

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7599720号
(P7599720)

(45)発行日 令和6年12月16日(2024.12.16)

(24)登録日 令和6年12月6日(2024.12.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 8 G 61/10 (2006.01)

C 0 8 G 61/10

請求項の数 13 (全49頁)

(21)出願番号	特願2021-560018(P2021-560018)	(73)特許権者	516263373
(86)(22)出願日	令和2年4月13日(2020.4.13)		ロズウェル バイオテクノロジーズ, イ
(65)公表番号	特表2022-526665(P2022-526665		ンコーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
(43)公表日	令和4年5月25日(2022.5.25)		2 1, サンディエゴ, フリントコート
(86)国際出願番号	PCT/US2020/028004		アベニュー 1 1 0 9 5, スイート エー
(87)国際公開番号	WO2020/210832	(74)代理人	110004381
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)		弁理士法人I T O H
審査請求日	令和5年4月12日(2023.4.12)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	62/833,562		弁理士 山本 秀策
(32)優先日	平成31年4月12日(2019.4.12)	(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹
		(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74)代理人	100181641

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 分子エレクトロニックセンサーのための多環式芳香族架橋物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

合成架橋分子であって、前記分子が、

単一の固定した配向で、各縮合ベンゼン環からなる導電性の sp^2 混成多環式芳香族炭化水素ナノリボンであって、前記ナノリボンが、矩形のシート様構成、ならびに2つの平行な長い方の上部縁部および底部縁部と2つの平行な短い方の左側の縁部および右側の縁部によって画定された外縁部を有しており、各縮合環の前記単一の固定した配向が、前記ナノリボンの前記長い方の縁部または前記短い方の縁部のどちらか一方に沿ってジグザグの周期性となり、前記ナノリボンが、3 nm ~ 1 0 0 nmの長さおよび0 . 2 3 nm ~ 2 . 3 nmの幅と測定される、ナノリボンと、

前記ナノリボンの前記左側の短い方の縁部に共有結合した置換基 L と、

前記ナノリボンの前記右側の短い方の縁部に共有結合した置換基 R であって、L および R はそれぞれ、金属電極または電極に配設された金属接触点に結合可能な少なくとも1個の硫黄原子またはカルベン前駆体部分を含む、置換基 R と、

前記ナノリボンの任意の縁部に共有結合しており、およびプローブ分子に結合することができる、少なくとも1つの結合基 P と、

前記ナノリボンの任意の縁部に共有結合した少なくとも1つの置換基 S であって、前記合成架橋分子の溶解性または立体構造のうちの少なくとも1つに影響を及ぼすことが可能であるか、または分子エレクトロニックセンサーの製造において、前記金属電極、電極の前記金属接触点または前記プローブ分子のうちの少なくとも1つへの前記合成架橋分子の

自己組織化を促進することが可能な、置換基 S と、
を含む、合成架橋分子。

【請求項 2】

L および R が、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SSH$ 、 $-SS-CH_3$ 、6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イルまたは6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイル部分の少なくとも1つをさらに含む、請求項 1 に記載の合成架橋分子。

【請求項 3】

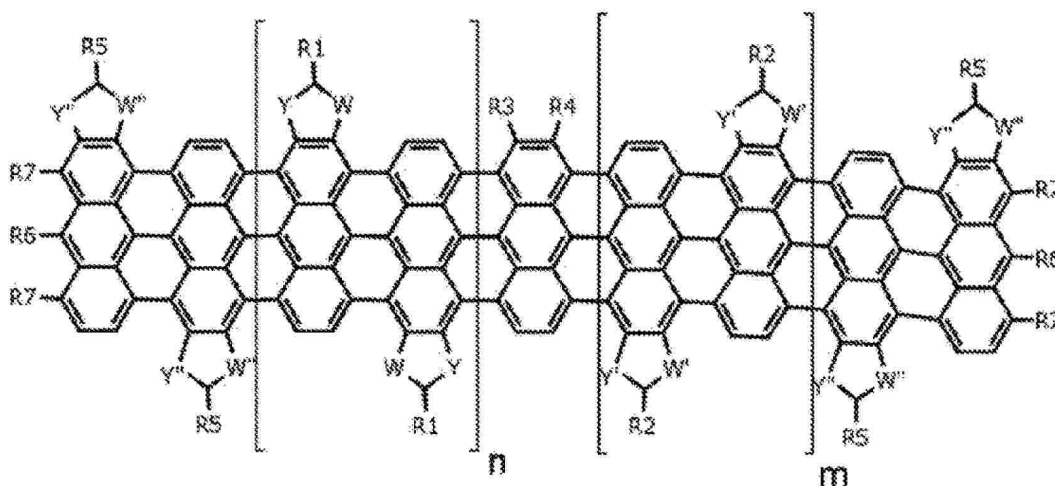
P が、アジド、アルキン、アルコキシアミン、ケトン、アルデヒド、ビオチンまたはストレプトアビジンのうちの少なくとも1つをさらに含む、請求項 1 に記載の合成架橋分子。

10

【請求項 4】

合成架橋分子であって、前記分子が、以下の構造：

【化 4】



20

(式中、

n および m は、独立して、0 ~ 30 であり、

30

W および Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 CR^8R^9 、 $CH_2CR^8R^9$ 、 $CR^8R^9CH_2$ 、 OCR^8R^9 および CR^8R^9O から独立して選択され、 R^8 および R^9 は、同一炭素原子に結合しており、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $(CH_2)_x(OCCH_2CH_2)_yOR^{10}$ から独立して選択され、 x は、2 ~ 10 であり、 y は、10 ~ 40 であり、そして R^{10} は、 H 、 Me または Et であり、そして R^8 および R^9 は、必要に応じて連結して環を形成することができ、 O は、必要に応じて芳香族環に直接連結しており、そして W および Y は、必要に応じて環内で互いに交換され得、

W' および Y' は、 $-O-$ 、 $-C_2H-$ 、 CR^8R^9 、 $CH_2CR^8R^9$ 、 $CR^8R^9CH_2$ 、 OCR^8R^9 および CR^8R^9O から独立して選択され、 R^8 および R^9 は、同一炭素原子に結合しており、 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2CH_3$ または $(CH_2)_x(OCCH_2CH_2)_yOR^{10}$ から独立して選択され、 x は、2 ~ 10 であり、 y は、10 ~ 40 であり、そして R^{10} は、 H 、 Me または Et であり、そして R^8 および R^9 は、必要に応じて連結して環を形成することができ、 O は、必要に応じて芳香族環に直接連結しており、そして W' および Y' は、必要に応じて環内で互いに交換され得、

40

R^1 は、(i) エステル連結した PEG 鎖 $(CH_2)_xCO(OCCH_2CH_2)_yOR^{13}$ または $(CH_2)_xOC=OCH_2CH_2CH_2(OCCH_2CH_2)_yOR^{13}$ (x は、0 ~ 10 であり、 y は、10 ~ 40 であり、そして R^{13} は、 Me または H である)、または (ii) 構造 $(CH_2CH_2O)_zR^{14}$ である水溶性 PEG 鎖によりそれぞれが誘導体化された、8 ~ 64 の分岐部を含む水溶性エステル連結 dendron (z は、1 ~ 8 であり、そして R^{14} は、 H または Me である) から選択される部分であり、 R^1 の前記エステ

50

ル連結基は、1) 光開裂性、2) レドックス開裂性、3) 酸開裂性、または4) 塩基開裂性リンカーを必要に応じて含み、その結果、前記デンドロンは、それぞれ、1) 光、2) 酸化剤もしくは還元剤、3) 酸、または4) 塩基を使用することによって除去することができ、

R^2 は、(i) エステル連結したPEG鎖 $(CH_2)_x CO(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ または $(CH_2)_x OC=OCH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ (x は、0 ~ 10 であり、 y は、10 ~ 40 であり、そして R^{13} は、Me または H である)；(ii) 水可溶性PEG鎖 $(CH_2CH_2O)_z R^{14}$ によりそれぞれが誘導体化された、4 ~ 16 の分岐部を有する水溶性エステル連結デンドロン (z は、1 ~ 4 であり、そして R^{14} は、H または Me である) から選択される部分であり、 R^2 の前記エステル連結基は、1) 光開裂性、2) レドックス開裂性、3) 酸開裂性、または4) 塩基開裂性リンカーを必要に応じて含み、その結果、前記デンドロンは、それぞれ、1) 光、2) 酸化剤もしくは還元剤、3) 酸、または4) 塩基を使用することによって除去することができ、

10

W および Y は、-S-、-CH-、 CH_2CH_2 、 $CR^{11}R^{12}$ および $SCR^{11}R^{12}$ から独立して選択され、 R^{11} および R^{12} は、同一炭素原子に結合しており、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2SCH_3$ 、 SCH_3 または $SCH_2CH_2SCH_3$ から独立して選択され、そして R^8 および R^9 は、必要に応じて連結して環を形成することができ、S は、必要に応じて芳香族環に直接連結しており、そして W および Y は、必要に応じて環内で互いに交換され得、

20

R^5 は、H、SMe または CH_2CH_2SMe であり、

R^6 は、H、SMe、 SCH_2CH_2SMe 、 $SCH_2C(CH_2SMe)_3$ 、SH、 CS_2H 、 CH_2SMe 、 CH_2SH 、 CH_2CS_2H 、6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イルまたは6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイルであり、そして

R^7 は、H、SMe、 SCH_2CH_2SMe 、SH、 CS_2H 、 CH_2SMe 、 CH_2SH 、 CH_2CS_2H 、6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イルまたは6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイルである)

を含む、合成架橋分子。

30

【請求項5】

$m + n = 10 \sim 24$ であり、

$Y = W = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y' = W' = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y'' = W'' = -S-$ であり、

$R^1 = -CO-O-(CH_2CH_2O)_n-OCH_3$ であり、 n は、2 ~ 7 の間または 20 ~ 48 の間であり、

$R^2 = -CO-O-(CH_2CH_2O)_n-OCH_3$ であり、 n は、2 ~ 7 の間または 20 ~ 48 の間であり、

$R^3 = (L-Phe-Gly)_4-NHOCH_2CH_2O-N=CH(p-C_6H_4)CH_2-$ であり、

40

$R^4 = H$ であり、

$R^5 = CH_2CH_2SMe$ であり、

$R^6 = SCH_2CH_2SMe$ であり、そして

$R^7 = H$ である、請求項4に記載の合成架橋分子。

【請求項6】

$R^1 = PEG-20$ であり、

Y および W は、 $-O-$ であり、

$R^3 = \text{アジド}-(CH_2)_{10}$ であり、

$R^4 = \text{ビオチン}-PEG-5$ であり、

$R^5 = H$ であり、

50

R^6 = メチルチオールであり、そして

R^7 = Hである、請求項5に記載の合成架橋分子。

【請求項7】

$m + n = 10 \sim 24$ であり、

$Y = W = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y' = W' = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y'' = W'' = -S-$ であり、

$R^1 = H$ であり、

$R^2 = -CO-O-(CH_2CH_2O)_n-OCH_3$ であり、 n は、 $2 \sim 7$ の間または $20 \sim 48$ の間であり、

$R^3 = -(CH_2)_nC(O)NH-CH[(CH_2)_r(CH_2)R^{18}][CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-(CH_2)_s-R^{19}]$ であり、 n 、 r および s は、独立して、 $2 \sim 7$ の間であり；そして R^{18} および R^{19} は、 $-N_3$ 、 $-CC-H$ 、 $-NHCO$ -ピオチン、 $-CHO$ 、 $-COCH_3$ および $-O-NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{18} および R^{19} は、互いに反応することができないことを条件とし、

$R^4 = R^5 = p$ -または m - $C_6H_4-(CH_2)_tCOO(CH_2CH_2O)_uCH_3$ であり、 t は、 $0 \sim 10$ であり、そして u は、 $5 \sim 50$ であり、

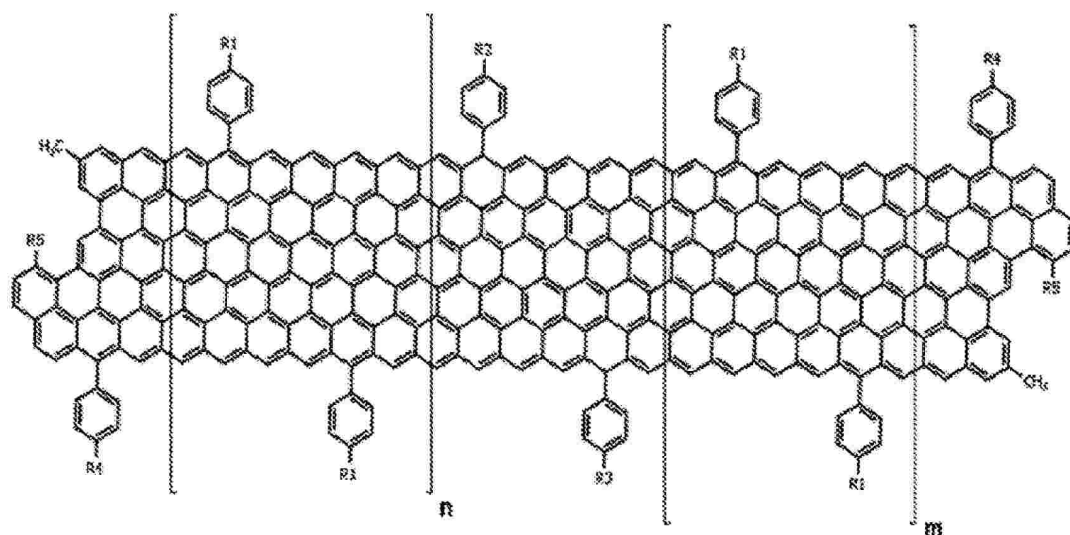
$R^6 = SCH_2CH_2SMe$ であり、そして

$R^7 = H$ である、請求項4に記載の合成架橋分子。

【請求項8】

合成架橋分子であって、前記分子が以下の構造：

【化5】



(式中、

$n = 2$ であり、

$m = 3 \sim 500$ であり、

R^1 は、以下：(1) 構造 $(CH_2)_xCO(OCH_2CH_2)_yOR^{13}$ または $(CH_2)_xOC=OCH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_yOR^{13}$ を有するエステル連結したPEG鎖 (x は、 $3 \sim 10$ であり、 y は、 $10 \sim 40$ であり、そして R^{13} は、Me または H である)、(2) 構造 $(CH_2)_xO-CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_yOR^{13}$ を有するエーテル連結したPEG鎖 ($x > 2$ であり、 y は、 $10 \sim 40$ であり、そして R^{13} は、Me または H である)、または (3) それぞれが水可溶性PEG鎖 $(CH_2CH_2O)_zR^{14}$ で誘導体化されている $8 \sim 64$ の分岐部を有する水溶性エステル連結 dendron (z は、 $1 \sim 8$ であり、 R^{14} は、H または Me である) から選択され、そして R^1 の前記エステル-連結基は、1) 光開裂性、2) レドックス開裂性、3) 酸開裂性、また

は4) 塩基開裂性リンカーを必要に応じて含むことができ、その結果、前記デンドロンは、前記分子の一部を金電極に連結した後、それぞれ、1) 光、2) 酸化剤もしくは還元剤、3) 酸、または4) 塩基を使用することによって除去することができ、

R^2 は、以下：(1) 構造 $(CH_2)_x CO(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ または $(CH_2)_x OC=OCH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ を有するエステル連結したPEG鎖 (x は、3～10であり、 y は、10～40であり、そして R^{13} は、MeまたはHである)、(2) 構造 $(CH_2)_x O-CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ を有するエーテル連結したPEG鎖 ($x > 2$ であり、 y は、10～40であり、そして R^{13} は、MeまたはHである)、または(3) -Hから選択され、

$R^3 = -(CH_2)_n C(O)NH-CH[(CH_2)_r (CH_2)R^{18}][CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-(CH_2)_s-R^{19}]$ であり、 n 、 r および s は、独立して、2～7の間であり；そして R^{18} および R^{19} は、 $-N_3$ 、 $-CC-H$ 、 $-NHCO$ -ピオチン、 $-CHO$ 、 $-COCH_3$ および $-O-NH_2$ から独立して選択され、但し、 R^{18} および R^{19} は、互いに反応することができないことを条件とし、

R^4 は、Hまたは $SCH_2CH_2SCH_3$ であり、そして

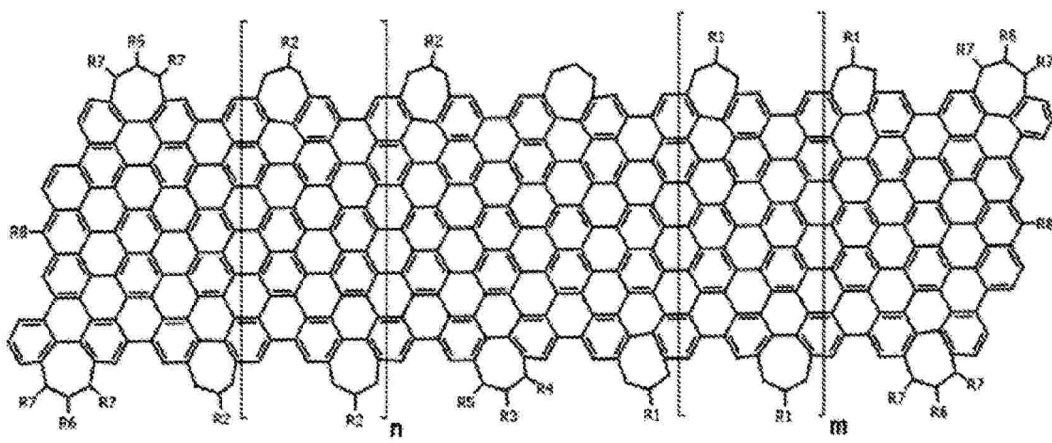
R^5 は、 $-SH$ または $SCH_2CH_2SCH_3$ である)

を含む、合成架橋分子。

【請求項9】

合成架橋分子であって、前記分子が、以下の構造：

【化6】



(式中、

n および m は、独立して、0～30であり、

$R^1 = R^2 = -(CH_2)_4 C(O)O-PEG-48$ であり、

$R^3 = H$ または $-NR^9R^{10}$ であり、 R^9 は、DNAポリメラーゼシステイン残基に連結しており、そして R^{10} は、Hであるか、または R^{10} は、 R^9 に連結している前記残基とは異なるDNAポリメラーゼシステイン残基に連結しており、

$R^4 = R^5 = H$ であり、

$R^6 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ またはHであり、

$R^7 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ またはHであり、

$R^8 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または $-SH$ である)

を含む、合成架橋分子。

【請求項10】

$R^1 = R^2 = (CH_2)_4 C(O)O-PEG-48$ であり、

R^3 は、 $(CH_2)_4 C(O)NH-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_2N_3)(CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH-ピオチン)$ であり、

$R^4 = R^5 = H$ であり、

$R^6 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ またはHであり、

$R^7 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または H であり、そして
 $R^8 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または $-SH$ である、請求項 9 に記載の合成架橋分子。

【請求項 11】

$R^3 = H$ であり、

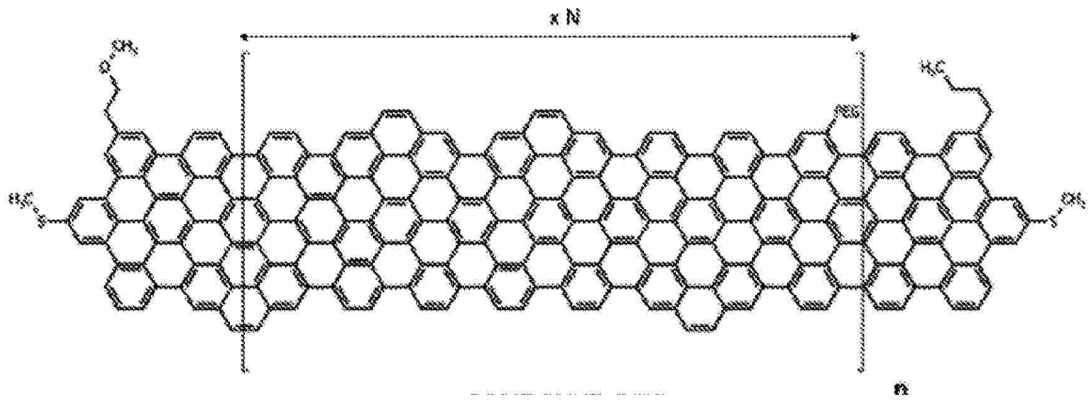
R^4 は、DNA ポリメラーゼシステイン残基に連結されており、

R^5 は、H であるか、または R^5 は、 R^9 に連結している前記残基とは異なる DNA ポリメラーゼシステイン残基に連結している、請求項 9 に記載の合成架橋分子。

【請求項 12】

合成架橋分子であって、前記分子が、以下の構造：

【化 7】



(式中、 n は、前記合成架橋分子の長さが $5\text{ nm} \sim 30\text{ nm}$ となるように選択された整数である)

