

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-186472

(P2007-186472A)

(43) 公開日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C07F 7/18</b> (2006.01)		C07F 7/18	CSPT	4C069
C07D 207/452 (2006.01)		C07D 207/452		4H049

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2006-7691 (P2006-7691)	(71) 出願人	592218300
(22) 出願日	平成18年1月16日 (2006.1.16)		学校法人神奈川大学
			神奈川県横浜市神奈川区六角橋3丁目27番1号
		(74) 代理人	100069073
			弁理士 大貫 和保
		(74) 代理人	100102613
			弁理士 小竹 秋人
		(72) 発明者	山口 和夫
			東京都三鷹市中原1-9-1
		Fターム(参考)	4C069 AD08 BB16 BC12
			4H049 VN01 VP01 VQ02 VQ21 VQ59
			VR21 VR43 VU22 VU32

(54) 【発明の名称】 光分解性カップリング剤

## (57) 【要約】

【課題】同一分子内に異なる反応性基を備えるヘテロ二価性のカップリング剤であって、両反応性基の間を容易に分解することが可能な新規な光分解性カップリング剤を提供する。

【解決手段】加水分解性シリル基、アミン反応性基、及びチオール反応性基からなる群から選択される2つの異なる反応性基を備え、この両反応性基の間に光分解性基を含む光分解性カップリング剤を形成する。具体的には、一方の末端に加水分解性シリル基を有し、他方の末端にアミン反応性基又はチオール反応性基を有し、これら両末端基の間に光分解性基を含む光分解性カップリング剤、又は、一方の末端にアミン反応性基を有し、他方の末端にチオール反応性基を有し、これら両末端基の間に光分解性基を含む光分解性カ

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

加水分解性シリル基、アミン反応性基、及びチオール反応性基からなる群から選択される 2 つの異なる反応性基を備え、この両反応性基の間に光分解性基を含むことを特徴とする光分解性カップリング剤。

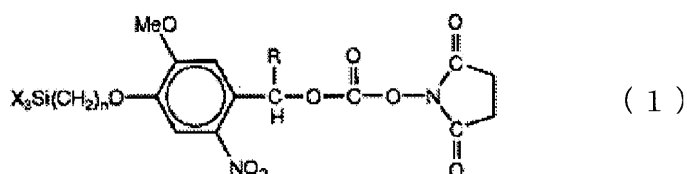
## 【請求項 2】

一方の末端に加水分解性シリル基を有し、他方の末端にアミン反応性基又はチオール反応性基を有し、これら両末端基の間に光分解性基を含むことを特徴とする光分解性カップリング剤。

## 【請求項 3】

下記一般式 ( 1 ) で表されることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の光分解性カップリング剤。

## 【化 1】

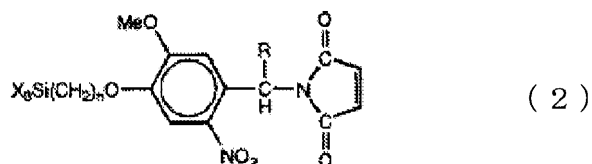


( 一般式 ( 1 ) 中、X はアルコキシ基、R は水素又はアルキル基であり、n は整数である。 )

## 【請求項 4】

下記一般式 ( 2 ) で表されることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の光分解性カップリング剤。

## 【化 2】



( 一般式 ( 1 ) 中、X はアルコキシ基又はクロロ基、R は水素又はアルキル基であり、n は整数である。 )

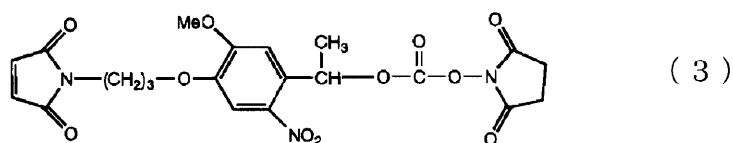
## 【請求項 5】

一方の末端にアミノ反応性基を有し、他方の末端にチオール反応性基を有し、これら両末端基の間に光分解性基を含むことを特徴とする光分解性カップリング剤。

## 【請求項 6】

下記一般式 ( 3 ) で表されることを特徴とする請求項 1 又は 5 記載の光分解性カップリング剤。

## 【化 3】



## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、光分解性カップリング剤に係り、より詳しくは、2 つの反応性基の間に光分解性基を備えた光分解性カップリング剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

10

20

30

40

50

## [ 背景 1 ]

シランカップリング剤において有機材料と反応する官能基は種々開発されているが、有機化合物の分野で最も代表的な官能基であるヒドロキシ基やカルボキシ基を持つシランカップリング剤の合成は難しく、従来、Sagivら<sup>1</sup>が報告したように、薬品による化学反応による変換によりこれら官能基を導入する手法が考えられている（非特許文献1）。

## 【 0 0 0 3 】

これに対し、本発明者は、図14に示されるように、ヒドロキシ基やカルボキシ基を光分解性2-ニトロベンジルで保護したシランカップリング剤を合成し、表面修飾、光照射によってシリコンウェハ、ガラスなどの無機材料表面へのヒドロキシ基やカルボキシ基の導入について検討してきている。このような手法により、Sagivら<sup>1</sup>が報告した変換反応に様々な厳しい条件が必要となる化学反応による変換ではなく、光反応による定量的な官能基の導入が可能になり、また、光照射により中性条件下で被保護基の脱保護が可能になるので、マスキングにより特定の場所を選択して脱保護することが可能となる。

10

## 【 0 0 0 4 】

また、近年、生体のメカニズムを調べる研究は、DNAチップを使用することにより飛躍的に進んでいる。このDNAチップは、ガラスなどの基板上に多種類のDNA断片や合成オリゴヌクレオチドを固定したもので、多くの遺伝子の動き具合（発現）を一度に測定したり、特定の遺伝子がゲノムに存在するかどうか、異変を起こしていないかどうかなどを調べる目的にも使われている。また、昨今においては、たくさんの遺伝子を一度に細胞に導入してその効果を調べる目的にも使われている。

20

このようなバイオセンサーチップの開発において、ガラスなどの基板にタンパク質を固定化する際に、その架橋剤としてシランカップリング剤が使用される。

## 【 0 0 0 5 】

本発明者も生体分子の固定化を目的として図15に示されるように、末端に活性エステル(succinimidyl ester)を含むシランカップリング剤を合成し、DNAを固定化することに成功している。これにより、アミノ基の導入 活性エステル化 DNAの固定というような従来の長い過程を踏む必要がなくなり、またそれに伴う固定化率の減少などの問題を解決することが可能になる。

## 【 0 0 0 6 】

このように本発明者がこれまでにこなしてきた特定部位への官能基の導入を目的とした光分解性基を含むシランカップリング剤、及び生体分子の固定化を目的とした活性エステルを含むシランカップリング剤は、それぞれに大きな利点を有しているので、これら両方の特徴をあわせ持つようなカップリング剤が合成されれば、生体分子のパターニングが可能となり、表面に固定化した生体分子を光照射により脱離、回収することが可能となる。

30

## 【 0 0 0 7 】

## [ 背景 2 ]

また、マレイミドを含むシランカップリング剤は、マレイミド化合物がチオール分子と塩基を必要とせず中性条件で反応し、しかもその反応が速いことから、バイオセンサーチップとして有用である。

40

## 【 0 0 0 8 】

従来、図16に示されるように、アミノ基を含むシランカップリング剤を用いて無機基板表面上で単分子膜を形成させ、架橋剤を用いてアミノ基からマレイミドへ変換させ、チオールで修飾されたDNAを基板上へ共有結合で固定する手法がLindaら<sup>2</sup>によって報告されている（非特許文献2）。

## 【 0 0 0 9 】

しかし、この方法は「アミノ基の導入 マレイミドへの変換」という段階を経てマレイミドの基板を調製しているため固定化率が悪い。このため、無機材料表面を修飾した直後に中間工程を経ることなくチオール分子の固定が可能となり、その後、光照射により切り離して回収が可能になるカップリング剤が存在すれば、固定化率を高めることが可能とな

50

り、また、容易な回収が可能となる。

【0010】

[背景3]

さらに、親水性連鎖と疎水性連鎖からなる両親媒性ブロックコポリマーは、その親水性連鎖、疎水性連鎖の組み合わせや調整する溶液によって、低分子の両親媒性物質と同様に様々な会合状態を形成することが知られており、この両親媒性ブロックコポリマーでベシクル構造が形成されることが知られて以来、低分子ベシクルに比較した高分子ベシクル(ポリマーソーム、polymersome)についてさまざまな研究がなされている。このポリマーソームは内部に空孔を有するナノカプセルであり、高分子ミセルと同様に薬物送達用キャリアーとしての利用が期待できる。

10

【0011】

高分子ミセルは疎水性化合物を内包するには優れているといえるが、イオン性の水溶性薬剤を内包するにはポリマーと静電相互作用により会合させ、PIC(Poly-ion complex)ミセルを形成させる必要がある。これに対し、ポリマーソームは内部に空孔を有し、希釈水溶液を用いて調製できることから、水溶性化合物もイオン化合物もそのまま内包することができると考えられる。また、高分子ミセルと同様にEPR効果が得られ、刺激性応答性ポリマーに利用できると考えられる。

【0012】

これらの利点から本発明者はブロックコポリマーからなるベシクルであるポリマーソームの研究を行ってきており、ポリエチレンオキッド(PEO)の末端に光分解性構造を介して活性エステルを導入した化合物や、ポリスチレン(PSt)の末端に光分解性構造を介して活性エステルを導入した化合物を合成するに至っている。

