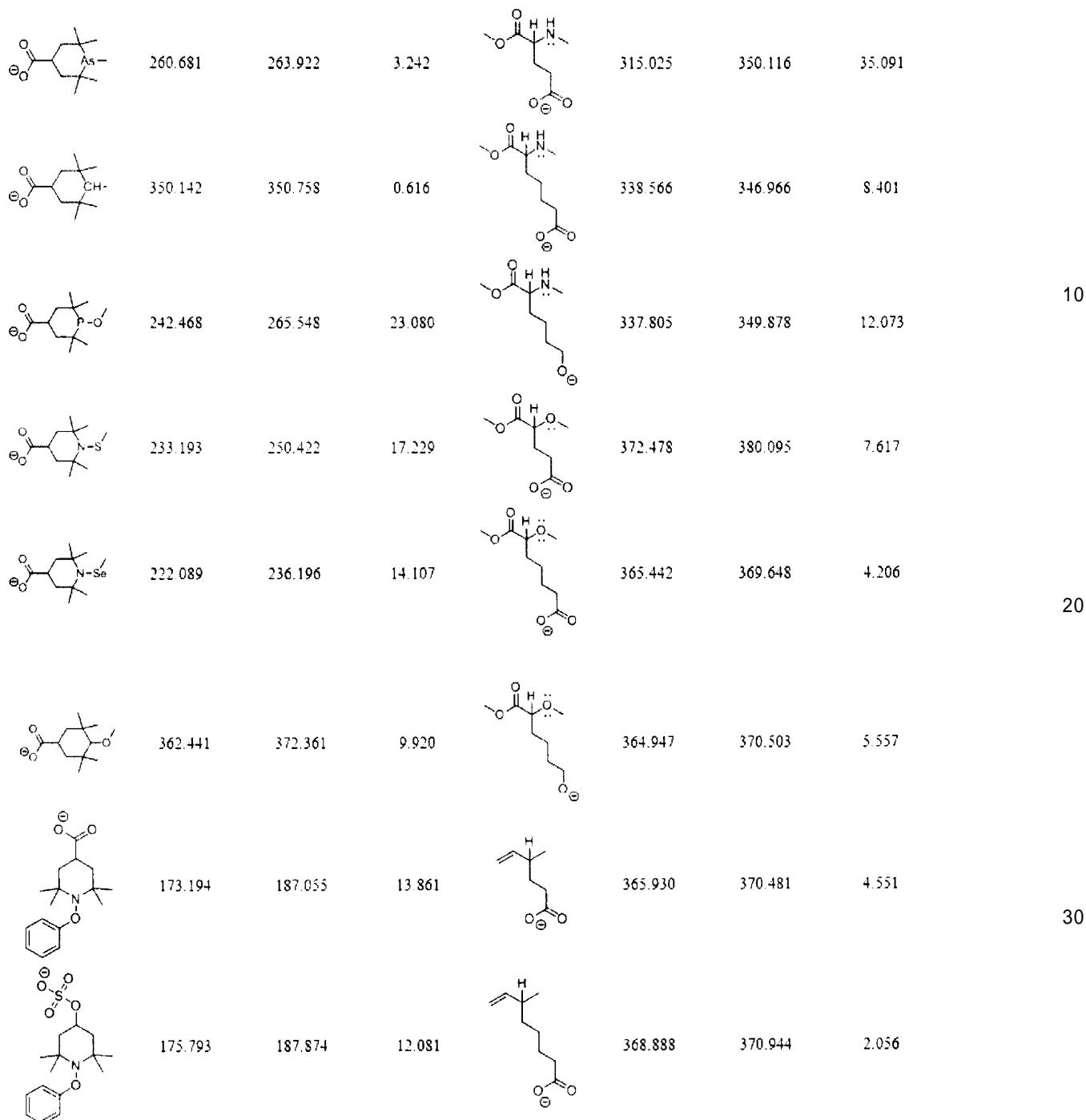
^a閉殻脱プロトン化化合物を示した。^b第1番目の縦列に示したような脱プロトン化型。^c完全プロトン化型；^d開殻種では分子内電子移動が起こる。

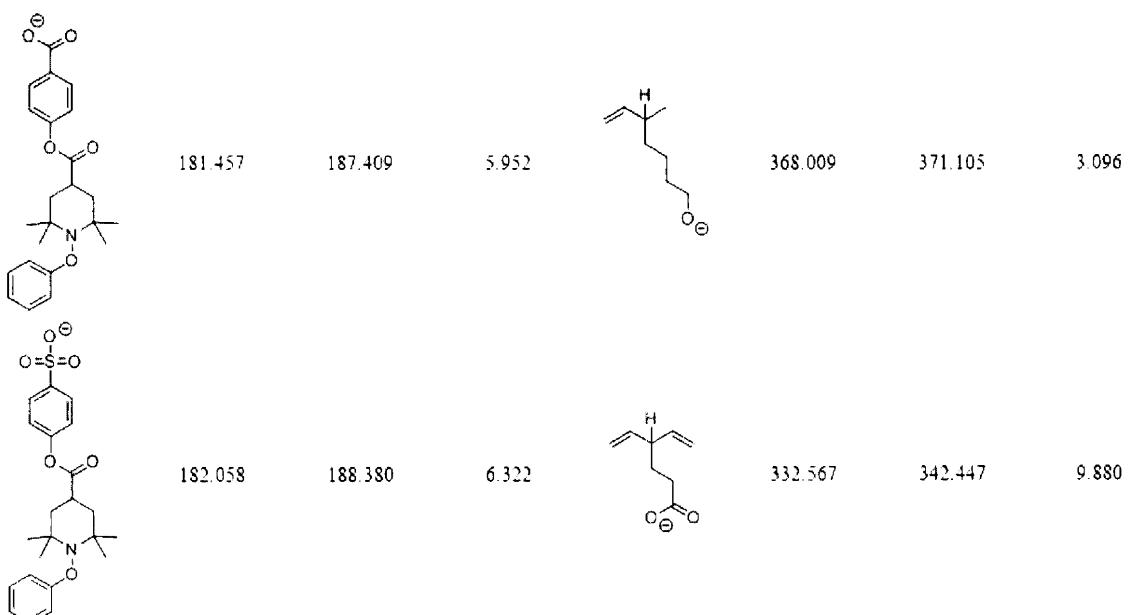
種 ^a	BDE (-) ^b	BDE (H) ^c	スイッチ	種 ^a	BDE (-) ^b	BDE (H) ^c	スイッチ
	214.162	233.184	19.022		231.175	231.175	N/A
	215.474	234.819	19.345		218.165	218.165	N/A
	216.107	233.688	17.581		200.213	221.293	21.081
	218.135	235.127	16.991		313.709	313.709	N/A
	217.532	232.930	15.398		283.247	283.247	N/A
	202.059	232.930	30.871		278.208	253.381	24.828

10

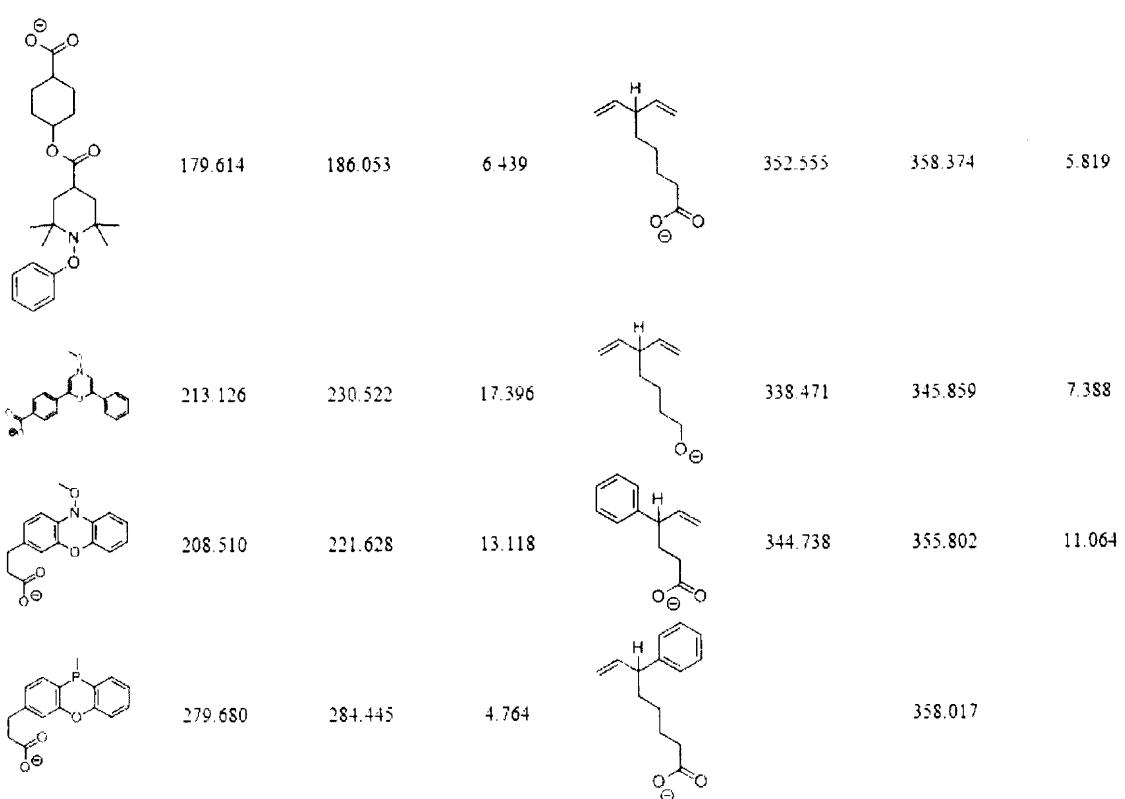
20

30



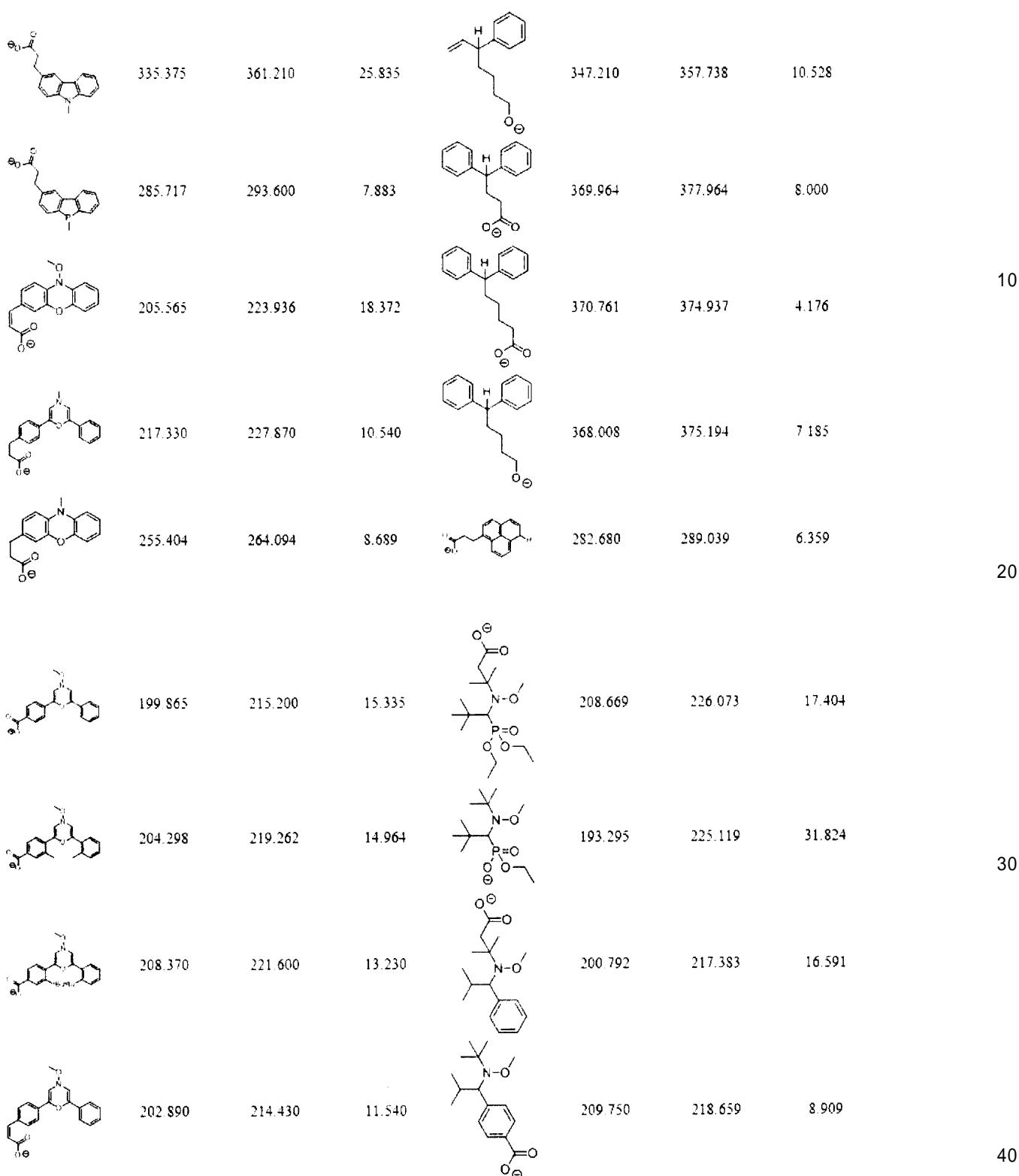


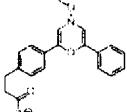
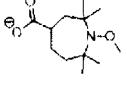
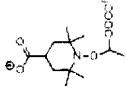
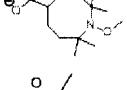
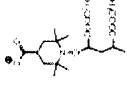
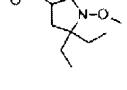
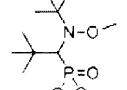
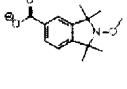
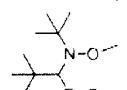
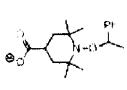
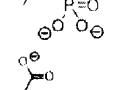
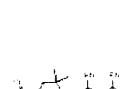
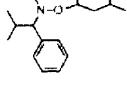
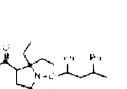
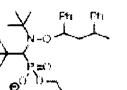
10



20

30



	203.516	213.905	10.389		210.274	226.452	16.177
	175.739	189.335	13.6		210.274	226.860	16.586
	179.888	191.677	11.8		183.109	203.731	20.622
	190.427	211.071	20.644		204.442	220.190	15.748
	160.802	211.071	50.269		163.821	182.904	19.1
	163.551	190.336	26.785		174.070	194.220	20.2
	161.971	184.127	22.155		174.378	176.476	2.098
	173.829	191.979	18.149		218.553	176.476	-42.077

【0305】

表1の計算値はBDEスイッチングを示す。表1のスイッチ値が大きければ大きいほど、RADのラジカルの安定性が高くなると予想され、RADのラジカルによって保護されている基からRADのラジカルが放出される温度が低くなると予想され、式(1)の構造の軌道スイッチングの制御性が高まると予想される。

【0306】

(表2) 25 、気相中での反応 $X\text{-H} + \cdot\text{CH}_3 \rightarrow X\cdot + \text{CH}_4$ の反応速度パラメータおよび熱力学的パラメータの計算値

スイッチングを伴う反応を太字で示した。^aG3(MP2)-RAD(+)法とUM06-2X/6-31+G(d)最適化構造およびスケール変更した振動数を用いて計算した。^bトンネル効果に合わせて補正した速度定数。

10

20

30

X [•]	ΔS	ΔE_e	$\Delta(E_e+ZPVE)$	ΔH	ΔG	$\lg k$
	$J \text{ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$	kJ mol^{-1}	kJ mol^{-1}	kJ mol^{-1}	kJ mol^{-1}	
活性化 反応	TEMPO [•]	-123.523	22.619	17.879	14.978	51.806 6.2
	COOH-TEMPO [•]	-123.24	22.688	18.02	15.086	51.83 6.2
	COO [•] -TEMPO [•]	-126.159	18.117	13.963	10.978	48.592 6.5
活性化 反応	TEMPO [•]	-3.195	-148.245	-137.891	-139.106	-138.154
	COOH-TEMPO [•]	-3.411	-146.258	-135.938	-137.202	-136.185
	COO [•] -TEMPO [•]	-1.425	-165.295	-154.538	-155.878	-155.454
活性化 反応	PROXYL [•]	-120.501	21.611	16.684	13.885	49.812 6.5
	COOH-PROXYL [•]	-119.652	21.874	16.968	14.19	49.865 6.5
	COO [•] -PROXYL [•]	-123.966	16.519	12.386	9.405	46.366 6.8
活性化 反応	PROXYL [•]	1.735	-161.442	-152.512	-152.975	-153.492
	COOH-PROXYL [•]	8.299	-158.378	-149.749	-150.128	-152.602
	COO [•] -PROXYL [•]	3.44	-179.109	-169.307	-170.093	-171.118

【0307】

表2の計算では、[•]CH₃ラジカルによるカルボキシ-TEMPO-Hおよびカルボキシ-PROXYL-HからのH引抜きの単純反応を検討した。ニトロキシドラジカルは、この反応の生成物である。従って、カルボキシル基が脱プロトン化され、ラジカルが軌道変換によって安定化されたとき、反応の自由エネルギーは、生成物ラジカルにスイッチングがない(カルボキシル基がプロトン化されているか、TEMPOおよびPROXYLが置換されていない)ときと比較して低くなる(反応がさらに好ましくなる)。反応熱力学に対する、この効果は約20kJmol⁻¹である。これらの反応の自由エネルギー障壁計算値は、カルボキシル基が脱プロトン化されたときより小さいが、反応速度に対する、この効果は約5kJmol⁻¹(または熱力学の20~25%)しかない。このことは遷移状態の早い特徴を示唆している。

【0308】

本発明は、軌道変換によってラジカル安定性が高まることを示した。例えば、このような変換ラジカルが、ある化学反応の生成物である場合、この反応のギブズ自由エネルギー(G_{rxn})は、通常の軌道構成でのラジカル種形成を伴う同一の反応のギブズ自由エネルギーより小さくなる。このようなラジカル種を伴う反応は、明らかに、同様に、ある程度のラジカル特徴を有する遷移状態(TS)を進行する。反応のTSが遅ければ、すなわち生成物ラジカルに化学的に近く(従って、はっきりと分かるラジカル特徴を有し)、その生成物ラジカルが切り替えられるのであれば、TSも切り替えられると予想され、従って、この反応の活性化ギブズ自由エネルギー(G^{\ddagger})は低いと予想される。すなわち、反応は、生成物ラジカルが切り替えられないときと比較して速く進行する。対照的に、TSが早く、従って、ラジカル特徴の寄与が小さければ、切り替えのほんの一部分しか、この反応の G^{\ddagger} にならない。言い換えると、化学反応に関与するラジカルの安定性における切り替えは、この反応の反応速度にも影響を及ぼすと予想されるが、この効果の方向および大きさは、このラジカルが反応物か生成物かどうか、この反応の遷移状態が早い特徴または遅い特徴を有するかどうかに依存する。SOMO HOMO(切り替え)およびSOMO=HOMO(非切り替え)が関与する反応の反応速度および熱力学を図14に示した。図14は、切り替え種の G^{\ddagger} および G_{rxn} がいずれも非切り替え種の G^{\ddagger} および G_{rxn} より小さいことを示している。 G^{\ddagger} が小さい場合、反応は速くなる。 G_{rxn} が小さい(すなわち、発熱性が高い)場合、反応は、こ

10

20

30

40

50

これらの2つの種が平衡状態にある試薬より生成物に有利である。

【0309】

(表3)カルボキシ-ニトロキシドの様々な塩におけるメチルBDE計算値(UM06-2X/6-31+G(d)法を用いて気相中での電子エネルギーに換算した、kJmol⁻¹)

下記式中のM ⁺	BDE	下記式中のM ²⁺	BDE
NH ₄ ⁺	231.3		
Li ⁺	229.9		
Na ⁺	228.2		
K ⁺	226.9		
		Mg ²⁺	
		Ca ²⁺	

10

20

30

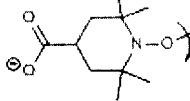
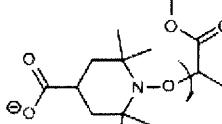
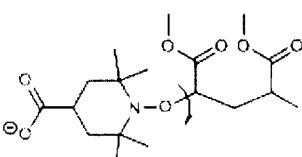
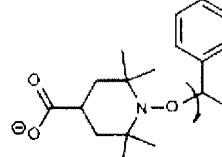
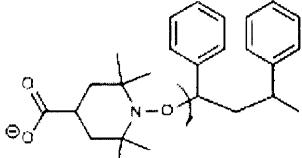
【0310】

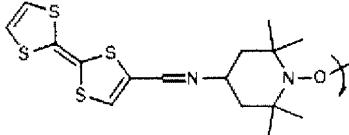
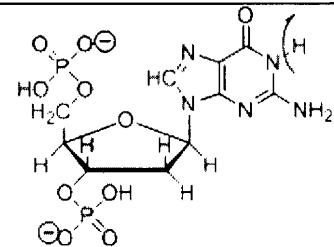
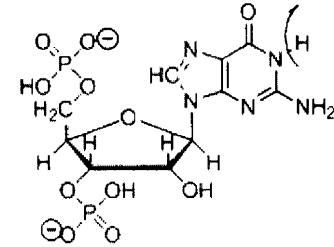
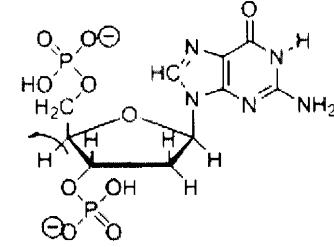
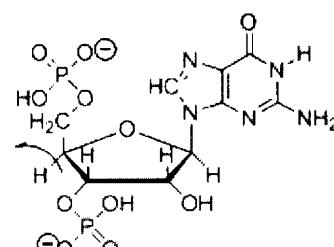
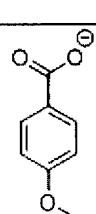
表3の計算値から、カチオン(例えば、リチウム、ナトリウム、およびカリウム)のイオン結合は、(式(1)に対応する構造における)NEGの負電荷を、NEGのアニオンがそのカチオンと結合しているときにRADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高くなる程度まで安定化させることができることが分かる。すなわち、このことから、カチオンをNEGのアニオンに付加することによって、式(1)に対応する構造における軌道変換のスイッチをオフできることが分かる。

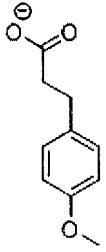
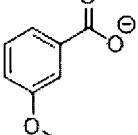
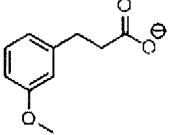
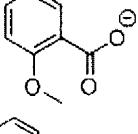
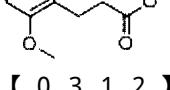
【0311】

(表4)気相中および極性の異なる溶媒中でのBDE-スイッチ計算値

^a全ての値は25 °Cでのものであり、kJmol⁻¹で示した。^b切断結合(breaking bond)を曲がった矢印で示した。^cM06-2X/6-31+G(d)(カルボキシ-TEMPO-Rおよびフェノールの場合)ならびにUMP2/6-311+G(3df,2p)レベルでのG3(MP2,CC)(+)エネルギーに対するONIOM近似値(コアとしてTEMPO-CH₃を用いたTTF-CH=N-TEMPO-CH₃および参照非切り替え系の場合)を用いて計算した。^dUAKS-CPCM/B3LYP/6-31G(d)法と推奨される倍率(水の場合、1.2、トルエンの場合、1.3)を用いて計算した。^eR(O)MP2/6-311+G(3df,2p)理論レベルでのG3(MP2)-RADエネルギーに対するONIOM近似値を用いて計算した。^fUAHF-CPCM/UHF/6-31+G(d)法と推奨される倍率(1.4)を用いて計算した。^gUAKS-CPCM/B3LYP/6-31+G(d)法と推奨される倍率(水の場合、1.2、トルエンの場合、1.3)を用いて計算した。