を含む、合成架橋分子。

【請求項 13】

合成架橋分子であって、前記分子が、以下の構造：

10

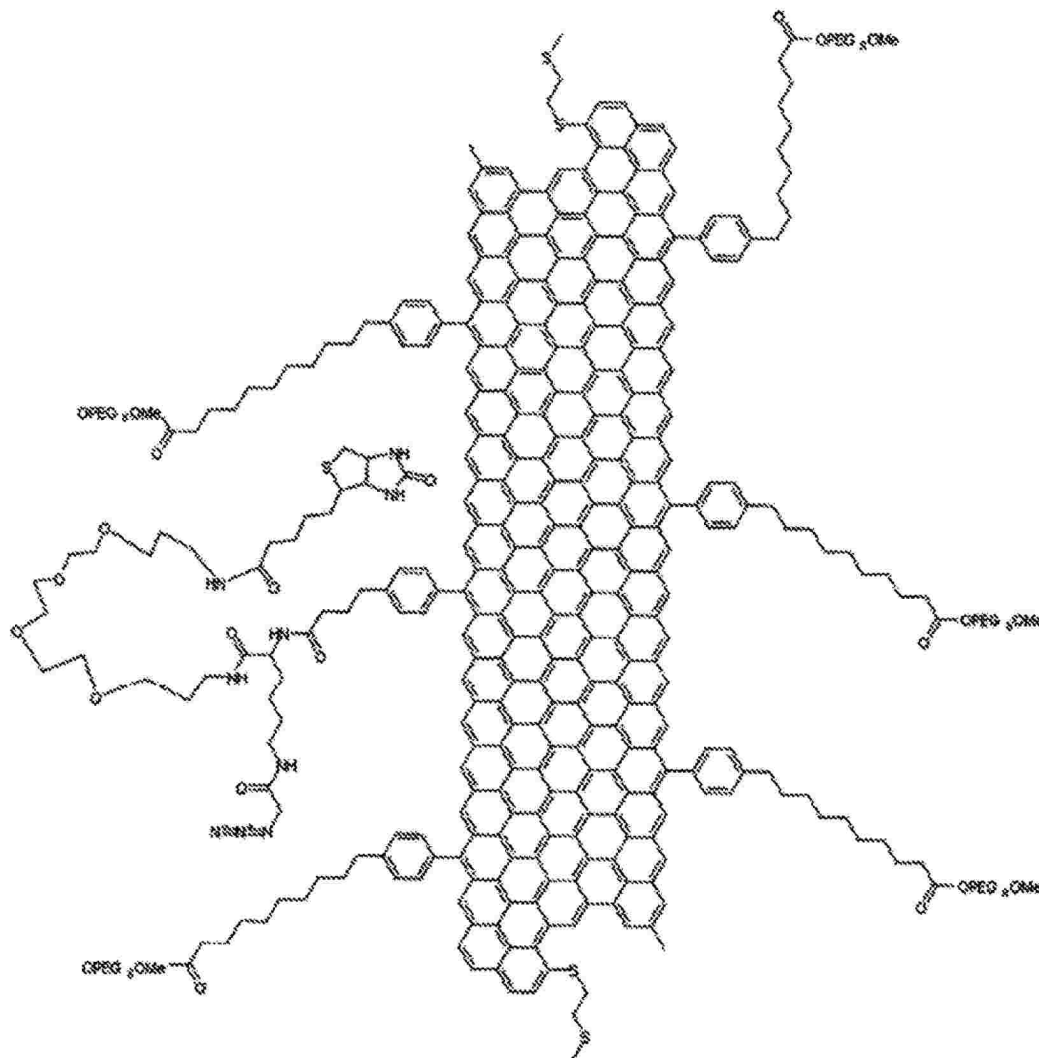
20

30

40

50

【化 8】



を含む、合成架橋分子。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体の開示が参照により本明細書に組み込まれている、「Polycyclic Aromatic Bridges for Molecular Electronic Sensors」と題する2019年4月12日出願の米国仮特許出願第62/833,562号に対する優先権およびその利益を主張する。

【0002】

分野

本開示は、概して、分子エレクトロニックセンサー、より詳細には分子エレクトロニックセンサーにおける構成成分としての電子導電性多環式芳香族分子の設計、合成および使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

幅広い分野の分子エレクトロニクスが、AviramおよびRatnerによって1970年代に導入された。その考えとは、可能な限り小さな電気回路が、回路構成成分とし

て単一分子を組み込むというものであった。分子回路素子は、分子に応じて、スイッチ、整流器、作動装置またはセンサーとして、多様な機能、作動を実現することができる。このような構築物は、分子相互作用が単一分子センシングに対する基礎をもたらし得るので、センサーとして応用することができる。

【0004】

例えば、広範囲に検討が行われてきた電子回路に使用可能な分子素子のクラスの1つは、カーボンナノチューブ(CNT)である。カーボンナノチューブは、2つの電極間を架橋するために使用することができ、これによって、分子ワイヤを形成する。CNTは、すべてのナノスケール回路の選択肢の中で、バルクで容易に形成されるので、CNTが広範囲に検討されてきた。例えば、CNTは、分子レベルで燃焼の副生物として発生し、良好な導電特性を有する。しかし、CNTは、精密で、高度に制御された反応では形成されず、その寸法を立案すること、処方することまたは設計すること、および制御すること、または位置および元素組成に関する原子精度でCNTに修飾を行うことはほとんどできない。

10

【0005】

分子センサーは、2つの電極間の架橋物として様々なバイオポリマーを含むことができ、その製造において、少なくともある程度の分子自己組織化に依存することがある。分子エレクトロニックセンサーの分野において最近、進歩が見られるにもかかわらず、費用を削減するため、マクロ分子の他の構成成分への自己組織化結合を容易にするため、ならびにマクロ分子回路構成成分を含む分子センサーの性能、耐久性および信頼性を改善するための、CNTまたは生体分子ではない、上記のようなセンサーのための新規なマクロ分子が望まれている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

概要

様々な実施形態では、様々な分子エレクトロニックセンサーに使用可能な合成マクロ分子が開示されている。様々な態様では、分子エレクトロニックセンサー回路における架橋分子として、本明細書における分子の使用に加えて、多環式芳香族化合物の設計および合成が記載されている。

【0007】

30

様々な実施形態では、本明細書における多環式芳香族架橋分子は、縮合ベンゼン環および/または複素芳香族環から実質的になるコア構造を有する分子リボンを含み、こうしてこのリボンは、全体として、 sp^2 混成炭素原子しか含まない。様々な例において、分子リボンは、分子リボンの金属電極およびプローブ分子などの他の分子への結合を補助するために、および様々な溶媒への分子リボンの所望の溶解度を最適化するため、特定の位置で官能基化される。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、1つの分子回路素子が、間隔が設けられた2つの電極間を架橋している、分子エレクトロニクス的一般概念を例示する。

40

【0009】

【図2】図2は、分子エレクトロニックセンサーの実施形態、およびその機能発揮の一例を例示する。

【0010】

【図3】図3は、分子エレクトロニックセンサーの製造における、自己組織化プロセスの実施形態を例示する。

【0011】

【図4】図4は、DNA配列決定に使用可能な分子エレクトロニックセンサーの実施形態を例示する。

【0012】

50

【図 5】図 5 は、DNA 配列決定実験に使用可能な、電極隙間にまたがる架橋分子にコンジュゲートされているポリメラーゼを含む分子センサー構造の実施形態を例示する。

【0013】

【図 6】図 6 は、分子センサーに関して電氣的測定のための装置の実施形態を例示する。

【0014】

【図 7】図 7 は、分子架橋結合のための金金属のドット接触点を含む、間隔が設けられた電極の電子顕微鏡 (EM) 画像を説明する。

【0015】

【図 8】図 8 は、DNA 配列決定試験における、実験分子センサーから発生した配列決定シグナルの例を例示する。

10

【0016】

【図 9】図 9 は、化合物 (I) である多環式リボン構造によって表される、本開示による多環式芳香族環架橋分子に関する一般構造スキームおよび設計根拠を例示する。

【0017】

【図 10】図 10 は、化合物 (II) である多環式リボン構造によって表される、様々な多環式芳香族環架橋分子に関する一般構造スキームおよび設計根拠を例示する。

【0018】

【図 11】図 11 は、本開示による化合物 (III) である多環式芳香族炭化水素架橋分子の種類を例示する。

【0019】

20

【図 12】図 12 は、水溶性を促進するための PEG 側鎖を含む、化合物 (IV) である多環式芳香族炭化水素 (PAH) 架橋分子の実施形態の 3D 空間充填モデルを例示する。

【0020】

【図 13】図 13 は、架橋物、および PEG 側鎖をさらに含む多環式芳香族炭化水素 (PAH) ナノリボンに連結した E. coli のクレノウ断片ポリメラーゼを含む架橋およびプローブ分子複合体化合物 (V) の実施形態の 3D 空間充填モデルを例示する。

【0021】

【図 14】図 14 は、本明細書の架橋分子の合成におけるビルディングブロックまたは中間体として使用可能な低分子量多環式芳香族炭化水素、または本明細書において開示されている架橋分子内のモノマー部分もしくは部分構造を代表する実施形態を例示する。

30

【0022】

【図 15】図 15 は、本明細書における多環式芳香族炭化水素架橋分子のためのビルディングブロックとして使用可能な単素環式炭素環構造、または本明細書において開示されている架橋分子内のモノマー部分もしくは部分構造を代表する実施形態を例示する。

【0023】

【図 16】図 16 は、本明細書における多環式芳香族炭化水素架橋分子のためのビルディングブロックとして使用可能な複素環式環構造、または本明細書において開示されている架橋分子内のモノマー部分もしくは部分構造を代表する実施形態を例示する。

【0024】

【図 17】図 17 は、化学構造の下に表示されている分子の機能領域を伴う、化合物 (II) によって表される多環式芳香族炭化水素架橋の種類を例示する。

40

【0025】

【図 18】図 18 は、リボンの芳香族部分が約 1.4 nm の幅である、単連続 13 - 原子の幅の多環式芳香族炭化水素導体 (本明細書において、「13 - APAH」) を含む、化合物 (VI) によって表される多環式芳香族炭化水素架橋分子の種類を例示する。

【0026】

【図 19】図 19 は、単連続 9 - 原子の幅の多環式芳香族炭化水素導体 (本明細書において、「9 - APAH」) を含む、化合物 (VII) によって表される多環式芳香族炭化水素架橋分子の種類を例示する。

【0027】

50

【図 20】図 20 は、2 - モノ P E G - P A H 構造を含む、化合物 (V I I I) によって表される多環式芳香族炭化水素架橋分子の種類を例示する。

【 0 0 2 8 】

【図 21】図 21 は、モノマー単位の数に基づいた様々な長さ、および電極結合のための各端部にチオメチル置換基を有する、2 - モノ P E G - P A H 構造を含む、化合物 (X V) によって表される、多環式芳香族炭化水素架橋分子の種類を例示する。

【 0 0 2 9 】

【図 22】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【図 23】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

10

【図 24】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【図 25】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【図 26】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【図 27】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【図 28】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

20

【図 29】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【図 30】図 22 ~ 30 は、図 21 の化合物 (X V) によって表される合成架橋分子への合成経路の実施形態を例示する。

【 0 0 3 0 】

【図 31 a】図 31 a および 31 b は、それぞれ、単一デンドロンが結合したポリアントラセンナノリボンを含む合成架橋分子の 2 D 化学構造、および対応する 3 D 構造モデルを例示する。

【図 31 b】図 31 a および 31 b は、それぞれ、単一デンドロンが結合したポリアントラセンナノリボンを含む合成架橋分子の 2 D 化学構造、および対応する 3 D 構造モデルを例示する。

30

【 0 0 3 1 】

【図 32】図 32 は、分子構成成分が、回路へのセンサープローブ分子をワイヤ接続するためのアームとして作用する 2 つの P A H 分子を含む、センサー回路のための分子構成成分の実施形態を例示する。

【 0 0 3 2 】

【図 33】図 33 は、D N A 配列決定において使用可能な単一 P A H 電極架橋分子の実施形態を例示する。

【 0 0 3 3 】

40

【図 34】図 34 は、D N A 配列決定において使用可能な単一 P A H 電極架橋分子の実施形態を例示する。

【 0 0 3 4 】

【図 35 a】図 35 a および 35 b は、それぞれ、化合物 (X I I I) であるジグザグ縁部 P A H 架橋を含む合成架橋分子の 2 D 化学構造、および対応する 3 D 構造モデルを例示する。

【図 35 b】図 35 a および 35 b は、それぞれ、化合物 (X I I I) であるジグザグ縁部 P A H 架橋を含む合成架橋分子の 2 D 化学構造、および対応する 3 D 構造モデルを例示する。

【 0 0 3 5 】

50

【図 3 6】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。
 【図 3 7】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。
 【図 3 8】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。
 【図 3 9】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。
 【図 4 0】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。
 【図 4 1】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。
 【図 4 2】図 3 6 ~ 4 2 は、図 1 8 の化合物 (V I) への合成経路の実施形態を例示する。

【 0 0 3 6 】

【図 4 3】図 4 3 は、ジグザク縁部を有するフェニル置換 1 2 - A P A H リボン構造を含む化合物 (X I I) によって表される、多環式架橋分子の実施形態を例示する。

10

【 0 0 3 7 】

【図 4 4 a】図 4 4 a ~ 4 4 e は、P A H 架橋分子の実施形態を例示する；図 4 4 a は、化合物 (X I X) の 2 D 化学構造を例示する；図 4 4 b は、化合物 (X I X) の 3 D モデルを示す；図 4 4 c は、バルク試料の図およびこの化合物の T E M 画像を示す；図 4 4 d は、この化合物の質量スペクトルを示す；図 4 4 e は、この化合物の ^1H - N M R スペクトルを示す。

【図 4 4 b】図 4 4 a ~ 4 4 e は、P A H 架橋分子の実施形態を例示する；図 4 4 a は、化合物 (X I X) の 2 D 化学構造を例示する；図 4 4 b は、化合物 (X I X) の 3 D モデルを示す；図 4 4 c は、バルク試料の図およびこの化合物の T E M 画像を示す；図 4 4 d は、この化合物の質量スペクトルを示す；図 4 4 e は、この化合物の ^1H - N M R スペクトルを示す。

20

【図 4 4 c】図 4 4 a ~ 4 4 e は、P A H 架橋分子の実施形態を例示する；図 4 4 a は、化合物 (X I X) の 2 D 化学構造を例示する；図 4 4 b は、化合物 (X I X) の 3 D モデルを示す；図 4 4 c は、バルク試料の図およびこの化合物の T E M 画像を示す；図 4 4 d は、この化合物の質量スペクトルを示す；図 4 4 e は、この化合物の ^1H - N M R スペクトルを示す。

【図 4 4 d】図 4 4 a ~ 4 4 e は、P A H 架橋分子の実施形態を例示する；図 4 4 a は、化合物 (X I X) の 2 D 化学構造を例示する；図 4 4 b は、化合物 (X I X) の 3 D モデルを示す；図 4 4 c は、バルク試料の図およびこの化合物の T E M 画像を示す；図 4 4 d は、この化合物の質量スペクトルを示す；図 4 4 e は、この化合物の ^1H - N M R スペクトルを示す。

30

【図 4 4 e】図 4 4 a ~ 4 4 e は、P A H 架橋分子の実施形態を例示する；図 4 4 a は、化合物 (X I X) の 2 D 化学構造を例示する；図 4 4 b は、化合物 (X I X) の 3 D モデルを示す；図 4 4 c は、バルク試料の図およびこの化合物の T E M 画像を示す；図 4 4 d は、この化合物の質量スペクトルを示す；図 4 4 e は、この化合物の ^1H - N M R スペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 8 】

詳細な説明

分子エレクトロニクスとは、電子回路の構成成分として、単一分子または分子アセンブリを使用する回路を指す。図 1 は、分子が電気回路における重要な素子として関与する分子エレクトロニクスの一般概念を例示している。例示された実施例では、分子は、陽極と陰極との間またはソース電極とドレイン電極との間の電気回路を完成する、導電性架橋物として使用される。このような回路は、検出回路とすることができ、この場合、単一分子架橋物が、試験溶液と相互作用する変換器を構成し、試験溶液の組成に関連する電気シグナルを発生する。特に、このようなセンサー複合体は、単一の導電性架橋分子を含んでもよく、シグナルは、分子導体を流れる電流の調節に関係する。

40

【 0 0 3 9 】

図 2 は、架橋分子に加えて、プローブ分子をさらに含む回路を含む分子エレクトロニクスセンサーの実施形態を例示している。図の上側の部分では、溶液中で様々な標的分子と

50

相互作用するプローブ分子が図示されており、この場合、プローブ分子は、回路に直接存在する分子架橋分子に連結している。図の下側の部分は、架橋分子を流れる電流のモニタリングによるセンサー機能、および本プローブ分子と様々な標的分子との様々な相互作用を示す個別の電流スパイクの発生を示している。

【 0 0 4 0 】

図 3 は、分子センサーの製造における、自己組織化の一般概念を例示している。様々な態様では、分子エレクトロニックセンサーは、化学反応により自己組織化することが可能であり、これにより、商業規模での効率的な製造が可能となる。図 3 は、自己組織化を可能にする化学基 L、R および P を有する架橋分子を例示しており、これらにより、プローブ分子（「プローブ」）は、P 官能基にコンジュゲートし、左の電極は、L 官能基にコンジュゲートし、右の電極は、R 官能基にコンジュゲートする。様々な実施形態では、L および R は、化学的に異なる置換基であり、こうして、この架橋分子は、電極に対して特定の配向で自己組織化することができる。他の例では、L および R は、同じ基である。「左」および「右」は、本開示全体を通して、間隔を設けて隔てた電極に結合することができる 2 つの末端部を有する分子の向きに関して議論を単純化するために使用されているに過ぎず、間隔が設けられた 2 つの電極間の隙間を架橋するため、分子の末端の 1 つが一方の電極に結合しており、分子のもう一方の末端がもう一方の電極に結合していることに留意されたい。見る人の空間の向きに応じて、左の電極はソース電極となることができ、右の電極はドレイン電極となることができ、またはそれらの逆となり得る。同様に、長く狭い分子（例えば、DNA オリゴマー、ポリペプチドまたは多環式芳香族炭化水素ナノリボン）は、1 本の糸の端部、または矩形型ストリップもしくはリボンの短い端部などの、一番左の端部および一番右の端部を有する。

【 0 0 4 1 】

DNA 配列決定のために設計され、これに適用される分子センサーの関心が高い。DNA 配列決定のための分子センサーの実施形態が、図 4 および 5 に例示されている。これらの実施例では、電子回路は、架橋分子にコンジュゲートされているポリメラーゼなどの酵素をさらに含む分子複合体を含む。酵素は、DNA 鎖とプロセスに（processively）結合し、高感度の電流計により検出可能な分子電子回路に電氣的摂動を引き起こす。導電性架橋分子は、バイオポリマー、例えば二本鎖 DNA 分子を含んでもよく、プローブ分子は、一本鎖 DNA の標的に結合可能な DNA ポリメラーゼを含んで、配列関連シグナルを発生することができる。電氣的シグナルは、示されているような、経時的な電流スパイクを含むことができる。こうして観察された電流シグナルは、特定の DNA 塩基に相当する個別のスパイクを含有することができ、DNA 配列の決定が可能となる。

【 0 0 4 2 】

図 5 は、DNA 配列決定システムのための DNA 読取りデバイスとして、本明細書において使用される、詳細な作業センサー 200 の実施形態を例示している。分子センサー構造体 200 は、チタン（Ti）、アルミニウム（Al）、銅（Cu）、ルテニウム（Ru）、白金（Pt）、パラジウム（Pd）、クロム（Cr）または他の金属を含む、2 つの電極 201 および 202 を備える。電極 201 および 202 は、回路中のソース電極およびドレイン電極を含むことができる。電極 201 および 202 は、約 10 nm のナノ隙間によって隔離されている。他の長さの生体分子架橋物、およびそれにコンジュゲートされているプローブ分子の相対サイズを収容するために、他の隙間の距離が必要なことがある。この実施例では、架橋分子 203 は、長さが約 20 nm の二本鎖 DNA オリゴマー分子（例えば、60 個の塩基；6 つのらせん回転数）を含み、チオール基 204 および 205 が、各金属電極 201 および 202 に設けられている金接触点 206 および 207 への架橋分子 203 のカップリングのためのオリゴマーの 3' 末端および 5' 末端の両方で構成されている。DNA オリゴマーの両末端と金の接触点との間の結合は、金に結合している DNA 架橋分子の 5' 末端上のチオール基から使用可能な、硫黄 - 金結合を含む。このセンサー中のプローブ分子は、ポリメラーゼ上のピオチン化部位を使用して、共有結合性連結基 211 における、ストレプトアビジンタンパク質 212 に化学的に架橋されている、E .