20

【0013】

しかしながら、このような化合物は分子量が異なる化合物を合成する度に再び合成する必要があるため、分子量が異なる化合物を両末端に導入できるリンカーがあれば有用である。即ち、同一分子内にスペーサを介して2個の異なる有機反応性基を有する架橋剤があれば、蛋白質を含む生体高分子の集合体の解析や、共有結合を導入することによる蛋白質の集合体構造の安定化、固定化のために利用することが可能となる。

【0014】

集合体の解析では架橋により、サブユニットから成るオリゴマー蛋白質や膜結合蛋白質、あるいは核酸結合蛋白質などの分子集合体の各成分の空間的な配置(四次元構造)に関する情報が得られる。また、分子間だけではなく分子内反応によって、蛋白質の官能基相互の配置や距離を調べるためにも利用できる。この際、架橋剤のスペーサー部位に光分解性基が含まれていれば、架橋剤生成物の解析が容易となる。

30

【0015】

【非特許文献1】L. Netzer, J. Sagiv, J. Am. Chem. Soc, 105, 674 (1983)

【非特許文献2】Linda A. Chrisey et al, Nucleic Acid Res., 15, 3031-3039, (1996)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、以上のような事情に鑑みてなされたものであり、本発明者は、同一分子内にスペーサを介して異なる反応性基を備え、反応性基間を容易に切り離すことができるカップリング剤を利用すれば、上述した種々の問題を解決することが可能になると考えた。本発明の課題は、同一分子内に異なる反応性基を備えるヘテロ二価性のカップリング剤であって、両反応性基の間を容易に分解することが可能な新規な光分解性カップリング剤を提供することを主たる課題としている。

40

【課題を解決するための手段】

【0017】

上記課題を達成するために、本発明に係る光分解性カップリング剤は、加水分解性シル基、アミン反応性基、及びチオール反応性基からなる群から選択される2つの異なる反

50

応性基を備え、この両反応性基の間に光分解性基を含むことを特徴としている（請求項 1）。

【0018】

その一例として、無機材料と反応する反応性基と有機反応性基とを組み合わせた光分解性カップリング剤、即ち、一方の末端に加水分解性シリル基を有し、他方の末端にアミン反応性基又はチオール反応性基を有し、これら両末端基の間に光分解性基を含む光分解性カップリング剤が考えられる（請求項 2）。

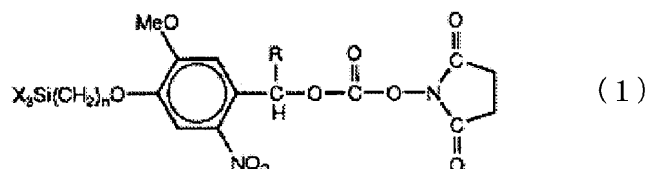
【0019】

例えば、加水分解性シリル基とアミン反応性基との間に光分解性基を含む光分解性カップリング剤としては、下記一般式（1）で表される構成が考えられる（請求項 3）。

10

【0020】

【化 1】



（一般式（1）中、Xはアルコキシ基又はクロロ基、Rは水素又はアルキル基であり、nは整数である。）

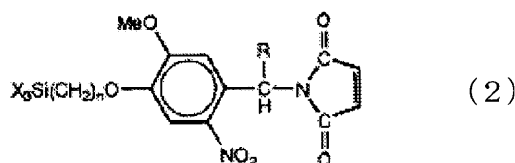
20

【0021】

また、加水分解性シリル基とチオール反応性基との間に光分解性基を含む光分解性カップリング剤としては、下記一般式（2）で表される構成が考えられる（請求項 4）。

【0022】

【化 2】



30

（一般式（2）中、Xはアルコキシ基又はクロロ基、Rは水素又はアルキル基であり、nは整数である。）

【0023】

さらに、異なる2つの反応性基の間に光分解性基を有する光分解性カップリング剤としては、有機反応性基と他の有機反応性基とを組み合わせたカップリング剤、即ち、一方の末端にアミン反応性基を有し、他方の末端にチオール反応性基を有し、これら両末端基の間に光分解性基を含む光分解性カップリング剤が考えられる（請求項 5）。

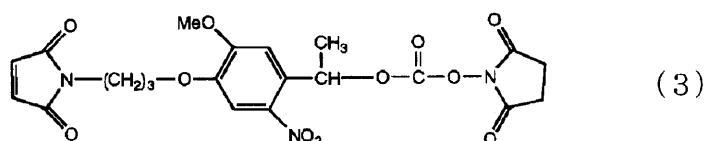
【0024】

このようなものとしては、例えば、下記一般式（3）で表される構成が考えられる（請求項 6）。

40

【0025】

【化 3】



【発明の効果】

【0026】

以上述べたように、この発明に係る光分解性カップリング剤によれば、加水分解性シリ

50

ル基、アミン反応性基、チオール反応性基の中から異なる2つの反応性基を組み合わせ、これら反応性基の間に光分解性基を有する構成としたので、異なる反応性基を備えるヘテロ二価性のカップリング剤において、光照射により両反応性基の間を容易に分解することが可能となる。

【0027】

光分解性基を間に有する2つの異なる反応性基は、加水分解性シリル基とアミン反応性基又はチオール反応性基とを組み合わせた光分解性シランカップリング剤であっても、アミン反応性基とチオール反応性基とを組み合わせた光分解性カップリング剤であってもよく、加水分解性シリル基とアミン反応性基とを組み合わせた光分解性カップリング剤を用いれば、生体分子のパターニングが可能となり、また、  
10 表面に固定化した生体分子を光照射により脱離、回収することが可能となる。

【0028】

また、加水分解性シリル基とチオール反応性基とを組み合わせた光分解性カップリング剤を用いれば、無機材料表面を修飾した直後にチオール分子の固定が可能になるので、固定化率が高くなり、また、固定したチオール分子を光照射により切り離して容易に回収することが可能になる。

【0029】

さらに、アミン反応性基とチオール反応性基とを組み合わせた光分解性カップリング剤を用いれば、分子量が異なる化合物を両末端に導入できるので、蛋白質を含む生体高分子の集合体の解析や、共有結合を導入することによる蛋白質の集合体構造の安定化、固定化の  
20 ために利用することが可能となり、また、両反応性基の間に光分解性基が含まれているので、架橋剤生成物の解析が容易となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

以下、この発明の最良の実施形態を説明する。

【0031】

本発明の光分解性カップリング剤は、下記一般式(4)で表されるヘテロ二価性の架橋剤であり、無機材料と反応する加水分解性を有するシリル基(加水分解性シリル基)、生体分子などのアミノ基と反応するアミン反応性基、及び生体分子などのチオール基と反応するチオール反応性基の中から選択された2つの異なる反応性基X、Yを有し、この2つ  
30 の異なる反応性基の間に光分解性基を含有させたものである。すなわち、前記2つの異なる反応性基X、Yを光分解性基を有するスペーサRを介して連結させたものである。

【0032】

【化4】



【0033】

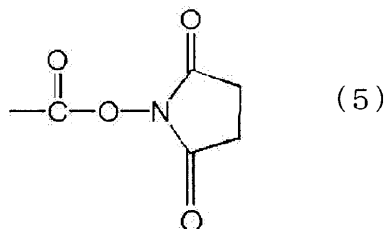
加水分解性シリル基は、加水分解して無機材料(ガラス、シリコンなど)と結合するものであり、アルコール型、クロロ型、酢酸型、オキシム型、アミド型、アセトン型などが利用可能であり、中でもクロロシリル基またはアルコキシシリル基が好ましい。  
40

【0034】

アミン反応性基は、生体分子等にあるアミン官能基と共有結合するものであり、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)エステル基、イミドエステル基、イソシアネート基、ニトロフェニルハライド基などが利用可能であり、好適な例としては、下記の構造式(5)で示されるN-ヒドロキシスクシンイミドエステル基を含有するものである。

【0035】

## 【化5】



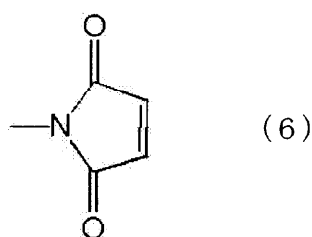
## 【0036】

チオール反応性基は、生体分子等にあるチオール官能基と共有結合するものであり、マ  
レイミド、ピリジルジスルフィド、チオフタルイミド、活性ハロゲンなどが利用可能であ  
り、好適な例としては、下記の構造式(6)で示される マレイミドを包含するものであ  
る。

10

## 【0037】

## 【化6】



20

## 【0038】

スペーサRは、分枝鎖または直鎖の炭化水素などにより形成されてもよく、光分解性基  
は、光照射により離脱する任意の基をいい、例えば、2-ニトロベンジル誘導体骨格を有  
する基、ジメトキシベンゾイン基、2-ニトロピペロニルオキシカルボニル(NPOC)  
基、2-ニトロベラトリルオキシカルボニル(NVOC)基、-メチル-2-ニトロピ  
ペロニルオキシカルボニル(MeNPOC)基、-メチル-2-ニトロベラトリルオキ  
シカルボニル(MeNVOC)基、2,6-ジニトロベンジルオキシカルボニル(DNBOC)  
基、-メチル-2,6-ジニトロベンジルオキシカルボニル(MeDNBOC)  
基、1-(2-ニトロフェニル)エチルオキシカルボニル(NPEOC)基、1-メチル  
-1-(2-ニトロフェニル)エチルオキシカルボニル(MeNPEOC)基、9-アン  
トラセニルメチルオキシカルボニル(ANMOC)基、1-ピレニルメチルオキシカルボ  
ニル(PYMOC)基、3-メトキシベンゾイルオキシカルボニル(MBOC)基、  
3,5-ジメトキシベンゾイルオキシカルボニル(DMBOC)基、7-ニトロイン  
ドリニルオキシカルボニル(NIOC)基、5,7-ジニトロインドリニルオキシカルボ  
ニル(DNIOC)基、2-アントラキノニルメチルオキシカルボニル(AQMOC)基  
、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、5-ブromo-7  
-ニトロインドリニルオキシカルボニル(BNIOC)基等を挙げることができるが、下  
記一般式〔7〕で表されるシラン化合物におけるように、2-ニトロベンジル誘導体骨格  
を有する基が特に好ましい。