種 ^b	$\Delta G_{\text{gas}}^{\circ}$ ^c	$\Delta G_{\text{water}}^{\circ}$ ^d	$\Delta G_{\text{toluene}}^{\circ}$ ^d
	19.3	6.7	13.9
	16.2	9.7	15.4
	15.0	4.8	16.4
	19.3	10.2	15.7
	19.7	15.7	14.1

	$\Delta G_{\text{gas}}^{\text{c}}$	$\Delta G_{\text{water}}^{\text{c}}$	$\Delta G_{\text{solvent}}^{\text{c}}$
	48.0	47.4	47.7
	$\Delta G_{\text{gas}}^{\text{e}}$	$\Delta G_{\text{water}}^{\text{d}}$	$\Delta G_{\text{solvent}}^{\text{f}}$
	38.4	-5.0	-0.4
			10
	36.3	-4.3	-1.4
			20
	-10.6	-12.3	-14.0
			30
	-4.8	-5.0	-5.8
	$\Delta G_{\text{gas}}^{\text{c}}$	$\Delta G_{\text{water}}^{\text{c}}$	$\Delta G_{\text{solvent}}^{\text{c}}$
	54.6	8.4	31.7

	39.5	1.0	18.3	
	40.8	1.6	21.4	10
	18.1	-17.9	-3.8	
	42.2	0.6	19.9	
	16.5	-2.9	3.7	20

【0 3 1 2】

表4の計算値から、軌道スイッチングは水などの極性溶媒中では消失するのに対して、トルエンのような無極性溶媒では保存されることが分かる。従って、溶媒の極性を用いて本発明の軌道スイッチングを制御することができる。例えば、溶媒の構成要素を変えることによって、例えば、異なる溶媒を添加もしくは除去するか、または極性成分、例えば、アンモニウム塩もしくはイオン性液体を添加もしくは除去することによって、溶媒の極性を変えることができる。

【0 3 1 3】

(表5)25、気相中での、·OHによるH引抜き反応およびデオキシリボグアニジン二リン酸中の塩基部分への·OH付加の反応速度パラメータおよび熱力学的パラメータの計算値

スイッチングを伴う反応を太字で示した。^aR(0)MP2/6-311+G(3df,2p)法とUB3LYP/6-31G(d)最適化構造およびスケール変更した振動数を用いて、G3(MP2)-RAD電子エネルギーに対するONIOM近似値を用いて計算した。^b完全プロトン化。^c第1番目の縦列に示したように二重脱プロトン化。^d

下記式中の・OH攻撃の位置

	(H) ^{•+}		(O ^{•-}) ²⁻	
	ΔG°	ΔG_{kin}	ΔG°	ΔG_{kin}
$\text{X-H} \rightarrow \text{OH} \rightarrow \text{X} \cdot + \text{H}_2\text{O}^\bullet$				
1 ^o	wip ^d	-100.814 ^o	wip ^d	-139.245 ^o
2 ^o	52.390 ^o	-118.687 ^o	13.263 ^o	-152.908 ^o
3 ^o	wip ^d	-8.280 ^o	wip ^d	23.269 ^o
$\text{X} \cdot + \text{OH} \rightarrow \text{X(OH)}^\bullet$				
2 ^o	59.527 ^o	-68.141 ^o	29.055 ^o	-90.505 ^o
4 ^o	35.901 ^o	-39.439 ^o	33.265 ^o	-40.475 ^o
5 ^o	23.083 ^o	-20.746 ^o	15.627 ^o	-12.635 ^o
3 ^o	30.985 ^o	-64.106 ^o	64.336 ^o	-22.908 ^o

【0314】

(表6) 理論的方法の比較

25 でのX-CH₃結合解離の電子エネルギーおよびギブズ自由エネルギーの計算値、kJmol⁻¹ 20
。

X [•]	G3(MP2)-RAD(+)		G3(MP2,CC)(+)		G4(MP2)-6X	
	ΔE^0	ΔG^{298}	ΔE^0	ΔG^{298}	ΔE^0	ΔG^{298}
COO ⁻ -(CH ₂) ₄ OO [•]	285.222	213.63	287.751	216.16	280.124	208.987
COOH-(CH ₂) ₄ OO [•]	298.131	230.165	300.661	232.694	293.164	224.822
BDE-スイッチ	12.91	16.535	12.91	16.534	13.04	15.835
COO ⁻ -TEMPO [•]	211.496	137.578	215.28	141.362		
COOH-TEMPO [•]	230.47	156.86	233.914	160.304		
BDE-スイッチ	18.973	19.281	18.634	18.942		

【0315】

同族列

方法

試作カルボキシペルオキシルおよびアミノキシルラジカルにおけるpHスイッチングの性質を調べるために、これらを、脱プロトン化時に軌道変換を示さない、構造が似ているカルボキシアルコキシルラジカルと対にした。「試験セット」を、ラジカル部分とカルボキシ部分とを分ける(CH₂)_n鎖の長さが異なる同族列にも広げた(図3および実施例7aを参照されたい)。結合エネルギー特性計算値の1/r依存性を研究するために、これらの鎖を、伸びきったコンホーメーションに保った。式中、rは、ラジカル部分とカルボキシ部分との間の(スルースペース)距離である。

【0316】

全種の正確な構造を、M06-2X/6-31+G(d,p)法を用いて入手した。変換非環式ペルオキシ

10

20

30

40

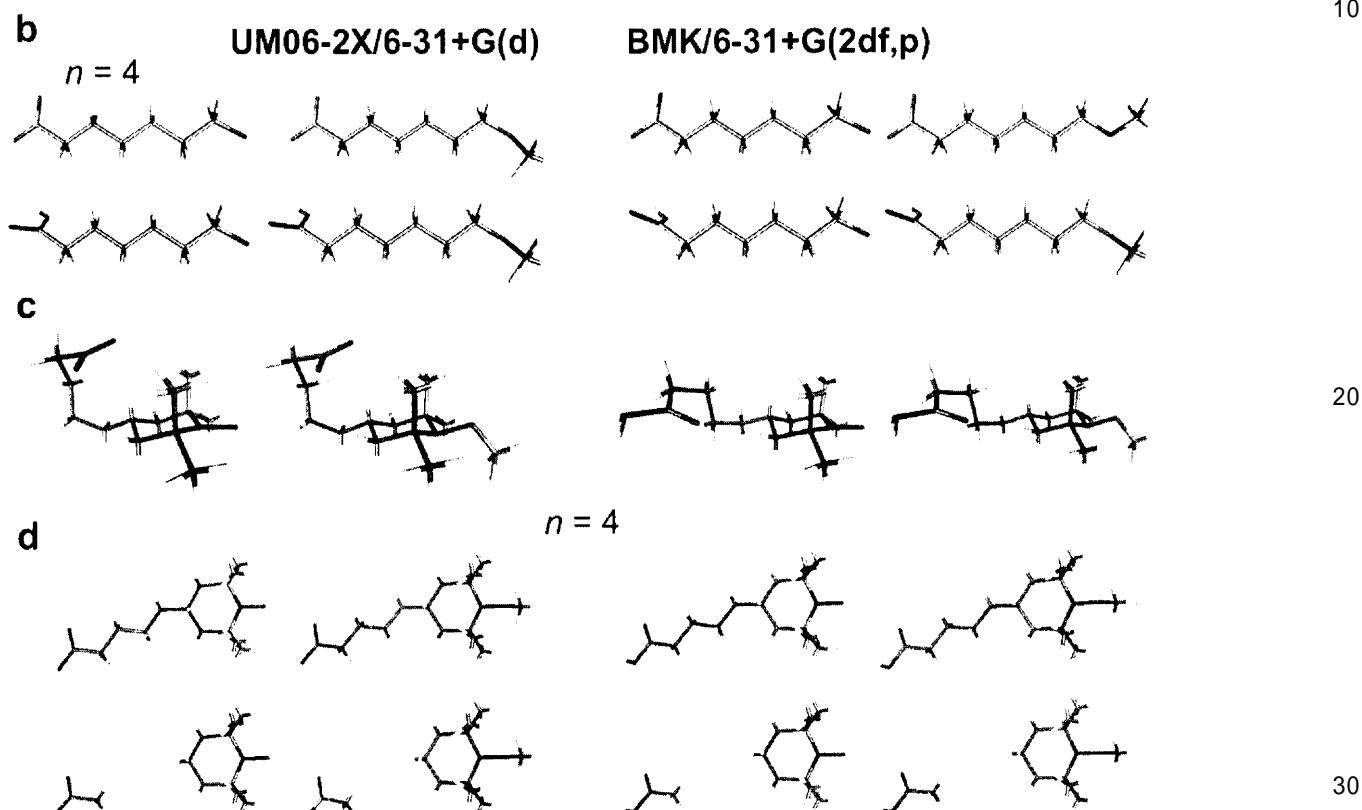
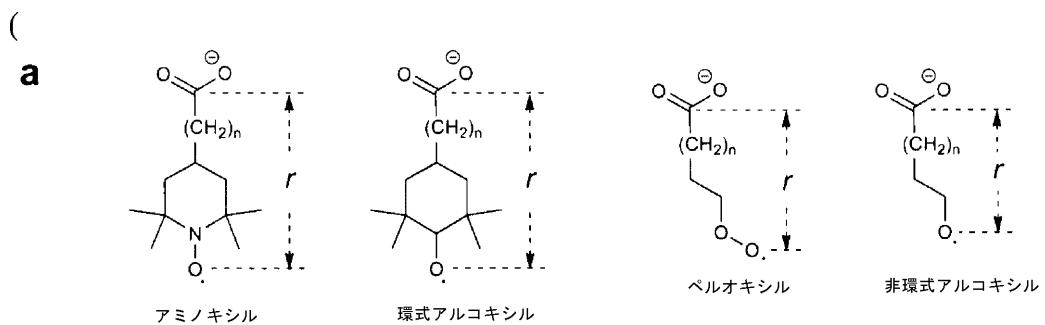
50

ル系列および参照アルコキシリル系列についても、(G4(MP2)-6X法の一環として)BMK/6-31+G(2df,p)法を用いて構造最適化を行った。アルコキシリラジカルおよび対応するエーテルの場合、結合エネルギー特性の直線性からのわずかなずれの原因となる、いくつかの例では、極小値(例えば、仮想振動数(imaginary frequency)がない。実施例7b)に達するため10に末端ユニットのコンホーメーションを変えた(以下を参照されたい)。さらに、両COOH基プロトン化状態での結合エネルギー特性に及ぼすコンホーメーションの影響を評価するために、UM06-2X/6-31+G(d)法を用いて気相中でn=4アミノキシリル同族体の全コンホーメーション検索を行った(実施例7cを参照されたい)。最後に、カルボキシ-アミノキシリル系列のn=4伸びきり鎖同族体と全く同じようにアミノキシリラジカル部分および負電荷が空間的に配置されるように、TEMPOラジカルと、それに結合していない酢酸を含有する超分子を構築した(実施例7d)。これにより、軌道変換効果の性質(スルーボンドまたはスルースペース)およびBDE-スイッチへの補助の寄与をさらに調べることが可能になった。

【0317】

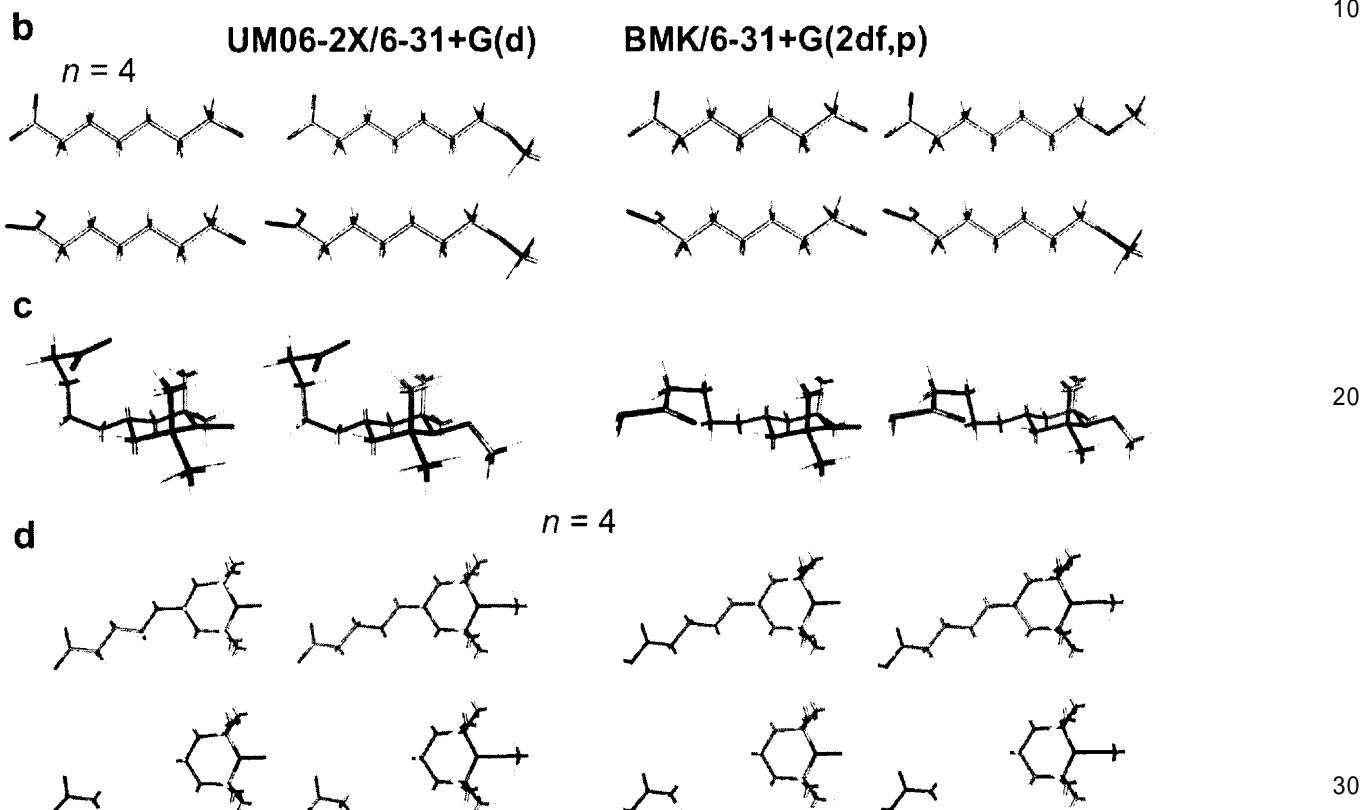
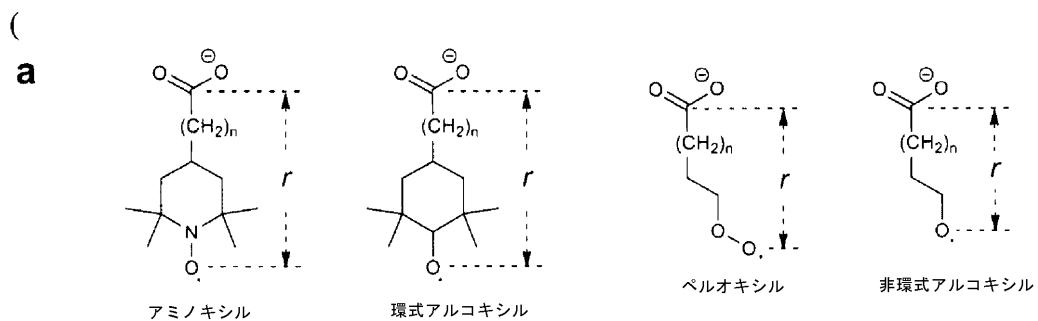
次に、様々な量子化学的方法を用いて、同族列の絶対BDEを電子エネルギーに換算して計算した(表7および表8)。環式同族列のサイズが大きかったため、環式同族列には前記のように全ての方法を適用したわけではなかった。2レイヤーONIOM近似値を用いて高レベルエネルギーを得た。非制限開殻波動関数および制限開殻波動関数を用いて得た結果の差は4kJmol⁻¹以下である。G3結果とG4結果と差はこれよりわずかに大きいだけである(約7kJmol⁻¹)。一般的に、M06-2X法はG3結果と非常によく一致する。一般的に、MP2値はG3およびG4と比較して過大評価されるが、この偏りは系統的であるように見える。他方で、かつ驚くことではないが、B3LYP結果は複合法と比較して10s kJmol⁻¹だけずれている。さらに、プロトン化種全てのBDEは一般的にラジカル部分とカルボキシ部分との間の結合間隔(n)に依存しない。同じことがおおむね脱プロトン化参照アルコキシリラジカルに当てはまるのに対して、脱プロトン化状態にあるSOMO-HOMO変換種のBDEは結合間隔と共にゆっくりと増加する。興味深いことに、アミノキシリルn=4同族体の脱プロトン化型最小エネルギー配座異性体における結合エネルギーは、伸びきり鎖配座異性体の全てが示す1/r直線依存性に従う

20



実施例8を参照されたい)。

そのプロトン化型におけるBDEは、弱い水素結合相互作用があるために他の同族体よりわずかに小さい。この相互作用は、対応する脱プロトン化種では不可能であるので、そのBDEでのpHスイッチはわずかに減少する(実施例7cを参照されたい)。にもかかわらず、脱プロトン化酢酸を含む超分子のメチルBDEは、伸びきり鎖 $n=4$ 同族体のメチルBDEより 1.5kJmol^{-1} 未満大きく



実施例8)

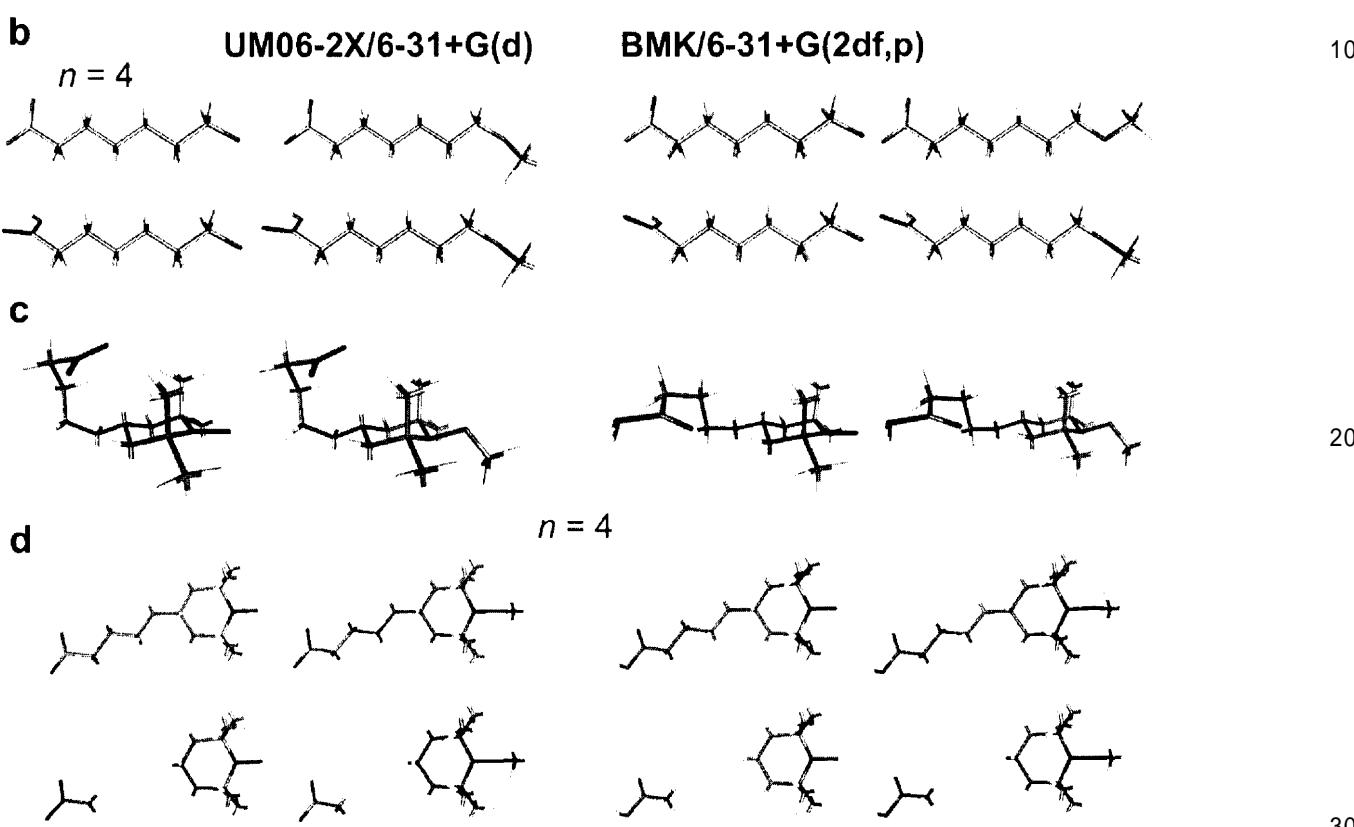
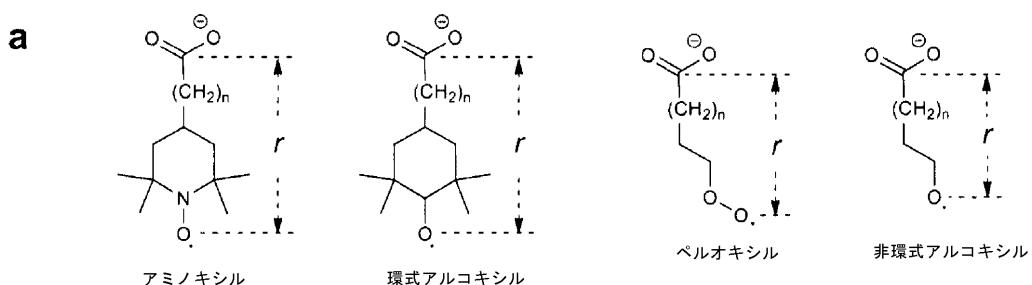
、従って、軌道変換スイッチング効果の主としてスルースペースな性質およびスルーボンド補助からのごくわずかな寄与が確かめられた。

【0318】

実施例7

同族体の構造

a、変換カルボキシアミノキシリおよびカルボキシ-ペルオキシリラジカルの同族列ならびにこれらの参照環式および非環式カルボキシアルコキシリラジカル。b、非環式アルコキシリ系列にある $n=4$ 同族体の最適化M06-2X/6-31+G(d)およびBMK/6-31+G(2df, p)構造(カルボキシリ基の脱プロトン化型およびプロトン化型のラジカル種および対応するメチルエーテルを示した)。最小エネルギーcおよび伸びきり鎖、d(上)、 $n=4$ のアミノキシリ同族体の配座異性体、ならびにTEMPOおよび酢酸の超分子、d(下)の最適化M06-2X/6-31+G(d)構造。カルボキシリ基の脱プロトン化型およびプロトン化型のラジカル種および対応するメチルエーテルを示した。