10

20

30

40

50

c o l i のポリメラーゼ I 分子 2 1 0 のクレノウ断片を含んでおり、転じて、合成 D N A オリゴマー 2 0 3 中のピオチン化ヌクレオチドを介して結合部位 2 1 4 に結合する。操作では、センサー 2 0 0 は、ポリメラーゼ 2 1 0 によって処理される D N A 鎖 2 2 0 をさらに含む。図 5 は、分子および原子の相対サイズを近似している。本開示によれば、この例示的な二本鎖 D N A 架橋分子 2 0 3 は、本明細書に記載されている縮合多環式芳香族炭化水素リボンなどの、合成架橋分子により置き換えられ得る。

【 0 0 4 3 】

様々な実施形態では、D N A 配列決定のための分子センサーは、複数の対になった電極に並べられた電極などの、ナノスケール電極の配列をさらに含む。一对の電極における 2 つの電極は、本明細書において「ナノ隙間」と称されるナノスケールの隙間によって間隔

10

【 0 0 4 4 】

図 6 に例示されている通り、このようなナノスケールセンサーは、C M O S センサーピクセルアレイのピクセル上に後処理によって置くことができ、このセンサーは、支持測定、読取りおよび並行して動作する多数のセンサーからこのようなシグナルを発生させるために必要な制御回路構成のすべてをさらに含む。図 6 は、分子センサーにおける様々な電氣的構成成分および接続の実施形態を例示している。図の上側の部分において、センサーの架橋分子に電圧を印加して、そこに流れる電流を測定するための分析器 3 0 1 への取り付けを含む、電極 - 基板構造 3 0 0 の断面が例示されている。図の下側の部分では、ブリッジ回路に使用可能な電極アレイ 3 0 2 の斜視図が例示されている。電極の各対は、両電極を分離する隙間の近傍の各電極の端部において、第 1 の金属（例えば、「金属 - 1」）、および第 2 の金属（例えば、「金属 - 2」）の接触ドットまたはアイランドを含む。様々な例では、金属 - 1 および金属 - 2 は、同一金属を含んでもよく、または異なる金属を含んでもよい。他の態様では、接触ドットは、異なる金属を含む金属電極上の金（A u）アイランドである。様々な実験では、接触ドットは、架橋分子の各末端における、チオール - 金結合または反応性カルベン - 金結合を介するなどの、電極対の間の各隙間の上での単一架橋分子の自己組織化を支持する、金（A u）ビーズまたは金（A u）コーティングされている電極先端部を備える。

20

【 0 0 4 5 】

図 7 は、D N A 配列決定センサーの実施形態を実施するための還元を例示している。電子顕微鏡画像は、架橋結合のための金金属ドット接触点を有する電極を示している。この例において、電極はケイ素基板上に配設されており、e - ビームリソグラフィにより生成した。並んだ電極が左に示されており、この場合、金ドット接触点を有するチタンである。図中の中央の画像は、7 n m の電極隙間、および約 1 5 n m 離して間隔が設けられた電極上の金ドット接触点を示す拡大図である。右側の画像は、電極の先端部における約 1 0 n m の金ドットを示す拡大図である。

30

【 0 0 4 6 】

D N A 配列決定から得られた測定されたシグナルが、図 8 に示されている。これらのシグナルは、配列 G₄A₈ - G₄A₈ - G₄A₈ - G₄A₈ を有する鋳型を処理する、ポリメ

40

【 0 0 4 7 】

本明細書において議論されているセンサーなどの分子エレクトロニックセンサーにおける架橋分子は、D N A 以外の分子を含んでもよく、一部の場合、これらの架橋分子は、縮合芳香族環を含む多環式芳香族化合物などの完全な合成分子とすることができる。様々な本明細書の実施形態では、新規なクラスの架橋分子が、分子エレクトロニックセンサーに使用するために開示されている。さらにこれらの新規分子の合成手段、および結合したポリメラーゼによって媒介される D N A 鋳型駆動型単一分子ヌクレオチド（d N T P）組み

50

込み事象を検出する際の用途のため、特にDNA配列決定のためのその使用方法が本明細書において開示されている。

【0048】

本開示の様々な態様では、多環式芳香族分子が開示される。合成分子は、特定の構造および様々な官能基を含み、分子センサー用途に好適な架橋分子のクラスを形成する。本明細書において開示されているこのような分子の一般的なクラスの1つは、図9に概略的に例示されている化合物(I)によって表されている。図9は、本開示による多環式芳香族環架橋分子に関する一般構造スキームおよび設計根拠を説明する。図9において示されている通り、化合物(I)によって表される一般クラスの分子は、所望の構造および導電性をもたらす縮合芳香族環を含む、ポリマー状のリボン様構造またはナノリボンを含む。芳香族環は、単素環式(例えば、全体が炭素環式である)芳香族環または複素環式(例えば、リボン中の芳香族環のいずれかにおいて1つまたは1つより多くのヘテロ原子がある)芳香族環とすることができるか、またはナノリボンのための特定の構造を定義するような炭素環式および複素環式芳香族環の任意の組合せ物とすることができる。本明細書で使用する場合、頭字語「PAH」とは、炭素環式ナノリボン構造を、言い換えると、縮合芳香族環を含む「多環式芳香族炭化水素」を指す。様々な実施形態では、PAH内の芳香族環のすべてがベンゼン環であり、リボン全体が、 π -軌道に由来する非局在化電子を含む。

10

【0049】

図9の化合物(I)に示されている通り、左および右の末端基(それぞれ、L基およびR基)は、リボンの反対側の縁部におけるいずれかの位置に設けられている。これらの官能基は、個々の回路の一对の電極への自己組織化を支持するように選択され、ナノリボンが結合されて、こうして一对の電極の間が架橋されると、架橋部と電極との間に導電性が確保される。必要に応じて、官能基LおよびRの性質に応じて、化合物(I)などのナノリボンは、それ自体を空間的に配向し、特異的に、すなわち間隔を設けて離れた一对の電極において、Lを一方の電極に、Rをもう一方の電極に結合することができるように設計され得る。化合物(I)はまた、プローブ分子のナノリボンへの自己組織化を支持して、プローブ-分子複合体を形成する、1つまたは1つより多くの結合基Pを含む。P-官能基は、PAHリボンの長さの中間点またはその近傍などにおいて、分子リボンの並行な長い縁部の一方に沿ったどこかに位置され得る。図9にさらに概略的に例示されている通り、化合物(I)はまた、PAHリボンの溶解性、センサー自己組織化、およびシグナル伝達性能の増強を促進するために選択される、1つまたは1つより多くの多様な官能性側鎖S1、S2、S3などを含むことができる。図9は、様々な溶解性、構造上の立体構造特性および/または自己組織化特性を実現するための、ナノリボン化合物(I)の2つの縁部のいずれか1つに結合した、これらの側鎖S1、S2、S3などを概略的に示している。しかし、リボンにおける所望の構造特性および機能特性を実現するため、リボンの4つの縁部のいずれかに沿った任意の位置に結合した、S1、S2、S3側鎖などの任意の番号が存在し得ることに留意することが重要である。

20

30

【0050】

化合物(I)の概略構造は、例示されている一様な幅のリボンに限定されることを意図するものではない。例えば、多環式架橋分子の様々な実施形態は、3-環の幅および5-環の幅の区間などの、幅の繰り返し周期性を含んでもよい。これらの非一様な幅のリボンは、本明細書においてさらに詳細に議論されている。

40

【0051】

図10をこれより参照すると、ナノリボンの種類は、縮合ベンゼン環から完全になる矩形形状のPAHコアリボン構造を含む、化合物(II)の構造によって一層明確に認識され得る。例示されている通り、化合物(II)は、この分子のコア構造における縮合環の数によって主に決定される、幅(w)および長さ(l)を有する、シート様構造を有する。確かに、リボンに結合している長く延在する官能基は、分子架橋部の幅および/または長さを誇大していることがあり、コアリボン構造の幅および/または長さを覆い隠すことさえあるが、本明細書では、簡単にするため、コアリボン構造の寸法wおよびlを参照す

50

る。化合物(II)のシート様構造は、例示されている通り、縁部1、縁部2、縁部3および縁部4として定義される、リボンへの4つの縁部をもたらす。縁部1および縁部3は、本明細書において、長い方の平行縁部と称される一方、縁部2および縁部4は、本明細書において、短い方の平行縁部と称される。PAHリボンの「端部」は、必ず、縁部2および縁部4という縁部である。化合物(I)に関して上で明記されている通り、様々な置換基L、R、Pおよび S^1 、 S^2 、 S^3 などは、リボンの周りのどこかに位置し得るが、間隔を設けて離された電極間の隙間を架橋する場合、縁部2および縁部4上の、すなわちリボンの反対側の短い方の縁部または「端部」上のL官能基およびR官能基を有するのが実際的である。様々な実施形態では、プローブ分子への結合の場合、P官能基は、長さ(l)の中間点近傍のどこかの、縁部1または縁部3である、長い方の縁部の1つに沿って位置していてもよい。プローブ分子に結合するよう構成されている、1つより多いP官能基が存在することがある。様々な側鎖 S^1 、 S^2 、 S^3 などの数および位置は、完全に可変性であることを理解することが重要である。例えば、化合物(II)中の特定のベンゼン環に非常に特異的に結合した S^1 基がちょうど1つ存在することができ、 S^2 基または S^3 基は存在しない。または、様々な個別の部位に結合する、いくつかのまたはそれより多くの異なる基 S^1 、 S^2 、 S^3 などが存在してもよい。コアPAHリボンは、縮合芳香族システムを含むので、1つまたは1つより多くの置換基 S^1 、 S^2 、 S^3 などが、リボンの縁部に沿った炭素原子に結合しているだけになり得る。様々な実施形態では、2つまたはそれより多い S^1 、 S^2 、 S^3 基の任意の組合せは、さらなる芳香族環または非芳香族環を形成してもよい。

10

20

【0052】

様々な実施形態では、リボンは縮合ベンゼン環を含み、こうしてこのリボンは、完全な炭素環式となり、各炭素原子の sp^2 に混成される。このようなナノリボンコアを有する、本明細書における合成架橋分子は、電子の非局在化により導電性となる。縮合ベンゼン環の空間配向に応じて、一定幅の矩形リボン構造を含むPAHリボンは、必ず、その反対側の平行縁部の2つにジグザグの周期性を有し、もう一方の反対側の平行縁部の2つに歯の様な周期性を有しているが、リボンにおける各環に対して六角形状をしているので、リボンの4つの縁部のすべてが、ジグザグとなる場合も、歯様となる場合もない。2つの平行縁部は、必ず、歯の様な周期性を有する一方、もう一方の2つの平行縁部は、必ず、ジグザグの周期性を有する。図10中の化合物(II)の場合、短い方の縁部である縁部2および縁部4は、ジグザグの周期性を含む一方、長い方の縁部である縁部1および縁部3は、歯の様な周期性を含む。幅(w)が、長さ(l)よりも長く伸ばされたりリボンは、この配向と逆になり、PAHリボンの短い方の縁部が歯の様な周期性を有する。これらの厳密な規則は、コア構造が、縮合ベンゼン環の線状の糸をちょうどしている場合(すなわち、単環の幅のリボン)には従わない。これらの態様は、様々な部分種類として一層明白になり、分子種が議論される。

30

【0053】

本明細書において、「ジグザグ」ナノリボンとは、長い方の平行縁部がジグザグの周期性を含む一方、短くなった平行縁部は、歯の様な周期性を含むように配向した縮合ベンゼン環を有する多環式芳香族炭化水素ナノリボンを指す(図35aは、「ジグザグ」ナノリボン構造として本明細書において言及されているものの例である)。

40

【0054】

本明細書において、「非ジグザグ」ナノリボンとは、長い方の平行縁部が歯の様な周期性を含む一方、短い方の平行縁部が、ジグザグの周期性を含むように配向した縮合ベンゼン環を有する多環式芳香族炭化水素ナノリボンを指す(長い方の平行縁部ではなく、短い方の平行縁部である縁部2および縁部4が、ジグザグの周期性を有するので、図10中の化合物(II)は、「非ジグザグ」ナノリボン構造と本明細書において称されるものの例である)。

【0055】

ジグザグナノリボンの場合(例えば、図35a、35bおよび43に例示されている構

50

造)、各縮合ベンゼン環は、ナノリボンの長さに対して0.23 nm寄与し、ナノリボンの幅に対して0.46 nm寄与する。様々な実施形態では、ジグザグナノリボンの長さは、約12~約434個のベンゼン環の範囲(約3 nm~約100 nm)であり、幅は、約1~約50個のベンゼン環(約0.46 nm~約2.3 nm)の範囲である。非ジグザグナノリボン(例えば、図9における化合物(I)、および図10における化合物(II))の場合、ベンゼン環の配向は反対になり、各ベンゼン環は、ナノリボンの長さに対して0.46 nm寄与し、ナノリボンの幅に対して0.23 nm寄与する。様々な実施形態では、化合物(II)などの非ジグザグナノリボンの長さは、約6~約217個のベンゼン環の範囲(約3 nm~約100 nm)であり、幅は、約1~約100個のベンゼン環(約0.23 nm~約2.3 nm)の範囲である。

10

【0056】

化合物(II)(図10)の例示された実施形態では、リボン形状の分子の幅全体に8個の芳香族環が存在し、長さ方向に36個の芳香族環が存在する。示されている通り、長い方の平行縁部である、縁部1および縁部3は、歯の様な周期性を有する一方、短い方の平行縁部は、ジグザグの周期性を有しており、こうして、長い方の縁部が、非ジグザグとなるので(すなわち、それらの縁部は、歯の様な周期性を含む)、この分子は、本明細書の命名規則に準拠して、「非ジグザグ」ナノリボン構造を含む。

【0057】

様々な実施形態では、分子センサーに使用するための合成架橋分子は、縮合多環式芳香族炭化水素PAH環コア構造を含み、この場合、上で説明した通り、リボンコア構造は、この分子の上部縁部および底部縁部に指定される概して平行な長い方の2つの縁部、および分子の左側の縁部および右側の縁部(または端部)と指定される2つの一般的な平行の短い縁部を有する矩形およびシート様をしており、リボンの長い方の2つの縁部は、ジグザグの周期性を含み、分子の2つの短い方の縁部は、歯の様な周期性(「ジグザグ」ナノリボン)を含むか、またはその反対(「非ジグザグ」ナノリボン)であり、合成架橋分子は、分子の左(短い)端部に結合している少なくとも1つの左側の置換基「L」、および分子の右(反対側の短い)端部に結合している少なくとも1つの右側の置換基「R」をさらに含み、LおよびRは、金属電極に、または電極に配設されている金属接触点に結合することが可能であり、リボンコア構造への官能基LおよびRの結合は、末端部のベンゼン環のうちの1個の炭素原子への直接的な共有結合を含むことができるか、またはLおよび/もしくはRは、介在する任意の数の原子(「リンカー」と称される)によってリボンコア構造に連結していてもよい。一般に、LとRの両方が、金などの金属へのナノリボンの結合を容易にする官能基を有する。様々な態様では、LおよびRは、硫黄原子を含み、一部の例では、LおよびRはそれぞれ、チオール、チオールエーテル、ジスルフィドまたはジスルフィドエーテルを含む。他の実施形態では、LおよびRの一方または両方が、金および他の金属に結合することが可能な反応性カルベン部分を含む。ある種の態様では、LまたはRは、チオール官能基を含むことができる一方、他の基LまたはRは、PAH架橋分子の配向をもたらすなどのために、反応性カルベンを含んでもよい。様々な例において、Lおよび/またはRは、金または他の金属に結合するための反応性カルベンを形成することができる、カルベン前駆体を含む。

20

30

40

【0058】

様々な実施形態では、Lおよび/またはRは、後で金または他の金属に結合することができる、反応性カルベン原子をもたらすことができる、反応性カルベン原子またはカルベン前駆体を含んでもよい。本明細書において、用語「反応性カルベン」は、追加の1つの非共有電子対を有する二価の中性炭素原子として化学において定義されている、カルベン原子を有する任意の置換基を含むよう幅広く使用されている。したがって、様々な実施形態では、Lおよび/またはRは、少なくとも1個のカルベン原子を含む。カルベン原子は、任意の他のタイプの原子によっては含まれていてもよい。様々な態様では、カルベン原子は、N原子によって両側では含まれていてもよい。N原子および中央のカルベン原子が、環内部で連続している場合、この反応性カルベン部分は、「N-複素環式カルベン」ま

50

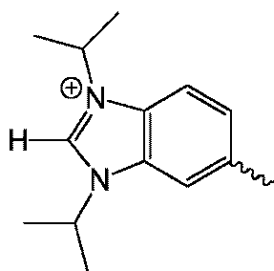
たは「NHC」と称される。NHCにおける反応性カルベンの安定性および／または持続性は、時として、各N-原子上に、i-プロピル基、t-ブチル基またはアダマンチル基などのかさ高い置換基を持たせることによって立体的に促進される。さらに、用語「カルベン前駆体」は、塩基との反応時などの、反応性カルベン原子を生成する部分を指すために使用される。様々な態様では、カルベン前駆体は、構造 - $^+N=CH-N$ - を含み、これは、塩基との反応時（中央アルケニル炭素原子を脱プロトン化する）に、反応性カルベン - $N-C-N$ - を生成する。安定化カルベンおよび金に結合するカルベンの様々な態様が、参照により本明細書に組み込まれている、Crudden, C. M., et al., "Ultra Stable Self-Assembled Monolayers of N-Heterocyclic Carbenes on Gold," *Nature Chemistry*, 6, 409-414 (2014)に開示されている。

10

【0059】

様々な実施形態では、Lおよび／またはRは、ジアゾール基またはベンゾジアゾール基をさらに含むカルベン前駆体を含む。各N-原子は、立体的にかさ高い基、例えば、i-プロピル基、t-ブチル基またはアダマンチル基をさらに含んでもよい。ある種の例では、金への結合のためのLおよび／またはR末端基は、以下の構造、6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イルを含み、これは、塩基、例えば、 KO^tBu によって脱プロトン化されて、NHC：

【化1】



20

を生成することができる。

【0060】

上記の構造において、波線は、直接的なまたは介在する原子を介するかのどちらか一方で、ナノリボンコア構造への、すなわちナノリボンの外縁部周辺の芳香族環の1つへの結合点を示す。上記のNHC前駆体置換基は対称であり、したがって、6-イルまたは5-イルの位置への連結基は等価である。置換基は、二重結合の位置、および正電荷の別のN原子への移動を伴い、やはり異性化することができることに留意されたい。上記の通り、i-プロピル基は、他の立体的にかさ高い基によって置き換えられてもよい。

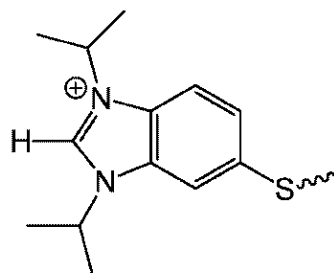
30

【0061】

他の実施形態では、金または他の金属への結合のためのLおよび／またはR末端基は、以下の構造、6-[1,3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイルを含み、これは、塩基、例えば、 KO^tBu によって脱プロトン化されて、NHC：

40

【化2】



50

を生成することができる。

【 0 0 6 2 】

上記の構造において、波線は、直接的なまたは介在する原子を介するかのどちらか一方で、ナノリボンコア構造への、すなわちナノリボンの外縁部周辺の芳香族環の1つへの結合点を示す。上記のNH C前駆体置換基は対称であり、したがって、6-イルまたは5-イルの位置への連結基は等価である。置換基は、二重結合の位置、および正電荷の別のN原子への移動を伴い、やはり異性化することができることに留意されたい。上記の通り、i-プロピル基は、他の立体的にかさ高い基によって置き換えられてもよい。上に表されている2つのカルベン前駆体構造は、ナノリボンへのその結合連結基の点、すなわちS原子が介在しているかまたは介在していないかの点でしか違いはない。

10

【 0 0 6 3 】

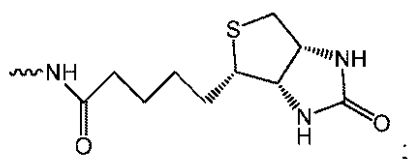
図9における化合物(I)および図10における化合物(II)を続けて参照すると、本開示によるナノリボンは、酵素または他の結合性プローブなどの、プローブ分子に結合可能な少なくとも1つの置換基Pをさらに含む。様々な例において、Pは、リボンの長い縁部の1つに沿った末端のベンゼン環上の使用可能な部位に直接結合するか、または任意の数の介在する原子を介して結合して、リボンの上部縁部または底部縁部に結合している。様々な非限定例では、Pは、アジド、アルキン、チオール、ビオチン、カルボン酸、ケトン、アルデヒド、アルコールまたはストレプトアビジンを含むことができる。様々な実施形態では、Pに関するこれらの官能基の選択、すなわちP基の構造の一部として反応性アジド、アルキン、チオール、ビオチン、カルボン酸、ケトン、アルデヒドまたはアルコール部分を有する、またはストレプトアビジンを含むPは、AHXリンカー(6-アミノヘキサン酸)、PEGの任意の長さ、またはCおよびヘテロ原子の様々な組合せを有する拘束基(tether)の任意の他の立体配置によって結合されているポリ芳香族コア構造の部分から離されて間隔が設けられてもよい。

20

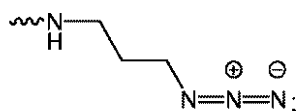
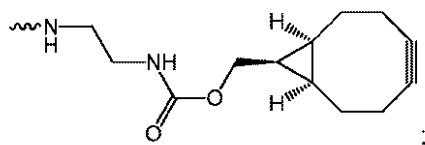
【 0 0 6 4 】

様々な実施形態では、Pは、以下：

【化3】



30



40

- CH(CH₃) - SH ;
- C(CH₃)₂ - SH ;
- CH₂ - C(CH₃)₂ - SH ;
- (CH₂)₁₀ - N₃ ;
- PEG - 5 - ビオチン ;
- (CH₂)₇ - C(=O)NH - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₃ - N₃ ;
- (CH₂)₉ - C(=O)NH - (CH₂CH₂O)₆ - (CH₂)₂ - O - NH₂ ;