30

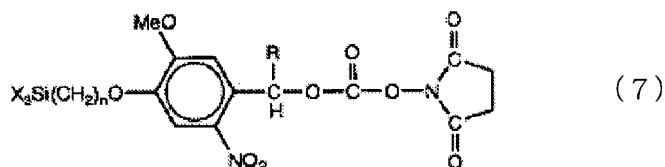
40

## 【0039】

上述したように、前記(4)式で示される構造を有していれば、加水分解性シリル基、  
アミン反応性基、チオール反応性基、光分解性基、スペーサの各構造は特に限定されるも  
のではないが、加水分解性シリル基とアミン反応性基との間に光分解性基を有する光分解  
性カップリング剤としては、下記の一般式(7)で表される化合物が好ましい。

## 【0040】

## 【化7】



一般式(7)中、Xはアルコキシ基、Rは水素又はアルキル基であり、nは整数を表す。

## 【0041】

10

アルコキシ基としては、特に制限されるものではないが、炭素数1~6のアルコキシ基であることが好ましく、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、これらの中でもメトキシ基、エトキシ基が特に好ましい。

## 【0042】

また、アルキル基は、直鎖状であってもよいし、分岐状であってもよく、また不飽和結合を有していてもよく、メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基や、ホルミル基、アセチル基等のアシル基などの置換基を有していてもよい。上記アルキル基としては、炭素数は特に制限されるものではないが、炭素数1~6のものが好ましく、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等のアルキル基や、ビニル基、アリル基、2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-ヘプチニル基等のアルケニル基や、プロパルギル基等のアルキニル基等を具体的に挙げることができ、これらの中でも特にメチル基を好適なものとして挙げることができる。

20

## 【0043】

尚、一般式(7)中、nは、出発原料の入手の容易さの点から、1~20の整数であることが好ましく、2~15の整数であることがより好ましい。

## 【0044】

このようなカップリング剤は、特定部位への官能基の導入を目的とした光分解性基を含むシランカップリング剤、及び、生体分子の固定化を目的とした活性エステルを含むシランカップリング剤の有していた利点を併せ持っており、図1に示されるように、生体分子のパターニングを可能し、また、連結部(スペーサ)に光分解性基を有しているため、表面に固定化した生体分子を光照射により容易に脱離、回収することが可能になる。

30

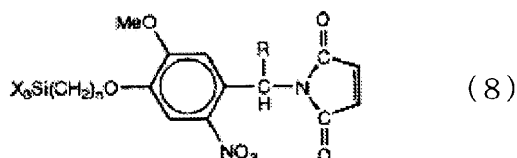
## 【0045】

また、加水分解性シリル基とチオール反応性基との間に光分解性基を有する光分解性カップリング剤としては、下記の一般式(8)式で表される化合物が好ましい。

## 【0046】

## 【化8】

40



一般式(8)中、Xはアルコキシ基又はクロロ基、Rは水素又はアルキル基であり、nは整数を表す。

## 【0047】

アルコキシ基、アルキル基、及びnは、前記一般式(7)におけるアルコキシ基、アル

50



キル基、及び n と同じである。

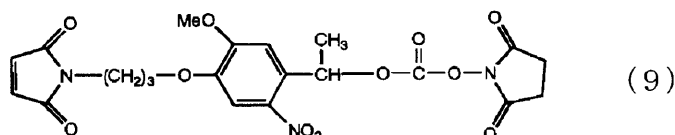
このようなカップリング剤は、マレイミド基がチオール分子と塩基を必要とせず中性条件下で反応し、しかもその反応が速いことから、図 2 に示されるように、無機材料表面に修飾した直後にチオール分子の固定が可能であり、その後、光照射によって切り離し回収が可能である。

【0048】

さらに、アミン反応性基とチオール反応性基との間に光分解性基を有する光分解性カップリング剤としては、下記(9)式で表される化合物が好ましい。

【0049】

【化9】



10

【0050】

このようなカップリング剤は、その両末端部に有機官能基を有するので、蛋白質を含む生体高分子の集合体の解析や、共有結合を導入することによる蛋白質の集合体構造の安定化、固定化を図ることができ、また、スペーサ部位に光分解性基が含まれているので、架橋剤生成物の解析が容易となる。

20

【0051】

以下において、実施例により、上述した各光分解性カップリング剤をより具体的に説明するが、本発明は、これに限定されるものではない。尚、以下の実施例において、水とはイオン交換蒸留水を指す。

【実施例1】

【0052】

加水分解性シリル基とアミン反応性基とを光分解性基を有するスペーサで連結した光分解性カップリング剤の実施例(1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリメトキシシリルプロピルフェニル)]エチル N-スクシンイミジルカーボネートの合成)

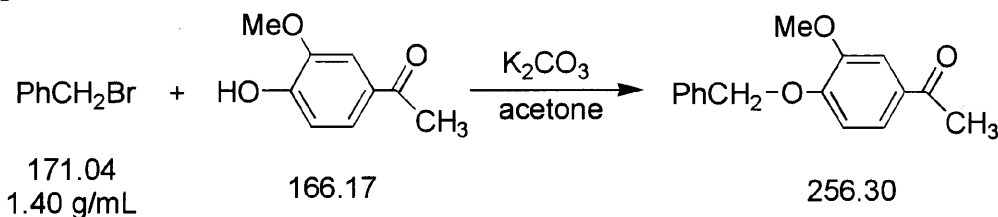
【0053】

図3に示される工程により合成した。先ず、200 mLナスフラスコに4-ヒドロキシ-3-メトキシアセトフェノン16.6 g (0.10 mol)、 $K_2CO_3$  11.6 (0.12 mmol)、アセトン 100 mL入れ30分間室温で撹拌した。その後、ベンジルブロミド 20.5 g (0.12 mol)を入れ80で4時間還流を行なった。それを濃縮し、水 100 mL加え、クロロホルム (100 mL x 4 times)で抽出した。その有機層を無水  $MgSO_4$ で乾燥、ろ過、濃縮を行なった。得られた白色結晶を酢酸エチルで再結晶し白色粉末22.0 g (85.9 mmol)の目的物(4-ベンジルオキシ-3-メトキシアセトフェノン)を得た(化10:ステップ1)。

30

【0054】

【化10】



40

【0055】

上記合成した4-ベンジルオキシ-3-メトキシアセトフェノンの同定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS) 400 MHz

$\delta = 2.55$	(3H, s)	$-\text{CH}_3$
$= 3.95$	(3H, s)	$-\text{OCH}_3$
$= 5.24$	(2H, m)	$-\text{CH}_2-\text{O}-$
$= 6.89$	(1H, d, $J = 6.8$ Hz)	Ar- $\underline{\text{H}}$
$= 7.26 \sim 7.55$	(7H, m)	Ar- $\underline{\text{H}}$

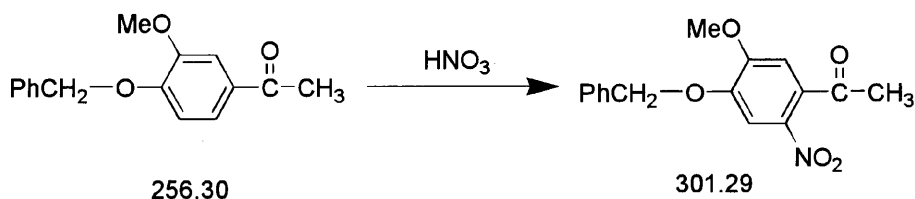
10

## 【0056】

次に、300 mL フラスコに 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシアセトフェノン 9.21g (36.1 mmol) acetic acid 110 mL fuming nitric acid 11 mL 入れ、氷浴中で終夜攪拌した。その後、water を 100 mL 入れ 10 分攪拌後、濾過し、固体を ethyl acetate と hexane を用いて再結晶を行い、ろ過、真空乾燥し黄色結晶の目的物 (4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン) を得た (化 1 1 : ステップ 2)。

## 【0057】

## 【化 1 1】



20

## 【0058】

上記合成で得られた 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノンの同定結果を以下に示す。

yield ; 6.18 g (20.5 mmol, 57 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS)

$\delta$ ; 1.55	(s, 3H, $J = 7.6$ Hz)	$\text{CH}_3-$
3.98	(s, 3H)	$-\text{OCH}_3$
5.22	(s, 2H)	$-\text{CH}_2-\text{O}-$
6.77	(s, 1H)	Ar- $\underline{\text{H}}$
7.34~7.46	(m, 5H)	Ar- $\underline{\text{H}}$
7.67	(s, 1H)	Ar- $\underline{\text{H}}$