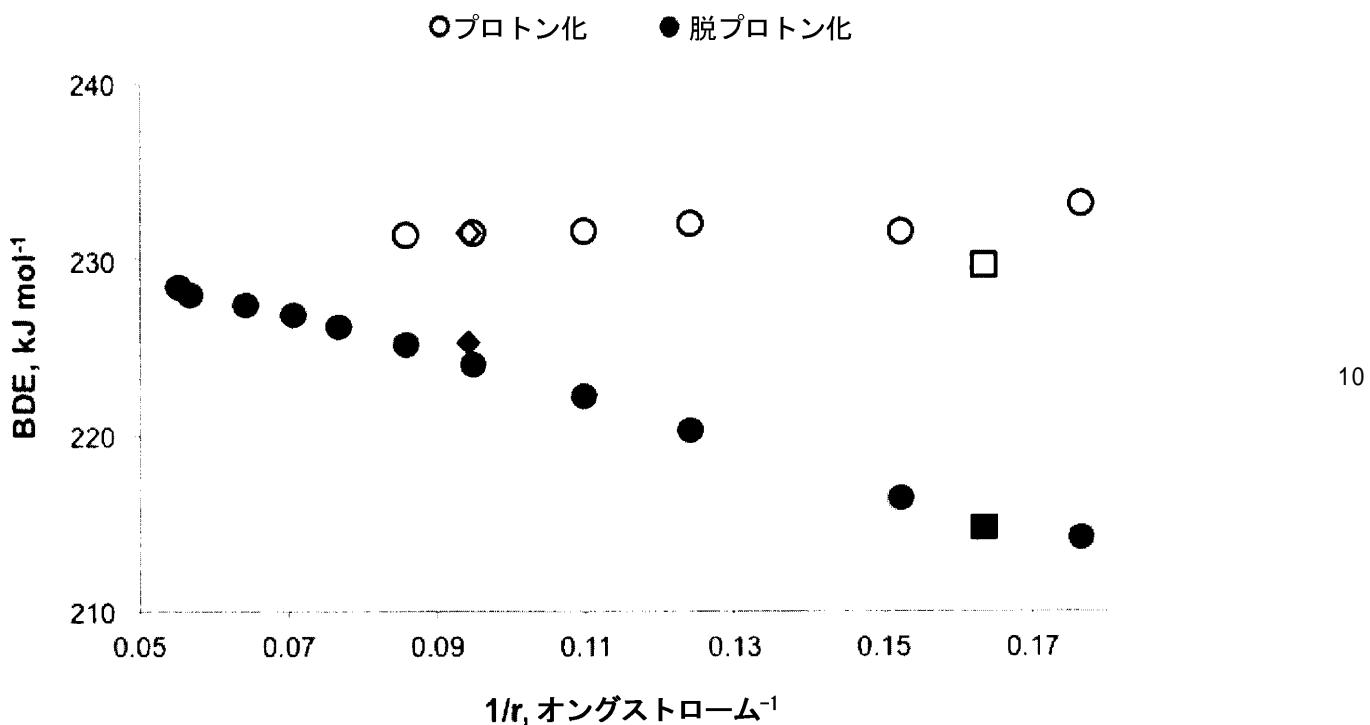


【0 3 1 9】

実施例8

アミノキシリル同族体のBDE

アミノキシリル同族列：伸びきり鎖配座異性体()、 $n=4$ の最小気相エネルギー配座異性体()、ならびにTEMPOおよび酢酸からなる超分子()のM06-2X/6-31+G(d)結合解離電子エネルギー計算値。



【0320】

20

(表7) 非環式同族列のBDE

カルボキシル基プロトン化状態にある非環式試作ペルオキシラジカルおよび参照アルコキシラジカルを対象にしたX-CH₃結合ホモリシスの電子エネルギー計算値、kJmol⁻¹。

n^a B3LYP^b M06-2X^b UMP2^c CCSD(T)^b G3-RAD^d G3-CC^e G4^f

脱プロトン化ペルオキシル系列							
0	247.898	283.991	312.208	265.287	279.515	282.033	276.004
1	251.739	287.401	314.353	268.697	281.771	284.302	277.302
2	255.403	291.11	318.033	272.131	285.222	287.751	280.124
3	258.002	293.634	320.475	274.744	287.526	290.056	281.791
プロトン化ペルオキシル系列							
0	272.225	307.318	334.08	288.16	300.553	303.078	296.95
1	270.746	305.681	332.427	286.959	298.98	301.509	294.713
2	269.598	304.745	331.525	285.806	298.131	300.661	293.164
3	269.176	304.322	331.067	285.506	297.71	300.24	292.062
脱プロトン化アルコキシル系列							
1	308.607	364.682	395.198	339.339	357.878	360.317	358.267
2	329.646	378.476	405.181	350.064	371.511	373.9	371.465
3	320.177	372.584	398.61	345.219	365.336	367.731	361.84
4	318.973	372.846	398.804	345.427	365.678	367.023	366.708
プロトン化アルコキシル系列							
1	335.204	374.596	400.529	346.505	367.816	370.194	367.509
2	343.944	381.523	407.915	353.566	374.938	377.321	374.835
3	335.485	375.208	401.033	347.043	368.207	370.59	366.55
4	336.649	377.174	402.938	349.716	370.193	371.538	367.815

^a実施例7aにある構造を示す。^b6-31+G(d)基底関数。^cGTMP2Large基底関数。^dG3-RADはG3(MP2)-RAD(+)法を表す。^eG3-CCはG3(MP2,CC)(+)を表す。^fG4はG4(MP2)-6X法を表す。

【0321】

50

(表8) 環式同族列のBDE

カルボキシル基プロトン化状態にある環式試作アミノキシルラジカルおよび参照アルコキシルラジカルを対象にしたX-CH₃結合ホモリシスの電子エネルギー計算値、kJmol⁻¹。

n^a B3LYP^b M06-2X^c UMP2^c R(O)MP2^c G3-^d RAD^d G3-CC^e ONIOM^f

								A	B
脱プロトン化アミノキシル系列									
0	164.038	214.162	225.423	206.797	211.496	215.28	211.629		
1	166.626	216.435	228.164	210.06	213.895	217.66	214.37	218.021	
2	170.05	220.36	232.433	215.174			218.639	222.291	10
3	171.939	222.25	234.846	218.061			221.052	224.703	
4	173.591	223.997	236.756	220.413			222.963	226.614	
5	174.781	225.183	238.346	222.306			224.552	228.203	
6	175.719	226.219	239.533	223.737			225.739	229.39	
7		226.912							
8		227.473							20
9		228.013							
10		228.429							
4c ^g	165.817	214.775	227.938	209.675			214.144	217.795	
4s ^h		225.329							
プロトン化アミノキシル系列									
0	182.885	233.184	248.06	234.166	230.47	233.914	234.266		
1	181.457	231.65	246.24	231.916	229.054	232.529	232.446	232.094	
2	181.637	232.098	246.524	232.196			232.731	232.379	30
3	181.229	231.676	245.991	231.54			232.197	231.845	
4	181.066	231.554	245.863	231.377			232.069	231.718	
5	180.928	231.393	245.819	231.283			232.025	231.674	
4c ^g	180.034	229.693	244.158	229.259			230.364	230.012	
4s ^h		231.564							

脱プロトン化アルコキシル系列				
0	311.672	362.441	396.124	360.7
1	310.906	362.904	396.559	361.136
2	308.07	365.317	398.261	362.837
3	306.426	366.205	399.182	363.758
4	303.361	367.16	400.099	364.676
5	301.831	367.785	400.579	365.155
脱プロトン化アルコキシル系列				
0	323.42	372.361	404.722	369.829
1	323.027	372.05	404.433	369.54
2	322.951	371.971	404.454	369.561
3	322.618	371.749	404.158	369.265
4	322.359	371.424	403.942	369.049
5	322.21	371.339	403.652	368.759

a実施例7aにある構造を示す。b 6-31+G(d)基底関数。c 6-311+G(3df,2p)基底関数。d G3-RADはG3(MP2)-RAD(+)法を表す。e G3-CCはG3(MP2,CC)(+)を表す。f UMP2/6-311+G(3df,2p)レベルで処理した高級同族体のコアとして、G3(MP2,CC(+))理論レベルで処理した非置換TEMPO(A)または1番目の同族体(n=0,B)を用いたONIOM近似値。g最小エネルギー配座異性体、実施例7cを参照されたい。^h超分子、実施例7dを参照されたい。均衡補正を用いてエネルギーを基底関数の重ね合わせ誤差(BSSE)に合わせて補正した。

【0 3 2 2】

負電荷とラジカルとの間の相互作用を説明するために、BDE-スイッチも計算した(表9を参照されたい)。表7および表8に列挙した方法に加えて、B3LYP BDE-スイッチへの分散寄与を評価するために標準的なDFT-D3プロトコールとBJダンピング(damping)を使用し、分散寄与はほんのわずかであることが見出された。B3LYPを除く全ての方法がよく一致しており、試作種では同じ結合間隔の参照と比較してスイッチが著しく大きいことを示している。コアとして1番目の同族体を用いたONIOM近似値は、UM06-2X結果およびUMP2結果と比較してアミノキシル系列のBDE-スイッチを過小評価しているように見える。UMP2値とG3(MP2,CC)(+)値との差も1/rに直線的に依存する(表8)。これに対して、ONIOMは、ONIOMコアとして使用した1番目の同族体の系列の中での最大であり、過小評価の原因となる一定値を補正する。従って、その代わり、図3では、ONIOM値は、プロトン化系列および脱プロトン化系列のコアとして非置換TEMPOに基づいた(BDE-スイッチの場合、UMP2に事実上等しい)。

【0 3 2 3】

(表9) BDE-スイッチ

電子エネルギーに換算した試作系列および参照系列のBDE-スイッチ計算値、kJmol⁻¹。

10

20

30

n^a	$1/r, \text{Å}$	分散	B3LYP ^b	M06-2X ^b	交換 ^c	HF/CB ^d S ^d	G3-CC ^e	G4 ^f
非環式カルボキシ-ペルオキシル系列								
0	0.225	0.211	24.327	23.326	7.159	15.464	21.045	20.946
1	0.163	-0.463	19.008	18.28	0.541	13.918	17.207	17.411
2	0.135	-0.375	14.195	13.635	2.24	10.587	12.91	13.04
3	0.115	-0.296	11.174	10.688	1.015	8.341	10.183	10.271
非環式カルボキシ-アルコキシル系列								
1	0.202	-0.433	26.596	9.914	9.232	3.696	9.877	9.242
2	0.178	-0.13	14.298	3.047	8.69	3.026	3.421	3.37
3	0.131	-0.538	15.308	2.624	6.008	3.706	2.86	4.71
4	0.114	-0.067	17.676	4.328	7.951	4.018	4.514	1.108
環式カルボキシ-アミノキシル系列								
0	0.176	-0.06	18.847	19.022	6.648	18.767	22.637	18.634
1	0.152	0.079	14.831	15.215	5.281	14.742	18.076	14.073
2	0.124	0.037	11.587	11.738	3.019	11.193	14.091	10.088
3	0.11	0.03	9.29	9.426	2.239	8.977	11.145	7.142
4	0.095	0.018	7.475	7.557	1.666	7.181	9.106	5.104
4c ⁱ	0.163	0.254	14.217	14.918	8.749	13.83	16.22	12.217
4s ^j	0.094			6.235				
5	0.086	0.011	6.147	6.21	1.178	5.886	7.473	3.47
環式カルボキシ-アルコキシル系列								
0	0.174	0.005	11.747	9.92	7.902	9.105	8.598	9.128
1	0.15	0.091	12.121	9.145	7.624	8.207	7.874	8.404
2	0.122	0.037	14.88	6.655	4.557	6.06	6.193	6.724
3	0.109	0.054	16.192	5.544	3.98	4.978	4.976	5.507
4	0.094	0.017	18.998	4.263	2.547	3.88	3.843	4.373
5	0.085	0.01	20.38	3.554	2.134	3.245	3.073	3.604

^a実施例7aにある構造を示す。^b6-31+G(d)基底関数。^c全HF成分と同じ基底で計算した および 交換の合計。^d完全基底関数まで外挿されたHFエネルギー(アルコキシルセットについてM06-2X構造のHF/GTMP2Large値を示す)。^eG3-CCはG3(MP2,CC)(+)法を表す。^fG4はG4(MP2)-6X法を表す。^gTZは6-311+G(3df,2p)基底関数を表す。^hUMP2/6-311+G(3df,2p)レベルで処理した高級同族体のコアとしてG3(MP2,CC)(+)理論レベルで処理した1番目の同族体($n=0$)を用いたONIOM近似値。ⁱ最小エネルギー配座異性体、実施例7cを参照されたい。^j超分子、実施例7dを参照されたい。均衡補正を用いてエネルギーをBSSEに合わせて補正した。

【0 3 2 4】

気相酸性度

サーモサイクル

結果の実験検証は、カルボキシル化されたアミノキシルおよびアルコキシアミン対の(エンタルピーに換算した)相対気相酸性度の測定値に基づいた。これは、図5aに示したサーモサイクルに従って、これらのアルコキシアミンにおける結合解離のエンタルピー計算値と直接比較することができる。結果として生じた関係の導出を以下の実施例9に示した。

【0 3 2 5】

10

20

30

40

50

実施例9

サーキュラーサイクル導出

BDE-スイッチとGPA-スイッチとの関係の導出。

$$BDE(OOC-NOR) = \Delta H(OOC-NO) + \Delta H(R) - \Delta H(OOC-NOR)$$

$$GPA(HOOC-NOR) = \Delta H(HOOC-NO) + \Delta H(H) - \Delta H(HOOC-NOR)$$

$$BDE(HOOC-NOR) = BDE(OOC-NOR)$$

$$GPA(HOOC-NO) = \Delta H(HOOC-NO) + \Delta H(OOC-NO) - \Delta H(H)$$

$$= \Delta H(HOOC-NO) + \Delta H(R) - \Delta H(HOOC-NOR)$$

$$= \Delta H(HOOC-NO) - \Delta H(OOC-NO) + \Delta H(H)$$

$$= \Delta H(OOC-NO) - \Delta H(HOOC-NOR) + \Delta H(OOC-NO)$$

$$= \Delta H(HOOC-NO) - \Delta H(OOC-NO) - \Delta H(HOOC-NOR) + \Delta H(OOC-NOR)$$

$$= \Delta H(HOOC-NO) - \Delta H(OOC-NO) - \Delta H(HOOC-NOR) + \Delta H(OOC-NOR)$$

$$= \Delta H(HOOC-NO) - \Delta H(OOC-NO) - \Delta H(HOOC-NOR) + \Delta H(OOC-NOR)$$

$$\boxed{BDE(HOOC-NOR) = BDE(OOC-NOR) - GPA(HOOC-NO) + GPA(HOOC-NOR)}$$

10

【0326】

反応速度論的方法を用いた、実験に基づく気相酸性度の決定

実施例10に示したセットからの化合物対を対象にして実験を行った。4-カルボキシ-2,2',6,6'-テトラメチルピペリジン-N-オキシルラジカル(カルボキシ-TEMPO)および3-カルボキシ-2,2',5,5'-テトラメチルピロリジン-N-オキシルラジカル(カルボキシ-PROXYL)を含む全試薬をSigma Aldrich(Castle Hill, Australia)から購入し、特にことわらない限り受領したように使用した。全アルコキシアミンを、文献に書いてある標準的な手順によって、そのアミノキシルラジカル前駆体から調製した。質量分析用メタノールはHPLCグレードであり、Crown Scientific(現在は、VWR, Queensland, Australia)から購入し、受領したように使用した。

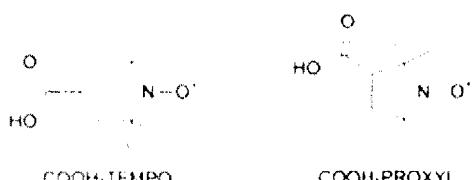
20

【0327】

実施例10

試験セット

アミノキシルおよびアルコキシアミン。質量分析実験での研究。



30

- A COOH-PROXYL
- B COOH-PROXYL-CH₃
- C COOH-PROXYL-CH₂F
- D COOH-PROXYL-CH₂Ph
- E COOH-TEMPO
- F COOH-TEMPO-CH₃
- G COOH-TEMPO-CH₂F
- H COOH-TEMPO-CH₂Ph

40

原稿に記載のように、型($A^- + H^+ + B^-$)⁻のプロトン結合二量体から得た衝突誘起解離質量スペクトルを入手した。式中、 A^- および B^- は、アミノキシルラジカルおよび/または関連アルコキシアミンから形成された任意の共役塩基対である。結果として生じた質量スペクトル中の生成物イオン存在量[A^-]および[B^-]の比を表10に示した。式1にまとめたように、これらのデータに反応速度論的方法を適用すると、イオン存在量比を用いて、2つの共役酸の気相酸性度差(形式上、 $_{acid}H_2^- - _{acid}H_1^-$ で示した脱プロトン化エンタルピー)を導

50

き出すことが可能になる。この反応速度論的方法の関係は、(i)逆方向の活性化障壁が存在しないこと;(ii)クラスターのアイソマー型が全く存在しないこと;(iii)競合的解離チャネルのエントロピー差がごくわずかであること(すなわち、 $(\Delta_{acid}G)$ が $(\Delta_{acid}H)$ に単純化する)に頼っている。単純なプロトン結合二量体の解離およびここで研究されている系について、仮定(i)および(ii)はロバストであると一般にみなされる。単純な二量体解離だけが観察された。このことは、(iii)もこの実験に適用されることを示唆している。

【0328】

(表10) 質量分析存在量比

ターゲットガスとしてアルゴンを用いた三連四重極型質量分析計における10V(実験室系)衝突エネルギーでのプロトン結合二量体の衝突誘起解離から得たイオン存在量比($I_1 : I_2$)。報告した比は少なくとも200回の累積スキャンの平均であり、試料溶液の反復注入を含む。1より大きな比は、 $\Delta_{acid}H_1 > \Delta_{acid}H_2$ を意味する。最も重要な比は、アミノキシリラジカル(A&E)をアルコキシアミンと比較した比である。内的一貫性のための相互参照としてアルコキシアミン対間の選択された、さらなる比を報告する。

I_1	I_2	A	B	C	D	E	F	G	H
A		45.41	12.51	38.1	6.93	175.55	60.13	111.77	
B				0.18	0.33	0.14	-	-	-
C					3.4	0.61	-	5.96	-
D						0.16	-	-	-
E							15.58	8.43	22.15
F								-	0.32
G									-
H									
安息香酸	-	-	-	-	-	0.097	4.381	-	-

$$\ln\left(\frac{k_1}{k_2}\right) = \ln\left(\frac{[M_1^-]}{[M_2^-]}\right) \approx \frac{\Delta H_2 - \Delta H_1}{RT_{eff}} + \frac{\Delta(\Delta S)}{R} \quad \text{式1}$$

【0329】

式1では、 k_1 および k_2 は解離速度定数である。 (ΔS) は競合する解離経路間のエントロピー差である。Rは一般ガス定数であり、 T_{eff} は有効温度パラメータである。後者は、活性化二量体集団内での非ボルツマンエネルギー分布を説明する経験的な倍率であり、真の温度ではない。関連研究では、カルボキシ-TEMPOおよび広範囲の参照一置換安息香酸から二量体を調製するアプローチを使用し、これらを実験室系で3~30Vの広範囲の衝突エネルギーにわたる衝突誘起解離に供した。各衝突エネルギーについて強度比の対数を相対エンタルピースケールに対してプロットした。このようなプロットの傾きは $-1/RT_{eff}$ に等しい。従って、実施例11に示したように、使用した各衝突エネルギーについて有効温度を導き出すことができる。この場合、衝突エネルギーは換算質量によって正規化されている。これらの実験に基づいて600Kの有効温度を一貫して使用することができる。このアプローチと表10のイオン存在量を用いて、アミノキシリラジカルとその閉殻アルコキシリアミン誘導体からなる二つ一組の組み合わせ式について脱プロトン化エンタルピー差($\Delta_{acid}H_2 - \Delta_{acid}H_1$)を導き出すことができる。これらの値を、ここではGPA-スイッチエネルギーと呼び、表11に列挙した。同様に、安息香酸と、COOH-TEMPOおよび4-カルボキシ-1-メトキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(COOH-TEMPO-CH₃)のそれぞれとの二量体から生じた生成物イオン比(表10)から、それぞれ、-11.66kJmol⁻¹および7.46kJmol⁻¹のGPA-スイッチエネルギーが得られた。従って、報告した1423 ± 9kJmol⁻¹の安息香酸脱プロトン化気相エンタルピーを用いると、 $\Delta_{acid}H(COOH-TEMPO) = 1411 \text{ kJmol}^{-1}$ および $\Delta_{acid}H(COOH-TEMPO-CH_3) = 1423 \text{ kJmol}^{-1}$ である。

10

20

30

40

50

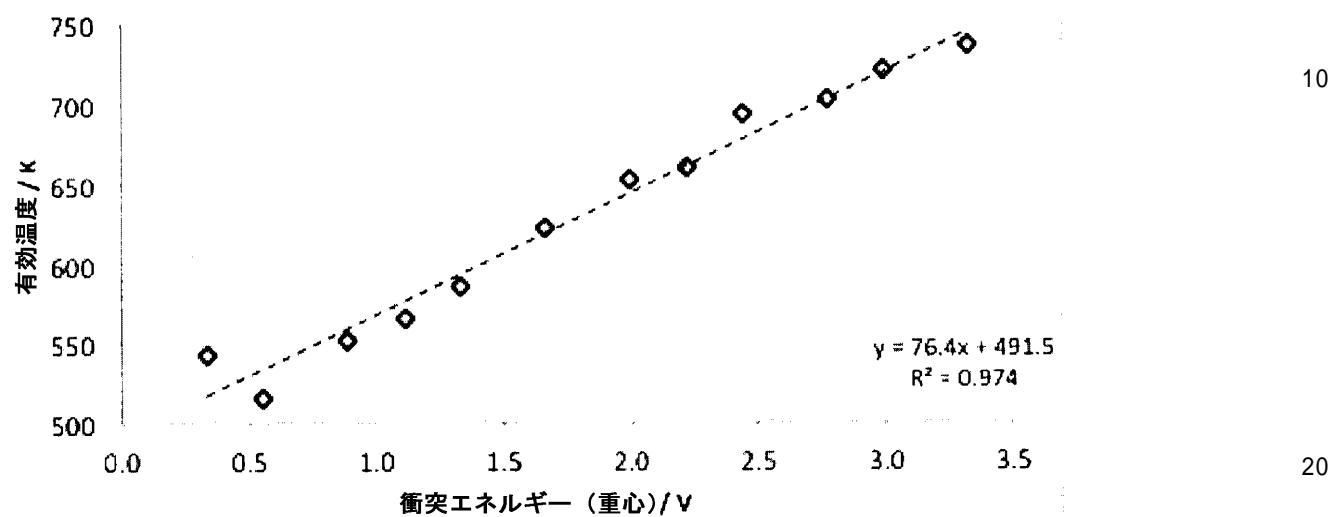
kJmol^{-1} の気相酸性度を、参照化合物と同様の絶対的な不確実性をもって割り当てる 30 ことができる。

【 0 3 3 0 】

実施例11

有効温度の決定

参照化合物として複数の安息香酸を用いた、説明した機器設定のための重心系 (centre of mass frame) における衝突エネルギーへの有効温度の依存性。



【 0 3 3 1 】

(表 1 1) 実験的GPA-スイッチおよび理論的BDE-スイッチ
実施例10からのアミノキシリルおよびアルコキシアミン対の実験的GPA-スイッチおよびBDE-スイッチ計算値 (25 での気相エンタルピー、 kJmol^{-1})。

対	GPA-スイッチ	BDE-スイッチ	絶対 Δ
A:B	-19	-19.9	0.9
A:C	-12.6	-9.1	3.5
A:D	-18.2	-17.5	0.7
A:E	-9.7	-8.9	0.8
A:F	-25.8	-27.2	1.4
A:G	-20.4	-19.5	0.9
A:H	-23.5	-22.4	1.1
B:C	8.4	10.7	2.3
B:D	5.5	2.3	3.2
B:E	10	10.9	0.9
C:D	-6.1	-8.4	2.3
C:E	2.5	0.2	2.3
C:G	-8.9	-10.4	1.5
D:E	9.1	8.6	0.5
E:F	-13.7	-18.2	4.5
E:G	-10.6	-10.5	0.1
E:H	-15.5	-13.5	2
F:H	5.7	4.7	1
最大偏差		4.5	
平均偏差		1.7	

【 0 3 3 2 】

10

20

30

40

50

理論的計算

それに対応して、全種の絶対GPAおよび絶対BDEを、前記のように、G3(MP2)-RAD(+)法またはそれに対するONIOM近似値を用いて25、気相中で計算した(表12)。GPA計算のために、プロトンの熱化学をフェルミ-ディラック統計下での電子規則に従って考慮した。最後に、これらの種の様々な対のBDE-スイッチを計算し、実験により求めたGPA-スイッチと比較した(表11)。得られた理論結果および実験結果は非常によく一致しており、全ての場合で、アミノキシリラジカルがその閉殻アルコキシアミンより酸性度が高いか、またはラジカル安定性の点から見るとCOOH基の脱プロトン化がアルコキシアミンにおけるBDEを下げるなどを裏付けている。