50

クリックケミストリーのための任意の他のアジドまたはアルキン；
 アルコキシムクリックケミストリーのためのアルコキシアミンもしくはケトンもしくはアルデヒド、または
 生化学連結基のためのストレプトアビジン
 から選択することができる。

【0065】

DNAポリメラーゼまたは他のプロセッシブ酵素などのプローブ分子は、相補性部分により誘導体化されて、トリアゾール、アルコキシム、ビオチン-ストレプトアビジン複合体またはそれらの任意の組合せ物の形成によるなどの、多環式芳香族架橋化合物上のP基へのプローブ分子の連結が可能になり得る。

10

【0066】

化合物(I)および(II)によって表される合成架橋分子は、1つまたは1つより多くの側鎖、 S^1 、 S^2 、 S^3 などをさらに含み、各々は、長い方の平行縁部の上部または底部などの、リボンの4つの縁部のいずれかに結合する。これらの1つまたは1つより多くの側鎖は、PEGエステルまたはPEGエーテル、デンドロン、あるいは本明細書において説明されている短鎖もしくは長鎖エステルまたはエーテルなどの他の基を含むことができる。

【0067】

本明細書で使用する場合、略式表記「X-APAH」は、多環式芳香族炭化水素構造に基づいたナノリボン架橋分子であって、その幅に沿ってX原子を含むナノリボン架橋分子の幅を示す。PAHリボンは、(8)個の縮合ベンゼン環およびそれに由来する17個の連続する炭素原子によって画定される幅(w)を有する、図10の化合物(II)によって例示されるものなどの、リボンに対して幅および長さを画定する芳香族環の縮合体を含むことができる。例えば、左右交互に縮合したテトラセン(ナフタセン)単位を有する分子は、テトラセン構造の端部から端部まで一列に並んだ9個の炭素原子を有するので、このような分子は、「9-APAH」構造を有すると表すことができる。6つのベンゼン環の線状縮合物であるヘキサセンは、端部から端部まで13個の原子をもたらし、こうして、ヘキサセンに基づく構造は、本明細書において、「13-APAH」構造を有すると称することができる。図10中の化合物(II)の構造は、「17-APAH」構造を有すると称することができる。様々な実施形態では、X-APAHナノリボンの場合のXは、約2(例えば、線状に縮合したシクロブタジエンの系)から約201(例えば、リボンの幅全体と一緒に縮合した約100個のベンゼン環を有する多環式芳香族炭化水素リボン)となる。例示された化合物(I)および(II)の構造などの非ジグザクな縮合ベンゼン環系の場合、 $X = 2 \times (\text{ベンゼン環の数}) - 1$ となる。したがって、図10中の化合物(II)の場合、 $X = (2 \times 8) - 1 = 17$ となる。したがって、化合物(I)および(II)として表されるリボンは、17-APAHリボンとして表すことができる。

20

30

【0068】

官能基化した多環式芳香族炭化水素ナノリボンは、既に記載されている。しかし、開示されている分子は、本明細書において開示されているL、R、P、 S^1 、 S^2 、 S^3 などの基などの付属基により精密には官能基化されていない(Y. Huang, et al., "Poly(ethylene oxide) Functionalized Graphene Nanoribbons with Excellent Solution Processability," J. Am. Chem. Soc., 2016, 138 (32), pp 10136-10139を参照されたい)。

40

【0069】

化合物(III)である、多環式芳香族架橋分子の別の実施形態が、図11に例示されている。化合物(III)は、芳香族炭化水素環から形成されたりボンを含み、自己組織化アンカーおよび/または水可溶性側鎖の任意の組合せをもたらし、多種多様な基をさらに含む。様々な実施形態では、化合物(III)は、プローブ分子複合体形成、および化合物(III)の各端部の電極への結合を促進する置換基を含む。構造中に明記される通り、様々な基が、置換基がリボンの末端のベンゼン環の1つに縮合した環式構造を含む場

50

合など、1個より多い炭素原子においてリボンに結合することができる。整数 n および m によって決定されるリボンの長さ、および様々な置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Y 、 W 、 Y' 、 W' 、 Y'' 、 W'' の範囲は、本明細書の以下に議論されている。様々な置換基の特定の選択により、化合物 (III) は、様々な回転対称性を有する。

【0070】

図12は、水溶解性を増強するためのポリエチレングリコール (「PEG」) ポリマー側鎖、および金属電極へのカップリングのための末端チオール基を有する多環式芳香族炭化水素縮合環ナノリボン構造を含む、化合物 (IV) である多環式芳香族架橋分子の実施形態の3D空間充填モデルを例示している。化合物 (IV) のナノリボン部分の幅は、約0.95 nmであり、長さは約6 nmである。様々な実施形態では、この分子は、追加の縮合芳香族環をこの分子のコアリボン部分に付加することによって、長さ約5 nm ~ 約50 nmを有するように合成することができる。

10

【0071】

図13は、DNA配列決定に特異的に適用可能な、化合物 (V) である、多環式芳香族架橋複合体の実施形態の3D空間充填モデルを例示している。3D空間充填モデルには、いくつかのPEG側鎖も有する、PAHナノリボンに連結されている、その上で複合体形成したdNTPを含むE. coliのクレノウ断片ポリメラーゼが示されている。この場合、ポリメラーゼは、自己組織化側鎖基にコンジュゲートされており、残りのPEG側鎖は、水への溶解性をもたらす、チオール末端基は、チオール-金結合を介して、金電極にカップリングするためのリボンの2つの反対側の短い端部の各々に設けられている。化合物 (V) 複合体は、約16 nmの長さ×約6 nmの幅×約7 nmの深さと測定される。この分子のPAH部分は、長さが約5.7 nmと測定される。他の変形形態では、PAH構成成分は、長さが約5 nm ~ 約50 nmとすることができ、より長いPEG側鎖、および/または様々な数のPEG側鎖を含むことができる。図13のモデルに示されている中央の原子130は、ポリメラーゼと複合体を形成したdNTP分子のリン原子である。

20

【0072】

図14、15および16は、本明細書における多環式芳香族架橋分子の合成におけるビルディングブロックまたは反応中間体として、または本明細書において開示されている最終の架橋分子構造に見られる様々な部分構造またはポリマー単位の例として、使用可能な低分子量環式芳香族環の非限定的な実施形態を例示している。

30

【0073】

本開示の様々な実施形態では、多環式芳香族架橋分子は、原子的に正確な分子構造を実現するための、有機合成化学およびポリマー化学の技法を使用したボトムアップ合成を含む製造を本明細書において意味する、「精密に製造可能」である。この合成法は、センサー性能のばらつきを低減する、および自己組織化化学合成法を使用して商業的用途に必要なスケールでの効率的で正確な大量生産の実現という利益をもたらす。このような分子は、分子電子回路における変換器として有益な電気性能特性を実現する、規則的な炭素環ポリマー構造または他の芳香族環基の使用などによる、エネルギーバンドギャップを伴う高導電性または半導電性になるように設計することができることが別の利益である。このような芳香族分子は、電子伝導を促進することが公知であり、このような構造のナノスケール寸法は、エネルギーバンドギャップを促進することが公知である。よい高い電流は、シグナル電流の一層効率的な測定をもたらして、シグナル対ノイズ比を改善することができる。さらに、バンドギャップを導入すると、変調係数に対してより大きなまたは非線形の電流シグナル応答がもたらされ得る。このような分子は、センサー構築物の正確な自己組織化を可能にする、自己組織化基を含むことが別の利益である。本明細書における化学構造は、特に、CMOSチップ上の大スケールセンサーアレイとして、高度に規模拡大が可能なマルチ-センサーフォーマットにおける商業的展開に利益をもたらす。このCMOSフォーマットは、経済的な、大量生産可能なフォーマットで、数千、数百万または数十億ものセンサーを実現する。

40

【0074】

50

特定のナノリボン上の側鎖は、目的の異なる溶液中でそれらの使用にとって重要であるように、溶解性を促進するために使用され得ることが、本明細書において開示されている分子のさらなる利益である。水溶液中などの様々な実施形態では、PEG様の側鎖は、このような側鎖基の非存在下では特に溶解性が低いコア芳香族リボンに水溶解性を付与する。

【0075】

DNA配列決定に適用するための多環式芳香族架橋分子の使用

【0076】

様々な実施形態では、本明細書において開示されている多環式芳香族架橋分子は、DNA配列決定のための分子エレクトロニックセンサーでの使用が見出されている。DNAまたはゲノム配列決定用途の場合、分子センサーにおける架橋分子は、化合物(V)であるPAH架橋-プローブ複合体の特定の実施形態の場合、図4および5および図13に概念的に例示されているものなどの、ポリマーゼプローブ分子にコンジュゲートされてもよい。この用途に関すると、印加された電圧の圧力下での架橋分子に流れる電流が、ポリマーゼが試験DNA鋳型の相補鎖を合成する際にモニタリングされる。取込み事象および塩基特異的な取込み事象のシグナルは、DNA配列決定用途のためのセンシング能をもたらす。一実施形態では、天然ポリマーゼ酵素および天然dNTP(dATP、dCTP、dGTPおよびdTTP)が、標準酵素緩衝液中で使用されて、このような電気シグナルをもたらす。

【0077】

別の実施形態では、分子センサーを使用する素子は、電流の調節を直接または間接的に増強するため、および改変されたdNTPおよび改変された緩衝液組成物の使用などの、取込みまたは塩基の区別の配列関連シグナルを増大するために改変されてもよい。これらの設定のすべてにおいて、適切に設計し最適化した多環式芳香族架橋分子の使用により、バイオポリマー分子ワイヤ(図4中のDNA、またはタンパク質)、カーボンナノチューブなどの材料から形成された分子スケールワイヤ、ケイ素ナノワイヤもしくは金属ナノワイヤ、またはグラフェン、モリブデンジスルフィド(MoS₂)などの2D材料から形成された架橋などの分子架橋に関する他の選択肢に比べて、シグナルの増強、またはシグナル対ノイズ比の増大、または自己組織化プロセスの改善、またはこのようなDNA配列センサーの精密製造の改善という利益を実現することができる。これらの利点は、上記の通り、構造、組織化、溶解性、導電性、ならびに効率的な大量生産および製造の正確な制御に関連する。

【0078】

DNA配列決定のためのセンサーの文脈において、本開示による2つまたはそれより多い多環式芳香族架橋分子は、ポリマーゼプローブ分子上の2つの個別の部位への「アーム」として結合されていてもよく、これらのアームのもう一方の末端は電極にカップリングし、その結果、ポリマーゼは、両電極間の導電経路全体の中心的な素子を直接形成する。ポリマーゼへの架橋分子アームのカップリングは、様々なコンジュゲート方法に基づくことができる。例えば、ポリマーゼは、表面システイン基を含むように変異されてもよく、マレイミドなどのシステイン結合性末端は、ポリマーゼに結合するよう意図されているアームの末端に設けられてもよい。他の例では、このようなアームの2つまたはそれより多くが、この用途に使用されてもよい。さらに、取込みの間のdNTP(天然または改変)との、またはポリマーゼ(天然または変異体)との相互作用を促進するように構造化されている架橋分子は、シグナル伝達をさらに増強することができる。例えば、このような相互作用は、dNTP基質の酵素プロセッシングの速度を減速する、立体構造変化を増幅する、または組み込まれるdNTP(天然または改変)と直接相互作用するなどの、dNTP基質の酵素プロセッシングの速度を改変することがある。炭化水素環を含む多環式芳香族架橋物の場合、架橋物上のピレンまたは他の多環式芳香族部分構造の積層化により、架橋-ポリマーゼまたは架橋-dNTP相互作用が促進され得るか、またはポリマーゼもしくはdNTPへのピレンタイプの基の付加を介する架橋-ポリマーゼ自己組織化が促進され得る。炭化水素芳香族環架橋物のこのような場合では、様々な洗剤、

10

20

30

40

50

または具体的にはピレンをベースとする洗剤は、組織化の間の架橋分子の凝集を防止する、またはセンサー操作の間の望ましくない相互作用を防止する有益な効果をもたらすことがある。

【 0 0 7 9 】

以下は、特に DNA 配列決定の用途のための、多環式芳香族架橋分子、やはりまた合成化学プロセスによるその製造、およびそれらの使用方法に関する様々な実施形態が説明される。

【 0 0 8 0 】

多環式芳香族炭化水素 (P A H) 架橋分子の構造

【 0 0 8 1 】

本明細書における多環式芳香族架橋分子の 1 つの種類のクラスは、図 9 に示されている化合物 (I) および図 1 0 に示されている化合物 (I I) によって概略的に表されているものなどの、多環式芳香族炭化水素 (P A H) 架橋分子であり、この場合、この分子の芳香族ナノリボン主鎖は、ベンゼン環などの縮合炭化水素環、または図 1 4 および図 1 5 により一般的に表示されているものなどの他のビルディングブロックおよび部分構造を含む。単一のおよび複数の構成成分である P A H 架橋分子の特定の実施形態が、本明細書において説明される。

【 0 0 8 2 】

DNA 配列決定のための単一 P A H 電極架橋 (P A H E B) 分子

【 0 0 8 3 】

DNA 配列決定センサーにおいて使用することが意図されている単一の導体 P A H 電極架橋分子 (本明細書において「 P A H E B 」) が、本明細書において開示されている。これらの実施形態の場合、 P A H E B が結合することになるプローブ分子は、ポリメラーゼを含むことができる。他の結合性プローブ分子が、他の検出用途のためにポリメラーゼを置き換えることができ、他には、本明細書に開示されている架橋分子構造から利益を導き出すことができることが理解される。

【 0 0 8 4 】

P A H E B の 2 つの例示的な構造クラスが、図 3 3 中の化合物 (I X) および図 3 4 中の化合物 (X) によって表される。化合物 (I X) と化合物 (X) の両方において、図 3 3 および図 3 4 に図示されている構造「キャップ - ポリマー 1 - 分岐部 - ポリマー 2 - キャップ」は、短い方の縁部の各々において誘導体化されている連続した縮合多環式芳香族炭化水素ナノリボンであって、約 3 n m ~ 約 1 0 0 0 n m 長、約 5 n m ~ 約 1 0 0 n m 長、約 1 0 n m ~ 約 5 0 n m 長または約 1 5 n m ~ 約 3 0 n m 長と測定される、縮合多環式芳香族炭化水素ナノリボンを含む。非ジグザグナノリボンの場合、構造「キャップ - ポリマー 1 - 分岐部 - ポリマー 2 - キャップ」は、その長さに沿って、6 ~ 約 2 1 7 3 個のベンゼン環、約 1 0 ~ 約 2 1 7 個のベンゼン環または約 2 1 ~ 約 1 0 8 個のベンゼン環を含む。ジグザグナノリボンの場合、構造「キャップ - ポリマー 1 - 分岐部 - ポリマー 2 - キャップ」は、その長さに沿って、約 1 2 ~ 約 4 3 4 6 個のベンゼン環、約 2 0 ~ 約 4 3 4 個のベンゼン環または約 4 2 ~ 約 2 1 6 個のベンゼン環を含む。

【 0 0 8 5 】

化合物 (I X) および化合物 (X) の両方において、図 3 3 および 3 4 に図示されている各「キャップ」は、 P A H リボン上のチオール、チオエーテル、ジスルフィド、ジスルフィドエーテル、金結合性ペプチド、ジチオカルボキシレートもしくは反応性カルベン、またはそれらの任意の組合せの使用による、金電極表面への特異的結合などの、一対の電極間の隙間に架かる、これらの電極における 2 つの間隔が設けて離された電極の各々に、特異的に結合して自己組織化することができる単一モノマー単位を表す。区別される左および右の電極材料またはアンカー部位への指向性結合を促進するため、異なる化学構造の左および右の「キャップ」部分が存在することがある。

【 0 0 8 6 】

化合物 (I X) と化合物 (X) のどちらも、図 3 3 および 3 4 に図示されている「ポリ

10

20

30

40

50

マー１」および「ポリマー２」は、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中への溶解および水への分散を可能にする、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの少なくとも１つの可溶性基により誘導体化されたポリマー部分をそれぞれ表す。ＰＥＧ部分の長さは、無置換ポリマーが水などの特定の溶媒中で有する恐れがある、溶解性問題を克服するため、任意の好適な長さにあってもよい。

【００８７】

化合物（ＩＸ）と化合物（Ｘ）のどちらも、図３３および３４に図示されている「分岐部」は、例えば、１つもしくは複数のＳ－アルキルまたはＳ－アリアル連結部により、ポリメラーゼ上の表面システイン残基を介して、ＤＮＡポリメラーゼ上の１つまたは１つより多くの部位に連結している、単一モノマー単位または短い分子リンカー（それらのどちらか一方は二価である）を表す。このような表面システイン部位は、酵素上の天然部位または変異部位を含んでもよい。

10

【００８８】

化合物（ＩＸ）と化合物（Ｘ）のどちらも、「－Ｓ－」は、ポリメラーゼへの二価スルフィド連結基を表す。図３３中の化合物（ＩＸ）は、１つのスルフィド連結基の使用を例示している一方、図３４中の化合物（Ｘ）は、ポリメラーゼへの２つのスルフィド連結基の使用を例示している。

【００８９】

様々な実施形態では、化合物（ＩＸ）および（Ｘ）などの単一の導体ＰＡＨＥＢは、ＰＡＨリボンの反対端部に設けられた「キャップ」官能基により、一対の間隔を設けて離れた電極における２つの電極のそれぞれに結合されている。

20

【００９０】

分子エレクトロニックセンサーのための多環式芳香族架橋分子の実施形態

【００９１】

以下は、様々な分子エレクトロニックセンサー用途のための架橋分子の非限定的な例示の実施形態である。このような実施形態の各々は、有機化学および分子センシングの当業者に明白な多数のさらなる変形形態を有することが理解される。これらの実施形態は、教示のため、および理解を改善するため、有益な構造を強調するために提示されており、本開示の範囲を決して限定するものではないことがやはり理解される。

【００９２】

ほぼ一様な幅を有する実質的に矩形のナノリボン構造

30

【００９３】

様々な実施形態では、本開示による架橋分子は、図９中の化合物（Ｉ）によって概念的に、および図１０中の化合物（ＩＩ）の構造の種類によって一層明確に表されている一般構造を含む。化合物（Ｉ）および（ＩＩ）において、導電性ナノリボンは、多環式系において、一緒に縮合した芳香族環を含む。これらの環は、炭素環式または複素環式であってもよく、リボンは、明確な構造に配列されている１つの環タイプまたは環タイプの混合物から形成され得る。様々な実施形態では、図１０の化合物（ＩＩ）によって例示されるものなどの縮合環系は、リボン中の様々な位置において、任意の数の窒素原子を含んでもよい。例えば、任意の数の環が、例えば、構造全体に散在しているピリジンまたはピリミジンを含んでもよい。ナノリボンは、以下の設計根拠に準拠して着想され得る：リボンの環構造は、導電特性および構造特性をもたらす。左（Ｌ）および右（Ｒ）の末端基は、ＬおよびＲの化学的性質に応じて、分子の左端部および右端部の配向を潜在的に伴う、電極への自己組織化をもたらす。これらの末端基は、直接結合性相互作用（例えば、Ｓ－Ａｕ結合）により、電極表面との芳香族π雲相互作用により、またはこれら両方の種類の接触により、架橋物から電極までに導電性をもたらす。官能性置換基（Ｐ）は、プローブ分子への自己組織化コンジュゲートをもたらす。ナノリボンコア構造の縁部のいずれかにある側鎖は、溶解性、構造特性および／または立体構造特性をもたらす。

40

【００９４】

様々な実施形態では、本開示による架橋分子は、図１１中の化合物（ＩＩＩ）により表

50

される構造を含み、導電性オリゴマーリボン = 7 - A P A H である（分子の幅全体に及ぶアントラセン単位による、7 個の原子の幅広い多環式芳香族炭化水素である）。化合物（I I I）は、約 0.7 nm の幅である。図 17 は、構造の下に適切に表示された分子の機能領域を有する、化合物（I I I）の種類を示している。様々な実施形態では、ポリメラーゼなどのプローブ分子は、分岐部領域における R^3 および / または R^4 を介して直接、または二価のリンカーを介してなどの、合成分子架橋における中央モノマーに結合していてもよく、以下の交差適合性の組：

- a. アジドもしくはアルキン（クリックケミストリーのため）；
- b. アルコキシアミンもしくはケトン / アルデヒド（アルコキシムクリックケミストリーのため）；または
- c. ビオチンもしくはストレプトアビジン（生化学連結のため）

から選択される 1 ~ 3 つの連結可能基をさらに含んでもよい。

【0095】

プローブ分子（例えば、DNA ポリメラーゼまたは他の結合性プローブ）は、相補性部分により誘導体化されて、トリアゾール、アルコキシム、ビオチン - ストレプトアビジン複合体またはそれらの任意の組合せ物の形成などによる、導電性 P A H リボンへのプローブ分子の連結が可能になり得る。

【0096】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図 12 中の 3 D 空間充填モデルとして例示されている化合物（I V）を含む。化合物（I V）は、化合物（I I I）（図 11）によって表される構造の種類内の分子種であり、