30

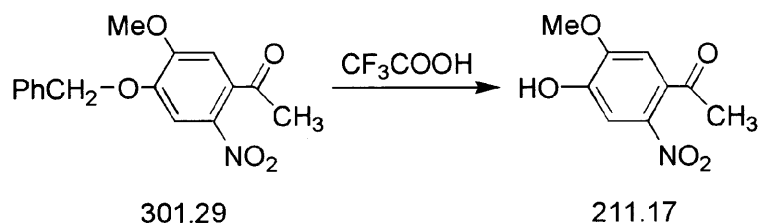
40

## 【0059】

次に、500 mL ナスフラスコに 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン 17.07 g (56.66 mmol)、トリフルオロ酢酸 170 mL を入れ、終夜攪拌した。その後、濃縮し、5 %  $\text{NaHCO}_3$  200 mL を入れ攪拌し、次いで 2M  $\text{HCl}$  50 mL を加え、酢酸エチル (150 mL  $\times$  3 times) で抽出した。その有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過、濃縮を行ない、酢酸エチルを用いて再結晶し、黄色結晶 7.45 g (35.28 mmol) の目的物 (4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン) を得た (化 1 2 : ステップ 3)。

## 【0060】

## 【化 1 2】



## 【0061】

上記合成した4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェノンの同定結果を以下に示す。 10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS) 400 MHz

$\delta = 2.49$	(3H, s)	$-\text{CH}_3$
$= 4.02$	(3H, s)	$-\text{OCH}_3$
$= 5.95$	(1H, s)	$-\text{Ar-OH}$
$= 6.80$	(1H, s)	Ar-H
$= 7.67$	(1H, s)	Ar-H

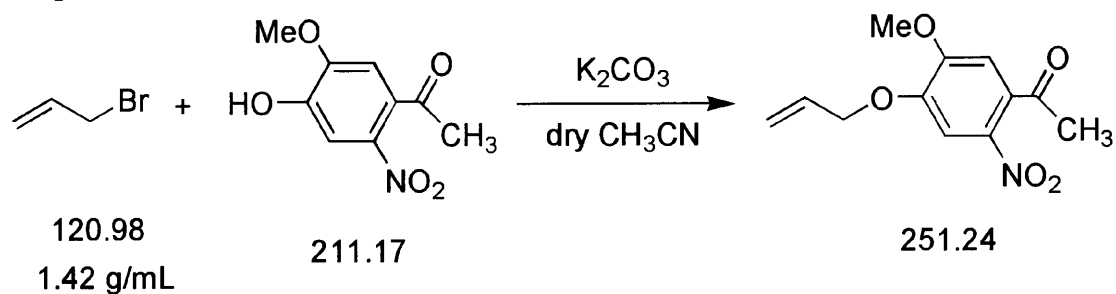
20

## 【0062】

次に、窒素置換した500 mL二口ナスフラスコに4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェノン 5.00 g (23.68 mmol)、炭酸カリウム 3.93 g (28.42 mmol)、乾燥  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$  200 mL入れ窒素雰囲気下で60分間室温にて攪拌した。その後、アニルプロミド 2.42 mL (28.42 mmol)を入れ窒素雰囲気80 で3時間還流した。それを濃縮し、水 300 mL、2 N HCl 20 mL加え、クロロホルム (200 mL  $\times$  3 times)で抽出した。その有機層を無水  $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ろ過後、エバポレーターで濃縮し、黄白色固体5.90 g (23.48 mmol)の目的物(4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェノン)を得た(化13:ステップ4)。 30

## 【0063】

## 【化 1 3】



40

## 【0064】

上記合成した4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェノンの同定結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) 400 MHz

δ = 2.50	(3H, s)	-CH <sub>3</sub>
= 3.98	(3H, s)	-OCH <sub>3</sub>
= 4.70 ~ 4.71	(2H, m)	-CH <sub>2</sub> -O-
= 5.37 ~ 5.50	(2H, m)	CH <sub>2</sub> =
= 6.02 ~ 6.12	(1H, m)	=CH-
= 6.76	(1H, s)	Ar-H
= 7.67	(1H, s)	Ar-H

10

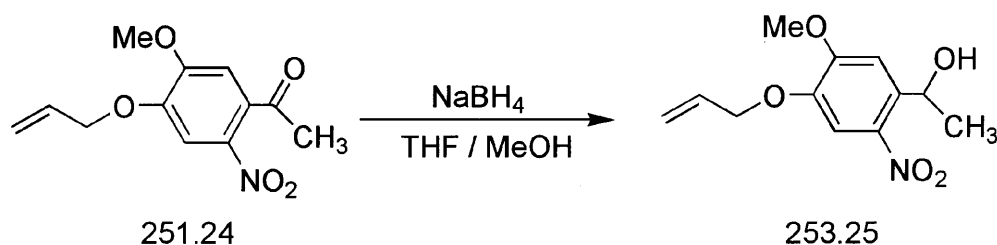
## 【0065】

次に、300 mLナスフラスコに4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェノン 5.75 g (22.80 mmol)、THF 50 mL、メタノール 100 mLを入れ氷浴中で攪拌しながら、ソジウムテトラヒドロボレート 2.60 g (68.64 mmol)を少しずつ加えた。そのまま氷浴中で30分間攪拌し、室温で3時間攪拌した。これをエバポレーターで濃縮し、H<sub>2</sub>O 100 mL、2N HCl 20 mLを加え30分攪拌した後、クロロホルム (150 mL×3 times)で抽出し、クロロホルム層を無水 MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過後、エバポレーターで濃縮し、黄白色固体5.66 g (22.35 mmol)の目的物 (1-[4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル]エタノール) 得た (化14:ステップ5)。

20

## 【0066】

## 【化14】



30

## 【0067】

上記合成した1-(4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エタノールの同定結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) 400 MHz

δ = 1.56	(3H, d, J = 6.4 Hz)	-CH <sub>3</sub>
= 2.26	(1H, d, J = 3.6 Hz)	-OH
= 4.00	(3H, s)	-OCH <sub>3</sub>
= 4.66	(2H, d, J = 5.6 Hz)	-CH <sub>2</sub> -O-
= 5.34 ~ 5.48	(2H, m)	CH <sub>2</sub> =
= 5.56 ~ 5.58	(1H, m)	-CH-
= 6.02 ~ 6.12	(1H, m)	=CH-
= 7.31	(1H, s)	Ar-H
= 7.58	(1H, s)	Ar-H

40

50

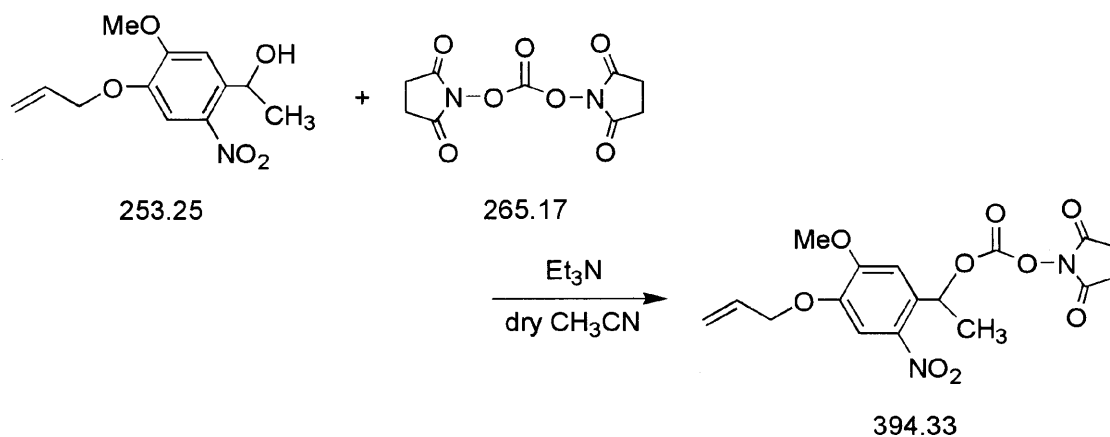
## 【0068】

次に、窒素置換した300 mL二口ナスフラスコに1-(4-アリロキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エタノールに1.50 g (5.92 mmol)、N,N-ジスクシンイミジルカーボネート 3.14 g (11.84 mmol)、乾燥 CH<sub>3</sub>CN 120 mL、トリチルアミン 5 mL 入れ、窒素雰囲気下室温において4時間攪拌した。それを濃縮し、水 50 mL、2 N HCl 50 mL加えクロロホルム (100 mL×3 times)で抽出した。その有機層を無水 MgSO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過後、エバポレーターで濃縮し、エチルアセテート、エタノールで再結晶を行ない黄白色粉末1.37 g (3.48 mmol)の目的物(1-(4-アリロキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル N-スクシンイミジルカーボネート)を得た(化15:ステップ6)。

10

## 【0069】

## 【化15】



20

## 【0070】

上記合成した1-(4-アリロキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル N-スクシンイミジルカーボネートの同定結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS) 400 MHz

δ = 1.76	(3H, d, J = 6.4 Hz)	-CH <sub>3</sub>	30
= 2.80	(4H, s)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
= 4.06	(3H, s)	-OCH <sub>3</sub>	
= 4.67 ~ 4.68	(2H, m)	-CH <sub>2</sub> -O-	
= 5.35 ~ 5.48	(2H, m)	CH <sub>2</sub> =	
= 6.03 ~ 6.10	(1H, m)	=CH-	
= 6.48 ~ 6.52	(1H, q, J = 6.4 Hz)	-CH-	
= 7.08	(1H, s)	Ar-H	40
= 7.65	(1H, s)	Ar-H	