【0333】

10

(表12) 絶対GPAおよび絶対BDEの計算値

実施例10の種の絶対GPAおよび絶対BDEの計算値(25 での気相エンタルピー、kJmol⁻¹)。

BDE

種	GPA	プロトン化	脱プロトン化
A	1405.166		
B	1425.026	197.913	178.052
C	1414.281	250.272	241.157
D	1422.702	182.093	164.557
E	1414.093		
F	1432.338	209.631	191.386
G	1424.637	255.586	245.042
H	1427.591	182.767	169.269

【0334】

20

反応効率の導出

下記式を用いて、二次反応速度定数測定値と剛体球衝突速度(k_{hs})を比較することによって、酸素がシクロヘキシリラジカルに付加する反応効率を見積もった。

$$k_{hs} = \pi \sigma_{AB}^2 \left(\frac{8k_B T}{\pi \mu} \right)^2$$

式中、 $\sigma_{AB}^2 = (R_A + R_B)^2$ であり、 R_A は、1.74 としたシクロヘキシリラジカルの分子半径であり、 R_B は2.90 とした二酸素の分子半径であり、 k_B はボルツマン定数であり、Tは絶対温度であり、 μ は、換算質量

$$\left(\frac{m_A \cdot m_B}{m_A + m_B} \right)$$

30

である。

【0335】

30

(表13) 様々なアニオン基を有するTEMPOのメチルBDE

図6の種の結合解離電子エネルギーおよび自由エネルギー計算値(25 で気相中、kJmol⁻¹)

。

種	プロトン化 状態 ^a	UM06-2X/6-31+G(d)	G3(MP2,CC)(+)		10
		ΔE	ΔG		
リン酸- TEMPO-CH ₃	(-)	217.532	217.009	143.676	10
	(H)	232.93	232.291	158.858	
硫酸- TEMPO-CH ₃	(-)	218.135	217.792	144.181	20
	(H)	235.127	234.638	160.511	
アルコキシド- TEMPO-CH ₃	(-)	209.12	209.213	135.969	20
	(H)	232.834	232.062	158.174	
チオカルボン酸- TEMPO-CH ₃	(-)	216.107	213.38	139.888	20
	(H)	233.688	230.836	157.721	

【 0 3 3 6 】

(表14) 核酸モデルのBDE

図6bの種の結合解離電子エネルギー計算値(気相、kJmol⁻¹)。プロトン化状態^a UB3LYP/6-31G(d) ONIOM^b

DNA 糖 ラジカル	(-)	411.705	433.714	30
	(H)	403.871	434.57	
DNA 塩基 ラジカル	(-)	356.729	387.121	40
	(H)	400.805	427.363	
RNA 糖 ラジカル	(-)	415.876	437.573	40
	(H)	408.512	435.352	
RNA 塩基 ラジカル	(-)	359.017	387.254	40
	(H)	400.563	425.971	

^a2個のリン酸基のプロトン化を、脱プロトン化状態の場合は(-)、プロトン化状態の場合は(H)で示した。^bR(0)MP2/6-311+G(3df,2p)法を用いたG3(MP2)-RADエネルギーに対する2レイヤー-ONIOM近似値。

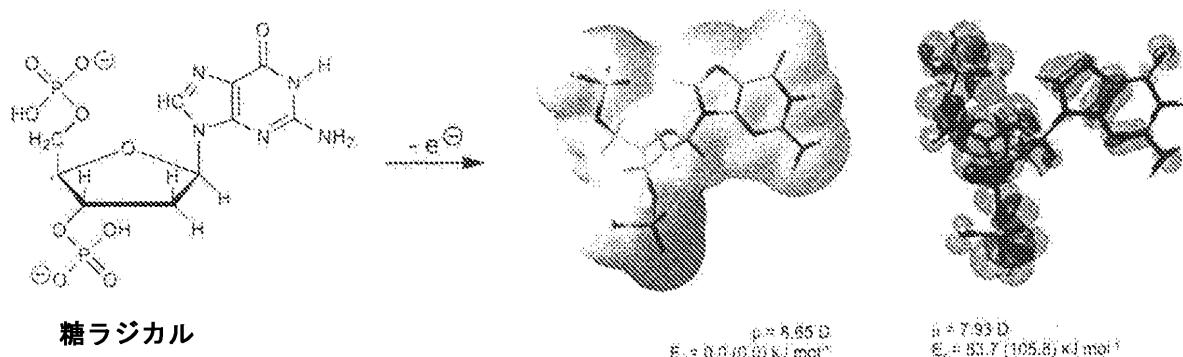
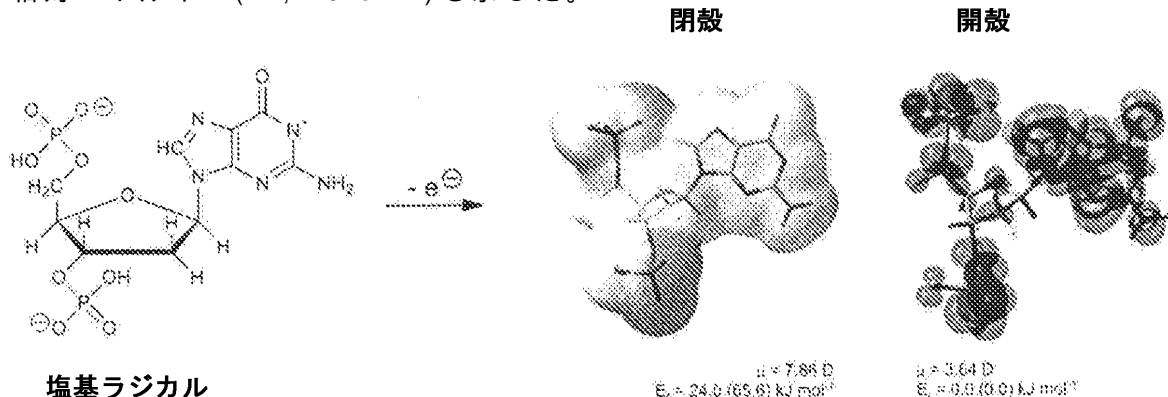
【 0 3 3 7 】

実施例12

モデルDNAラジカルの一電子酸化生成物

50

デオキシグアノシンニリン酸の塩基ラジカルおよび糖ラジカルの垂直一電子酸化(イオノ化)生成物。閉殻双性イオンの場合、三重項ピラジカルの静電ポテンシャル地図-スピン密度をプロットした。全てUB3LYP/6-31+G(d)構造と併用した。UB3LYP/6-31+G(d)およびUH/6-31+G(d)(括弧内)レベルでのUB3LYP/6-31+G(d)双極子モーメント(μ 、デバイ)および相対エネルギー(E_r 、 kJmol^{-1})も示した。



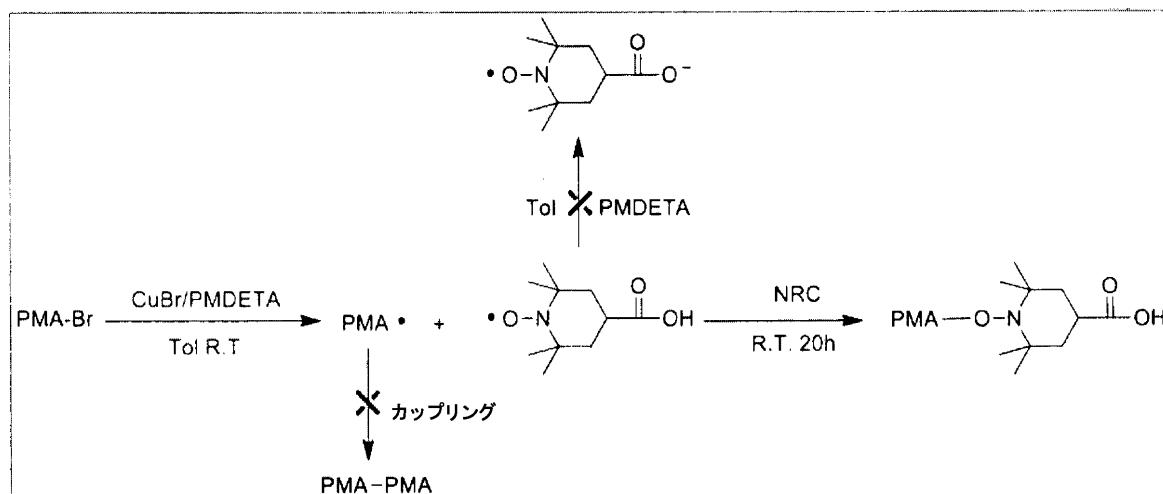
B3LYP/6-31+G(d)およびUHF/6-31+G(d)(括弧内)レベルでの双極子モーメント(D、デバイ)および相対エネルギー(E_r 、 kJmol^{-1})。

【0338】

実施例13

室温での、CuBrおよびPMDETAを含む100%Tol中でのNRC反応(スキーム1)

100mgのPMA-Br($M_n=4000$ 、 $2.5 \times 10^{-5} \text{ mol}$)、5.0mgの4-カルボン酸TEMPO($2.5 \times 10^{-5} \text{ mol}$)、およびPMDETA 6.3 μL ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol}$)を1.0mLトルエンに溶解し、Arで10分間バージした。次いで、4.3mgのCuBr($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol}$)をAr下で添加した。次いで、30分で反応物をサンプリングし、20時間で反応を止めた。反応物をTHFで希釈し、銅を除去するために Al_2O_3 に通した。次いで、溶液をSECで分析した。



スキーム1。室温での、CuBr/PMDETAを含むTol中でのPMA-Brと4-カルボン酸TEMPOとのNRC反応。

【0339】

この反応では、ラジカルは活性化されており(SOMO=HOMO)、PMAラジカルと反応する。

【0340】

PMA-Br(-)、CuBr/PMDETAを含むトルエン中で室温で30分間(-)および20時間()、HOOC-TEMPO反応させたPMA-BrのSECトレースについては図7を参照されたい。

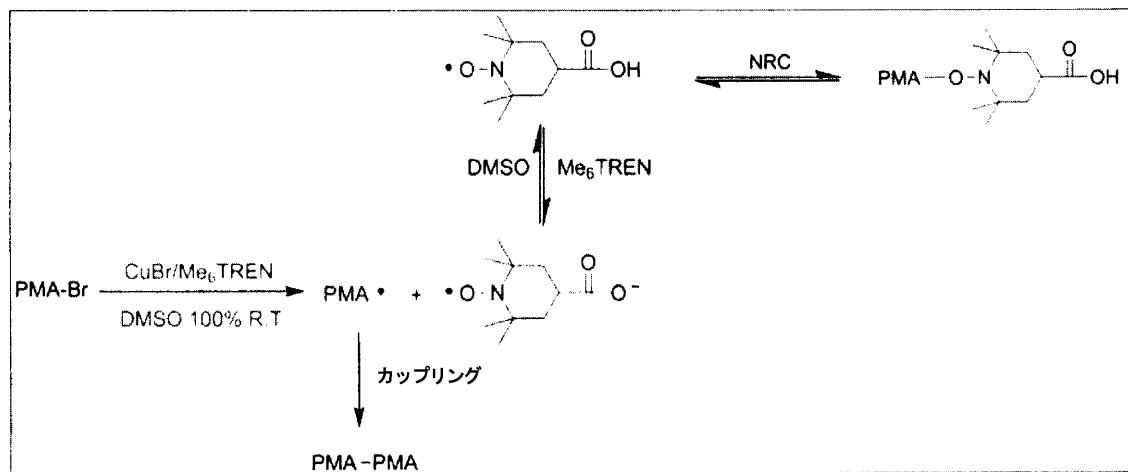
20

【0341】

実施例14

室温での、CuBrおよびMe₆TRENを含む100%DMSO中でのNRC反応(スキーム2)

85mgのPMA-Br($M_n=4000, 2.125 \times 10^{-5} \text{ mol}$)、5.0mgの4-カルボン酸TEMPO($2.5 \times 10^{-5} \text{ mol}$)、およびMe₆TREN 6.3 μL ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol}$)を1.0mLのDMSOに溶解し、Arで10分間バージした。次いで、4.3mgのCuBr($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol}$)をAr下で添加した。次いで、30分で反応物をサンプリングし、20時間で反応を止めた。反応物をTHFで希釈し、銅を除去するためにAl₂O₃に通した。次いで、溶液をSECで分析した。



スキーム2。室温での、CuBr/Me₆TRENを含むDMSO中でのPMA-Brと4-カルボン酸TEMPOとのNRC反応。

【0342】

この反応では、ラジカルは部分的に活性化されている。これらの反応条件下では、活性化ラジカルは(非活性化型、すなわちSOMO HOMO)と平衡状態にあり、PMAラジカルは結合することができる。

【0343】

図8を参照されたい。PMA-Br(-)、CuBr/Me₆TRENを含むDMSO中で室温で30分間(-)および20時間()、HOOC-TEMPO反応させたPMA-BrのSECトレース。

50

【0344】

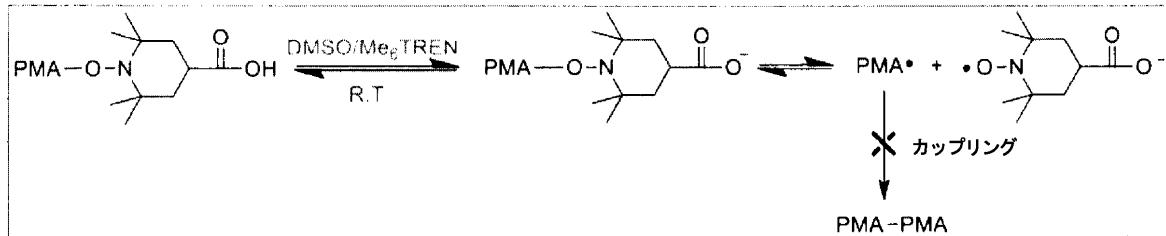
図9を参照されたい。CuBr/Me₆TRENを含むDMSO中でHOOC-TEMPO反応させたPMA-Brのガウスシミュレーション(-)およびLMDシミュレーション(--). これは27.3%のカップリング生成物を示した。シミュレーション: ピーク1: $M_p=4454$ PDI=1.05. (ここで使用したPDIは、よりよくフィッティングさせるために直線PMA-Br 1.06より低い)。ピーク1: $M_p=8941$ PDI=1.02。

【0345】

実施例15

室温での、Me₆TRENを含む100%DMSO中の解離反応(スキーム3)

約50mgのPMA-ON-COOH($M_n=4200$)を1.0mLのDMSOに溶解し、Arで10分間バージした。次いで、50μLのMe₆TRENをAr下で添加した。次いで、6時間で反応物をサンプリングし、20時間で反応を止めた。次いで、溶液をSECで分析した。



スキーム3。室温での、DMSO Me₆TREN中のPMA-ON-COOHのアルコキシリルアミン解離反応。

20

【0346】

上述の反応では、PMAとカップリングした活性化ラジカル(すなわち、SOMO=HOMO)は、PMAとカップリングした非活性化(すなわち、脱プロトン化, SOMO HOMO)ラジカルと平衡状態にある。このような平衡状態では、PMAとカップリングした非活性化(すなわち、脱プロトン化)ラジカルは安定化ラジカルおよびPMAラジカルに解離する。このように脱保護されたPMAラジカルは自由に反応し、この場合、さらなるPMAラジカルと反応してPMA-PMAを生じる。さらに、PMAラジカルは互いに反応する。

【0347】

図10を参照されたい。THF中に一晩保たれた精製PMA-ON-COOH(-)、Me₆TRENを含むDMSO中に室温で6時間(-)および20時間(-)保たれたPMA-ON-COOHのSECトレース。

30

【0348】

図11を参照されたい。Me₆TRENを含むDMSO中に6時間あったPMA-ON-COOHのガウスシミュレーション(-)およびLMDシミュレーション(--). これは27.2%のカップリング生成物を示した。シミュレーション: ピーク1: $M_p=4511$ PDI=1.05. (ここで使用したPDIは、よりよくフィッティングさせるために直線PMA-Br 1.06より低い)。ピーク1: $M_p=9088$ PDI=1.02。

。

【0349】

図12を参照されたい。Me₆TRENを含むDMSO中に20時間あったPMA-ON-COOHのガウスシミュレーション(-)およびLMDシミュレーション(--). これは33.3%のカップリング生成物を示した。シミュレーション: ピーク1: $M_p=4511$ PDI=1.05. (ここで使用したPDIは、よりよくフィッティングさせるために直線PMA-Br 1.06より低い)。ピーク1: $M_p=9088$ PDI=1.02。

。

【0350】

結果の表

【0351】

(表15)カルボキシ-アミノキシリルおよび-ペルオキシリ酸化生成物全ての値をハートリーで示した。

40

種	HLC ^a	UM06- 2X ^b	MP2 ^b	MP2 ^c	CCSD(T) _b	E ^d
カルボキシ-アミノキシリ						
閉殻一重項 (垂直)	-	0.37652	671.305	-669.52	670.258	-669.688
閉殻一重項 (断熱)	-	0.37652	671.325	669.529	670.272	-669.7
開殻三重項 (垂直)	-	0.37505	671.313	-669.51	670.249	-669.698
開殻三重項 (断熱)	-	0.37505	671.334	669.528	670.265	-669.711
開殻一重項 (断熱)	-		671.277			
開殻三重項 (断熱)	-		495.847			
開殻一重項 (断熱)	-		495.827			

^aG3(MP2)-RADパラメータを用いて計算した。^c6-31+G(d)基底関数と併用した。^bGTMP2Larg
^e基底関数と併用した。^dG3(MP2,CC)(+)電子エネルギー。

【 0 3 5 2 】

(表16)変換種におけるBDFE-スイッチを計算するために使用したデータ
エントロピーをJmol⁻¹K⁻¹で示し、他の全ての値をハートリーで示した。

種	T1 ^a	分散 ^b	B3LYP ^c	M06-2X ^c	UHF ^d	α X ^e	β X ^e	G3(MP2)-RAD	G3(MP2,CC)	G4(MP2)-6X
·CH ₃	0.007	-0.00139	-39.84263	-39.80797	-39.57643	-31.1248	-2.89324	-39.78528	-39.78477	-39.79360
AA1-R	0.024	-0.01657	-381.73099	-381.55266	-379.67805	-24.26613	-23.53801	-381.27734	-381.27692	-381.35747
AA1-M	0.016	-0.02217	-421.69116	-421.49953	-419.33235	-27.03610	-27.03610	-421.19892	-421.19892	-421.28752
AH1-R	0.019	-0.01751	-382.27148	-382.10090	-380.24777	-24.32961	-23.61997	-381.83351	-381.83312	-381.91367
AH1-M	0.014	-0.02294	-422.24178	-422.05154	-419.90349	-27.11058	-27.11058	-421.75888	-421.75888	-421.84725
AA2-R	0.020	-0.02131	-421.03806	-420.84043	-418.72176	-27.21014	-26.49630	-420.53407	-420.53367	-420.62249
AA2-M	0.015	-0.02601	-461.00625	-460.79255	-458.38037	-29.98775	-29.98775	-460.46084	-460.46084	-460.55757
AH2-R	0.017	-0.02225	-421.58601	-421.39411	-419.29412	-27.28107	-26.57209	-421.09546	-421.09506	-421.18353
AH2-M	0.014	-0.02690	-461.55964	-461.34739	-458.95388	-30.06276	-30.06276	-461.02354	-461.02354	-461.11990
AA3-R	0.019	-0.02596	-460.35409	-460.13491	-457.76948	-30.16908	-29.44303	-459.79702	-459.79663	-459.89479
AA3-M	0.015	-0.03160	-500.31867	-500.08479	-497.42392	-32.94077	-32.94077	-499.72145	-499.72145	-499.82621
AH3-R	0.017	-0.02700	-460.90121	-460.68810	-458.34110	-30.23497	-29.52433	-460.35805	-460.35765	-460.45478
AH3-M	0.013	-0.03244	-500.87161	-500.63898	-497.99695	-33.01551	-33.01551	-500.28357	-500.28357	-500.38799
AA4-R	0.018	-0.03070	-499.66879	-499.42784	-496.81547	-33.11304	-32.40132	-499.05860	-499.05860	-499.16387
AA4-M	0.014	-0.03632	-539.63291	-539.37782	-536.47003	-35.89223	-35.89223	-538.98315	-538.98315	-539.09713
AH4-R	0.016	-0.03166	-500.21458	-499.97959	-497.38613	-33.18553	-32.47585	-499.61846	-499.61846	-499.72382
AH4-M	0.013	-0.03725	-540.18543	-539.93121	-537.04222	-35.96726	-35.96726	-539.54474	-539.54474	-539.65751
PA0-R	0.030	-0.01350	-417.58423	-417.40347	-415.44817	-25.43637	-24.61894	-417.11296	-417.11251	-417.20272
PA0-M	0.017	-0.01786	-457.52128	-457.31960	-455.08100	-28.15543	-28.15543	-457.00470	-457.00470	-457.10144
PH0-R	0.027	-0.01408	-418.12014	-417.94163	-416.00864	-25.49942	-24.70079	-417.66012	-417.65967	-417.74965
PH0-M	0.015	-0.01852	-458.06645	-457.86665	-455.64773	-28.22924	-28.22924	-457.55988	-457.55988	-457.65634
PA1-R	0.028	-0.01794	-456.89428	-456.69262	-454.49132	-28.38248	-27.57348	-456.37135	-456.37090	-456.46953
PA1-M	0.016	-0.02250	-496.83279	-496.61005	-494.12472	-31.10721	-31.10721	-496.26395	-496.26395	-496.36874
PH1-R	0.026	-0.01881	-457.43612	-457.23632	-455.05594	-28.45235	-27.65264	-456.92345	-456.92300	-457.02123
PH1-M	0.015	-0.02320	-497.38187	-497.16071	-494.69476	-31.18182	-31.18182	-496.82261	-496.82261	-496.92707
PA2-R	0.026	-0.02268	-496.20663	-495.98394	-493.53648	-31.33455	-30.52758	-495.63148	-495.63103	-495.73790
PA2-M	0.016	-0.02725	-536.14653	-535.90278	-533.17074	-34.05965	-34.05965	-535.52539	-535.52539	-535.63819
PH2-R	0.025	-0.02357	-496.75205	-496.53101	-494.10373	-31.40576	-30.60528	-496.18673	-496.18628	-496.29275
PH2-M	0.014	-0.02799	-536.69737	-536.45504	-533.74215	-34.13453	-34.13453	-536.08556	-536.08556	-536.19801
PA3-R	0.025	-0.02742	-535.51906	-535.27525	-532.58108	-34.28587	-33.48020	-534.89157	-534.89112	-535.00626
PA3-M	0.015	-0.03196	-575.45996	-575.19505	-572.21613	-37.01173	-37.01173	-574.78636	-574.78636	-574.90718
PH3-R	0.024	-0.02832	-536.06698	-535.82470	-533.15038	-34.35830	-33.55766	-535.44909	-535.44863	-535.56340
PH3-M	0.014	-0.03274	-576.01213	-575.74858	-572.78865	-37.08686	-37.08686	-575.34776	-575.34776	-575.46824

【 0 3 5 3 】

(表17) 非環式同族列

T1ダイアグノスティック以外の全ての値をハートリーで示した。同族体を以下の通りに命名した。最初の文字はアルコキシリ(A)およびペルオキシリ(P)種を示し、2番目の状態はアニオン性(A)およびプロトン化(H)カルボキシリ基を示す。数字は実施例7aのnに対応する。Rはラジカル種を示し、Mは、対応するメチルエーテルを示す。