R^1 = P E G - 20 であり、

Y および W は、- O - であり、

R^3 および R^4 は、アジド - (C H₂)₁₀ および ビオチン - P E G - 5 であり、

R^5 = H であり、

R^6 = メチルチオールであり、

R^7 = H である。

【0097】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図 11 に例示されている化合物（I I I）を含み、

n および m は、独立して、0 ~ 30 であり、

W および Y は、- O -、- C H₂ -、C R⁸ R⁹、C H₂ C R⁸ R⁹、C R⁸ C R⁹ C H₂、O C R⁸ R⁹ および C R⁸ R⁹ O から独立して選択され、 R^8 および R^9 は、同一炭素原子に結合しており、H、C H₃、C₂ H₅、C H₂ C H₂ C H₃ または (C H₂)_x (O C H₂ C H₂)_y O R¹⁰ から独立して選択され、x は、2 ~ 10 であり、y は、10 ~ 40 であり、 R^{10} は、H、Me または Et であり、 R^8 および R^9 は、必要に応じて連結して環を形成することができ、O は、必要に応じて芳香族環に直接連結しており、W および Y は、必要に応じて環内で互いに交換され得、

W' および Y' は、- O -、- C₂H-、C R⁸ R⁹、C H₂ C R⁸ R⁹、C R⁸ C R⁹ C H₂、O C R⁸ R⁹ および C R⁸ R⁹ O から独立して選択され、 R^8 および R^9 は、同一炭素原子に結合しており、H、C H₃、C₂ H₅、C H₂ C H₂ C H₃ または (C H₂)_x (O C H₂ C H₂)_y O R¹⁰ から独立して選択され、x は、2 ~ 10 であり、y は、10 ~ 40 であり、 R^{10} は、H、Me または Et であり、 R^8 および R^9 は、必要に応じて連結して環を形成することができ、O は、必要に応じて芳香族環に直接連結しており、W' および Y' は、必要に応じて環内で互いに交換され得、

R^1 は、エステル連結した P E G 鎖 (C H₂)_x C O (O C H₂ C H₂)_y O R¹³ または (C H₂)_x O C = O C H₂ C H₂ C H₂ (O C H₂ C H₂)_y O R¹³ から選択される部分であり、x は、0 ~ 10 であり、y は、10 ~ 40 であり、 R^{13} は、Me または H であり、 R^1 はまた、水可溶性 P E G 鎖 (C H₂ C H₂ O)_z R¹⁴ により誘導体化された 8 ~ 64 の分岐部を有するコア部位から連結されている水溶性エステル連結デンドロンと

10

20

30

40

50

することができ、 z は、1～8であり、 R^{14} は、HまたはMeであり、 R^1 は、原子とPEG鎖またはデンドロンとの間に、1) 光開裂性、2) レドックス開裂性、3) 酸開裂性、または4) 塩基開裂性リンカーを必要に応じて含むことができ、その結果、PEG鎖またはデンドロンは、分子のキャップ部分を金電極に連結した後、それぞれ、1) 光、2) 酸化剤もしくは還元剤、3) + 酸、または4) 塩基を使用することによって除去することができ、

R^2 は、エステル連結したPEG鎖 $(CH_2)_x CO(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ または $(CH_2)_x OC=OCH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_y OR^{13}$ から選択される部分であり、 x は、0～10であり、 y は、10～40であり、 R^{13} は、MeまたはHであり、 R^2 はまた、水溶性PEG鎖 $(CH_2CH_2O)_z R^{14}$ により誘導体化された4～16の分岐部を有するコア部位から連結されている水溶性エステル連結デンドロンとすることができ、 z は、1～4であり、 R^{14} は、HまたはMeであり、 R^2 は、原子とPEG鎖またはデンドロンとの間に、1) 光開裂性、2) レドックス開裂性、3) 酸開裂性、または4) 塩基開裂性リンカーを必要に応じて含むことができ、その結果、PEG鎖またはデンドロンは、キャップを金電極に連結した後、それぞれ、1) 光、2) 酸化剤もしくは還元剤、3) + 酸、または4) 塩基を使用することによって除去することができ、

W" および Y" は、-S-、-CH-、 CH_2CH_2 、 $CR^{11}R^{12}$ および $SCR^{11}R^{12}$ から独立して選択され、 R^{11} および R^{12} は、同一炭素原子に結合しており、H、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2SCH_3$ 、 SCH_3 または $SCH_2CH_2SCH_3$ から独立して選択され、 R^8 および R^9 は、必要に応じて連結して環を形成することができ、S は、必要に応じて芳香族環に直接連結しており、W" および Y" は、必要に応じて環内で互いに交換され得、

R^5 は、H、SMe または CH_2CH_2SMe であり、

R^6 は、H、SMe、 SCH_2CH_2SMe 、 $SCH_2C(CH_2SMe)_3$ 、SH、 CS_2H 、 CH_2SMe 、 CH_2SH 、 CH_2CS_2H 、6-[1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イルまたは6-[1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイルであり、

R^7 は、H、SMe、 SCH_2CH_2SMe 、SH、 CS_2H 、 CH_2SMe 、 CH_2SH または CH_2CS_2H である。

【0098】

様々な実施形態では、 R^6 および R^7 の少なくとも1つに関する選択における、-SH、-SSH、6-[1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イル部分または6-[1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイルが存在することにより、金属電極に配設されている金電極または金接触点へのリボン形状の化合物(III)の端部の自己組織化が可能となる。

-SH および -SSH 基により官能基化されている架橋分子は、Au-S 結合により金に連結している一方、6-[1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-イル基または6-[1, 3-ジイソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-3-イウム]-チオイル基により官能基化されている架橋分子は、Au-C 結合により、金電極または金接触点に連結している。様々な例では、2つの R^6 基および4つの R^7 基の選択により、この分子の全体の回転対称性が決まる。様々な実施形態では、 R^7 の4つの例すべてがHであり、 R^6 の2つの例は、金属に結合可能な同じ官能基である。

【0099】

様々な実施形態では、化合物(III)は、ポリメラーゼなどのプローブ分子に共有結合している。DNA配列決定に関するある特定の例では、プローブ分子は、「クリックケミストリー」リンカー(アルキンとアジドから形成するトリアゾール、および/またはケトンもしくはアルデヒドとアルコキシアミン $R-O-NH_2$ から形成されるO-アルキル-オキシム)、および/または生物リンカー(例えば、ストレプトアビジン-検出器コンジュゲートにおけるストレプトアビジンに連結することができるビオチンリンカー)により得られる化合物(III)への連結基を伴う、E. coli のクレノウ断片などのDN

A ポリメラーゼを含む。化合物 (I I I) の様々な実施形態では、 R^4 は、必要に応じて以下である：(i) DNA ポリメラーゼ分子中の個別のシステイン残基に共有結合により連結されている（または、 R^3 および R^4 の選択による、PAH からポリメラーゼへの2つの連結基）；(i i) R^3 に共有結合により連結されて環を形成する；または水素である（すなわち、 R^3 に関して非Hの選択による、PAH からポリメラーゼへの単一連結基が残る）。様々な態様では、 R^3 および R^4 は、dNTP における γ -ホスフェートに近接している、または dN4P - R（R は、グルコース、マンノースまたは α -シクロデキストリンなどの剛性の水溶性基である）などの改変された dNTP におけるデルタホスフェートに近いポリメラーゼ中の1つまたは1つより多くのシステイン残基に連結している、PEG またはポリグリシンなどのフレキシブルな鎖上に、1～4つの芳香族側鎖（例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、ピレニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フェロセニルなど）を必要に応じて含有することができる。これらの鎖は、疎水性相互作用または静電相互作用により PAH に結合することができ、これは、dN4P - R が、ポリメラーゼの活性部位に結合し、オリゴヌクレオチド鎖への取込みを受けると妨害される。

10

【0100】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図11に例示されている、化合物 (I I I) を含み、

$m + n = 10 \sim 24$ であり、

$Y = W = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y' = W' = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y'' = W'' = -S-$ であり、

$R^1 = -CO-O-(CH_2CH_2O)_n-OCH_3$ であり、 n は、2～7の間または20～48の間であり、

$R^2 = -CO-O-(CH_2CH_2O)_n-OCH_3$ であり、 n は、2～7の間または20～48の間であり、

$R^3 = (L-Phe-Gly)_4-NHOCH_2CH_2O-N=CH(p-C_6H_4)CH_2-$ であり、

$R^4 = H$ であり、

$R^5 = CH_2CH_2SMe$ であり、

$R^6 = SCH_2CH_2SMe$ であり、

$R^7 = H$ である。

20

30

【0101】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図11に例示されている、化合物 (I I I) を含み、

$m + n = 10 \sim 24$ であり、

$Y = W = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y' = W' = -CH_2-$ または $-O-$ であり、

$Y'' = W'' = -S-$ であり、

$R^1 = H$ であり、

$R^2 = -CO-O-(CH_2CH_2O)_n-OCH_3$ であり、 n は、2～7の間または20～48の間であり、

$R^3 = -(CH_2)_nC(O)NH-CH[(CH_2)_r(CH_2)R^{18}][CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-(CH_2)_s-R^{19}]$ であり、 n 、 r および s は、独立して、2～7の間であり； R^{18} および R^{19} は、表1中の組合せから選択されて、こうして R^{18} および R^{19} は、互いに反応することができず、

40

【表 1 - 1】

表 I	
R ¹⁸	R ¹⁹
-N ₃	NHCO-ビオチン
-N ₃	-CHO
-N ₃	-COCH ₃
-N ₃	O-NH ₂
-CC-H	NHCO-ビオチン
-CC-H	-CHO
-CC-H	-COCH ₃
-CC-H	O-NH ₂

10

$R^4 = R^5 = p$ - または m - $C_6H_4 - (CH_2)_t COO(CH_2CH_2O)_u CH_3$ であり、 t は、0 ~ 10 であり、 u は、5 ~ 50 であり、

$R^6 = SCH_2CH_2SMe$ であり、

$R^7 = H$ である。

【0102】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図 35 a 中の化学構造と図 35 b 中の 3D 空間充填モデル（このモデルの 2 つの回転を例示する）の両方として例示されている、化合物（XIII）を含む。分子は、ジグザグな長い縁部、PEG 側鎖、チオール連結基によるキャップ、および自己組織化などによるプローブ分子結合のための拘束されたビオチンを含む部位を含む。

20

【0103】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図 18 に例示されている、化合物（VI）を含む。化合物（VI）は、単連続 13 - APAH（13 個の原子の幅の多環式芳香族炭化水素）導体）を含み、芳香族部分は、約 1.4 nm の幅である。

【0104】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、化合物（VI）（図 18）を含み、 $R^4 = R^5 = H$ であり、 $R^3 = NR^9R^{10}$ であり、 R^9 は、DNA ポリメラーゼシステイン残基に連結しており、 R^{10} は、H であるか、またはポリメラーゼを含まない R^9 と環を形成するか、または R^9 に連結している残基とは異なる DNA ポリメラーゼシステイン残基に連結している。他の実施形態では、 $R^3 = H$ であり、 R^4 は、DNA ポリメラーゼシステイン残基に連結しており、 R^5 は、H であるか、またはポリメラーゼを含まない R^4 と環を形成するか、または R^9 に連結している残基とは異なる DNA ポリメラーゼシステイン残基に連結している。

30

【0105】

化合物（VI）の合成に有用な有機反応スキームの実施形態が、図 36 ~ 42 に示されている。化合物（VI）は、単連続 13 - APAH 導体を含み、この分子の芳香族リボン部分は、約 1.4 nm の幅である。

【0106】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、化合物（VI）（図 18）を含み、 $R^1 = R^2 = (CH_2)_4 C(O)O - PEG - 48$ であり、 R^3 は、 $(CH_2)_4 C(O)NH - CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_2N_3)(CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH - \text{ビオチン})$ であり、 $R^4 = R^5 = H$ であり、 $R^6 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または H であり、 $R^7 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または H であり、 $R^8 = CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または $-SH$ である。

40

【0107】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図 19 に例示されている、化合物（VII）によって表される。化合物（VII）は、単連続 9 - APAH（9 個の原子の

50

幅の多環式芳香族炭化水素)導体をさらに含む導電性オリゴマーを含み、芳香族部分は、約0.95nmの幅である。

【0108】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図19に例示されている化合物(VII)を含み、

4つの置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうちの3つは水素であり、残りの4番目の置換基は、以下：

(1) 構造 $(CH_2)_xCO(OCH_2CH_2)_yOR^{13}$ または $(CH_2)_xOC=OCH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_yOR^{13}$ を有するエステル連結したPEG鎖(x は、3~10であり、 y は、10~40であり、 R^{13} は、MeまたはHである)、

10

(2) 構造 $(CH_2)_xO-CH_2CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_yOR^{13}$ を有するエーテル連結したPEG鎖($x>2$ であり、 y は、10~40であり、 R^{13} は、MeまたはHである)、または

(3) 水可溶性PEG鎖 $(CH_2CH_2O)_zR^{14}$ で誘導体化されている8~64の分岐部を有するコア部位から連結されている水溶性エステル連結デンドロン(z は、1~8であり、 R^{14} は、HまたはMeであり、 R^1 は、原子とPEG鎖またはデンドロンとの間に、1)光開裂性、2)レドックス開裂性、3)酸開裂性、または4)塩基開裂性リンカーを必要に応じて含むことができ、その結果、PEG鎖またはデンドロンは、分子のキャップ部分を金電極に連結した後、それぞれ、1)光、2)酸化剤もしくは還元剤、3)+酸、または4)塩基を使用することによって除去することができる)

20

から選択され、

分子の両端の一方において結合されている4つの R^8 置換基のうちの3つが水素であり、4番目の R^8 置換基は、メトキシ基またはカルボキシル基により必要に応じて置換されている、短鎖アルキル基(1~5個の炭素)であり、

R^7 は、 $CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ または $-SH$ である。

【0109】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図20に例示されている、化合物(VIII)を含む。この化合物は、本明細書において「2-モノPEG-PAH単一構成成分ポリマー」と称され、分岐モノマーを有さない架橋分子である。示されている中央部のモノマーは、所望の場合、様々な長さのPAH架橋物が可能である。化合物のこの種類は、溶解性に影響を及ぼす、必要に応じた数のモノマー単位および必要に応じてPEG鎖を有する。

30

【0110】

様々な実施形態では、合成架橋分子は、図20中の化合物(VIII)を含み、

$n=3$ であり、

$m=3~1000$ であるか、または様々な実施形態では、 $3~10$ であり、

4つの R^{15} 置換基のうちの3つは水素であり、第4番目の R^{15} 置換基は、構造 $(CH_2CH_2)O(CH_2CH_2O)_{24}CH_3$ を有するPEG鎖であり、

8つの R^{16} 置換基のうちの6つは水素であり、残りの R^{16} 置換基の2つは、2-メトキシエチルであり、

40

R^{17} はそれぞれ、 $-S-CH_3$ である。

【0111】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図21に例示されている、化合物(XV)を含む。化合物(XV)は、メチルチオール末端基、および中央モノマー単位 n および m である必要に応じた数を含み、 $n=2$ および $m=3~1000$ または $3~10$ である。PEG側鎖の存在により、他の疎水性芳香族コア構造の溶解性が改善される。

【0112】

図22~30は、化合物(XV)を調製する合成プロトコルの実施形態を説明している。様々な実施形態では、化合物(XV)は、芳香族環とPEG酸素原子との間に位置する3個またはそれより多い炭素、または任意のPEG置換基へのエステル連結基を含む。

50

【 0 1 1 3 】

図 2 2 は、水性 T H F 中での、P E G - 2 4 (2 2 a) と トシル - C l および K O H との反応を含む、トシル - P E G - 2 4 (2 2 b) の合成を説明している。図 2 3 は、パーブロモベンゼン、1 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシエチル) ベンゼンおよびブロモベンゼンから始める、テトラフェニルジヨードベンゼンメトキシエーテル (2 3 c) の合成を示す。図 2 4 は、ジクロロメタン中の先のメトキシモノマーのトリメチルヨードシランによる脱メチル化による、モノマーアルコール (2 4 e) の合成を示す。図 2 5 は、T H F 中、先のトシル - P E G - 2 4 と N a H により形成したアルコールモノマーの陰イオンとの S N 2 反応による P E G モノマー (2 5 f) の合成を示す。図 2 6 および 2 7 は、1 , 4 - ベンゼンジボロン酸ビス (ピナコール) エステル (2 6 a) および P E G モノマー (2 5 f) から様々な縮合環系が生成する、熱的およびマイクロ波による S u z u k i - M i y a u r a カップリング反応を示す。図 2 8 は、ナノリボン中間体 C X - 1 3 - 3 3 6 を生成するさらなる S u z u k i - M i y a u r a カップリングを説明する。図 2 9 は、ナノリボン中間体 C X - 1 3 - 3 3 7 を生成するさらなる S u z u k i - M i y a u r a カップリングを示す。最後に、図 3 0 は、F e C l ₃ での処理による化合物 (X V) の合成を例示している。

10

【 0 1 1 4 】

様々な実施形態では、導電性合成有機架橋分子は、少なくとも 1 つのデンドロンによって可溶化される。例えば、図 3 1 a に例示されている化合物 (X V I) は、ポリアントラセンナノリボン、およびそれに結合したたった 1 つのデンドロンを含む、架橋分子の単純化型を示している。化合物 (X V I) の使用可能な実施形態は、(i) ナノリボンの長い方の縁部の両方に沿った 1 つより多いデンドロン、例えば、ナノリボンの長さ 1 ~ 3 n m ごとに 1 つものデンドロン、および (i i) 金属電極に結合するための分子の左端部および右端部の各々に - S H 基または - S - アルキル基をさらに含む。

20

【 0 1 1 5 】

図 3 1 b は、たった 1 つだけのデンドロンを含み、ナノリボン上に他の置換基を含まない、化合物 (X V I) の 3 D 構造モデルを示す。

【 0 1 1 6 】

様々な実施形態では、導電性合成有機架橋分子は、図 3 2 に例示されている化合物 (X V I I) を含む。この概略図は、センサー回路内に、センサープローブ分子を直接ワイヤ接続するためのアームとして、2 つの個別の多環式芳香族分子を使用することを例示している。例示される通り、導電性は、A u 結合部位から、アームの 1 つを経由し、センサープローブ分子を経由し、次に第 2 のアームを経由し、第 2 の A u 結合部位まで通じており、

30

「キャップ 1 - ポリマー 1 - 分岐部 - ポリマー 2 - キャップ 2 」および「キャップ 1 ' - ポリマー 1 ' - 分岐部 ' - ポリマー 2 ' - キャップ 2 ' 」は、縁部において誘導体化されている 2 つの個別の縮合多環式芳香族炭化水素分子アームを表し、これらは、それぞれ、約 5 ~ 約 1 0 0 n m の長さ、約 8 ~ 約 6 0 n m の長さまたは約 1 0 ~ 約 3 0 n m の長さであり、

キャップ 1 およびキャップ 1 ' は、チオエーテル、反応性カルベン、金結合性ペプチドまたは他の材料結合配列、すなわちチオールおよび / またはジチオカルボキシレートにより、例えば、金表面などの電極表面に結合することができる単一モノマー単位であり、

40

キャップ 2 およびキャップ 2 ' は、単一の非誘導体化モノマー単位であり、

ポリマー 1、ポリマー 1 '、ポリマー 2 およびポリマー 2 ' は、テトラヒドロフランなどの有機溶媒への溶解および水中での分散を可能にするための P E G 基などの、任意の数の可溶性基により必要に応じて誘導体化されている、ポリ芳香族縮合環セグメントである。様々な実施形態では、ポリマー 1 およびポリマー 1 ' セグメントは、任意の長さにあることができ、ポリマー 2 およびポリマー 2 ' セグメントと同じであってもよく、または異なってもよく、

分岐部および分岐部 ' は、D N A ポリメラーゼ上の異なるフィンガーまたはらせんにそれぞれ連結されており、ポリメラーゼが 1 つまたは 1 つより多くの S - アルキルまたは S - アリール連結部を介して d N T P を組み込むと、分岐部と分岐部 ' との間の距離が変化する

50

ように選択され、

Lは、(i)個別のポリ芳香族アームを一緒に繋げる、(ii)間隔を設けて離された一対の電極における電極に一方または両方のアームを繋げる、(iii)示されている電極を支持する下層の基板に一方または両方のアームを繋げる、および/またはセンサブローブ分子に、一方または両方のアームに沿った任意の位置からの追加の結合点を与える、二価の固定連結基などの必要に応じた連結部である。様々な実施形態では、架橋性複合体の1つまたは1つより多くのアームを固定するように示されている、少なくとも1つの二価連結基が存在することができる。様々な実施形態では、Lはそれぞれ、存在する場合、(ポリ)メチレン、任意の長さの $-(CH_2)_x-$ であって、Cの代わりに任意の数の介在するヘテロ原子を含む $-(CH_2)_x-$ 、任意の長さのPEG、ポリペプチド、様々な環構造、例えば1,4-フェニレン、または上記の任意の組合せから選択される。

10

【0117】

様々な実施形態では、図32中の化合物(XVII)は、2つの官能基を含み、1つは、各端部において「Au-結合剤」とこの場合、表示されている対向する両端部の各々に存在する。各アームの対向する両端部の「Au結合剤」は、 $-SH$ 、 $-SMe$ または $-CS_2H$ などの金属結合性部分を含むことができる。

【0118】

様々な実施形態では、本開示による合成架橋分子は、図10の化合物(II)に基づいており、導電性ナノリボンコア構造は、ジグザグ縁部を有するフェニル-置換12-APAH導電性リボンを含む。様々な例が、以下に記載されている。