40

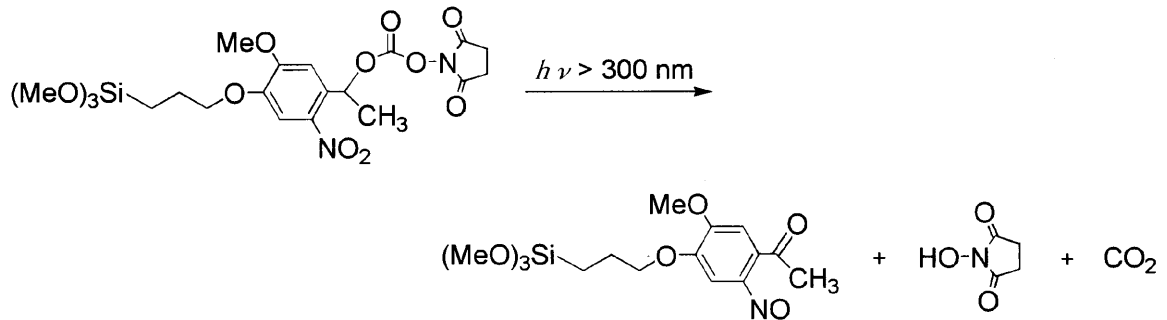
## 【0071】

次に、50 mL二口ナスフラスコに1-(4-アリロキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル N-スクシンイミジルカーボネート 0.40 g (1.01 mmol)を入れ真空乾燥2時間行なった。その後、乾燥 THF 10 mL、トリメトキシシラン 0.15 g (1.22 mmol)、カルステツ触媒5滴入れ、窒素雰囲気下室温で5時間攪拌した。その後、エバポレーターで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:エチルアセテート:テトラメトキシシラン = 80:10:1)により精製して、黄色粘体の目的物(1

50



## 【化 17】



10

## 【0076】

また、上述のシランカップリング剤を用いて表面修飾した接触角とその基板にドデシルアミンを化学修飾した接触角とを示すと、図5に示されるように、表面修飾後は56°、化学修飾後は65°となり、疎水的に変化することが認められた。このことからドデシルアミンが表面と反応したと考えられ、その表面に活性エステルが導入されていると考えられる。

## 【0077】

また、それぞれの光照射による変化を接触角の測定によって観察すると、図6に示されるようになった。表面修飾したもの(A)は光照射を行ってもあまり大きな変化は見られなかったが、化学修飾をしたもの(B)は、光照射により徐々に接触角が下がっていき、20分程度で終了し、表面修飾した場合の光照射後に近い値を示した。光照射後においては、いずれの構造も同一であることが示唆される。

20

## 【0078】

さらに、上述した1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリメトキシシリルプロピルフェニル)]エチル N-スクシンイミジルカーボネートを用いてシリコンウェハ上にパターニングを行った。パターニングマスク及びパターニング後の画像を図7に示す。同図に示すように、OHPフィルムに文字("Silane")をマスクとして作成し(図7左部)、光照射によりパターニングを行った。光が照射された上記分子は、アミン反応性基であるN-ヒドロキシスクシンイミドエステル基が分離された状態にあり、パターニング後に水蒸気が付着した状態で撮影した写真(図7右部)によれば、水蒸気の付着により図面上鮮明な画像とはいえないが、パターニングができていることを肉眼ではっきりと確認できた。本発明のシラン化合物はこのようなパターニングにも応用が可能である。

30

## 【実施例2】

## 【0079】

加水分解性シリル基とチオール反応性基とを光分解性基を有するスペーサで連結した光分解性カップリング剤の実施例(1-[1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリエトキシシリルプロピロキシ)フェニル]エチル]-1H-ピロール-2,5-ジオンの合成)

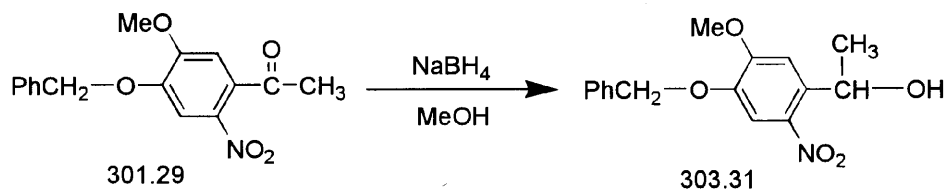
## 【0080】

図8に示される工程により合成した。まず、前記ステップ1及び2において4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェンを合成し、300 mL フラスコにMeOH 300 mL、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロアセトフェン 3.00g(9.96 mmol)、NaBH<sub>4</sub> 1.57g(41.5 mmol)入れ、氷浴中で15分攪拌し、室温で2 h攪拌した。その後、濃縮し、water を100 mL 入れchloroform 100 mL×3)で抽出し、有機層へanhydrous MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過、濃縮、真空乾燥し、黄色固体の目的物(1-(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エタノール)を得た(化18:ステップ8)。

40

## 【0081】

## 【化18】



## 【0082】

上記合成した1-(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エタノールの同定結果を以下に示す。

yield; 2.95 g (9.74 mmol, 98 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ	1.55	(3H, d, J = 6.3 Hz)	-CH <sub>3</sub>
	2.00	(1H, br)	-OH
	3.99	(3H, s)	-OCH <sub>3</sub>
	5.17	(2H, s)	-CH <sub>2</sub> -O-
	5.53~5.58	(1H, m)	-CH-
	7.31~7.63	(7H, m)	Ar-H

IR (KBr)

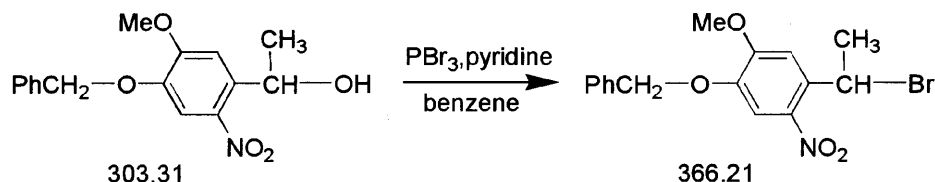
1512 cm<sup>-1</sup>, 1354 cm<sup>-1</sup> (-NO<sub>2</sub>)

## 【0083】

次に、氷浴上で窒素置換した 300 mL ニ口ナスフラスコに1-(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エタノールを2.00 g (6.59 mmol)、dry benzene 150 mL (note 1)、dry pyridine 5滴 入れ、そこへPBr<sub>3</sub> 1.78 g (6.58 mmol) / benzene 100 mL を滴下し、氷浴を取り除き、室温で4 h 攪拌した。濃縮後、water 100 mL と ethyl acetate (100 mL × 3) で抽出を行い、有機層へ anhydrous MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過、濃縮、カラムクロマトグラフィー (hexane : ethyl acetate = 8 : 1) で精製し、濃縮、真空乾燥後、黄色固体の目的物 (1-(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチルブロミド) を得た (化19 : ステップ9)。

## 【0084】

## 【化19】



## 【0085】

上記合成した1-(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチルブロミドの同定結果を以下に示す。

10

20

30

40



yield : 1.56 g( 4.26 mmol, 65 %)

Rf = 0.57 (hexane : ethyl acetate = 2 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ	2.06	(3H , d , J = 6.8 Hz )	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-
	4.01	(3H , s )	-OCH <sub>3</sub>
	5.18	(2H , s )	-CH <sub>2</sub> -O-
	6.00~6.05	(1H , m )	-CH-
	7.26~7.51	(7H , m )	Ar-H

10

IR (KBr)

1520 cm<sup>-1</sup>, 1340 cm<sup>-1</sup>(-NO<sub>2</sub>)

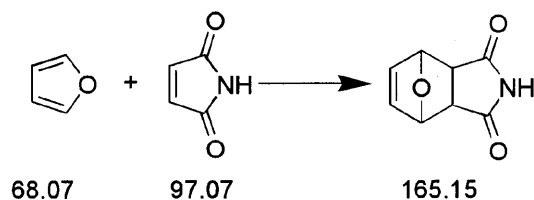
【 0 0 8 6 】

また、50 mL ナスフラスコにfuran 5 mL、DMF 10 mL、maleimide 2.09 g(21.5 mmol)入れ90 で10 h攪拌後、45 で12 h、再び90 まで上げ再度furan 5 mL入れ5 h 攪拌した。その後、減圧留去し、THFとhexaneにより再結晶を行い、生じた沈殿物をろ過、乾燥し白色固体の目的物(7-オキサビシクロ[2,2,1]ヘプト-5-エン-2,3-ジカルボキシミド)を得た(化20:ステップ10)。

20

【 0 0 8 7 】

【 化 2 0 】



30

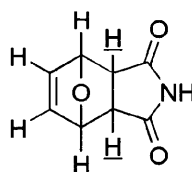
【 0 0 8 8 】

上記合成した7-オキサビシクロ[2,2,1]ヘプト-5-エン-2,3-ジカルボキシミドの同定結果を以下に示す。

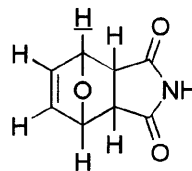
yield ; 3.04 g (18.4 mmol, 86 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS)

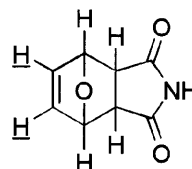
$\delta$  ; 2.89 (s, 2H)



5.32 (t, 2H,  $J = 1.0$  Hz)



6.52 (t, 2H,  $J = 1.0$  Hz)



8.17 (br, 1H,  $J = 1.0$  Hz)