種	T1 ^a	分散 ^b	B3LYP ^c	M06-2X ^c	UHF ^d	αX^e	βX^e	G3(MP2)-RAD	G3(MP2,CC)	G4(MP2)-6X
•CH ₃	0.007	-0.00139	-39.84263	-39.80797	-39.57643	-3.31248	-2.89324	-39.78528	-39.78477	-39.79360
AA1-R	0.024	-0.01657	-381.73099	-381.55266	-379.67805	-24.26613	-23.53801	-381.27734	-381.27692	-381.35747
AA1-M	0.016	-0.02217	-421.69116	-421.49953	-419.33235	-27.03610	-27.03610	-421.19892	-421.19892	-421.28752
AH1-R	0.019	-0.01751	-382.27148	-382.10090	-380.24777	-24.32961	-23.61997	-381.83351	-381.83312	-381.91367
AH1-M	0.014	-0.02294	-422.24178	-422.05154	-419.90349	-27.11058	-27.11058	-421.75888	-421.75888	-421.84725
AA2-R	0.020	-0.02131	-421.03806	-420.84043	-418.72176	-27.21014	-26.49630	-420.53407	-420.53367	-420.62249
AA2-M	0.015	-0.02601	-461.00625	-460.79255	-458.38037	-29.98775	-29.98775	-460.46084	-460.46084	-460.55757
AH2-R	0.017	-0.02225	-421.58601	-421.39411	-419.29412	-27.28107	-26.57209	-421.09546	-421.09506	-421.18353
AH2-M	0.014	-0.02690	-461.55964	-461.34739	-458.95388	-30.06276	-30.06276	-461.02354	-461.02354	-461.11990
AA3-R	0.019	-0.02596	-460.35409	-460.13491	-457.76948	-30.16908	-29.44303	-459.79702	-459.79663	-459.89479
AA3-M	0.015	-0.03160	-500.31867	-500.08479	-497.42392	-32.94077	-32.94077	-499.72145	-499.72145	-499.82621
AH3-R	0.017	-0.02700	-460.90121	-460.68810	-458.34110	-30.23497	-29.52433	-460.35805	-460.35765	-460.45478
AH3-M	0.013	-0.03244	-500.87161	-500.63898	-497.99695	-33.01551	-33.01551	-500.28357	-500.28357	-500.38799
AA4-R	0.018	-0.03070	-499.66879	-499.42784	-496.81547	-33.11304	-32.40132	-499.05860	-499.05860	-499.16387
AA4-M	0.014	-0.03632	-539.63291	-539.37782	-536.47003	-35.89223	-35.89223	-538.98315	-538.98315	-539.09713
AH4-R	0.016	-0.03166	-500.21458	-499.97959	-497.38613	-33.18553	-32.47585	-499.61846	-499.61846	-499.72382
AH4-M	0.013	-0.03725	-540.18543	-539.93121	-537.04222	-35.96726	-35.96726	-539.54474	-539.54474	-539.65751
PA0-R	0.030	-0.01350	-417.58423	-417.40347	-415.44817	-25.43637	-24.61894	-417.11296	-417.11251	-417.20272
PA0-M	0.017	-0.01786	-457.52128	-457.31960	-455.08100	-28.15543	-28.15543	-457.00470	-457.00470	-457.10144
PH0-R	0.027	-0.01408	-418.12014	-417.94163	-416.00864	-25.49942	-24.70079	-417.66012	-417.65967	-417.74965
PH0-M	0.015	-0.01852	-458.06645	-457.86665	-455.64773	-28.22924	-28.22924	-457.55988	-457.55988	-457.65634
PA1-R	0.028	-0.01794	-456.89428	-456.69262	-454.49132	-28.38248	-27.57348	-456.37135	-456.37090	-456.46953
PA1-M	0.016	-0.02250	-496.83279	-496.61005	-494.12472	-31.10721	-31.10721	-496.26395	-496.26395	-496.36874
PH1-R	0.026	-0.01881	-457.43612	-457.23632	-455.05594	-28.45235	-27.65264	-456.92345	-456.92300	-457.02123
PH1-M	0.015	-0.02320	-497.38187	-497.16071	-494.69476	-31.18182	-31.18182	-496.82261	-496.82261	-496.92707
PA2-R	0.026	-0.02268	-496.20663	-495.98394	-493.53648	-31.33455	-30.52758	-495.63148	-495.63103	-495.73790
PA2-M	0.016	-0.02725	-536.14653	-535.90278	-533.17074	-34.05965	-34.05965	-535.52539	-535.52539	-535.63819
PH2-R	0.025	-0.02357	-496.75205	-496.53101	-494.10373	-31.40576	-30.60528	-496.18673	-496.18628	-496.29275
PH2-M	0.014	-0.02799	-536.69737	-536.45504	-533.74215	-34.13453	-34.13453	-536.08556	-536.08556	-536.19801
PA3-R	0.025	-0.02742	-535.51906	-535.27525	-532.58108	-34.28587	-33.48020	-534.89157	-534.89112	-535.00626
PA3-M	0.015	-0.03196	-575.45996	-575.19505	-572.21613	-37.01173	-37.01173	-574.78636	-574.78636	-574.90718
PH3-R	0.024	-0.02832	-536.06698	-535.82470	-533.15038	-34.35830	-33.55766	-535.44909	-535.44863	-535.56340
PH3-M	0.014	-0.03274	-576.01213	-575.74858	-572.78865	-37.08686	-37.08686	-575.34776	-575.34776	-575.46824

^aCCSD(T)/6-31+G(d)計算からのT1ダイアグノスティック。^bDFT-D3法とBJダンピングを用いて計算した、B3LYPに対する分散補正。^c6-31+G(d)基底関数を用いて計算した。^dGTMP2Large基底関数を用いて計算した。^eHF/CBSエネルギーへの および 交換寄与。

【 0 3 5 4 】

(表18) 環式同族列

T1ダイアグノスティック以外の全ての値をハートリーで示した。同族体を以下の通りに命名した。最初の文字はアルコキシリ(0)およびアミノキシリ(N)種を示し、2番目の状態はアニオン性(A)およびプロトン化(H)カルボキシリ基を示す。数字は実施例7aのnに対応する。Rはラジカル種を示し、Mは、対応するメチルエーテルを示す。

10

20

30

40

種	T1 a	分散 b	B3LYP c	M06-2X c	UHF c	αX e	βX e	MP2 d	G3(MP2,CC)	ONIOM f
*CH3	0.007	-0.00139	-39.8426	-39.808	-39.561	-3.31518	-2.89638	-39.7313	-39.7848	-39.7848
NA0-R	0.015	-0.06132	-671.769	-671.476	-667.619	-45.1612	-44.3805	-670.443	-670.965	-670.889
NA0-M	0.015	-0.07003	-711.674	-711.365	-707.214	-47.9043	-47.9043	-710.26	-710.832	-710.755
NH0-R	0.016	-0.06238	-672.31	-672.018	-668.174	-45.2345	-44.4529	-670.986	-671.515	-671.433
NH0-M	0.013	-0.07107	-712.222	-711.915	-707.775	-47.9784	-47.9784	-710.812	-711.389	-711.307
NA1-R	0.015	-0.06736	-711.083	-710.77	-706.653	-48.1174	-47.336	-709.663	-710.228	-710.11
NA1-M	0.014	-0.07599	-750.989	-750.66	-746.248	-50.8599	-50.8599	-749.481	-750.096	-749.976
NH1-R	0.015	-0.06809	-711.626	-711.314	-707.21	-48.1906	-47.4088	-710.208	-710.78	-710.655
NH1-M	0.013	-0.07675	-751.538	-751.21	-746.81	-50.9339	-50.9339	-750.033	-750.653	-750.528
NA2-R		-0.07176	-750.392	-750.057	-745.683	-51.0712	-50.2896	-748.876		-749.322
NA2-M		-0.08045	-790.3	-789.949	-785.28	-53.8142	-53.8142	-788.696		-789.191
NH2-R		-0.07271	-750.94	-750.606	-746.243	-51.1452	-50.3635	-749.426		-749.873
NH2-M		-0.08141	-790.852	-790.503	-785.844	-53.8887	-53.8887	-789.251		-789.746
NA3-R		-0.07666	-789.705	-789.35	-784.717	-54.0267	-53.245	-788.093		-788.54
NA3-M		-0.08534	-829.614	-829.242	-824.314	-56.7696	-56.7696	-827.914		-828.409
NH3-R		-0.07755	-790.255	-789.9	-785.279	-54.1004	-53.3187	-788.645		-789.092
NH3-M		-0.08624	-830.166	-829.796	-824.879	-56.8437	-56.8437	-828.47		-828.965
NA4-R		-0.08137	-829.019	-828.641	-823.75	-56.9815	-56.1998	-827.311		-827.757
NA4-M		-0.09006	-868.927	-868.535	-863.348	-59.7246	-59.7246	-867.132		-867.627
NH4-R		-0.08229	-829.569	-829.193	-824.313	-57.0554	-56.2736	-827.864		-828.311
NH4-M		-0.09099	-869.481	-869.09	-863.914	-59.7988	-59.7988	-867.689		-868.184
NA5-R		-0.08613	-868.332	-867.934	-862.784	-59.9366	-59.1548	-866.529		-866.976
NA5-M		-0.09482	-908.242	-907.828	-902.383	-62.6797	-62.6797	-906.351		-906.846
NH5-R		-0.08705	-868.884	-868.487	-863.348	-60.0105	-59.2287	-867.084		-867.53
NH5-M		-0.09574	-908.796	-908.383	-902.949	-62.7538	-62.7538	-906.908		-907.403
NA4i-R g			-829.021	-828.656	-823.749	-56.9908	-56.2089	-827.327		-827.773
NA4i-M g			-868.927	-868.546	-863.344	-59.732	-59.732	-867.145		-867.64
NH4i-R g			-829.567	-829.196	-824.31	-57.0606	-56.2787	-827.868		-828.315
NH4i-M g			-869.478	-869.092	-863.911	-59.8035	-59.8035	-867.692		-868.187
NAs-R h				-711.943						
NAs-M h				-751.837						
NHs-R h				-712.498						
NHs-M h				-752.394						
NA6-R		-0.09088	-907.646	-907.227	-901.819	-62.8916	-62.1097	-905.747		-906.27
NA6-M		-0.09958	-947.556	-947.121	-941.417	-65.6347	-65.6347	-945.57		-946.142
NA7-R				-946.52						

10

20

30

40

NA7-M									
NA8-R									
NA8-M									
NA9-R									
NA9-M									
NA10-R									
NA10-M									
OA0-R	0.017	-0.06428	-655.72	-655.429	-651.637	-44.6156	-43.9016	-654.393	-654.929
OA0-M	0.014	-0.07255	-695.681	-695.375	-691.272	-47.3961	-47.3961	-694.275	-694.851
OH0-R	0.016	-0.06527	-656.266	-655.977	-652.197	-44.6885	-43.9747	-654.943	-655.484
OH0-M	0.013	-0.07355	-696.232	-695.927	-691.835	-47.4706	-47.4706	-694.829	-695.41
OA1-R		-0.07026	-695.035	-694.724	-690.672	-47.5713	-46.8573	-693.614	-694.15
OA1-M		-0.0785	-734.996	-734.67	-730.306	-50.3517	-50.3517	-733.496	-734.072
OH1-R		-0.07124	-695.58	-695.271	-691.231	-47.6434	-46.9296	-694.164	-694.705
OH1-M		-0.07951	-735.546	-735.221	-730.869	-50.4253	-50.4253	-734.049	-734.63
OA2-R		-0.07469	-734.347	-734.013	-729.703	-50.5252	-49.8112	-732.828	-733.364
OA2-M		-0.08295	-774.307	-773.96	-769.338	-53.306	-53.306	-772.711	-773.287
OH2-R		-0.07571	-734.894	-734.563	-730.265	-50.5981	-49.8843	-733.382	-733.922
OH2-M		-0.08399	-774.859	-774.512	-769.902	-53.3799	-53.3799	-773.267	-773.848
OA3-R		-0.07957	-773.662	-773.305	-768.737	-53.4805	-52.7666	-772.046	-772.582
OA3-M		-0.08784	-813.621	-813.251	-808.373	-56.2614	-56.2614	-811.93	-812.505
OH3-R		-0.08051	-774.208	-773.856	-769.3	-53.5532	-52.8393	-772.601	-773.141
OH3-M		-0.0888	-814.174	-813.806	-808.937	-56.3349	-56.3349	-812.486	-813.067
OA4-R		-0.08429	-812.977	-812.597	-807.771	-56.4353	-55.7214	-811.264	-811.8
OA4-M		-0.09256	-852.935	-852.545	-847.407	-59.2165	-59.2165	-851.148	-851.724
OH4-R		-0.0852	-813.524	-813.151	-808.336	-56.509	-55.7951	-811.821	-812.361
OH4-M		-0.09348	-853.489	-853.101	-847.973	-59.2906	-59.2906	-851.706	-852.286
OA5-R		-0.08905	-852.292	-851.89	-846.805	-59.3904	-58.6764	-850.483	-851.019
OA5-M		-0.09732	-892.25	-891.838	-886.441	-62.1715	-62.1715	-890.367	-890.942
OH5-R		-0.08996	-852.839	-852.445	-847.371	-59.4641	-58.7502	-851.04	-851.58
OH5-M		-0.09823	-892.804	-892.394	-887.008	-62.2457	-62.2457	-890.925	-891.506

^aCCSD(T)/6-31+G(d)計算からのT1ダイアグノスティック。^bDFT-D3法とBJダンピングを用いて計算した、B3LYPに対する分散補正。^c6-31+G(d)基底関数を用いて計算した。^d6-311+G(3df,2p)基底関数を用いて計算した。^e対応するHFエネルギーへの および 交換寄与。^fアミノキシリル系列の場合、コア層は非置換TEMPOである。アルコキシリル系列の場合、コア層はこの系列の1番目の同族体である。^gカルボキシ-TEMPO n=4同族体の最小エネルギー配座異性体。^hTEMPOおよび酢酸の超分子複合体。示したM06-2Xエネルギーを、均衡補正を用いてBSSEに合わせて補正した。

【 0 3 5 5 】

(表19) 気相酸性度

T1ダイアグノスティック以外の全ての値をハートリーで示した。

10

20

30

40

種	T1 ^a	TC ²⁹⁸	ZPVE	MP2 ^b	ΔE ^c	ΔH ²⁹⁸
H ⁺					0	0.00234
COOH- TEMPO [•]	0.016	0.01628	0.27033	-670.99094	-671.51609	-671.22947
COO [•] -TEMPO [•]	0.015	0.01611	0.25679	-670.44932	-670.96611	-670.69321
COOH- TEMPO-CH ₃	0.013	0.01772	0.30984	-710.81188	-711.38915	-711.06159
COO [•] -TEMPO- CH ₃	0.015	0.01757	0.29599	-710.25982	-710.83194	-710.51838
COO [•] -TEMPO- CH ₂ F	0.015	0.01816	0.28934	-809.40363	-809.99936	-809.69185
COOH- TEMPO-CH ₂ F	0.014	0.0183	0.30316	-809.95268	-810.55359	-810.23213
COO [•] - PROXYL-CH ₂ F	0.015	0.01737	0.26054	-770.18759	-770.74017	-770.46225
COOH- PROXYL-CH ₂ F	0.014	0.01746	0.27431	-770.73266	-771.29035	-770.99858
COO [•] -PROXYL-CH ₂ Ph	0.02115	0.34634	-901.59348	-902.1225	-901.75501	
COOH-PROXYL-CH ₂ Ph	0.02123	0.36024	-902.14193	-902.67602	-902.29455	
COOH- PROXYL [•]	0.015	0.01565	0.24118	-631.7746	-632.25478	-631.99795
COO [•] - PROXYL [•]	0.015	0.01536	0.22799	-631.23571	-631.70844	-631.46509
COOH- PROXYL-CH ₃	0.014	0.01697	0.2808	-671.58928	-672.12337	-671.82561
COO [•] - PROXYL-CH ₃	0.015	0.0167	0.26731	-671.04018	-671.56919	-671.28518
COO [•] -TEMPO-CH ₂ Ph	0.02221	0.37478	-940.8098	-941.38192	-940.98493	
COOH-TEMPO-CH ₂ Ph	0.02239	0.38858	-941.36004	-941.93731	-941.52633	
•CH ₃	0.007	0.00412	0.02888	-39.73174	-39.78528	-39.75228
•CH ₂ F	0.017	0.00396	0.02438		-138.93365	-138.90531
•CH ₂ Ph	0.02	0.00689	0.11142	-270.29202	-270.34555	-270.22725

^aCCSD(T)/6-31+G(d)計算からのT1ダイアグノスティック。^b6-311+G(3df, 2p)基底関数を用いて計算した。^cG3(MP2)-RAD(+)電子エネルギーまたはR(0)MP2/6-311+G(3df, 2p)理論レベルでの、それに対するONIOM近似値(色付きの太字で示した)。

【0 3 5 6】

(表20) 様々なアニオン性断片および核酸ラジカル

T1ダイアグノスティック以外の全ての値をハートリーで示した。種を以下の通りに命名した。アニオン性系列では、最初の単語はアニオン性断片に対応し、最初の文字はアニオン性(A)状態およびプロトン化(H)状態を示し、2番目の文字はラジカル(R)種および対応するメチルエーテル(M)種を示す。核酸系列では、Gはグアニンを表し、dはデオキシリボースを表し、rはリボース部分を表す。aは脱プロトン化リシン酸基を示し、4はC4糖ラジカルを指し、1はN1塩基ラジカルを指し、コアはONIOMコア種を示す。

30

40

種	T1 ^a	M06-2X ^b	R(O)MP2 ^c	G3(MP2,CC)(+)	
リン酸 A-R	0.015	-1165.0885	-1163.5085	-1164.1487	
リン酸 A-M	0.014	-1204.9793	-1203.321	-1204.0166	
リン酸 H-R	0.015	-1165.6055	-1164.0267	-1164.6748	
リン酸 H-M	0.013	-1205.5022	-1203.8475	-1204.5485	
硫酸 A-R	0.015	-1181.9	-1180.4086	-1181.0028	
硫酸 A-M	0.014	-1221.7911	-1220.2213	-1220.871	10
硫酸 H-R	0.016	-1182.391	-1180.9008	-1181.5023	
硫酸 H-M	0.014	-1222.2885	-1220.723	-1221.3769	
アルコキシド A-R	0.015	-558.10651		-557.68385	
アルコキシド A-M	0.015	-597.99413		-597.54881	
アルコキシド H-R	0.015	-558.69644		-558.28107	
アルコキシド H-M	0.012	-598.59309		-598.15474	
チオカルボン酸 A-R	0.016	-994.43313	-993.03519	-993.57214	
チオカルボン酸 A-M	0.015	-1034.3234	-1032.8467	-1033.4387	
チオカルボン酸 H-R	0.016	-994.95587	-993.55905	-994.1028	20
チオカルボン酸 H-M	0.013	-1034.8528	-1033.3802	-1033.976	
種	T1 ^a	B3LYP ^d	R(O)MP2 ^c	G3(MP2)-RAD	E-ONIOM ^e
H [•]	0	-0.50027	-0.49981	-0.50171	-0.50171
G-コア	0.017	-394.92904	-394.21193	-394.46927	
dG		-2098.9808	-2095.8735		-2096.1308
adG		-2097.8574	-2094.7778		-2095.0351
G1-コア	0.031	-394.2686	-393.54192	-393.79796	
dG-1		-2098.3279	-2095.2103		-2095.4664
adG-1		-2097.2212	-2094.1299		-2094.386
rG		-2174.1928	-2170.9986		-2171.2559
arG		-2173.0779	-2169.908		-2170.1654
rG-1		-2173.5399	-2170.3359		-2170.592
arG-1		-2172.4409	-2169.2601		-2169.5161
d-コア	0.01	-402.33341	-401.58698	-401.89499	
dG		-2098.9808	-2095.8735		-2096.1815
adG		-2097.8574	-2094.7778		-2095.0858
d4-コア	0.014	-401.68126	-400.93187	-401.23439	
dG4		-2098.3267	-2095.2118		-2095.5143
adG4		-2097.2003	-2094.1164		-2094.4189
r-コア	0.011	-477.54304	-476.70744	-477.04437	
rG		-2174.1928	-2170.9986		-2171.3355
arG		-2173.0779	-2169.908		-2170.2449
r4-コア	0.014	-476.88366	-476.04491	-476.37626	
rG4		-2173.5369	-2170.3366		-2170.668
arG4		-2172.4193	-2169.2452		-2169.5766

^aCCSD(T)/6-31+G(d)計算からのT1ダイアグノスティック。^b6-31+G(d)基底関数を用いて計

算した。^c6-311+G(3df,2p)基底関数を用いて計算した。^d6-31G(d)基底関数を用いて計算した。^eR(0)MP2/6-311+G(3df,2p)理論レベルでのG3(MP2)-RAD電子エネルギーに対するONIOM近似値。

【 0 3 5 7 】

(表21) 様々な条件下でのスイッチング
25 、60 、および100 で、気相および様々な溶媒中でのM06-2X/6-31+G(d)電子エネルギーおよびギブズ自由エネルギーから計算した絶対X-RBDEおよびBDE-スイッチ。全てkJmo⁻¹で示した。

X ^a	R ^a	状態 a	気相				溶液 ΔG298 b,c					
			ΔEe	ΔG298	ΔG333	ΔG373	H2O	トルエン	DMSO	ACN	アセトン	DCA
絶対 BDE												
HOOC(CH2) 4OO ^a	•H	(-)	350.15	290.29	286.18	281.43	339.72	318.72	327.80	323.23	326.75	326.83
		(H)	362.64	304.00	300.04	295.46	343.18	326.78	332.17	328.03	331.50	332.22
HOOC(CH2) 4OO ^a	•CH3	(-)	291.11	219.52	213.52	206.62	245.31	238.45	243.64	243.76	241.46	241.63
		(H)	304.75	236.78	231.21	224.79	250.02	248.85	249.10	249.72	247.17	248.18
HOOC- TEMPO ^a	•H	(-)	283.29	222.26	217.92	212.90	256.80	246.17	253.16	252.45	253.53	251.15
		(H)	302.57	241.77	237.49	232.55	261.66	258.77	259.19	258.31	256.51	258.23
HOOC- TEMPO ^a	•CH3	(-)	214.16	140.24	133.91	126.61	157.12	155.70	159.72	162.90	159.30	156.79
		(H)	233.18	159.57	153.36	146.20	161.56	167.63	164.95	168.34	161.73	163.61
HOOC- TEMPO ^a	•CH2F	(-)	259.52	182.80	175.71	167.60	188.59	190.56	192.02	196.12	192.44	190.47
		(H)	270.38	194.20	187.26	179.30	192.97	199.58	196.02	200.08	193.93	195.35
HOOC- TEMPO ^a	•CH2P _h	(-)	173.19	101.65	95.03	87.46	102.13	102.92	103.21	109.83	108.11	103.47
		(H)	187.15	115.90	109.40	101.96	105.87	112.65	106.92	113.41	107.76	107.55
HO ₃ SO- TEMPO ^a	•CH3	(-)	218.14	144.52	138.26	131.05	159.35	159.27	162.20	165.21	159.10	159.81
		(H)	235.13	161.00	154.73	147.51	163.53	169.30	166.92	170.35	163.70	165.03
HO(- O ₂)PO- TEMPO ^a	•CH3	(-)	202.06	129.30	123.07	115.88	159.32	149.53	161.33	161.75	157.52	157.02
		(H)	217.24	144.33	138.13	130.99	159.58	158.54	161.21	164.14	158.20	158.87
(HO) ₂ (O)PO- TEMPO ^a	•CH3	(H)	233.22	161.88	155.91	149.03	163.36	169.56	166.92	170.43	164.03	165.71
HOO- TEMPO ^a	•CH3	(-)	213.15	139.62	133.36	126.15	157.68	154.96	159.77	161.82	156.55	157.30
		(H)	232.55	158.64	152.38	145.18	160.50	166.31	163.84	167.15	160.87	162.59
HO- TEMPO ^a	•CH3	(-)	209.12	135.88	129.60	122.38	155.10	151.04	156.90	158.74	152.97	153.38
		(H)	232.83	158.95	152.68	145.47	160.34	166.66	163.65	166.96	160.51	162.39
HOOC- (CH2) ₃ (CH2 =CH)2C ^a	•CH3	(-)	277.65	202.02	195.76	188.55	218.90	217.44	220.95	222.50	218.99	218.69
		(H)	284.30	210.93	204.92	197.99	221.12	222.87	223.63	226.05	220.57	221.66
HOOC- (CH2) ₄ (NHC H3)(COOCH 3)C ^a	•CH3	(-)	338.57	277.98	273.81	268.96	304.15	296.36	298.33	297.28	296.24	297.62
		(H)	346.97	285.68	281.50	276.63	304.99	299.34	298.54	298.04	297.37	299.13
BDE-スイッチ(Δ)												
HOOC(CH2) 4OO ^a	•H		12.49	13.71	13.86	14.04	3.46	8.06	4.38	4.80	4.76	5.38
HOOC(CH2) 4OO ^a	•CH3		13.64	17.26	17.68	18.17	4.71	10.40	5.46	5.96	5.71	6.55
HOOC- TEMPO ^a	•H		19.27	19.51	19.57	19.65	4.86	12.60	6.03	5.87	2.98	7.08
HOOC- TEMPO ^a	•CH3		19.02	19.33	19.45	19.59	4.43	11.92	5.23	5.44	2.43	6.82
HOOC- TEMPO ^a	•CH2F		10.86	11.41	11.54	11.70	4.38	9.02	4.00	3.96	1.49	4.88
HOOC- TEMPO ^a	•CH2P _h		13.95	14.25	14.36	14.50	3.75	9.73	3.70	3.58	-0.35	4.08
HO ₃ SO- TEMPO ^a	•CH3		16.99	16.48	16.47	16.46	4.17	10.03	4.72	5.14	4.59	5.22
HO(- O ₂)PO- TEMPO ^a	•CH3		15.18	15.03	15.06	15.10	0.26	9.01	-0.12	2.39	0.68	1.85
(HO) ₂ (O)PO- TEMPO ^a	•CH3		15.98	17.55	17.78	18.04	3.78	11.02	5.71	6.29	5.83	6.83
HOO- TEMPO ^a	•CH3		19.40	19.01	19.02	19.04	2.82	11.36	4.07	5.33	4.33	5.29
HO- TEMPO ^a	•CH3		23.71	23.07	23.08	23.09	5.25	15.62	6.75	8.22	7.55	9.01
HOOC- (CH2) ₃ (CH2 =CH)2C ^a	•CH3		6.66	8.91	9.15	9.44	2.22	5.44	2.68	3.55	1.59	2.97
HOOC- (CH2) ₄ (NHC H3)(COOCH 3)C ^a	•H		8.40	7.70	7.69	7.67	0.84	2.98	0.21	0.76	1.13	1.51