20

【0119】

様々な実施形態では、合成架橋分子は、図35aに例示されている化合物(XIII)を含む。この分子は、12-APAHリボン導体構造に基づくジグザグ縁部PAH架橋物を含む。化合物(XIII)は、PEGエステル側鎖、金属電極への結合のためのチオール連結基によるキャップ、ならびにブローブ分子に結合するためおよびセンサー自己組織化のための拘束ピオチンを含む側鎖により完全に官能基化されている。化合物(XIII)の様々な実施形態では、PEGエステル側鎖は、構造 $-p-(C_6H_4)-(CH_2)_tCOO(CH_2CH_2O)_uCH_3$ を含み、tは、0~10であり、usは、5~50である。

【0120】

図35bは、化合物(XIII)の3Dモデルを示す。

30

【0121】

一般に、本明細書において開示されている縮合多環式芳香族炭化水素ナノリボンを含む合成架橋分子は、ホウ素化合物と有機ハロゲン化物との間のパラジウムを触媒とするSuzuki-Miyauraクロスカップリングに基づいた、収束的合成スキームによって得ることができる。直線的合成スキームではなく収束的合成が、ここでは、これらの分子のサイズのため、実用的である。これらの分子を組み立てる鍵工程は、(i)アリール4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランとハロゲン化アリールとのパラジウムまたはマイクロ波を触媒とするSuzuki-Miyauraクロスカップリングによるビアリールの形成、および(ii) $FeCl_3$ を触媒とする分子内脱水素カップリングによる、縮合環ナノリボン(例えば、上記のY. Huang, et al.を参照されたい)の形成を含む。本明細書における合成スキームの様々な実施形態では、この合成における工程の順序は、重要な側鎖部分が、パラジウムまたは $FeCl_3$ を触媒とするカップリング反応の前または後に、例えば、これらの反応条件に対する特定の側鎖の適合性に基づいて結合するよう、変更することができる。

40

【0122】

化合物(VI)(図18)への合成経路の実施形態が、図36~42に例示されている。図36および37は、Suzukiカップリングによる化合物(VI)の左側のポリマー部分の合成を例示している。図38および39は、Suzukiカップリングによる化合物(VI)の右側のポリマー部分の合成を例示している。図40および41は、左側お

50

よび右側のポリマー部分の中央分岐点部分構造へのSuzukiカップリングによる、13AGNR化合物前駆体の生成を例示している(図41)。最後に、FeCl₃処理により、13AGNR前駆体の化合物(VI)への芳香族化が完了する。

【0123】

様々な実施形態では、合成架橋分子は、図43に例示されている化合物(XII)を含む。化合物(XII)は、ジグザグ縁部を有するフェニル置換12-APAHリボンを含む。

【0124】

様々な実施形態では、合成架橋分子は、図43の化合物(XII)を含み、

n = 2であり、

m = 3 ~ 500であり、

R¹は、以下：(1)構造(CH₂)_xCO(OCH₂CH₂)_yOR¹³または(CH₂)_xOC=OCH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_yOR¹³を有するエステル連結したPEG鎖(xは、3~10であり、yは、10~40であり、R¹³は、MeまたはHである)、(2)構造(CH₂)_xO-CH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_yOR¹³を有するエーテル連結したPEG鎖(x>2であり、yは、10~40であり、R¹³は、MeまたはHである)、または(3)水可溶性PEG鎖(CH₂CH₂O)_zR¹⁴で誘導体化されている8~64の分岐部を有するコア部位から連結されている水溶性エステル連結デンドロン(zは、1~8であり、R¹⁴は、HまたはMeである)から選択され、R¹は、原子とPEG鎖またはデンドロンとの間に、1)光開裂性、2)レドックス開裂性、3)酸開裂性、または4)塩基開裂性リンカーを必要に応じて含むことができ、その結果、PEG鎖またはデンドロンは、分子のキャップ部分を金電極に連結した後、それぞれ、1)光、2)酸化剤もしくは還元剤、3)+酸、または4)塩基を使用することによって除去することができ、

R²は、以下：(1)構造(CH₂)_xCO(OCH₂CH₂)_yOR¹³または(CH₂)_xOC=OCH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_yOR¹³を有するエステル連結したPEG鎖(xは、3~10であり、yは、10~40であり、R¹³は、MeまたはHである)、(2)構造(CH₂)_xO-CH₂CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_yOR¹³を有するエーテル連結したPEG鎖(x>2であり、yは、10~40であり、R¹³は、MeまたはHである)、または(3)-Hから選択され、

R³ = -(CH₂)_nC(O)NH-CH[(CH₂)_r(CH₂)R¹⁸][CH₂CH₂-O-CH₂CH₂O-(CH₂)_s-R¹⁹]であり、n、rおよびsは、独立して、2~7の間であり；R¹⁸およびR¹⁹は、表1中の組合せから選択されて、こうしてR¹⁸およびR¹⁹は、互いに反応することができず、

【表1-2】

表 1	
R ¹⁸	R ¹⁹
-N ₃	NHCO-ビオチン
-N ₃	-CHO
-N ₃	-COCH ₃
-N ₃	O-NH ₂
-CC-H	NHCO-ビオチン
-CC-H	-CHO
-CC-H	-COCH ₃
-CC-H	O-NH ₂

R⁴は、HまたはSCH₂CH₂SCH₃であり、

R⁵は、-SHまたはSCH₂CH₂SCH₃である。

【0125】

様々な実施形態では、合成架橋分子は、図44aに例示されている化合物(XIX)を含む。この架橋分子は、PEG側鎖、-S-CH₃末端基およびPAHナノリボン導電性

コア構造を含む。長さが約 5 nm ~ 30 nm の範囲にある、この形態の代表的な多様な長さは、以下に概略されている方法によって合成した。化合物 (XIX) の 3D モデルは、図 44b に示されている。この合成生成物である化合物 (XIX) は、図 42c において、バルクで示されており、THF 中で懸濁し、THF 溶媒中での TEM 画像によって示されている。化合物 (XIX) の質量スペクトルは、図 42d に示されており、これらの生成物のサイズおよび組成を部分的に特徴付ける NMR スペクトルも、図 42e に示されている。スペクトルは、存在する質量の範囲、および PEG 基の芳香族環に対する比を例示する。

【0126】

合成プロトコル

10

【0127】

以下は、一連の中間体構成成分の合成の実施形態、および PAHEB の実施形態に関する最終リボンを例示している。

【0128】

トシル PEG - 24 (22b) の合成 (図 22)

【0129】

1.5 ml の無水テトラヒドロフラン中の PEG - 24 (22a) (0.750 g、0.689 mmol) および塩化トシル (0.197 g、1.03 mmol) の 0 の懸濁液に、その温度で、1 時間かけて、4 回にわけて 16 M 水酸化カリウム (水性) (0.140 ml) を加えた。添加が一旦、完了すると、この反応物を不活性雰囲気下、室温で 16 時間、撹拌した。この反応物をジクロロメタン / 水により希釈し、層の濁りがなくなるまで撹拌した。これらの層を分離して、追加のジクロロメタンにより水相を抽出した。合わせた有機物を水で 3 回、洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水して真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 10 % メタノール / ジクロロメタン) によって精製すると、トシル PEG - 24 (22b) (0.678 g、79 % 収率) が白色アモルファス固体として得られた。¹H NMR (499 MHz, Chloroform-d) δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 3.81 - 3.45 (m, 89H), 3.38 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.71 (s, 5H). MS: C₅₆H₁₀₆O₂₇S の質量計算値: 1242.66; 実測値: ポジティブ (m/z): 1243.5 (M+H)⁺, 1265.5 (M+Na)⁺, 1281.9 (M+K)⁺.

20

30

【0130】

テトラフェニルジヨードベンゼンメトキシエーテル (23c) の合成 (図 23)

【0131】

47 ml の無水テトラヒドロフラン中のマグネシウム屑 (1.22 g、50.3 mmol) の懸濁液に、1 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシエチル) ベンゼン (1.68 g、7.80 mmol) およびブロモベンゼン (4.04 g、25.7 mmol) の混合物を、溶媒を沸騰させないように注意深く、1 時間かけてゆっくりと加えた。添加が一旦、完了すると、発熱が止むまでこの反応物を、室温でさらに 1 時間、撹拌した。この反応物を 0 まで冷却した後、パーブロモベンゼン (1.85 g、3.35 mmol) を加え、この反応物を不活性雰囲気下、室温で 16 時間、撹拌した。この反応物を 0 まで冷却し、10 ml のテトラヒドロフランに溶解したヨウ素 (8.51 g、33.5 mmol) を深紫色 (ヨウ素に特徴的) が残るまで加え、さらに 2 時間、撹拌した。この反応物を水およびクロロホルムにより希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でヨウ素をクエンチした。相を分離して、水相を 100 ml のクロロホルムで 2 回、抽出した。合わせた有機物を飽和炭酸水素ナトリウムで 2 回、ブラインで 1 回、洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水して真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 40 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって粗製物質を精製すると、3', 6' - ジヨード - 4 - (2 - メトキシエチル) - 4', 5' - ジフェニル - 1, 1' : 2', 1'' - ターフェニル (23c) (0.328 g) (14 - 179 p 11)、およびそれほど純粋ではない試料 (djs - 14 - 179 p 12) が得

40

50

られ、この試料をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0～30%酢酸エチル／ヘキサン）によって再精製すると、追加の生成物（23c）（0.175g）が、合計（0.503g、22%収率）で淡黄色固体として得られた。¹H NMR（499 MHz, Chloroform-d） δ 7.20 - 6.92（m, 19H），3.50（t, J = 7.3 Hz, 2H），3.28（s, 3H），2.78（t, J = 7.2 Hz, 2H）；MS：C₃₃H₂₆I₂Oの質量計算値：692.01；実測値：ポジティブ（m/z）：715.1（M+Na）⁺、731.1（M+K）⁺。

【0132】

モノマーアルコール（24e）の合成（図24）

【0133】

5.0mlの無水ジクロロメタンに溶解したメトキシモノマー（23c）（0.190g、0.274mmol）の溶液に、ヨードトリメチルシラン（0.284g、1.42mmol）を加え、濃く着色した反応物を不活性雰囲気下、室温で16時間、撹拌した。この反応を2.0mlの濃アンモニア（水性）でクエンチして、20分間、撹拌した。反応物を水により希釈して、相を分離した。水相をジクロロメタンで2回、抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水して真空中で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく、次の工程（シリルエーテル開裂）に使用した。

【0134】

15.0mlの無水テトラヒドロフランに溶解した粗製シリルエーテルモノマー（24d）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムTBAF（0.612mmol、THF中1.0M）を加え、この反応物を不活性雰囲気下、室温で16時間、撹拌した。この反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン／水に溶解して、相を分離した。水相をジクロロメタンでさらに2回、抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水して真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0～50%酢酸エチル／ヘキサン）により精製すると、アルコールモノマー（24e）（2工程通算で60%収率）が白色固体として得られた。¹H NMR（499 MHz, Chloroform-d） δ 7.19 - 6.97（m, 19H），3.76（t, J = 6.5 Hz, 2H），2.77（t, J = 6.4 Hz, 2H），MS：C₃₂H₂₄I₂Oの質量計算値：677.99；実測値：ポジティブ（m/z）：701.0（M+Na）⁺、716.8（M+K）⁺。

【0135】

PEG-24-モノマー（25f）の合成（図25）

【0136】

1.0mlの無水テトラヒドロフランに溶解したアルコールモノマー（24e）（0.040g、0.059mmol）の0.5mlの溶液に、60%水素化ナトリウム（8.0mg、0.206mmol）を注意深く加え、この反応物を不活性雰囲気下、1時間、還流して撹拌した。この反応物を冷却し、1.1mlの無水テトラヒドロフランに溶解したトシルPEG-24（22b）（0.077g、0.062mmol）を滴下して加え、この反応物を不活性雰囲気下、16時間、還流して撹拌した。この反応物を冷却して、さらなる水素化ナトリウム（10mg）を投入し、さらに24時間、還流して撹拌した。この反応物を数滴の水でクエンチし、真空中で濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン／水に溶解して、相を分離した。水相を塩化ナトリウムで飽和し、ジクロロメタンでさらに6回、抽出し、合わせた有機物をブラインにより洗浄して硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0～10%メタノール／ジクロロメタン）によって精製すると、PEG-24-モノマー（25f）（0.058g、57%収率）が濁りのない固体として得られた。¹H NMR（499 MHz, Chloroform-d） δ 7.22 - 6.90（m, 19H），3.81 - 3.45（m, 211H），3.38（s, 7H），2.79（t, J = 7.2 Hz, 2H），NMRによると約50%の過剰なPEG；MS：C₈₁H₁₂₂I₂O₂₅の質量計算値：1748.64；実測値：ポジティブ（m/z）：1771.7（M+Na）⁺。

【0137】

熱反応によるナノリボンポリマーの合成 (図 26 ~ 27)

【0138】

PEG - モノマー (25f) (29 mg、0.0166 mmol)、1,4 - ベンゼンジボロン酸ビス (ピナコール) エステル (26a) (5.5 mg、0.0166 mmol) および K_3PO_4 (7.0 mg、0.0332 mmol) の 1 ml の DMF 溶液を、アルゴン通気により 5 回、脱気した。次に、 $Pd(PPh_3)_4$ (2.0 mg) を加え、この反応混合物をアルゴン通気により 3 回、脱気した。この反応混合物を 100 °C まで加熱し、アルゴン下で一晩、撹拌した。「熱反応」粗生成物を以下の反応に精製することなく使用した。

【0139】

マイクロ波反応によるナノリボンポリマーの合成 (図 28)

【0140】

PEG - モノマー (25f) (47.3 mg、0.027 mmol) および K_3PO_4 (11.4 mg、0.054 mmol) の 1.4 ml DMF 溶液をアルゴン通気により 5 回、脱気した。次に、 $Pd(PPh_3)_4$ (7.8 mg) を加え、この反応混合物をアルゴン通気により 3 回、脱気した。19 ミリモル濃度の PEG - モノマー (25f) を含有するこの中間体溶液を本明細書において、「溶液 A」と称する。

【0141】

1,4 - ベンゼンジボロン酸ビス (ピナコール) エステル (26a) (12.7 mg、0.038 mmol) および K_3PO_4 (16.1 mg、0.076 mmol) の 2 ml の DMF 溶液をアルゴン通気により、5 回、脱気した。19 ミリモル濃度の 1,4 - ベンゼンジボロン酸ビス (ピナコール) エステル (26a) を含有するこの中間体溶液を本明細書において、「溶液 B」と称する。

【0142】

各反応に関して 200 μ L の溶液 B、および各反応に関して個別に 200 μ L (B : A モル比 1 : 1)、160 μ L (B : A モル比 1 : 0.8)、140 μ L (B : A モル比 1 : 0.7)、124 μ L (B : A モル比 1 : 0.62)、100 μ L (B : A モル比 1 : 0.5) および 80 μ L (B : A モル比 1 : 0.4) の溶液 A を使用する、6 つのマイクロ波反応溶液を用意した。マイクロ波反応にそれぞれ、150 °C で 10 分間、マイクロ波を照射した。

【0143】

マイクロ波反応後、1 : 0.62、1 : 0.5 および 1 : 0.4 のモル比での 3 つの反応物を一緒にし、次に「熱反応」生成物の半分と混合し、次に、上記と同じ手順に従い、さらなるジヨード - PEG - モノマー (25f) (16.7 mg)、追加の K_3PO_4 (5.0 mg) および $Pd(PPh_3)_4$ (3.0 mg) と反応させると、DMF を除去した後、精製することなく次の工程に直接使用される、13 - 335 - I_2 ポリマー (図 27) がもたらされる。

【0144】

1 : 1、1 : 0.8 および 1 : 0.7 のモル比での他の 3 つの反応を一緒にし、次に、「熱反応」生成物の他の半分と混合し、次に、上記と同じ手順に従い、さらなる 1,4 - ベンゼンジボロン酸ビス (ピナコール) エステル (26a) (6.4 mg)、 K_3PO_4 (5.0 mg) および $Pd(PPh_3)_4$ (3.0 mg) と反応させ、これにより、13 - 335 - B_2 がもたらされる。DMF の除去後に、粗生成物を次の工程に直接、使用した (図 28)。

【0145】

ナノリボン中間体 CX - 13 - 336 の合成 (図 28)

【0146】

13 - 335 - I_2 ポリマー、13 - 335 - B_2 ポリマーおよび K_3PO_4 (27.2 mg、0.128 mmol) の 1 ml の DMF 溶液をアルゴン通気により 5 回、脱気した。次に、 $Pd(PPh_3)_4$ (4.2 mg) を加え、この反応混合物をアルゴン通気によ

10

20

30

40

50

り3回、脱気した。次に、この反応混合物を100℃まで加熱し、アルゴン下で一晩、撹拌した。溶媒を除去し、残留物を0.5 mlのTHFに溶解し、SECカラムによって精製すると、7.0 mgのポリマーCX-13-336が得られた(図28)。

【0147】

ナノリボン中間体CX-13-337の合成(図29)

【0148】

1 mlのDMF中のポリマーCX-13-336(SECカラムにより精製)(7.0 mg)、1,4-ベンゼンジボロン酸ビス(ピナコール)エステル(26a)(16.5 mg、0.049 mmol)および K_3PO_4 (0.128 mmol、27.2 mg)を、アルゴン通気により5回、脱気した。次に、 $Pd(PPh_3)_4$ (4.2 mg)を加え、この反応混合物をアルゴン通気により3回、脱気した。次に、この反応混合物を100℃まで加熱し、アルゴン下で一晩、撹拌した。DMFを除去した後、粗生成物を0.5 mlのTHFに溶解し、SECカラムにより精製した。

10

【0149】

得られたポリマー(5.0 mg)を0.5 mlのDMFに溶解し、キャップ化合物29a(9 mg、0.013 mmol)、次いで K_3PO_4 (5.0 mg、0.023 mmol)を加え、アルゴン通気により5回、脱気した。次に、 $Pd(PPh_3)_4$ (3.0 mg)を加えた。この反応混合物に150℃で1時間、マイクロ波照射した。冷却後、溶媒を除去し、残留物をSECカラムによって精製すると、3.5 gのポリマーCX-13-337が得られた(図29)。MALDI/TOF質量分光法は、各Suzukiカップリング工程およびゲル浸透クロマトグラフィーによって、フラクションが20 Kダルトンから40 Kダルトンのポリマーに増加したことを示唆している。

20

【0150】

ナノリボン化合物(XV)の合成(図30)

【0151】

ポリマーCX-13-337(3.5 mg、SECカラムから精製)を20 mlのジクロロメタンに溶解し、アルゴンを10分間、通気した。3 mlのニトロメタンに溶解した塩化鉄(III)(120 mg)をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で1時間、撹拌し、この時間の後、約1~2 mgの不溶性黒色沈殿物が形成した。この反応混合物を20 mlのメタノールでクエンチし、溶媒を除去して、残留物をSECカラムにより精製すると、1.5 mgの生成物が得られた。可溶性生成物は、 1H NMRスペクトルの積分値から判断すると、脱水素化工程の間に、そのPEG鎖の少なくとも30%を失った。