-NH

10

20

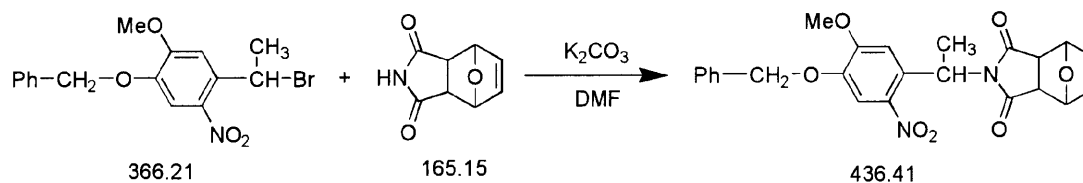
【 0 0 8 9 】

次に、窒素置換した50 mL ニ口ナスフラスコに7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - 2 , 3 - ジカルボキシミド 0.587 g (3.55 mmol)、DMF 10 mL、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  2.46 g (18.8 mmol) 入れ室温で30分撹拌した後、1-(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル プロミド 1.28 g (3.50 mmol)、加え、50 で3.5 h撹拌した。その後、water と ethyl acetate (100 mL $\times$ 3) で抽出を行い、有機層へ anhydrous  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させる過、濃縮後、カラムクロマトグラフィー (hexane : ethyl acetate = 3 : 2) で精製し、濃縮、真空乾燥後、黄色固体の目的物 (2 - [ 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン) を得た (化 2 1 : ステップ 1 ) 。

30

【 0 0 9 0 】

【 化 2 1 】



【 0 0 9 1 】

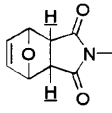
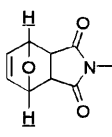
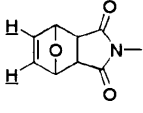
上記合成した 2 - [ 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンの同定結果を以下に示す。

40

yield ; 1.12 g(2.66 mmol, 76 %)

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane : ethyl acetate = 3 : 2)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ; 1.83	(d, 3H, <i>J</i> = 7.1 Hz)	CH <sub>3</sub> -	
2.77~2.88	(dd, 2H, <i>J</i> = 6.6 Hz)		
3.92	(s, 3H)	-OCH <sub>3</sub>	10
5.16	(s, 2H)	Ar-CH <sub>2</sub> -O-	
5.21~5.29	(ss, 2H)		
5.99~6.05	(m, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
6.51	(s, 2H)		20
7.14	(s, 1H)	Ar-H	
7.26~7.59	(m, 6H)	Ar-H	

IR (KBr)

1773cm<sup>-1</sup>、1702cm<sup>-1</sup> (-C=O)、1521 cm<sup>-1</sup>、1335 cm<sup>-1</sup> (-NO<sub>2</sub>)

【 0 0 9 2 】

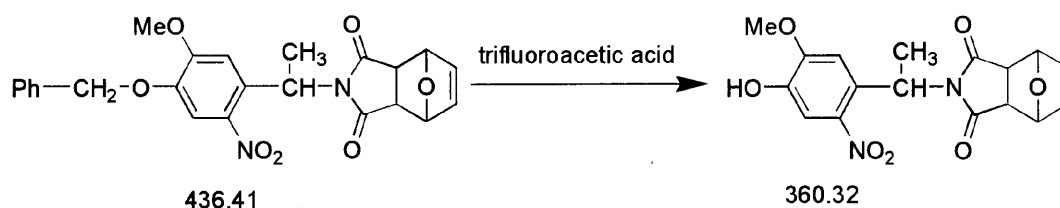
30

次に、100 mLナスフラスコに 2 - [ 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン 1.03 g(2.36 mmol)、trifluoroacetic acid 10 mL入れ室温で終夜攪拌した。その後濃縮し、2M NaOH aq. を溶液が赤色なるまで入れ、2M HCl を黄色くなるまで入れ、H<sub>2</sub>O を100 mL入れた。そして、ethyl acetate で抽出し、有機層へanhydrous magnesium sulfateで乾燥させ、ろ過、濃縮し、THF とhexaneを用いて再結晶を行ない、ろ過後、真空乾燥後、黄色固体の目的物 ( 2 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン ) を得た ( 化 2 2 : ステップ 1 2 )。

40

【 0 0 9 3 】

【 化 2 2 】



【 0 0 9 4 】

上記合成した 2 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル

50

ル] - 3, 4, 7, 7 - テトラヒドロ - 4, 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオンの同定結果を以下に示す。

yield ; 0.615 g (1.71 mmol, 72 %)

R<sub>f</sub> = 0.43 (hexane : ethyl acetate = 1 : 2)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ; 1.82 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz)

2.77~2.88 (dd, 2H, *J* = 6.9 Hz)

3.95 (s, 3H)

5.21~5.29 (ss, 2H)

5.71 (s, 1H)

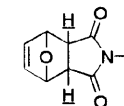
5.95~6.01 (m, 1H)

6.51 (s, 2H)

7.13 (s, 1H)

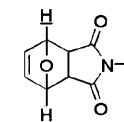
7.56 (s, 1H)

CH<sub>3</sub>-



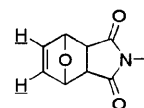
10

-OCH<sub>3</sub>



-OH

Ar-CH(CH<sub>3</sub>)-



20

Ar-H

Ar-H

IR (KBr)

1773cm<sup>-1</sup>、1702cm<sup>-1</sup> (-C=O)、1526 cm<sup>-1</sup>、1352 cm<sup>-1</sup>(-NO<sub>2</sub>)

30

【 0 0 9 5 】

次に、10 mLナスフラスコに 2 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3, 4, 7, 7 - テトラヒドロ - 4, 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオン 0.100 g (0.278 mmol)、DMF 5 mL、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.107g (0.774 mmol) 入れ室温で 1h 攪拌し、3-bromopropyltriethoxysilane 0.0826 g (0.289 mmol) 入れ、50 °C で 3.5 h 攪拌した。その後減圧留去し、ethyl acetate を入れ、ろ過により固体を取り除き、ろ液を濃縮し、真空乾燥後、NMRにより反応が進行していることを確認され、目的物 ( 2 - [ 1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリエトキシシリルプロピロキシ ) フェニル ] エチル ] - 3, 4, 7, 7 - テトラヒドロ - 4, 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオン ) を得た ( 化 2 3 : ステップ 1 3 - 1 [ ステップ 1 3 の第 1 態様 ] ) 。

40

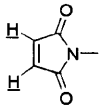
【 0 0 9 6 】



Yield(2 step) ; 0.017 g(0.034 mmol, 12 %)

Rf = 0.50 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ;	0.75	(t, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz)	Si-CH <sub>2</sub> -	
	1.22	(t, 9H, <i>J</i> = 7.0 Hz)	Si-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
	1.87	(d, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	1.93~2.01	(m, 2H)	Si-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	10
	3.80~3.86	(m, 6H)	Si-(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
	4.03	(t, 2H, <i>J</i> = 7.0 Hz)	Si-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
	6.03~6.98	(m, 1H)	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	6.51	(s, 2H)		
	7.28	(s, 1H)	Ar-H	20
	7.46	(s, 1H)	Ar-H	

IR (NaCl)

1773cm<sup>-1</sup>、1702cm<sup>-1</sup> (-C=O)、1526 cm<sup>-1</sup>、1352 cm<sup>-1</sup>(-NO<sub>2</sub>)

【 0 1 0 0 】

以上の実施例 2 においては、ステップ 1 4 で合成された化合物の X がエトキシ ( E t O ) の場合であるが、X がメトキシ ( M e O ) の実施例の次に示す。

【 実施例 3 】

【 0 1 0 1 】

この例においては、前記ステップ 1 , 2 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 及び 1 2 を経て 2 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンを形成した後、50 mL ナスフラスコに 2 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン 0.500 g ( 1.39 mmol )、DMF 5 mL、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.390g ( 2.82 mmol ) 入れ室温で 1 h 攪拌し、3 - プロモプロピルトリメトキシシラン 0.347 g ( 1.42 mmol ) 入れ、50 で 3.5 h 攪拌した。その後減圧留去し、ethyl acetate を入れ、ろ過により固体を取り除き、ろ液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( hexane : ethyl acetate : tetramethoxysilane = 1 : 1 : 2.5 % ) で精製、濃縮し、真空乾燥後、黄色粘体の 2 - [ 1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリメトキシシリルプロピロキシ ) フェニル ] エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンを得た ( 化 2 5 : ステップ 1 3 - 2 [ ステップ 1 3 の第 2 態様 ] )。

【 0 1 0 2 】

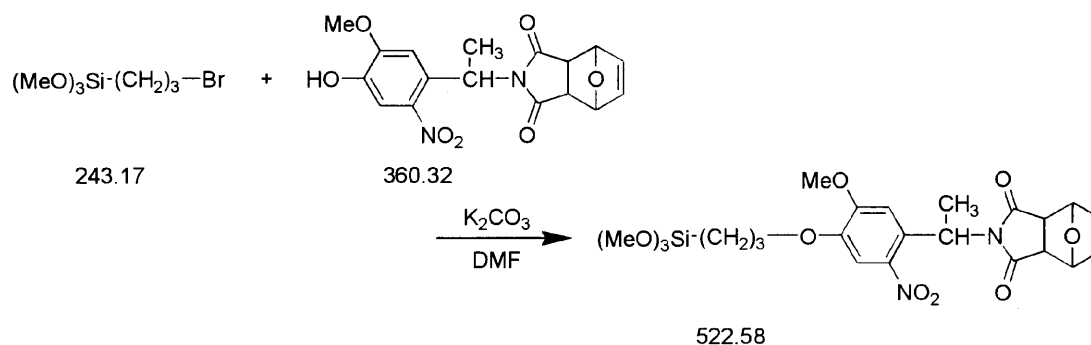
10

20

30

40

## 【化 2 5】



10

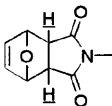
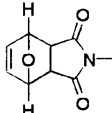
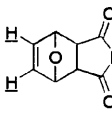
## 【0103】

上記合成した 2 - [1 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリメトキシシリルプロピロキシ)フェニル]エチル] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの同定結果を以下に示す。