^a(-)は酸-塩基基の脱プロトン化状態に対応し、(H)は酸-塩基基のプロトン化状態に対応する。^b溶媒和のギブズ自由エネルギーを、UAKS-(C)PCM/B3LYP/6-31+G(d)法を用いて計算した。^c「DMSO」はジメチルスルホキシドを表し、「ACN」はアセトニトリルを表し、「DC A」はジクロロエタンを表す。

【0358】

研究した種の構造

全種に、振動数から求めた0仮想振動数があった。各エントリーに理論レベルを含め、

10

20

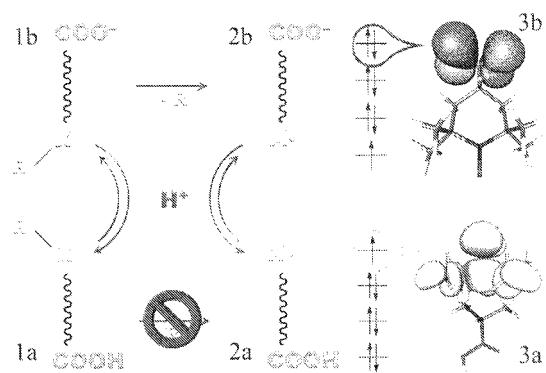
30

40

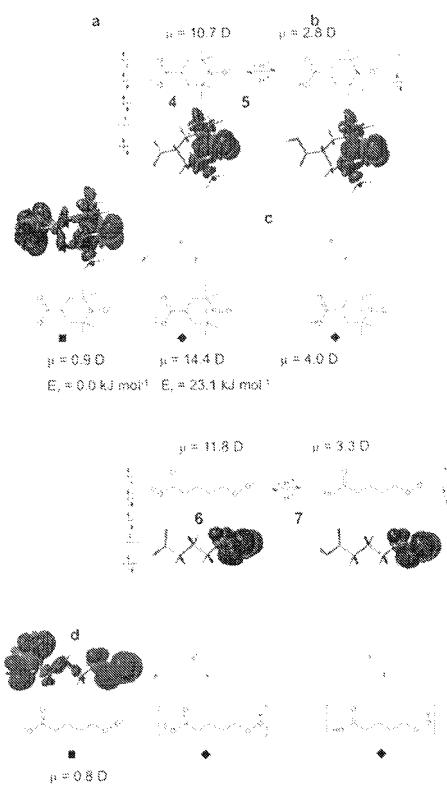
50

それに対応して、化合物の一部については2つのエントリー(M06-2XおよびBMK)を割り当てる。この点に関しては、本明細書と共に参照により本明細書に組み入れられるNature Chemistry刊行物 (Grynnova G., Marshall D., Blanksby, SJ, Coote M.L. Nature Chem. (2013), 5, 474-481)を、これと一緒に公表されたサポート情報を含めて参照されたい。

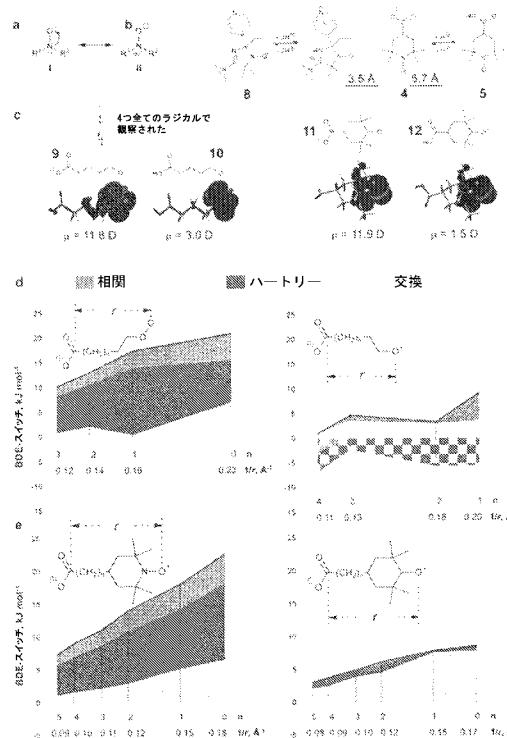
【図1】



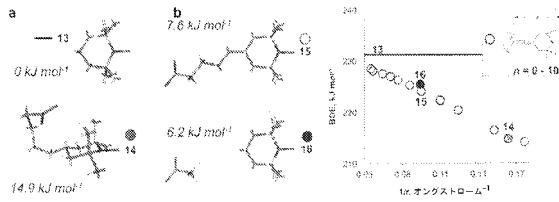
【図2】



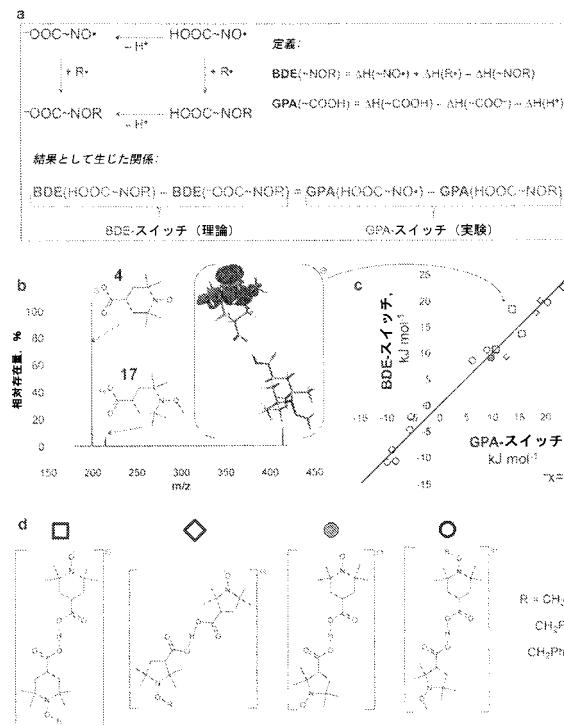
【図3】



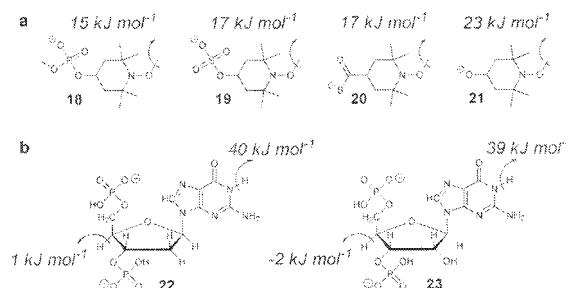
【図4】



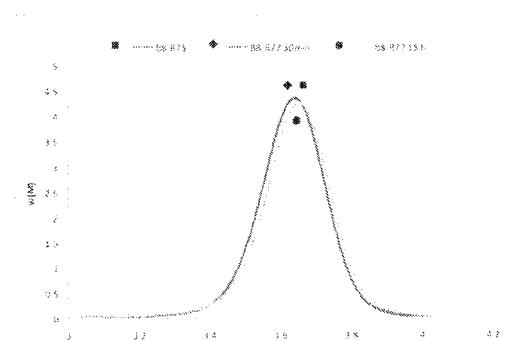
【図5】



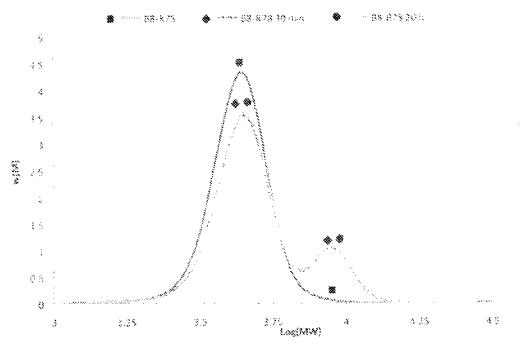
【図6】



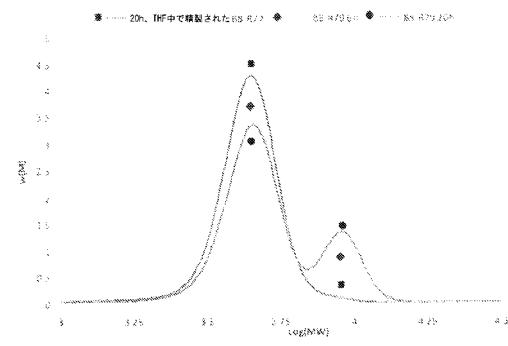
【図7】



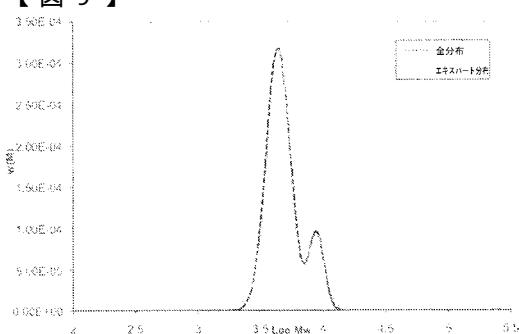
【図 8】



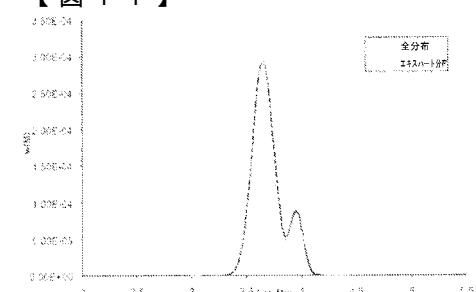
【図 10】



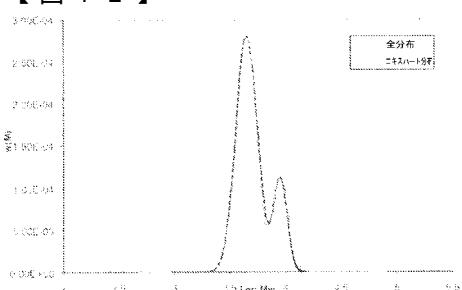
【図 9】



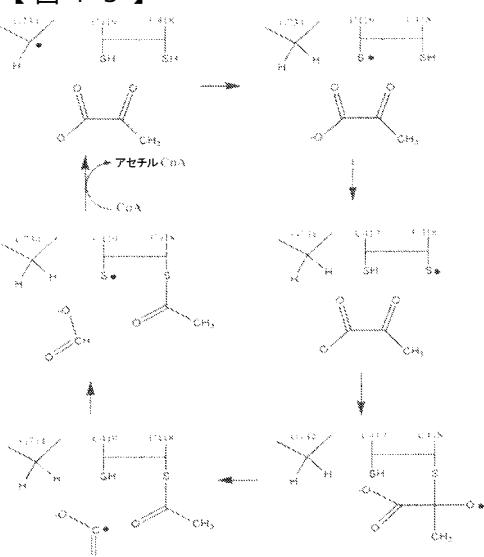
【図 11】



【図 12】



【図 13】

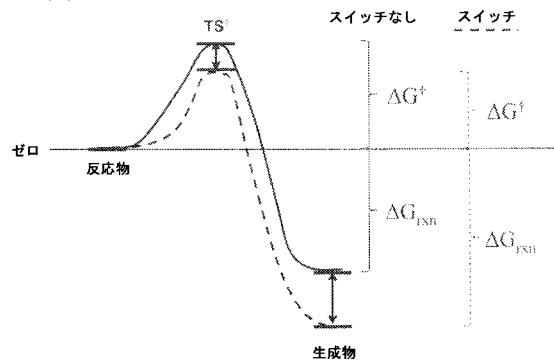


(a)

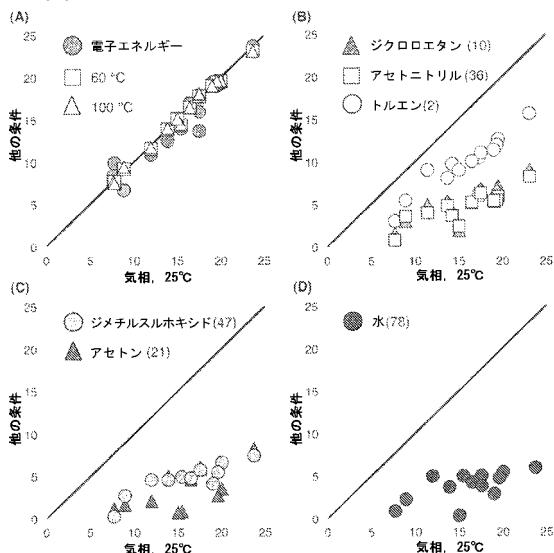


(b)

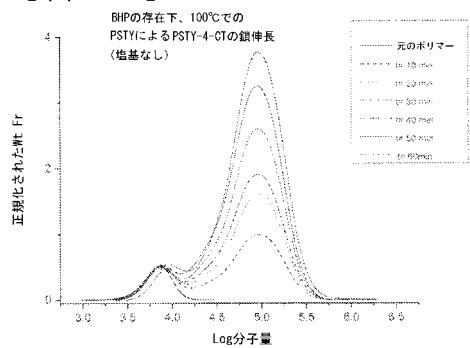
【図 14】



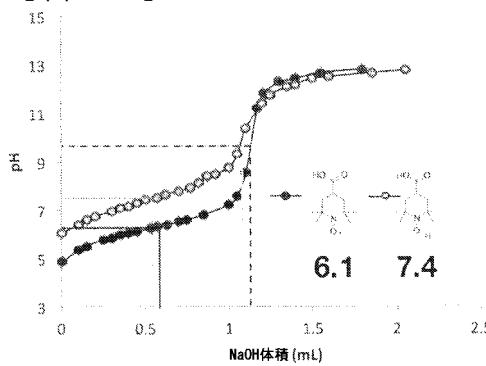
【図 15】



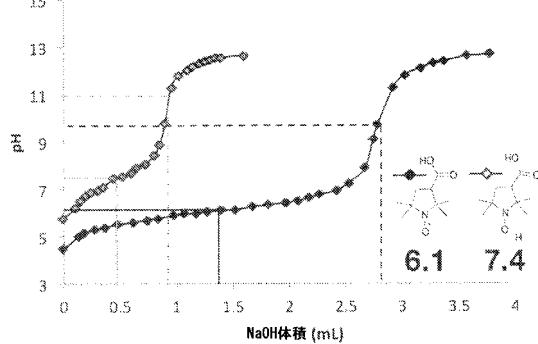
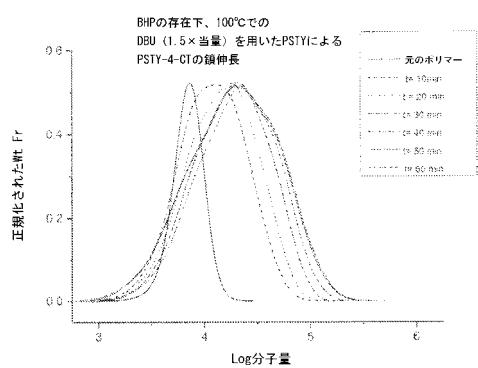
【図 16】



【図 18】



【図 17】



【手続補正書】

【提出日】平成27年11月4日(2015.11.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

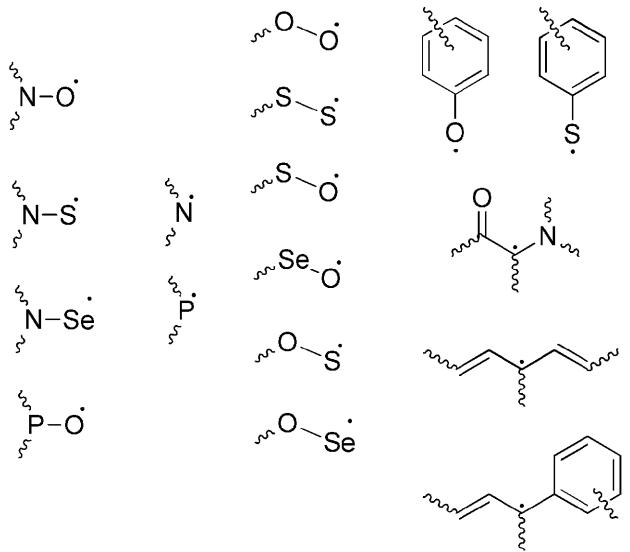
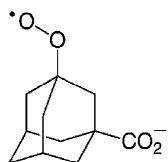
RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、中和可能である負の点電荷を含み、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGの負の点電荷と共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGの負の点電荷が中和されているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低く、

該ラジカルが以下：DNA/RNA塩基ベースのラジカル、またはアミノ酸ベースのラジカルからなる群より選択され；かつ式(1)の構造は、以下：でない、式(1)の構造。

【請求項2】

NEGが、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造であり、かつ負の点電荷が中和可能である、請求項1に記載の式(1)の構造。

【請求項3】

負の点電荷が、電子、電荷、負電位、または負のクーロン電荷を含む群より選択され、かつ負の点電荷が、その電荷の実質的な除去、散逸、または反転によって中和可能である、請求項1または2に記載の式(I)の構造。

【請求項4】

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、電極である、請求項1~3のいずれか一項に記載の式(I)の構造。

【請求項5】

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、金属または非金属である、請求項1~4のいずれか一項に記載の式(I)の構造。

【請求項6】

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、グラフェンを含む、請求項1~5のいずれか一項に記載の式(I)の構造。

【請求項7】

負の点電荷が、プロトンまたは他のカチオンに結合することによって中和可能であるアニオンを含む基である、請求項1に記載の式(I)の構造。

【請求項8】

式(I)

RAD-L-NEG

(I)

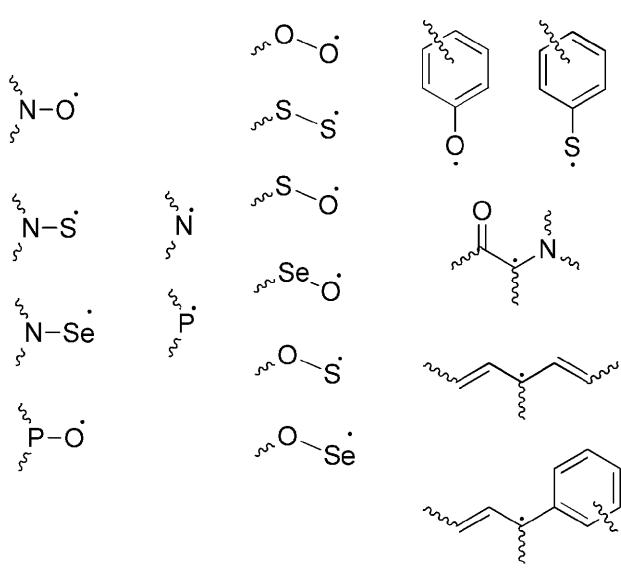
の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

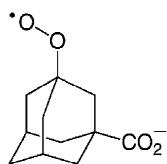
、
LがNEGおよびRADを連結し、
RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ
RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低く、
該ラジカルが以下：



DNA/RNA塩基ベースのラジカル、またはアミノ酸ベースのラジカル

からなる群より選択され；かつ

式(I)の構造は、以下：



でない、

式(1)の構造。

【請求項 9】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、

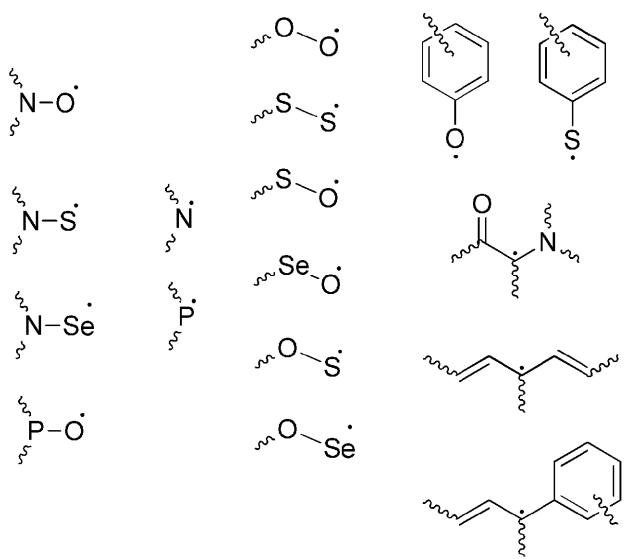
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高く、

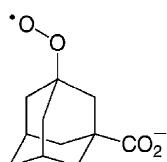
該ラジカルが以下：



DNA/RNA塩基ベースのラジカル、またはアミノ酸ベースのラジカル

からなる群より選択され；かつ

式(1)の構造は、以下：



でない、

式(1)の構造。

【請求項 10】

保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルとの結合が弱まる、請求項1～7のいずれか一項に記載の式(1)の構造を有するラジカル保護基。

【請求項11】

保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である

、請求項1～7および請求項10のいずれか一項に記載の式(1)の構造を有するラジカル保護基。

【請求項12】

ラジカルを保護するための請求項10または11に記載のラジカル保護基の使用であって、負の点電荷が中和されている、使用。

【請求項13】

中和されている負の点電荷から中和の原因を除去することによって、請求項10または11に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項14】

負の点電荷を除去すること；負の点電荷を散逸させること；または負の点電荷から正の点電荷へと反転させることを含む、請求項10または11のいずれか一項に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項15】

ラジカルを請求項10または11に記載のラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護する方法であって、負の点電荷が中和されている、方法。

【請求項16】

負の点電荷を中和することによって、請求項10または11に記載のラジカル保護基を活性化する方法。

【請求項17】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造を有するラジカル保護基であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