30

40

50

【図面】
【図 1】

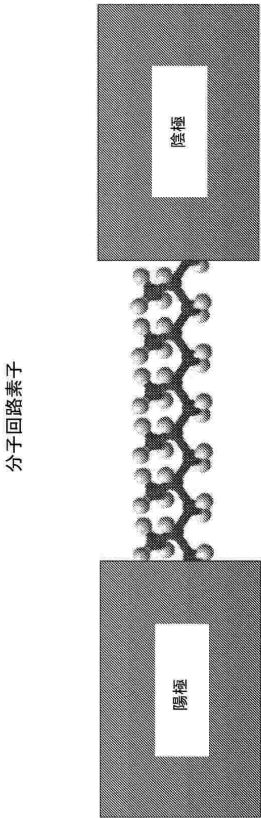


Figure 1

【図 2】

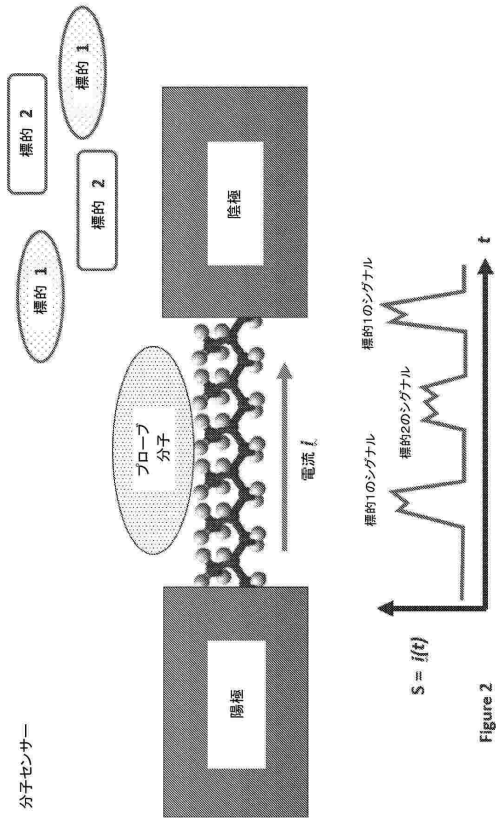


Figure 2

【図 3】

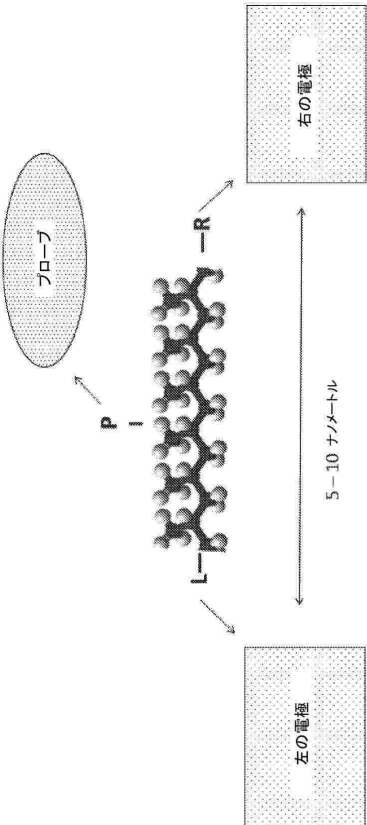


Figure 3

【図 4】

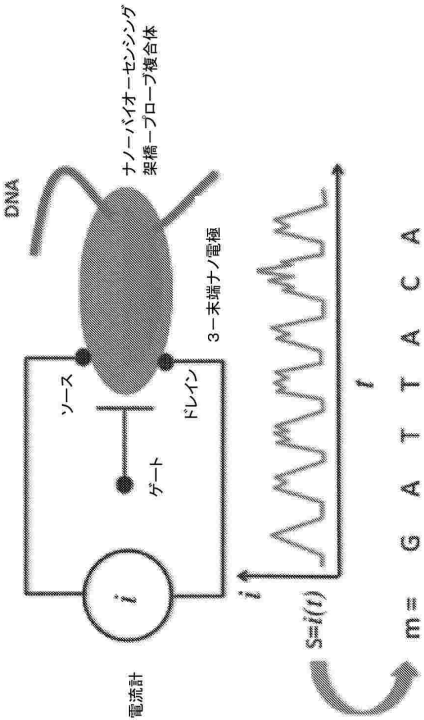
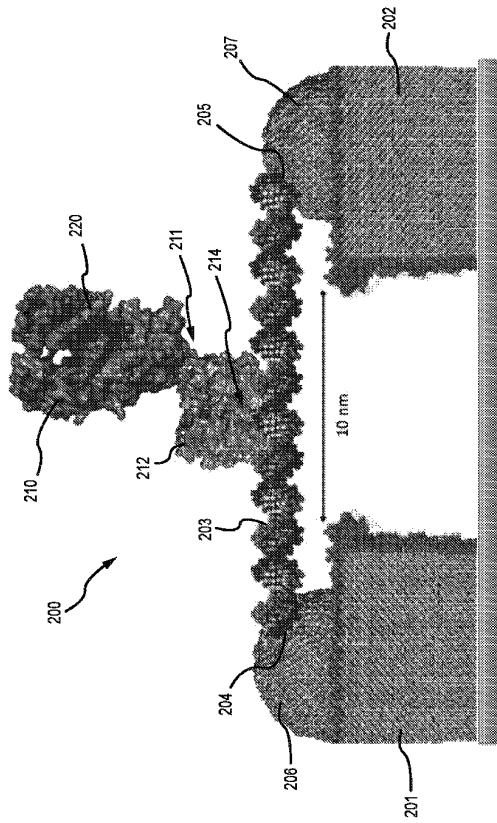


Figure 4

【 図 5 】



【 図 6 】

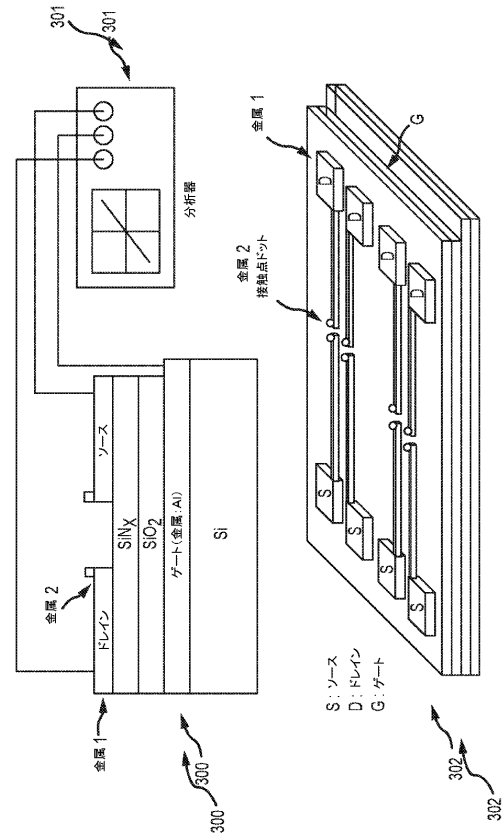


Figure 6

10

20

【 圖 7 】

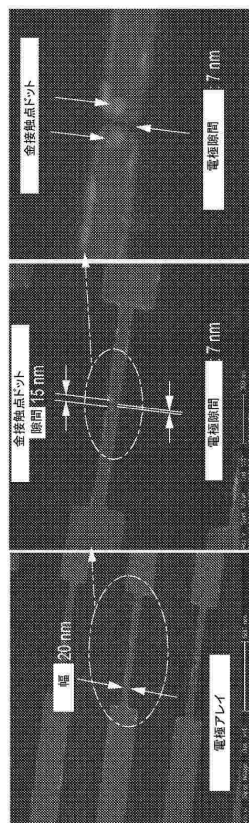


Figure 7

【 図 8 】

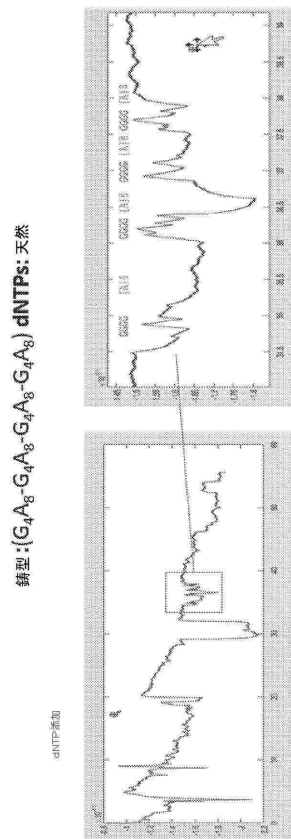


Figure 8

30

40

50

【図 9】

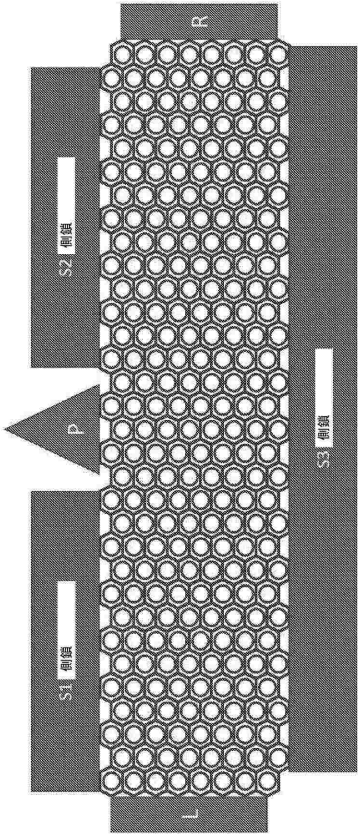


Figure 9

【図 10】

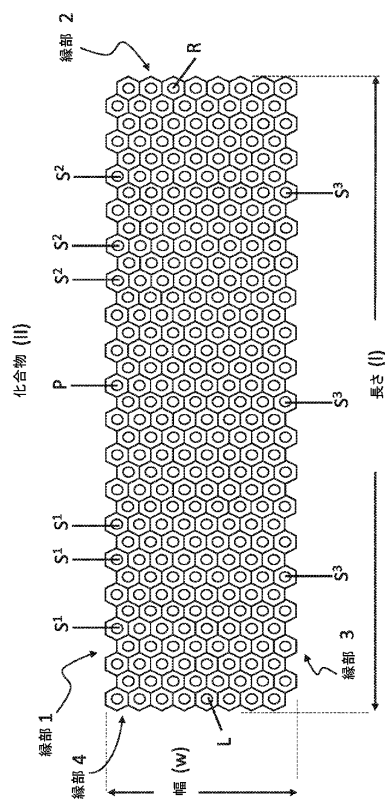


Figure 10

【図 11】

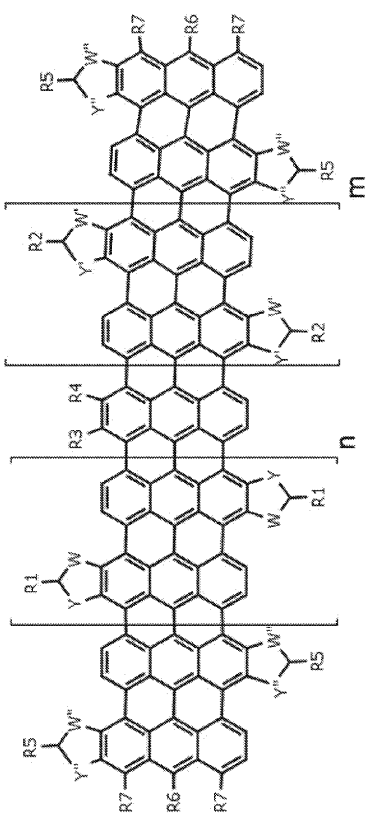


Figure 11

【図 12】

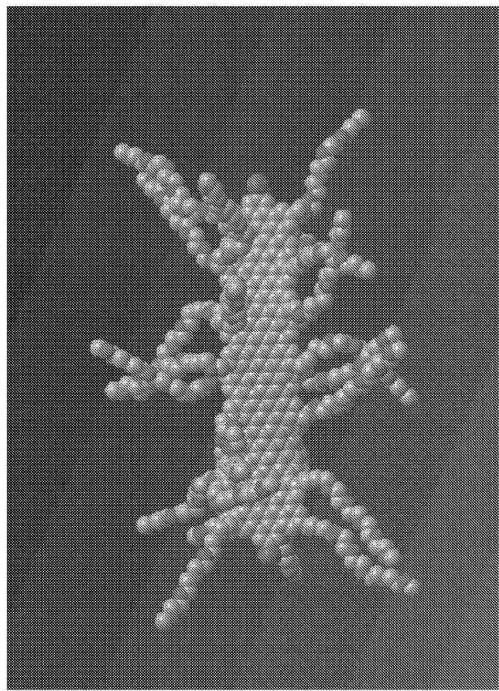


Figure 12

10

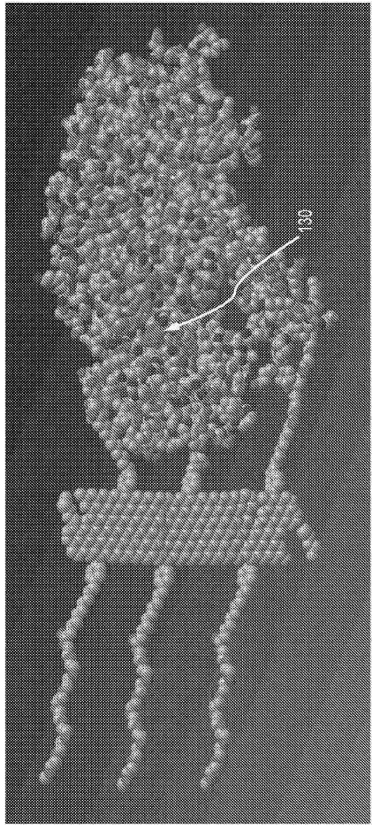
20

30

40

50

【図 13】



化合物 (V)

Figure 13

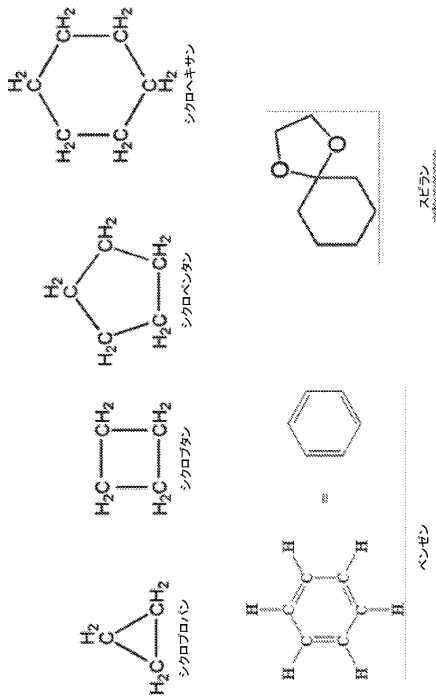
【図 14】

芳香族環	名称	構造
2	ナフタレン	
	アントラセン	
	フェナントレン	
3	クリセン	
	ナフタセン	
	ピレン	
4	ベンゾ(a)ピレン	
	コランニュレン	
	ペンタセン	

Figure 14

【図 15】

単素環式環



【図 16】

複素環式環

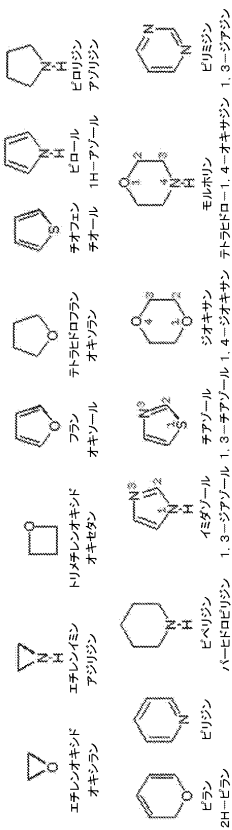
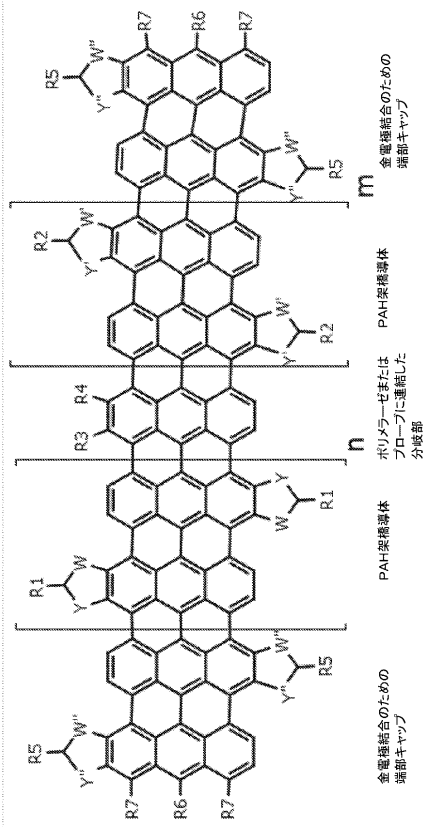


Figure 16

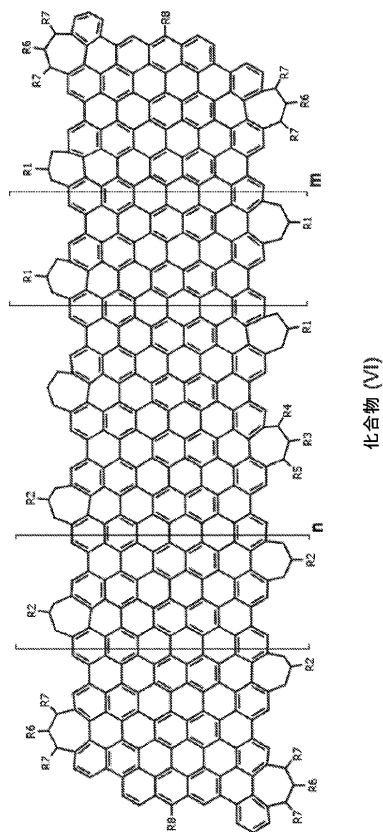
【 図 1 7 】



化合物

Figure 17

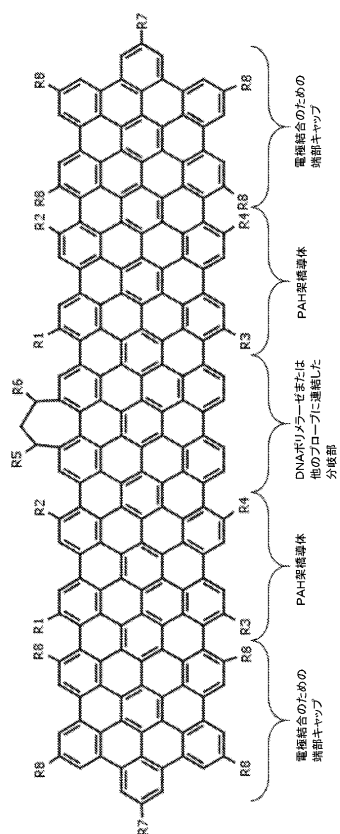
【 図 1 8 】



化合物 (VI)

Figure 18

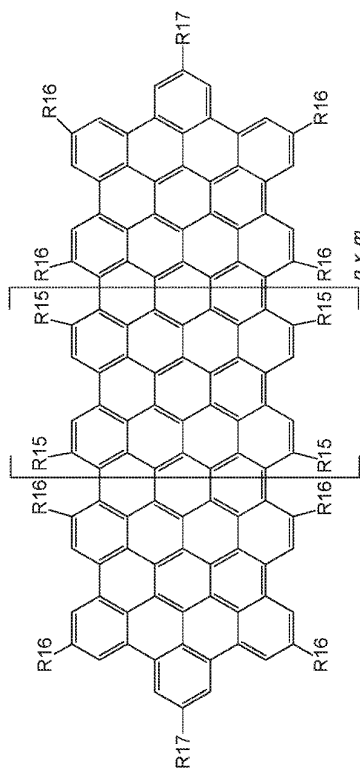
【 図 1 9 】



化合物 (VII)

Figure 19

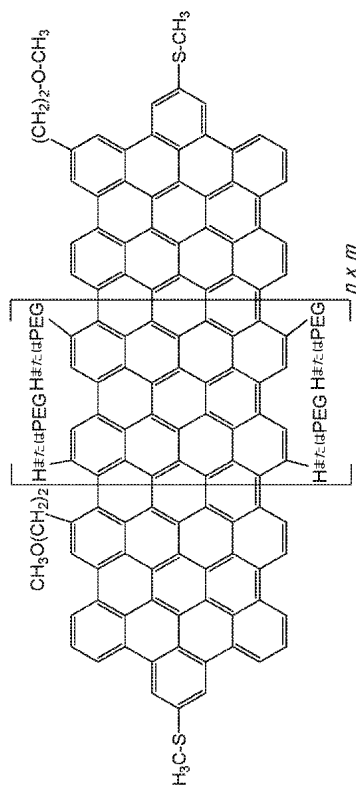
【 図 2 0 】



化合物 (VIII)

Figure 20

【図 2 1】



化合物 (XV)