Yield; 0.066 g(0.126 mmol, 9%)

Rf = 0.1 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS)

$\delta$ ;	0.77	(t, 2H, $J = 8.2$ Hz)	Si- $\text{CH}_2$ -	20
	1.83	(d, 3H, $J = 7.2$ Hz)	Ar-CH( $\text{CH}_3$ )-	
	1.92~2.00	(m, 2H)	Si- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -	
	2.77~2.88	(dd, 2H, $J = 6.5$ Hz)		
	3.58	(s, 9H)	-Si-( $\text{OCH}_3$ ) <sub>3</sub>	
	3.89	(s, 3H)	Ar- $\text{OCH}_3$	30
	4.02	(t, 2H, $J = 6.9$ Hz)	Si- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -	
	5.21~5.29	(ss, 2H)		
	5.99~6.04	(m, 2H, )	Ar- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -	
	6.51	(s, 2H)		40
	7.46	(s, 1H)	Ar- $\text{H}$	
	7.65	(s, 1H)	Ar- $\text{H}$	

IR (NaCl)

1773 $\text{cm}^{-1}$ 、1703 $\text{cm}^{-1}$  (-C=O)、1523  $\text{cm}^{-1}$ 、1354  $\text{cm}^{-1}$  (-NO<sub>2</sub>)

## 【0104】

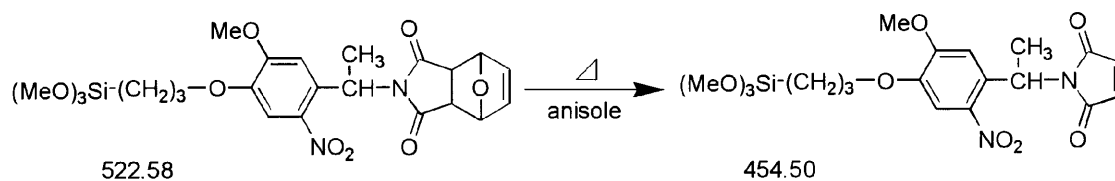
次に、50 mLナスフラスコに 2 - [1 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリメトキシシリルプロピロキシ)フェニル]エチル] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7

50

- エポキシ - 1H - イソインドール - 1,3(2H) - ジオン 0.053 g(0.101 mmol)、anisole 10 mL入れ130 で30 min攪拌した。その後減圧留去し、真空乾燥により黄色固体の1 - [1 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリメトキシシリルプロピロキシ)フェニル]エチル] - 1H - ピロール - 2,5 - ジオンを得た(化26 : ステップ14 - 2 [ステップ14の第2態様])。

【0105】

【化26】



10

【0106】

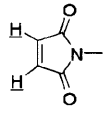
上記合成した1 - [1 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリメトキシシリルプロピロキシ)フェニル]エチル] - 1H - ピロール - 2,5 - ジオンの同定結果を以下に示す。



Yield ; 0.012 g(0.0264 mmol, 26 %)

Rf = 0.37 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ;	0.77	(t, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz)	Si-CH <sub>2</sub> -	
	1.87	(d, 3H, <i>J</i> = 7.2 Hz)	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	1.92~2.00	(m, 2H)	Si-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
	3.58	(s, 9H)	-Si-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	10
	3.92	(s, 3H)	Ar-OCH <sub>3</sub>	
	4.02	(t, 2H, <i>J</i> = 6.9 Hz)	Si-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
	6.03~6.08	(m, 2H, )	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	6.65	(s, 2H)		
	7.28	(s, 1H)	Ar-H	20
	7.47	(s, 1H)	Ar-H	

<sup>13</sup>C-NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

5.09(-CH<sub>2</sub>-Si), 18.8(-CH<sub>3</sub>), 22.2(-CH<sub>2</sub>-), 46.0(-CH<sub>2</sub>-), 50.6(Si-(OCH<sub>3</sub>)), 56.3(Ar-OCH<sub>3</sub>), 71.1(=N-CH<sub>2</sub>-), 108.8(Ar), 111.0(Ar), 130.2(Ar), 134.1(-CH=CH-), 140.9(Ar), 147.5(Ar), 153.3(Ar), 170.7(-C(O)-)

IR (NaCl)

1710cm<sup>-1</sup> (-C=O)、1522 cm<sup>-1</sup>、1359 cm<sup>-1</sup>(-NO<sub>2</sub>)

ESI-MS

m/z 477.12823 (M+Na<sup>+</sup>) [M=C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si, exact mass 454.14]

#### 【実施例 4】

##### 【0107】

加水分解性シリル基とチオール反応性基とを光分解性基を有するスペーサで連結した光分解性カップリング剤である 1 - [1 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - (3 - トリクロロシリルプロピロキシ)フェニル]エチル] - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオンを図 9 に示される他の工程により合成した。

##### 【0108】

先ず、前記ステップ 1 乃至 3 により 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノンを得た後、100 mL ナスフラスコに acetonitrile 30 mL、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン 0.499 g(2.36 mmol)、potassium carbonate 0.363 g(2.62 mmol)入れ、室温で 30 s 攪拌し、allyl bromide 0.311 g(2.57mmol)入れ 70 で 3 時間攪拌した。反応後、water と ethyl acetate で抽出し、有機層を anhydrous MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過、濃縮し真空乾燥後、黄白色固体の目的物(4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン)を得た(化 27 : ステップ 15)。

##### 【0109】

10

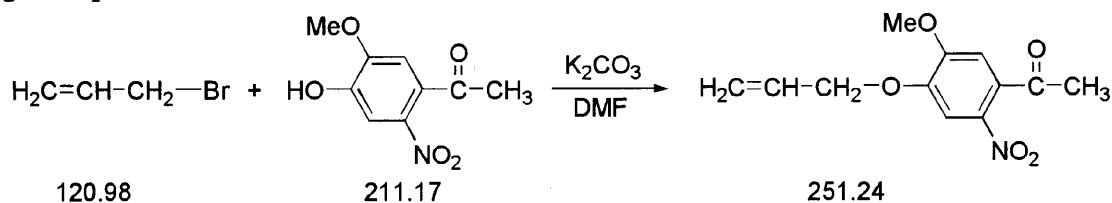
20

30

40

50

## 【化 2 7】



## 【 0 1 1 0 】

上記合成した 4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノンの同定結果を以下に示す。

yield ; 0.515 g (2.05 mmol, 87 %)

Rf = 0.66(hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ;	2.50	(s, 3H)	-CH <sub>3</sub>
	3.98	(s, 3H)	-OCH <sub>3</sub>
	4.70	(d, 2H, J = 7.2)	-CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>
	5.37~5.50	(m, 2H)	-CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>
	6.02~6.12	(m, 1H)	-CH <sub>2</sub> =CH-CH
	6.76	(s, 1H)	Ar-H
	7.62	(s, 1H)	Ar-H

10

20

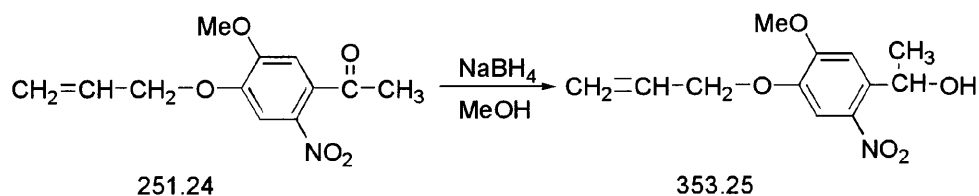
## 【 0 1 1 1 】

次に、氷浴上の100 mL ナスフラスコに methanol 100 mL、4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン 0.511 g(2.04 mmol)、NaBH<sub>4</sub> 0.232 g(6.12mmol)入れ、20分攪拌し、氷浴を取り除き室温で2時間攪拌した。反応後、濃縮し、water 80 mL 加え、20分間攪拌し、chloroform(100 mL×3 times)で抽出し、有機層を anhydrous MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過、濃縮、真空乾燥し、黄色固体の目的物(1 - (4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル)エタノール)を得た(化 2 8 : ステップ 1 6)。

30

## 【 0 1 1 2 】

## 【化 2 8】



40

## 【 0 1 1 3 】

上記合成した 1 - (4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル)エタノールの同定結果を以下に示す。

yield ; 0.510 g (2.01 mmol, 99 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS ) 400 MHz

$\delta$	1.56	(3H , d , $J = 6.4$ Hz )	$-\text{CH}_3$
	2.28	(1H , d , $J = 3.8$ Hz )	$-\text{OH}$
	4.00	(3H , s )	$-\text{OCH}_3$
	4.66	(2H , d , $J = 5.2$ Hz)	$-\text{CH}_2-\text{O}-$
	5.34 ~ 5.48	(2H , m )	$\text{CH}_2=$
	5.56 ~ 5.58	(1H , m )	$-\text{CH}-$
	6.02 ~ 6.12	(1H , m )	$=\text{CH}-$
	7.31	(1H , s )	Ar-H
	7.58	(1H , s )	Ar-H