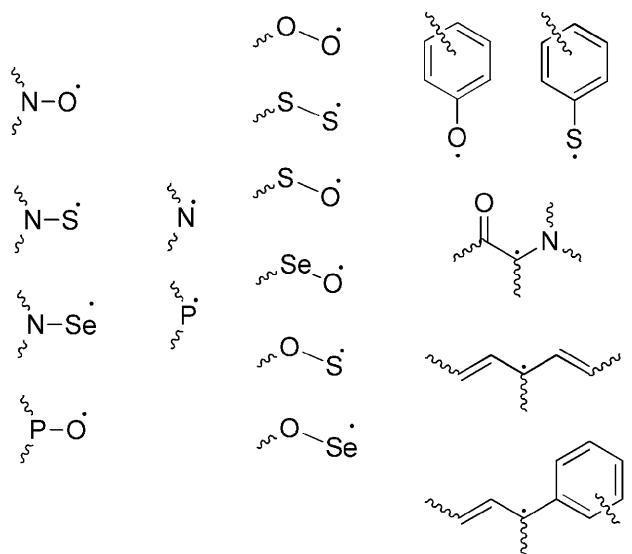
RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

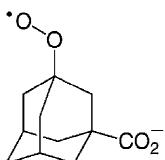
NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合していないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能であり、

該ラジカルが以下：



DNA/RNA塩基ベースのラジカル、またはアミノ酸ベースのラジカル
からなる群より選択され；かつ

式(1)の構造は、以下：



でない、
ラジカル保護基。

【請求項 18】

ラジカルを保護するための請求項17に記載のラジカル保護基の使用であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、使用。

【請求項 19】

NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンを除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 20】

反応媒体のpHを上げて、NEGのアニオンに結合しているプロトンを除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 21】

金属キレートを反応媒体に添加して、NEGのアニオンに結合している金属カチオンを除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 22】

アニオンを反応媒体に添加し、添加されたアニオンが、反応媒体中に存在するカチオンと共に沈殿物を形成し、それによって、これらのカチオンをNEGのアニオンとの結合から除去することによって、請求項17に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 23】

ラジカルを請求項17に記載のラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護する方法であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、方法。

【請求項 24】

プロトンまたは他のカチオンを反応媒体に添加することによって、請求項17に記載のラ

ジカル保護基を活性化する方法であって、添加されたプロトンまたは他のカチオンにNEGのアニオンが結合する、方法。

【請求項 25】

反応媒体のpHを下げて、NEGのアニオンをプロトン化することによって、請求項17に記載のラジカル保護基を活性化する方法。

【請求項 26】

NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンがそのアニオンから解離するよう反応媒体の極性を上げることによって、請求項1～8のいずれか一項に記載のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

【請求項 27】

反応媒体中のプロトンまたは他のカチオンがNEGのアニオンに結合するように反応媒体の極性を下げることによって、請求項17に記載のラジカル保護基を活性化する方法。

【請求項 28】

請求項13～16、19～27のいずれか一項に記載の方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

【請求項 29】

脱保護されたラジカルが、それ自身と反応するか、または反応媒体中の1種もしくは複数種の試薬と反応する、請求項13、14、19～22、26、および28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

ラジカル反応が、ラジカルカップリング；ウルツ反応；ニトロキシドを介した重合；ニトロキシドラジカルカップリング；二重結合付加；環化反応；原子引抜き；および酸化を含む群より選択される、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

脱保護されたラジカルが重合反応に関与する、請求項29に記載の方法。

【請求項 32】

鎖延長ポリマー ラジカルが、請求項1に記載のラジカル保護基でキャッピングされる、請求項30または31に記載の方法。

【請求項 33】

キャッピングされたラジカルが脱保護されて、さらに、その脱保護されたラジカルが重合される、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

キャッピング前のポリマー基質が脱保護後のポリマー基質と異なる、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

請求項13～16および19～34のいずれか一項に記載の方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

【請求項 36】

重合反応がブロック共重合である、請求項30～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

最高で120℃までの温度範囲、好ましくは、25～80℃の範囲で重合が行われる、請求項30～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

反応媒体が緩衝化されている、請求項19～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

カチオンが、金属イオン種もしくは金属含有イオン種であるか、またはアンモニウムイオンもしくはホスホニウムイオンである、請求項19～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

保護されたラジカル、保護対象のラジカル、またはラジカル保護基が、センサーによって検出可能である、請求項13～16および19～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

センサーがプロ蛍光(profluorescent)プローブを含む、請求項40に記載の方法。

【請求項 4 2】

センサーが、pHの決定；医用画像処理；酸化または還元の程度；存在し得るフリーラジカル種の検出および定量において有用である、請求項40または41に記載の方法。

【請求項 4 3】

センサーがpHの決定において有用である、請求項40～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

請求項40～43のいずれか一項に記載の保護されたラジカル、保護対象のラジカル、もしくはラジカル保護基；またはこれらの種から生じた1種もしくは複数種の生成物のうちの1つまたは複数の濃度を測定することによって、媒体のpHをモニタリングする方法。

【請求項 4 5】

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が抗酸化剤である、請求項13～16および19～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、光安定剤を含む産業用抗酸化剤である、請求項45に記載の方法。

【請求項 4 7】

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、生物学的に活性な抗酸化剤である、請求項45に記載の方法。

【請求項 4 8】

ラジカルスカベンジャーとしての、請求項10、11、および17のいずれか一項に記載の保護対象のラジカルおよび/またはラジカル保護基の使用。

【請求項 4 9】

保護対象のラジカルもしくはラジカル保護基；結果として生じたその代謝産物；または結果として生じたその生成物のうちの1つまたは複数が生物学的に活性である、請求項13～16、19～29、31、35、38～40、45、47、および48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

生物学的に活性な種が体内に放出される、請求項49に記載の方法。

【請求項 5 1】

生物学的に活性な種が、生理学的状態の変化に応答して、特に、pH上昇の結果として体内に放出される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 2】

生物学的に活性な種が、

一酸化窒素；

二酸化窒素；

一酸化窒素および/もしくは二酸化窒素ラジカルを含む構造；または
非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)

の群より選択される、請求項50または51に記載の方法。

【請求項 5 3】

ピラジカル種を生じるように電子を除去することによる、請求項1～11および17のいずれか一項に記載の式(I)の構造の酸化方法。

【請求項 5 4】

負の点電荷が中和されており、かつ酸化によって不対電子が除去される、請求項53に記載の式(I)の酸化方法。

【請求項 5 5】

NEGがプロトンまたは他のカチオンと結合しており、かつ酸化によって不対電子が除去される、請求項53に記載の式(I)の酸化方法。

【請求項 5 6】

請求項53～55のいずれか一項に記載の方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

【請求項 5 7】

請求項53において酸化される種および請求項54において酸化される種が、負の点電荷の導入または除去によって相互変換可能である、請求項56に記載の方法。

【請求項 5 8】

請求項53において酸化される種および請求項55において酸化される種が、プロトンまたは他のカチオンの付加または除去によって相互変換可能である、請求項56に記載の方法。

【請求項 5 9】

ラジカルを含む構造に負の点電荷を導入することを含む、ラジカルを含む構造を安定化させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～7、10、および11のいずれか一項に従って定義される、方法。

【請求項 6 0】

ラジカルを含む構造にアニオンを組み込むことを含む、ラジカルを含む構造を安定化させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項7～9および17のいずれか一項に従って定義される、方法。

【請求項 6 1】

請求項59または60に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 6 2】

共役塩基を含む構造にラジカルを組み込むことを含む、共役塩基を含む構造のpK_bを上げる方法であって、結果として生じる構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～11および17のいずれか一項に従って定義される、方法。

【請求項 6 3】

請求項62に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 6 4】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造における、中和されているNEGの点電荷から中和の原因を除去することによって、RADの半占軌道のエネルギー準位を下げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～7、10、および11のいずれか一項に従って定義される、方法。

【請求項 6 5】

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

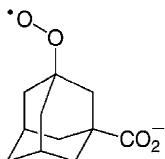
の構造における、NEGのアニオンからプロトンおよび/または他のカチオンを除去することによって、NEGの二重被占軌道のエネルギー準位をRADの半占軌道のエネルギー準位より高く上げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、請求項1～9および17のいずれか一項に従って定義される、方法。

【請求項 6 6】

請求項64または65に記載の方法に従う、結果として生じた構造。

【請求項 6 7】

式(I)の構造は、以下：



でない、請求項59、60、62、64、または65のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

RADのラジカルが安定化される、請求項1～67のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 6 9】

RADのラジカルが非局在化される、請求項1～68のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 0】

RADのラジカルがLと共に役している、請求項1～69のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 1】

RADが、立体的および/または電子的に安定化されたラジカルを含む、請求項1～70のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 2】

RADのラジカルが、そのラジカルに近接する基によって電子的および/または立体的に安定化される、請求項1～71のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 3】

RADが、電子的に安定化されたラジカルを含む、請求項1～72のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 4】

DNA/RNA塩基がグアニン(G)、アデニン(A)、シトシン(C)、チミン(T)、またはウラシル(U)より選択される、請求項1～73のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 5】

RADが、

2,2',6,6'-テトラメチルピペリジン-N-オキシル(TEMPO)、

2,2',5,5'-テトラメチルピロリジン-N-オキシル(PROXYL)、

2,2,5,5-テトラメチル-4-フェニル-3-アザヘキサン-3-オキシル(TIPNO)、

N,N-(1,1-ジメチルエチル-1)-(1-ジエチル-ホスホノ-2,2-ジメチル-プロピル-1)-N-オキシル(SG1)、

グアニンベースまたはグリシルベースのラジカル

の群より選択されるラジカル基を含む、請求項1～74のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 6】

NEGのアニオンが不安定化される、請求項7～9、17～53、55、56、58、60～63、65～75のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 7】

NEGのアニオンの負電荷が、そのアニオンの外側にあるいかなる基にも非局在化されない、請求項7～9、17～53、55、56、58、60～63、65～76のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 8】

NEGのアニオンがLと 共役していない、請求項7～9、17～53、55、56、58、60～63、65

~77のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 7 9】

NEGが、立体的および/または電子的に不安定化されたアニオンを含む、請求項7~9、17~53、55、56、58、60~63、65~78のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 0】

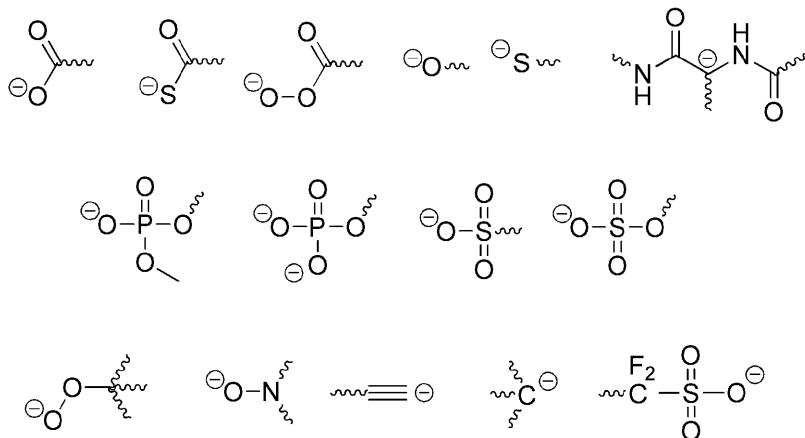
NEGのアニオンが、そのアニオンに近接する基によって電子的および/または立体的に不安定化される、請求項7~9、17~53、55、56、58、60~63、65~79のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 1】

NEGが、電子的に不安定化されたアニオンを含む、請求項7~9、17~53、55、56、58、60~63、65~80のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 2】

NEGが、



を含む群より選択されるアニオンを含む、請求項7~9、17~53、55、56、58、62~63、65~81のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 3】

LがRADとの共役を含む、請求項1~82のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 4】

LがNEGとの共役を含まない、請求項1~83のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 5】

Lが2個以上の部分で構成され、かつ該部分の少なくとも2個が非共有結合により一緒に結合される、請求項1~84のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 6】

非共有結合が水素結合または静電結合である、請求項85に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 7】

1つまたは複数の部分が、1つまたは複数のDNA/RNA塩基、アミノ酸、ペプチド、補因子、酵素、酵素断片、活性化酵素、生体高分子、または酵素基質を含み、該部分が、天然のものであるか、天然のものから改変されているか、または合成のものである、請求項85または86に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 8】

Lが2個以上の部分で構成され、かつ該部分の少なくとも2個が1つまたは複数の金属中心に結合する、請求項1~87のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 8 9】

金属中心が、アルカリ金属力チオンおよび遷移金属力チオンを含む群より選択される、請求項88に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 0】

しが複数のNEG基および/またはRAD基を連結する、請求項1～89のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 1】

しが1つまたは複数のポリマー部分を含む、請求項1～90のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 2】

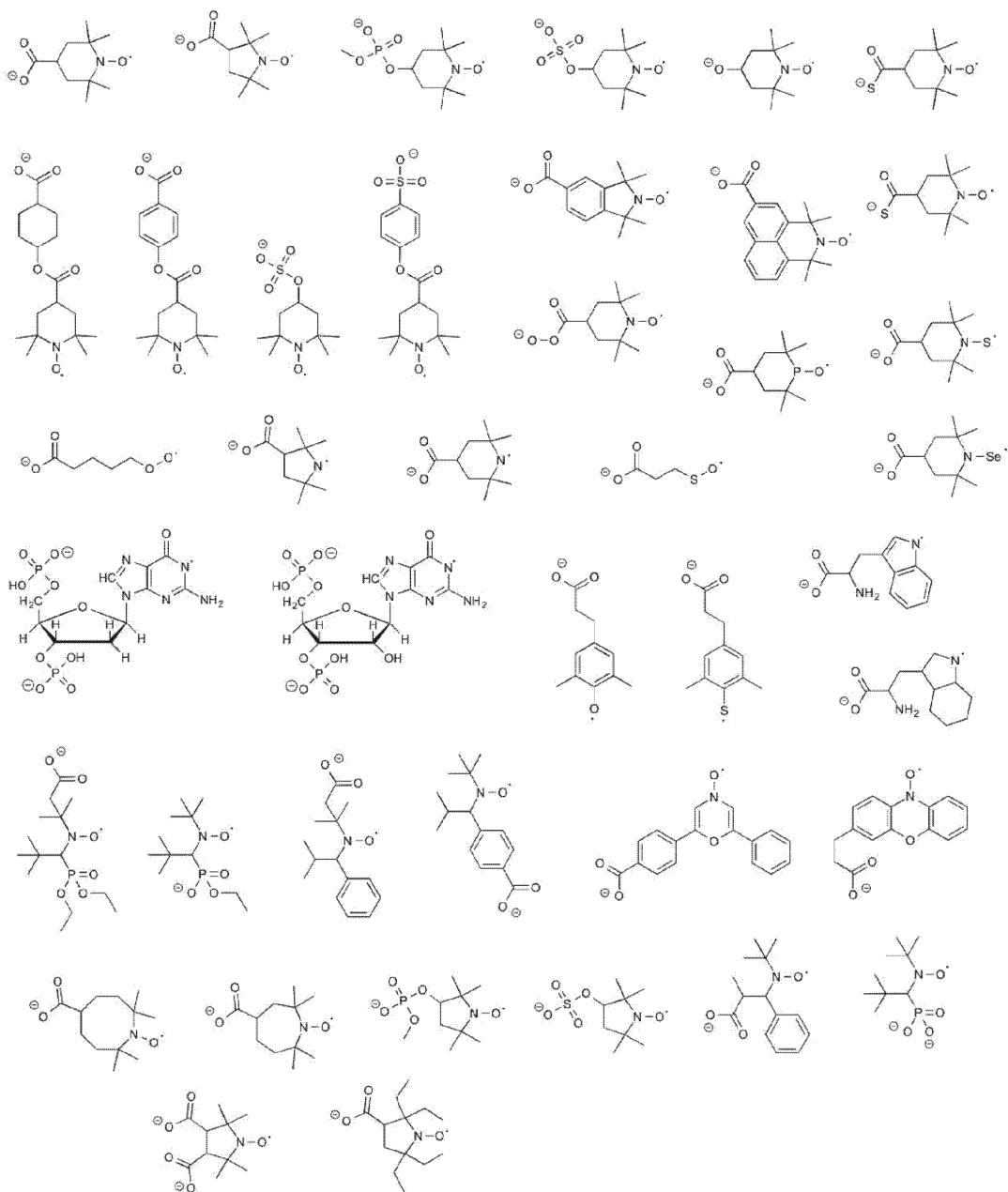
しが、結合、水素結合、非共有結合、静電結合、金属結合、アルキル、環式アルキル、アリール、アルケン、アルキン、複素環式化合物、複素環式芳香族化合物、糖、金属錯体のうちの1つもしくは複数を含むか、またはスルースペース相互作用である、請求項1～91のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 3】

しが、結合、フェニル、ビフェニル、C₁-C₂₀アルキル、C₃-C₂₀シクロアルキル、RNAベースの糖、DNAベースの糖を含む群より選択される、請求項1～92のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【請求項 9 4】

式(I)の構造が



を含む群より選択される、請求項7～9、17～53、55、56、58、59、61～64、66～93のいずれか一項に記載の方法、使用、構造、または保護基。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

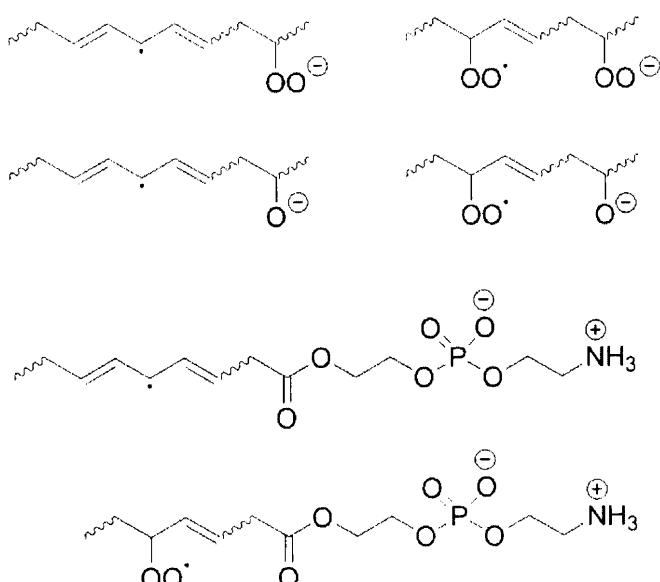
【補正対象項目名】0 2 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 2】

本発明の一態様によれば、式(I)の構造が、脂質、リン脂質の中間体および/または酸化的分解の生成物を含む群より選択され、このような種が、



より選択される構造を含む、前記で定義された方法、使用、プロセス、構造、または保護基が提供される。

[本発明1001]

式(I)

RAD-L-NEG

(I)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、中和可能である負の点電荷を含み、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGの負の点電荷と 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGの負の点電荷が中和されているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、

式(I)の構造。

[本発明1002]

NEGが、負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造であり、かつ負の点電荷が中和可能である、本発明1001の式(I)の構造。

[本発明1003]

負の点電荷が、電子、電荷、負電位、または負のクーロン電荷を含む群より選択され、かつ負の点電荷が、その電荷の実質的な除去、散逸、または反転によって中和可能である、本発明1001または1002の式(I)の構造。

[本発明1004]

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、電極である、本発明1001～1003のいずれかの式(I)の構造。

[本発明1005]

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、金属または非金属である、本発明1001～1004のいずれかの式(I)の構造。

[本発明1006]

負の点電荷を帯びることができるおよび/または保持することができる表面または構造が、グラフェンを含む、本発明1001～1005のいずれかの式(I)の構造。

[本発明1007]

負の点電荷が、プロトンまたは他のカチオンに結合することによって中和可能であるアニオンを含む基である、本発明1001の式(I)の構造。

[本発明1008]

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、

式(1)の構造。

[本発明1009]

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、

式(1)の構造。

[本発明1010]

保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルとの結合が弱まる、本発明1001～1007のいずれかの式(1)の構造を有するラジカル保護基。

[本発明1011]

保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGの負の点電荷が中和されていないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である

、
本発明1001～1007および本発明1010のいずれかの式(1)の構造を有するラジカル保護基。

[本発明1012]

ラジカルを保護するための本発明1010または1011のラジカル保護基の使用であって、負の点電荷が中和されている、使用。

[本発明1013]

中和されている負の点電荷から中和の原因を除去することによって、本発明1010または1011のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1014]

負の点電荷を除去すること；負の点電荷を散逸させること；または負の点電荷から正の点電荷へと反転させることを含む、本発明1010または1011のいずれかのラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1015]

ラジカルを本発明1010または1011のラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護する方法であって、負の点電荷が中和されている、方法。

[本発明1016]

負の点電荷を中和することによって、本発明1010または1011のラジカル保護基を活性化する方法。

[本発明1017]

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造を有するラジカル保護基であって、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、保護されたラジカルを生じるように、RADのラジカルが保護対象のラジカルとの結合を形成することができ、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合していないときに、保護対象のラジカルが脱保護可能である、

ラジカル保護基。

[本発明1018]

ラジカルを保護するための本発明1017のラジカル保護基の使用であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、使用。

[本発明1019]

NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンを除去することによって、本発明1017のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1020]

反応媒体のpHを上げて、NEGのアニオンに結合しているプロトンを除去することによって、本発明1017のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1021]

金属キレートを反応媒体に添加して、NEGのアニオンに結合している金属カチオンを除去することによって、本発明1017のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1022]

アニオンを反応媒体に添加し、添加されたアニオンが、反応媒体中に存在するカチオンと共に沈殿物を形成し、それによって、これらのカチオンをNEGのアニオンとの結合から除去することによって、本発明1017のラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1023]

ラジカルを本発明1017のラジカル保護基と反応させることによってラジカルを保護する方法であって、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合している、方法。

[本発明1024]

プロトンまたは他のカチオンを反応媒体に添加することによって、本発明1017のラジカル

ル保護基を活性化する方法であって、添加されたプロトンまたは他のカチオンにNEGのアニオンが結合する、方法。

[本発明1025]

反応媒体のpHを下げて、NEGのアニオンをプロトン化することによって、本発明1017のラジカル保護基を活性化する方法。

[本発明1026]

NEGのアニオンに結合しているプロトンまたは他のカチオンがそのアニオンから解離するように反応媒体の極性を上げることによって、本発明1001～1008のいずれかのラジカル保護基で保護されたラジカルを脱保護する方法。

[本発明1027]

反応媒体中のプロトンまたは他のカチオンがNEGのアニオンに結合するように反応媒体の極性を下げることによって、本発明1017のラジカル保護基を活性化する方法。

[本発明1028]

本発明1013～1016、1019～1027のいずれかの方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

[本発明1029]

脱保護されたラジカルが、それ自身と反応するか、または反応媒体中の1種もしくは複数種の試薬と反応する、本発明1013、1014、1019～1022、1026、および1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

ラジカル反応が、ラジカルカップリング；ウルツ反応；ニトロキシドを介した重合；ニトロキシドラジカルカップリング；二重結合付加；環化反応；原子引抜き；および酸化を含む群より選択される、本発明1029の方法。

[本発明1031]

脱保護されたラジカルが重合反応に関与する、本発明1029の方法。

[本発明1032]

鎖延長ポリマー ラジカルが、本発明1001のラジカル保護基でキャッピングされる、本発明1030または1031の方法。

[本発明1033]

キャッピングされたラジカルが脱保護されて、さらに、その脱保護されたラジカルが重合される、本発明1032の方法。

[本発明1034]

キャッピング前のポリマー基質が脱保護後のポリマー基質と異なる、本発明1033の方法。

[本発明1035]

本発明1013～1016および1019～1034のいずれかの方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

[本発明1036]

重合反応がブロック共重合である、本発明1030～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

最高で120までの温度範囲、好ましくは、25～80の範囲で重合が行われる、本発明1030～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

反応媒体が緩衝化されている、本発明1019～1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

カチオンが、金属イオン種もしくは金属含有イオン種であるか、またはアンモニウムイオンもしくはホスホニウムイオンである、本発明1019～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

保護されたラジカル、保護対象のラジカル、またはラジカル保護基が、センサーによって検出可能である、本発明1013～1016および1019～1039のいずれかの方法。

[本発明1041]

センサーがプロ蛍光(profluorescent)プローブを含む、本発明1040の方法。

[本発明1042]