【図 2 2】

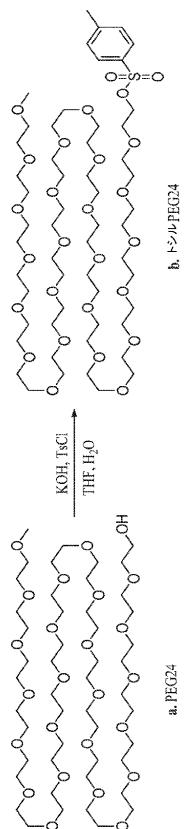


Figure 21

Figure 22

【図 2 3】

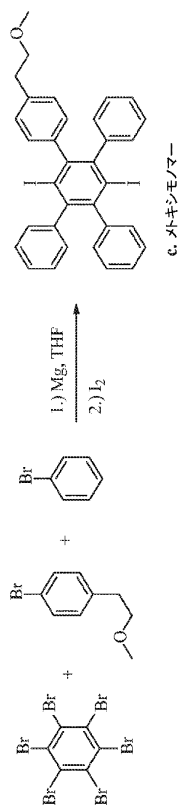


Figure 23

【図 2 4】

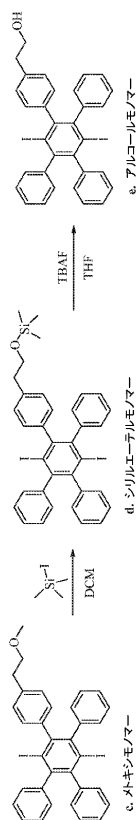


Figure 24

10

20

30

40

50

【図 25】

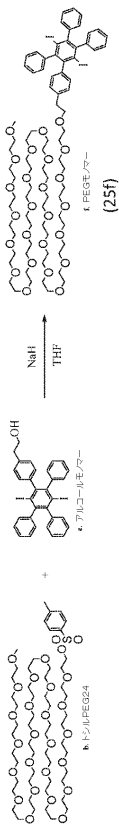


Figure 25

【図 26】

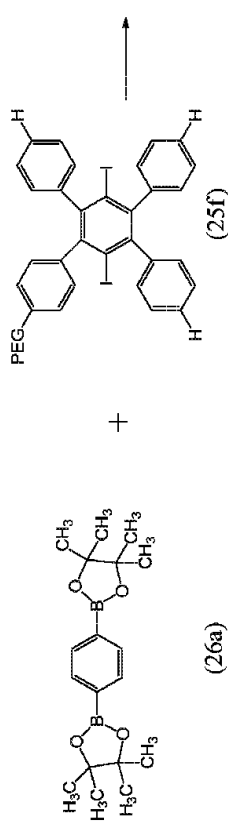


Figure 26

【図 27】

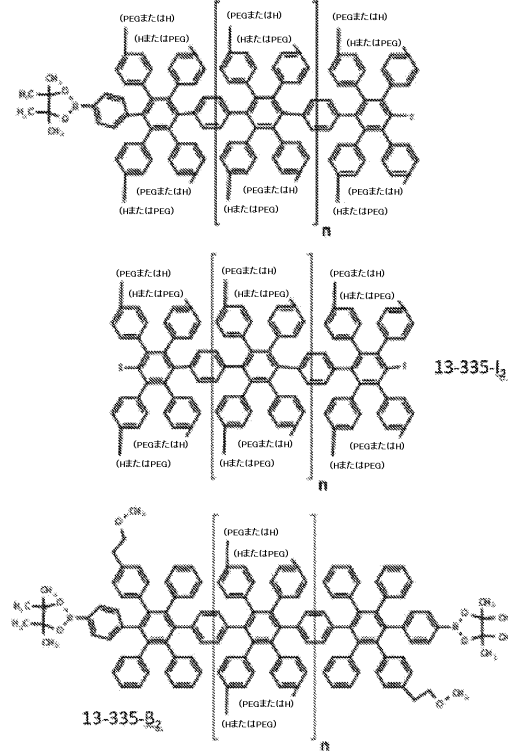


Figure 27

【図 28】

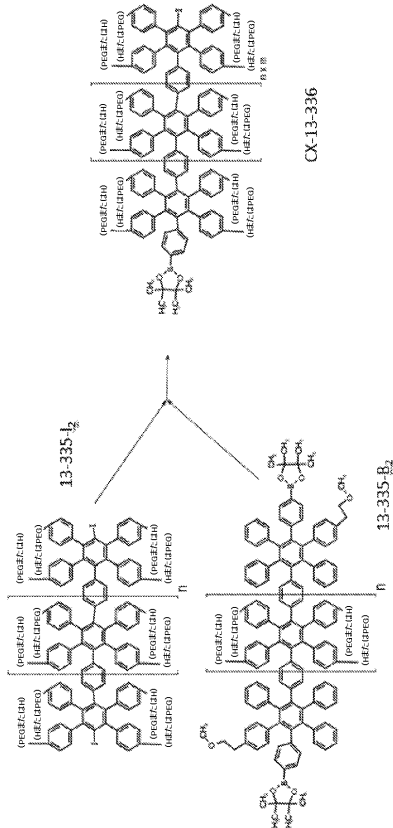


Figure 28

10

20

30

40

50

【図 29】

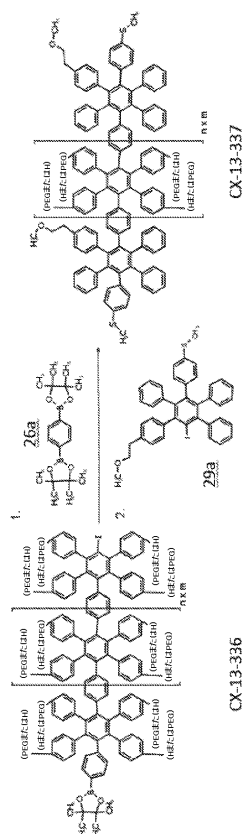


Figure 29

【図 30】

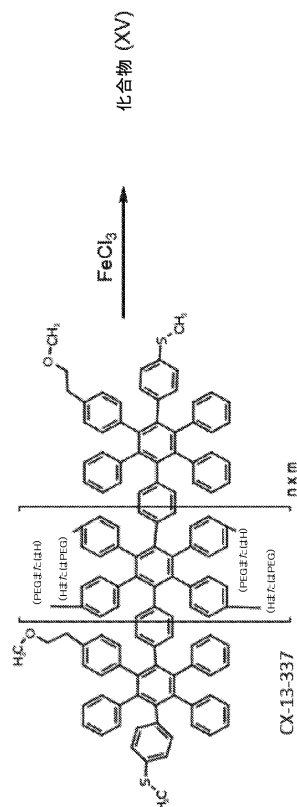


Figure 30

【図 31 a】

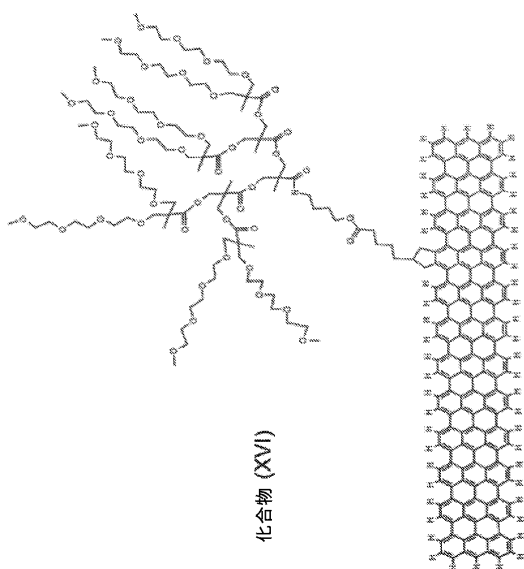


Figure 31a

【図 31 b】

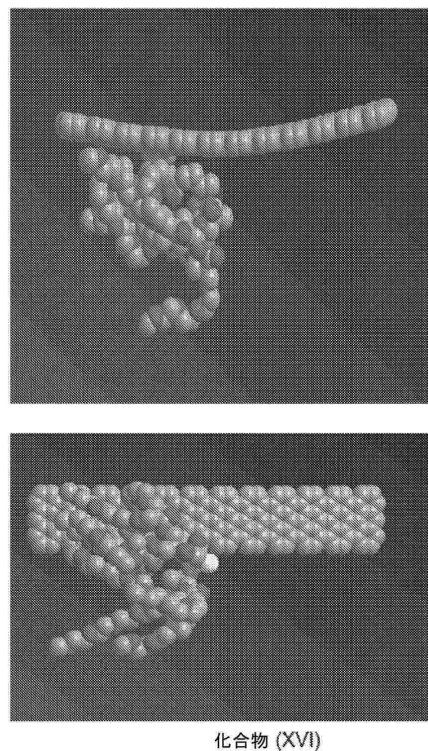


Figure 31b

10

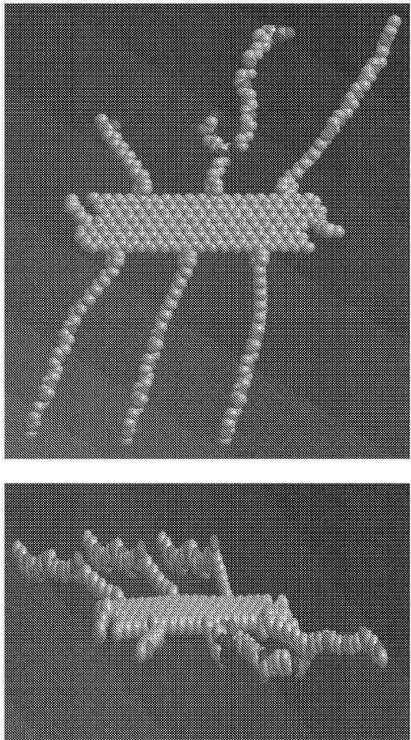
20

30

40

50

【図 3 5 b】



化合物 (XIII)

Figure 35b

【図 3 6】

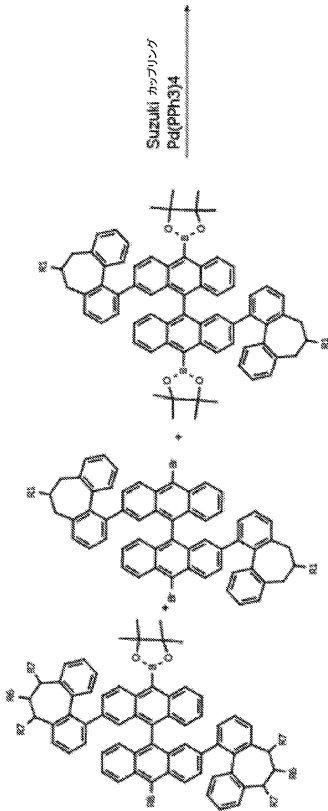


Figure 36

【図 3 7】

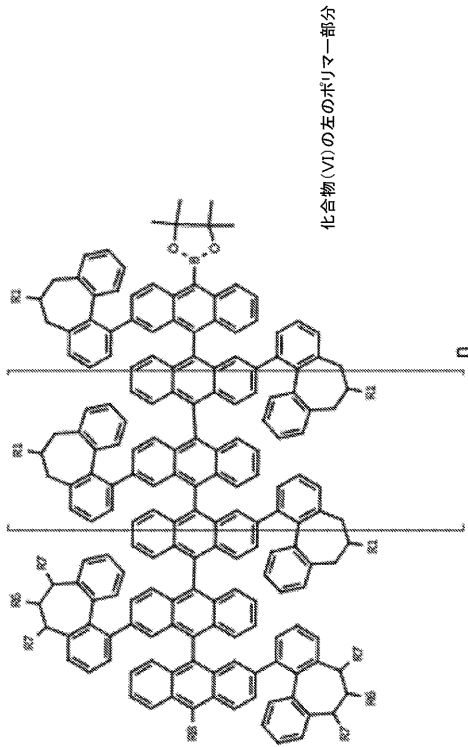


Figure 37

【図 3 8】

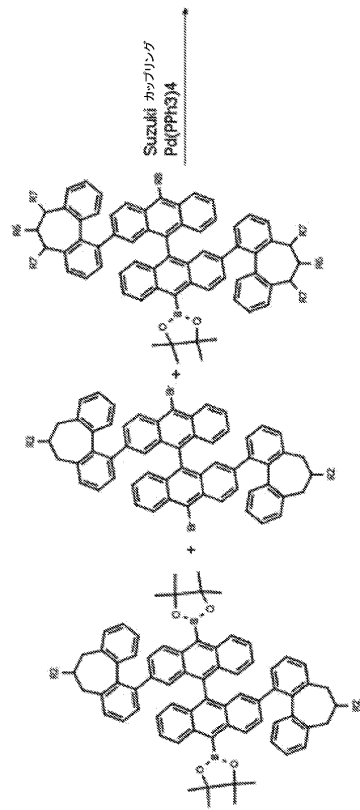


Figure 38

10

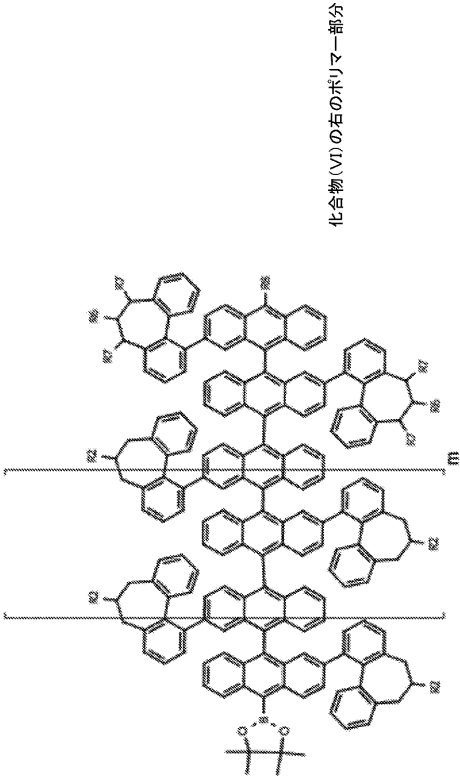
20

30

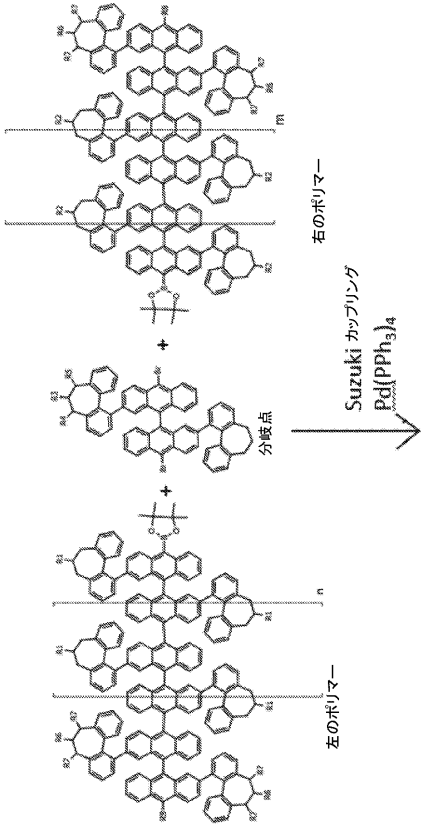
40

50

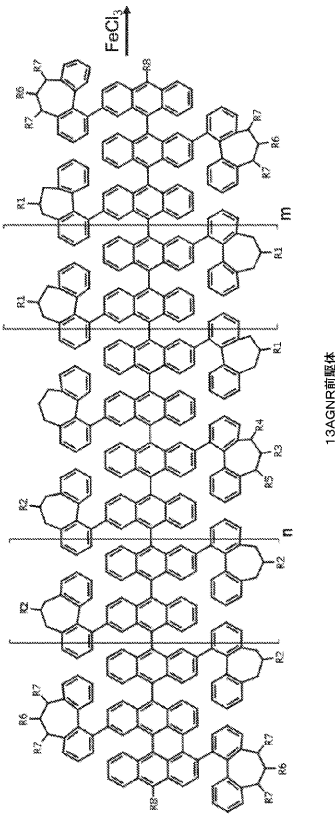
【図 39】



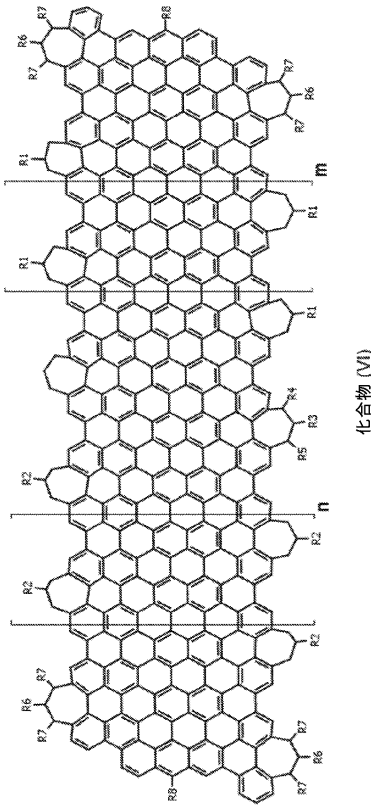
【図 40】



【図 41】



【図 42】



10

20

30

40

50

【図 4 3】

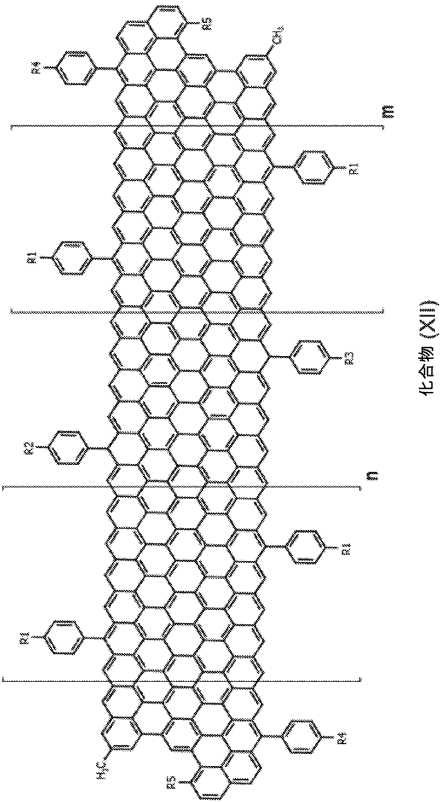


Figure 43

【図 4 4 a】

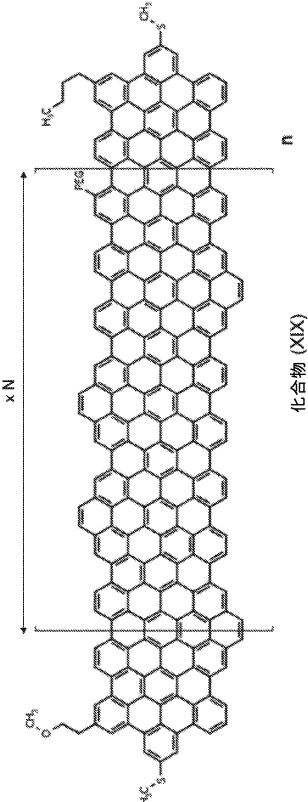


Figure 44a

【図 4 4 b】

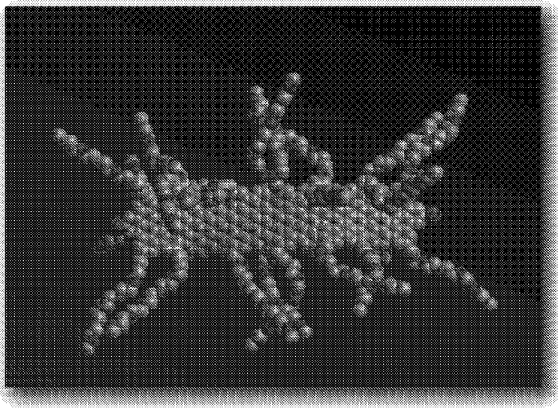


Figure 44b

【図 4 4 c】

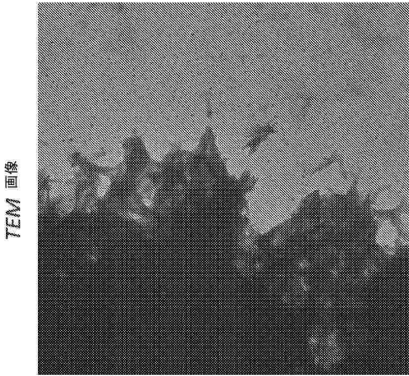
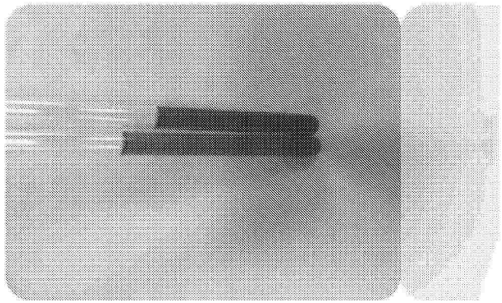


Figure 44c



10

20

30

40

50

【 図 4 4 d 】

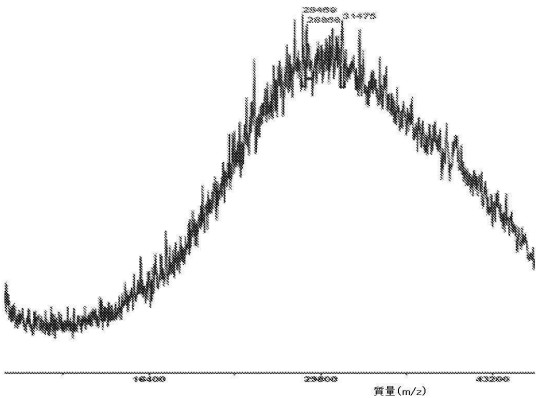


Figure 44d

【 図 4 4 e 】

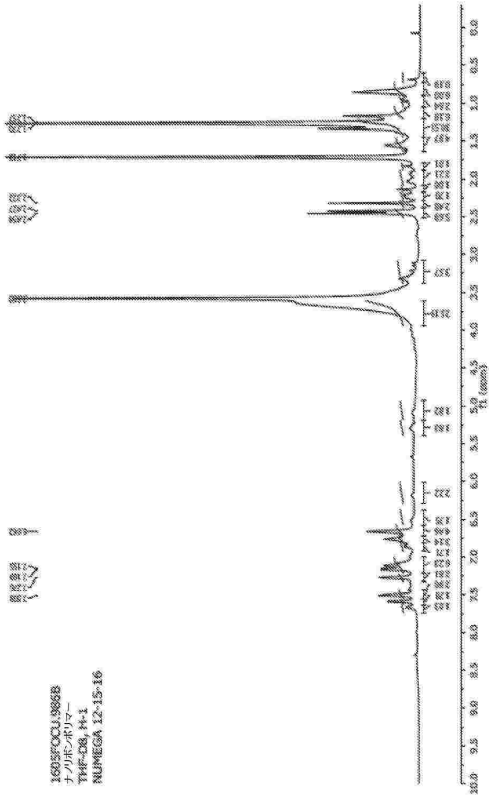


Figure 44e

16955001.9868
ナリホ-ルマ
THF-D8, M-1
NUMEGA 12-15-16

10

20

30

40

50

フロントページの続き

弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 メリマン, バリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92191, サンディエゴ, ピー.オー. ボックス 910
657
(72)発明者 ガイザー, ティム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92191, サンディエゴ, ピー.オー. ボックス 910
657
(72)発明者 モーラ, ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92191, サンディエゴ, ピー.オー. ボックス 910
657
(72)発明者 ライドアウト, ダリル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92191, サンディエゴ, ピー.オー. ボックス 910
657
審査官 今井 督
(56)参考文献 国際公開第2019/046589(WO, A1)
国際公開第2018/098286(WO, A1)
米国特許出願公開第2019/0004003(US, A1)
特開2013-151387(JP, A)
特開2017-137219(JP, A)
米国特許出願公開第2016/0054260(US, A1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C08G 61/00 - 61/12
C01N 27/00 - 27/92
CAplus/REGISTRY(STN)