センサーが、pHの決定；医用画像処理；酸化または還元の程度；存在し得るフリーラジカル種の検出および定量において有用である、本発明1040または1041の方法。

[本発明1043]

センサーがpHの決定において有用である、本発明1040～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

本発明1040～1043のいずれかの保護されたラジカル、保護対象のラジカル、もしくはラジカル保護基；またはこれらの種から生じた1種もしくは複数種の生成物のうちの1つまたは複数の濃度を測定することによって、媒体のpHをモニタリングする方法。

[本発明1045]

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が抗酸化剤である、本発明1013～1016および1019～1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、光安定剤を含む産業用抗酸化剤である、本発明1045の方法。

[本発明1047]

保護対象のラジカルまたはラジカル保護基が、生物学的に活性な抗酸化剤である、本発明1045の方法。

[本発明1048]

ラジカルスカベンジャーとしての、本発明1010、1011、および1017のいずれかの保護対象のラジカルおよび/またはラジカル保護基の使用。

[本発明1049]

保護対象のラジカルもしくはラジカル保護基；結果として生じたその代謝産物；または結果として生じたその生成物のうちの1つまたは複数が生物学的に活性である、本発明1013～1016、1019～1029、1031、1035、1038～1040、1045、1047、および1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

生物学的に活性な種が体内に放出される、本発明1049の方法。

[本発明1051]

生物学的に活性な種が、生理学的状態の変化に応答して、特に、pH上昇の結果として体内に放出される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

生物学的に活性な種が、

一酸化窒素；

二酸化窒素；

一酸化窒素および/もしくは二酸化窒素ラジカルを含む構造；または

非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)

の群より選択される、本発明1050または1051の方法。

[本発明1053]

ピラジカル種を生じるように電子を除去することによる、本発明1001～1011および1017のいずれかの式(I)の構造の酸化方法。

[本発明1054]

負の点電荷が中和されており、かつ酸化によって不対電子が除去される、本発明1053の式(I)の酸化方法。

[本発明1055]

NEGがプロトンまたは他のカチオンと結合しており、かつ酸化によって不対電子が除去される、本発明1053の式(I)の酸化方法。

[本発明1056]

本発明1053～1055のいずれかの方法の1つまたは複数が用いられる、方法。

[本発明1057]

本発明1053において酸化される種および本発明1054において酸化される種が、負の点電荷の導入または除去によって相互変換可能である、本発明1056の方法。

[本発明1058]

本発明1053において酸化される種および本発明1055において酸化される種が、プロトンまたは他のカチオンの付加または除去によって相互変換可能である、本発明1056の方法。

[本発明1059]

太陽電池を含む分子電子用途において使用するための、本発明1053～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

式(1)

RAD-L-NEG

(1)

の構造を特定するための計算手段の使用であって、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明1001～1011および1017のいずれかに従って定義される、

使用。

[本発明1061]

本発明1060の方法に従う、結果として生じた構造。

[本発明1062]

ラジカルを含む構造に負の点電荷を導入することを含む、ラジカルを含む構造を安定化させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明1001～1007、1010、および1011のいずれかに従って定義される、方法。

[本発明1063]

ラジカルを含む構造にアニオンを組み込むことを含む、ラジカルを含む構造を安定化させる方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明1007～1009および1017のいずれかに従って定義される、方法。

[本発明1064]

本発明1062または1063の方法に従う、結果として生じた構造。

[本発明1065]

共役塩基を含む構造にラジカルを組み込むことを含む、共役塩基を含む構造のpK_bを上げる方法であって、結果として生じる構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、RAD、NEG、およびLが、本発明1001～1011および1017のいずれかに従って定義される、方法。

[本発明1066]

本発明1065の方法に従う、結果として生じた構造。

[本発明1067]

式(1)

RAD-L-NEG(1)

の構造における、中和されているNEGの点電荷から中和の原因を除去することによって、RADの半占軌道のエネルギー準位を下げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、本発明1001～1007、1010、および1011のいずれかに従って定義される、方法。

[本発明1068]式(1)RAD-L-NEG(1)

の構造における、NEGのアニオンからプロトンおよび/または他のカチオンを除去することによって、NEGの二重被占軌道のエネルギー準位をRADの半占軌道のエネルギー準位より高く上げる方法であって、式中、RAD、NEG、およびLが、本発明1001～1009および1017のいずれかに従って定義される、方法。

[本発明1069]

本発明1067または1068の方法に従う、結果として生じた構造。

[本発明1070]

生体高分子にラジカルを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG(1)であり、式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

[本発明1071]

生体高分子にラジカルを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG(1)であり、式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

[本発明1072]

生体高分子にアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)であり、式中、RADが、ラジカルを含む基であり、NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり、LがNEGおよびRADを連結し、RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。[本発明1073]生体高分子にアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)RAD-L-NEG(1)であり、式中、RADが、ラジカルを含む基であり、NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり、LがNEGおよびRADを連結し、RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつNEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。[本発明1074]生体高分子にラジカルおよびアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)RAD-L-NEG(1)であり、式中、RADが、ラジカルを含む基であり、NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり、LがNEGおよびRADを連結し、RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。[本発明1075]生体高分子にラジカルおよびアニオンを組み込むことを含む、生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)RAD-L-NEG(1)であり、式中、RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

[本発明1076]

生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(1)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

[本発明1077]

生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された構造が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

[本発明1078]

結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成するように生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(1)

RAD-L-NEG

(1)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他

のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

[本発明1079]

結果として生じる生体高分子が基質と複合体を形成するように生体高分子を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

[本発明1080]

結果として生じる改変された基質が生体高分子と複合体を形成するように基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

[本発明1081]

結果として生じる改変された基質が生体高分子と複合体を形成するように基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

、
LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

[本発明1082]

結果として生じる改変された生体高分子および基質が複合体を形成するように生体高分子および基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーが、NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときの式(I)の対応する構造における該エネルギーより低い、方法。

[本発明1083]

結果として生じる改変された生体高分子および基質が複合体を形成するように生体高分子および基質を改変する方法であって、結果として生じる形成された基質-複合体が、式(I)

RAD-L-NEG

(I)

であり、

式中、

RADが、ラジカルを含む基であり、

NEGが、プロトンまたは他のカチオンに結合することができるアニオンを含む基であり

LがNEGおよびRADを連結し、

RADのラジカルがNEGのアニオンと 共役せず、かつ

改変後に、RADの最低半占軌道(SOMO)のエネルギーがNEGの二重被占軌道(DOMO)のエネルギーより低く、かつ

NEGのアニオンがプロトンまたは他のカチオンと結合しているときに、RADのSOMOのエネルギーがNEGのDOMOのエネルギーより高い、方法。

[本発明1084]

改変が生体高分子の活性部位に対する改変である、本発明1070～1079、1082、および1083のいずれかの生体高分子を改変する方法。

[本発明1085]

本発明1070～1084のいずれかの改変された生体高分子および/または改変された基質。

[本発明1086]

本発明1085の改変された生体高分子および/または改変された基質の使用。

[本発明1087]

RADのラジカルが安定化される、本発明1001～1086のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1088]

RADのラジカルが非局在化される、本発明1001～1087のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1089]

RADのラジカルがLと共に役している、本発明1001～1088のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1090]

RADが、立体的および/または電子的に安定化されたラジカルを含む、本発明1001～1089

のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1091]

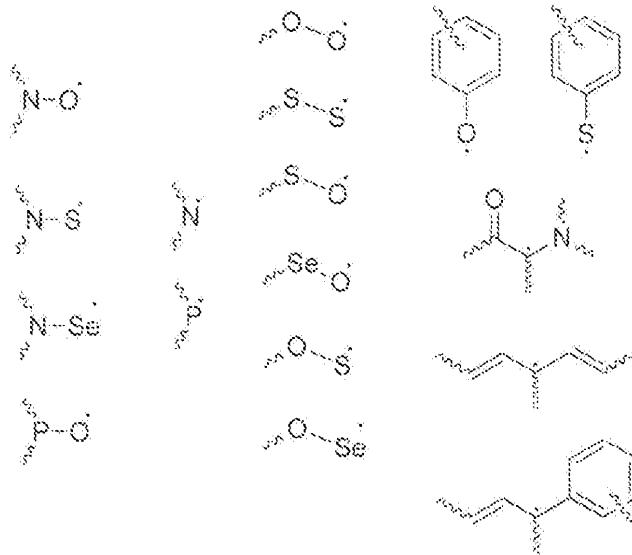
RADのラジカルが、そのラジカルに近接する基によって電子的および/または立体的に安定化される、本発明1001～1090のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1092]

RADが、電子的に安定化されたラジカルを含む、本発明1001～1091のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1093]

RADが、



の群より選択されるラジカル、DNA/RNA塩基ベースのラジカルを含むか、またはアミノ酸ベースのラジカルである、本発明1001～1092のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1094]

DNA/RNA塩基がグアニン(G)、アデニン(A)、シトシン(C)、チミン(T)、またはウラシル(U)より選択される、本発明1093の方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1095]

RADが、

2,2',6,6'-テトラメチルピペリジン-N-オキシル(TEMPO)、

2,2',5,5'-テトラメチルピロリジン-N-オキシル(PROXYL)、

2,2,5,5-テトラメチル-4-フェニル-3-アザヘキサン-3-オキシル(TIPNO)、

N,N-(1,1-ジメチルエチル-1)-(1-ジエチル-ホスホノ-2,2-ジメチル-プロピル-1)-N-オキシル(SG1)、

グアニンベースまたはグリシルベースのラジカル

の群より選択されるラジカル基を含む、本発明1001～1094のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1096]

NEGのアニオンが不安定化される、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1095のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1097]

NEGのアニオンの負電荷が、そのアニオンの外側にあるいかなる基にも非局在化されない、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1096のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1098]

NEGのアニオンがLと共役していない、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1097のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1099]

NEGが、立体的および/または電子的に不安定化されたアニオンを含む、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1098のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1100]

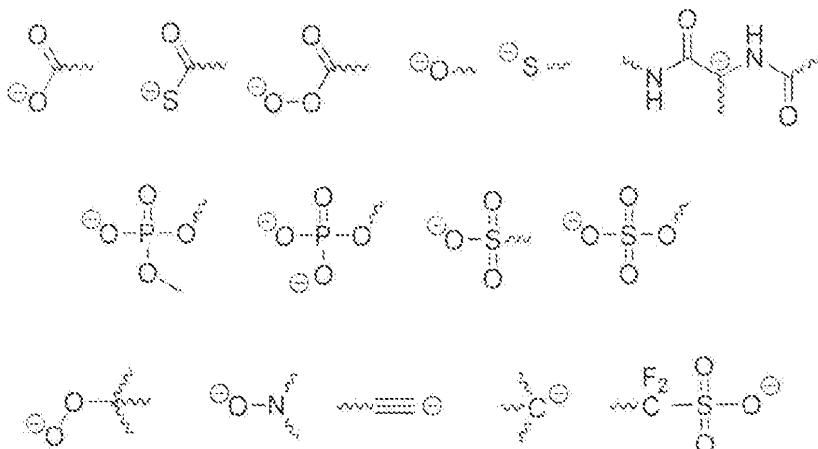
NEGのアニオンが、そのアニオンに近接する基によって電子的および/または立体的に不安定化される、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1099のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1101]

NEGが、電子的に不安定化されたアニオンを含む、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1100のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1102]

NEGが、



を含む群より選択されるアニオンを含む、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1101のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1103]

LがRADとの共役を含む、本発明1001～1102のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1104]

LがNEGとの共役を含まない、本発明1001～1103のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1105]

Lが2個以上の部分で構成され、かつ該部分の少なくとも2個が非共有結合により一緒に結合される、本発明1001～1104のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1106]

非共有結合が水素結合または静電結合である、本発明1105の方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1107]

1つまたは複数の部分が、1つまたは複数のDNA/RNA塩基、アミノ酸、ペプチド、補因子、酵素、酵素断片、活性化酵素、生体高分子、または酵素基質を含み、該部分が、天然のものであるか、天然のものから改変されているか、または合成のものである、本発明1105または1079の方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1108]

Lが2個以上の部分で構成され、かつ該部分の少なくとも2個が1つまたは複数の金属中心に結合する、本発明1001～1107のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1109]

金属中心が、アルカリ金属カチオンおよび遷移金属カチオンを含む群より選択される、

本発明1108の方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1110]

レガ複数のNEG基および/またはRAD基を連結する、本発明1001～1109のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1111]

レガ1つまたは複数のポリマー部分を含む、本発明1001～1110のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1112]

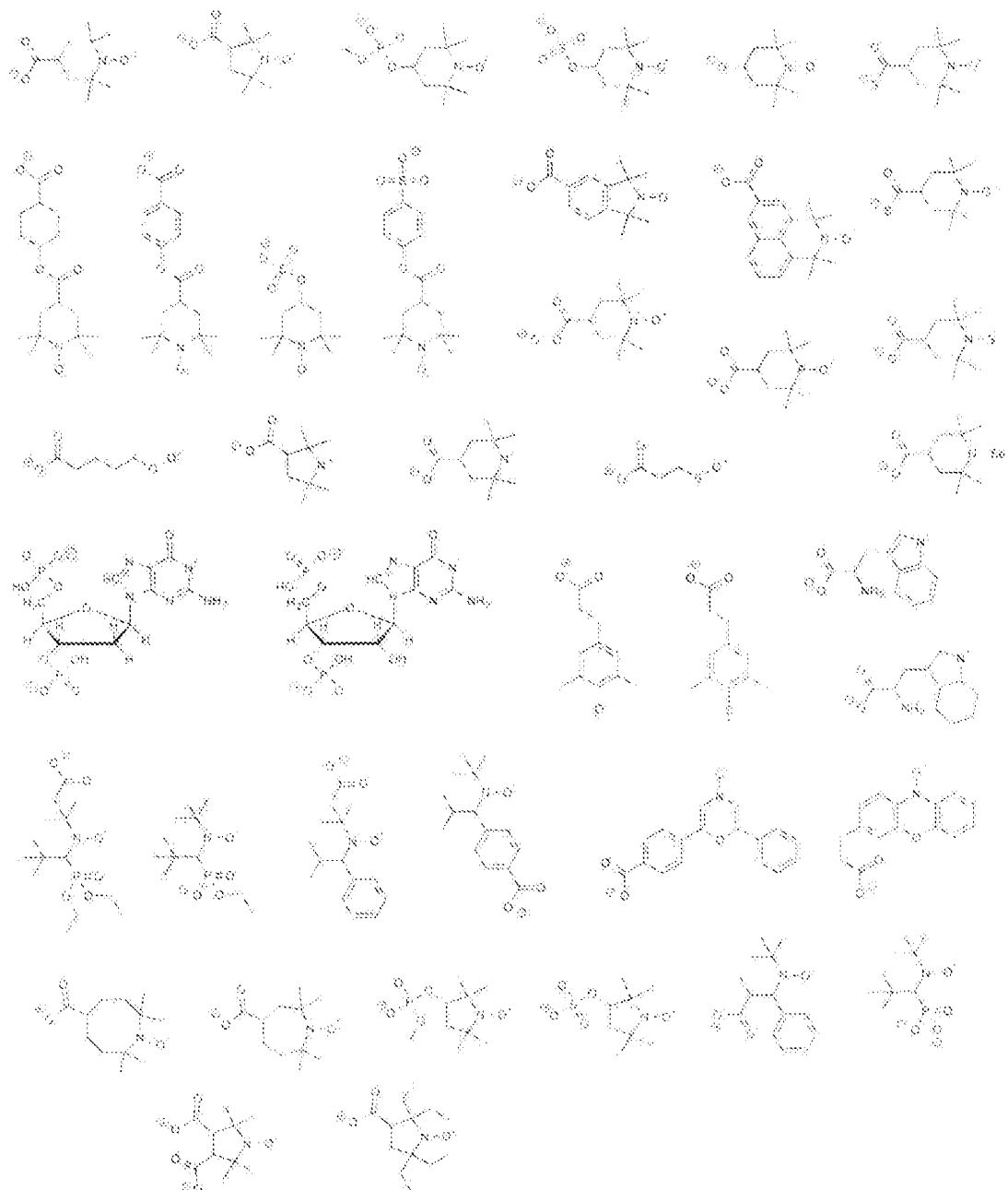
レガ、結合、水素結合、非共有結合、静電結合、金属結合、アルキル、環式アルキル、アリール、アルケン、アルキン、複素環式化合物、複素環式芳香族化合物、糖、金属錯体のうちの1つもしくは複数を含むか、またはスルースペース相互作用である、本発明1001～1111のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1113]

レガ、結合、フェニル、ビフェニル、C₁-C₂₀アルキル、C₃-C₂₀シクロアルキル、RNAベースの糖、DNAベースの糖を含む群より選択される、本発明1001～1112のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1114]

式(I)の構造が



を含む群より選択される、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1113のいずれかの方法、使用、構造、または保護基。

[本発明1115]

本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1114のいずれかの式(I)の構造を含む治療的有効量の化合物を投与することを含む、医学的状態の医学的処置方法。

[本発明1116]

医学的状態を処置および/または予防するための医薬を製造するための、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1114のいずれかの式(I)の構造を含む化合物の使用。

[本発明1117]

療法において使用するための、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～1061、1063～1066、1068～1114のいずれかの式(I)の構造を含む化合物の使用。

[本発明1118]

医学的状態を処置するための、本発明1007～1009、1017～1053、1055、1056、1058～10

61、1063～1066、1068～1100のいずれかの式(I)の構造を含む化合物の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2014/000085						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07B 61/00 (2006.01) C07D 211/94 (2006.01) C07D 207/46 (2006.01) C07D 209/44 (2006.01) C07F 9/547 (2006.01) C07F 11/00 (2006.01)</i>								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN keyword search in databases CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, BIOTECHABS, WPIDS: distonic; surface, graphene, electrode, metal; stability, orbital, sono, demo; tempo, tipno, proxyl, sgl; nitro(so), nitrox, phosph, nitro, peroxy, dithi, sulfid, pheno; benzencathi, diene, divinyl, allyl, benzyl, selen; protect, polyim, biradical; macromolecule, protein, dna, rna, peptide and generalisations and truncations thereof.								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Category*</td> <td style="width: 75%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</td> <td style="width: 10%;">Relevant to claim No.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Documents are listed in the continuation of Box C</td> <td></td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		Documents are listed in the continuation of Box C	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
	Documents are listed in the continuation of Box C							
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input type="checkbox"/> See patent family annex								
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "J" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search 5 May 2014	Date of mailing of the international search report 05 May 2014							
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorised officer Chefan Makani AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832896							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2014/000085
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Magri, D. C., <i>et al</i> , "A Radical-Anion Chain Mechanism Initiated by Dissociative Electron Transfer to a Bicyclic Endoperoxide: Insight into the Fragmentation Chemistry of Neutral Biradicals and Distonic Radical Anions", <i>Chemistry – A European Journal</i> , 2008, 14(6), 1698-1709 See compound 1a in scheme 3 on page 1704	1-3, 5, 7-11, 17, 87, 97, 98, 102, 104, 112
X	Gu, J., <i>et al</i> , "Electron Attachment to a Hydrated DNA Duplex: The Dinucleoside Phosphate Deoxyguanylyl-3',5'-Deoxycytidine", <i>Chemistry – A European Journal</i> , 2010, 16(44), 13155-62 See the abstract, page 13156 right hand column onwards, figure 2	1-3, 5, 7-11, 17, 60-64, 67-87, 90, 92-95, 97, 98, 104, 107, 112, 113
X	Chacko, S. A., <i>et al</i> , "Studies of the Electron-Promoted Cope Cyclization of 2,5-Phenyl-Substituted 1,5-Hexadiene Radical Anions", <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 2007, 72(2), 494-501 See for example compounds 1- and 1a- on page 498	1-3, 5, 7-11, 17, 87, 90, 92, 97, 98, 102, 104, 112
X	Kirk, B. B., <i>et al</i> , "Direct Observation of the Gas Phase Reaction of the Cyclohexyl Radical with Dioxygen Using a Distonic Radical Ion Approach", <i>Journal of Physical Chemistry A</i> , 2010, 114(3), 1446-56 See compounds B, E, F, G, H, K, P and M	1-3, 5, 7-11, 17, 87, 90, 92, 97, 98, 102, 104, 112
X	Gupta, A., <i>et al</i> , "Electron Attachment to the Guanine–Cytosine Nucleic Acid Base Pair and the Effects of Monohydration and Proton Transfer", <i>Journal of Physical Chemistry B</i> , 2012, 116(19), 5579-87 See the abstract, table 3	1-3, 5, 7-11, 17, 60-64, 67-69, 87-94, 105-107, 112, 113
X	Polce, M. J., <i>et al</i> , "The Unimolecular Chemistry of the 1,4-Diradical $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\cdot$ in the Gas Phase. Comparison to the Distonic Radical Ions $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2^+$ and $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$ ", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1993, 115(23), 10849-56 See the title and abstract	1-3, 5, 7-11, 87, 90, 92, 97, 98, 102, 104, 112, 113
X	Nash, J. J., <i>et al</i> , "Theoretical Studies of <i>o</i> -, <i>m</i> -, and <i>p</i> -Benzene Negative Ions", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1996, 118(47), 11872-83 See species 2a and 3a on page 11872, abstract, references	1-3, 5, 7-11, 60, 61, 87, 89, 90, 92, 112, 113
X	Zhong, M., <i>et al</i> , "Generation and Chemistry of Fluorinated Acetoxyl and Oxyallyl Biradical Anions (Distonic Radical Anions) in the Gas Phase", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1996, 118(49), 12432-6 See compounds 1 to 5 on page 12432 inter alia	1-3, 5, 7-11, 17, 87, 90, 92, 97, 98, 102, 104, 112, 113

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2014/000085
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Phillips, J. P., <i>et al</i> , "Radical Ion Probes. 8. Direct and Indirect Electrochemistry of 5,7-Di- <i>tert</i> - butylspiro[2.5]octa-4,7-dien-6-one and Derivatives", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1998, 120 (1), 195-202 See species 1c, 2c, 3, 4, scheme 7	1-3, 5, 7-11, 17, 87-90, 92, 97, 98, 102, 104, 112, 113
X	Reed, D. R., <i>et al</i> , "Formation of Gas-Phase Dianions and Distonic Ions as a General Method for the Synthesis of Protected Reactive Intermediates. Energetics of 2,3- and 2,6-Dehydronaphthalene", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 2000, 122 (43), 10689-96 See compounds 2, 3, 8, 12, precursor of compound 13, 9 and 18 from page 10690	1-3, 5, 7-11, 17, 60, 61, 87-90, 92, 97, 98, 102, 104, 112, 113
X	Price, J. M., <i>et al</i> , "Experimental and Theoretical Characterization of the 3,5-Didehydrobenzoate Anion: A Negatively Charged meta-Benzyne", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 2003, 125 (1), 131-40 See figure 2, page 134 left hand column	1-3, 5, 7-11, 17, 60, 61, 87, 89, 92, 97, 98, 102, 104, 112, 113
X	Porel, M., <i>et al</i> , "Interaction between Encapsulated Excited Organic Molecules and Free Nitroxides: Communication Across a Molecular Wall", <i>Langmuir</i> , 2011, 27 (17), 10548-555 See scheme 1 on page 10549 and the last compound in the second row	1-3, 5, 7-11, 17, 86, 87, 93, 95, 97, 98, 102, 104, 112, 113, 114
P,X	Grynnova, G., <i>et al</i> , "Origin and Scope of Long Range Stabilizing Interactions and Associated SOMO-HOMO Conversion in Distonic Radical Anions", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 2013, 135 , 15392-403 See whole document	1-118

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 クート ミッシェル ルイーズ

オーストラリア連邦 ニューサウスウェールズ州 ガンダルー リンド ストリート 2

(72)発明者 グリノヴァ ガンナ

オーストラリア連邦 オーストラリアン キャピタル テリトリー アランダ マーニング クレスント 10

F ターム(参考) 4C055 AA17 BA03 BA06 CA01 DA57

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 MA01 MA04 NA14 ZB21 ZC41

4H006 AA01 AA05