10

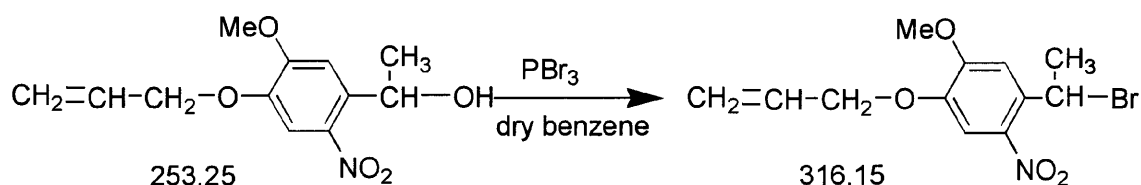
【 0 1 1 4 】

次に、氷浴上で窒素置換した 100 mL ニロナスフラスコに 1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタノールを 0.506 g (2.00 mmol)、 dry benzene 30 mL、 dry pyridine 5滴 入れ、そこへ  $\text{PBr}_3$  0.629 g (2.32 mmol) / benzene 40 mL を滴下し、室温で終夜撹拌した。濃縮後、waterと ethyl acetateで抽出を行い、有機層を anhydrous  $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー ( hexane : ethyl acetate = 2 : 1 ) で精製し、濃縮、真空乾燥後、黄色固体の目的物 ( 1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メタノール - 2 - ニトロフェニル ) エチルブロミド ) を得た ( 化 2 9 : ステップ 1 7 )

20

【 0 1 1 5 】

【 化 2 9 】



30

【 0 1 1 6 】

上記合成した 1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メタノール - 2 - ニトロフェニル ) エチルブロミドの同定結果を以下に示す。

yield ; 0.477 g (1.51 mmol, 76 %)

Rf = 0.80(hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ; 2.07	(d, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz)	CH <sub>3</sub> -
4.00	(s, 3H)	-OCH <sub>3</sub>
4.66	(d, 2H, <i>J</i> = 6.8 Hz)	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -
5.35~5.48	(m, 2H)	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -
6.00~6.11	(m, 2H)	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -
		Ar-CH(CH <sub>3</sub> )Br
7.28	(s, 1H)	Ar-H
7.47	(s, 1H)	Ar-H

10

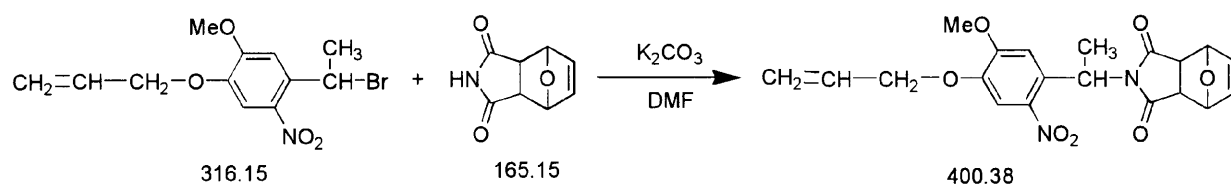
【 0 1 1 7 】

次に、窒素置換した100 mL 二口ナスフラスコに前記ステップ10で得られた7 - オキサビシクロ[ 2 , 2 , 1 ]ヘプト - 5 - エン - 2 , 3 - ジカルボキシミド0.249 g(1.51 mmol)、DMF 10 mL、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.04 g(7.51 mmol)入れ室温で30分攪拌した後、1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メタノール - 2 - ニトロフェニル ) エチルプロミド 0.477 g(1.51 mmol)、加え、50 で2.5 h攪拌した。その後、waterと ethyl acetate で抽出を行い、waterで洗淨し、有機層をanhydrous MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー ( hexane : ethyl acetate = 3 : 2 ) で精製し、濃縮、真空乾燥後、茶色固体の目的物 ( 2 - [ 1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン ) を得た ( 化 3 0 : ステップ 1 8 ) 。

20

【 0 1 1 8 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 1 9 】

上記合成した 2 - [ 1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 3 , 4 , 7 , 7 - テトラヒドロ - 4 , 7 - エポキシ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオンの同定結果を以下に示す。

40

yield ; 0.451 g(1.13 mmol, 75 %)

Rf = 0.30 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ; 1.83 (d, 3H, J = 7.2 Hz)

2.77~2.88 (dd, 2H, J = 6.8 Hz)

3.92 (s, 3H, )

4.64 (d, 2H, J = 5.6 Hz)

5.21~5.29 (ss, 2H)

5.32~5.47 (m, 2H)

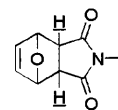
6.00~6.10 (m, 2H)

6.51 (s, 2H)

7.13 (s, 1H)

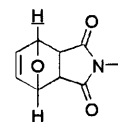
7.54 (s, 1H)

CH<sub>3</sub>-



-OCH<sub>3</sub>

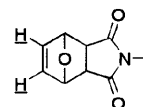
CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-



CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-

CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-

Ar-CH(CH<sub>3</sub>)-



Ar-H

Ar-H

IR (KBr)

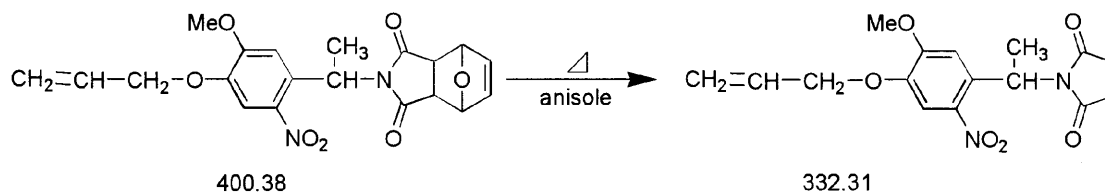
1773cm<sup>-1</sup>、1701cm<sup>-1</sup> (-C=O)、1522 cm<sup>-1</sup>、1354 cm<sup>-1</sup>(-NO<sub>2</sub>)

【 0 1 2 0 】

次に、窒素置換した30 mL二口ナスフラスコに0.145 g (0.362 mmol)、anisole 2 mLをいれ1.5 h還流し、anisole を減圧留去によって取り除き、カラムクロマトグラフィー(hexane:ethyl acetate =1:1)により精製を行い、濃縮、真空乾燥後、黄色固体の目的物(1-[1-(4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エチル]-1H-ピロール-2,5-ジオン)を得た(化31:ステップ19)。

【 0 1 2 1 】

【 化 3 1 】



【 0 1 2 2 】

上記合成した1-[1-(4-アリルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)エ

10

20

30

40

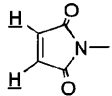
50

チル ] - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオンの同定結果を以下に示す。

yield ; 0.058 g(0.175 mmol, 48 %)

Rf =0.43(hexane : ethyl acetate = 1 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ;	1.87	(d, 3H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	CH <sub>3</sub> -	
	3.94	(s, 3H, )	-OCH <sub>3</sub>	
	4.64	(d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz)	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	10
	5.33~5.46	(m, 2H)	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	
	6.00~6.09	(m, 2H)	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> - , Ar-CH(CH <sub>3</sub> )	
	6.66	(s, 2H)		
	7.26	(s, 1H)	Ar-H	
	7.48	(s, 1H)	Ar-H	20

IR (KBr)

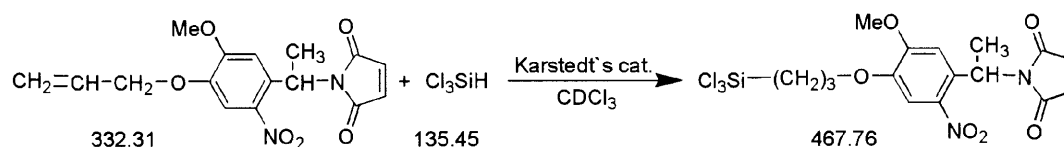
1710cm<sup>-1</sup> (-C=O)、1517 cm<sup>-1</sup>、1341 cm<sup>-1</sup>(-NO<sub>2</sub>)

【 0 1 2 3 】

次に、窒素置換した10 mL ナスフラスコに1 - [ 1 - ( 4 - アリルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エチル ] - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオン0.100g (0.301 mol )、CDCl<sub>3</sub>0.208 g、trichlorosilane 0.234 g (1.73 mmol)、Karstedt`s cat. 1 滴加え室温で45 min室温でゆっくり攪拌し、NMRにより反応の確認を行なった。反応が進行していることを確認し、真空乾燥後、目的物(1 - [ 1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリクロロシリルプロピロキシ ) フェニル ] エチル ] - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオン) を得た(化32 : ステップ20)。

【 0 1 2 4 】

【 化 3 2 】



【 0 1 2 5 】

上記合成した1 - [ 1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリクロロシリルプロピロキシ ) フェニル ] エチル ] - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオンの同定結果を以下に示す。

収率 60~70% (NMRより換算した)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS)

δ ;	1.60	(t, 2H)	-CH <sub>2</sub> -Si	
	1.87	(d, 3H, <i>J</i> = 8.8 Hz)	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	2.10~2.17	(m, 2H)	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
	3.94	(s, 3H)	Ar-OCH <sub>3</sub>	
	4.09	(t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	=N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	10
	6.03~6.09	(m, 1H)	Ar-CH(CH <sub>3</sub> )-	
	6.66	(s, 2H)	-CH=CH-	
	7.30	(s, 1H)	Ar-H	
	7.46	(s, 1H)	Ar-H	

#### 【0126】

以上のように合成した 1 - [ 1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリクロロシリルプロピロキシ)フェニル]エチル] - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオンを用いて、修飾基板へフォトマスクを用いて光照射を行ない、分子を固定させその表面を観察した。

修飾したシリコンウェハとガラス基板を使い、光照射後、化学修飾を行い、親水性と疎水性でのパターンニング、蛍光試薬を用いたパターンニングを行った。チオールを含む蛍光色素は販売されていないので、マレイミドを cysteamine によって末端をアミノ基に変換し、その後、活性エステルを含む蛍光色素と反応させパターンを蛍光顕微鏡によって観察した。

#### 【0127】

具体的には、図 10 に示されるように、表面修飾したガラス基板に cysteamine の DMF 溶液 ( 1.19 mM ) へ終夜浸し、DMF、MeOH、H<sub>2</sub>O で軽く洗い流し、フォトマスクを用いて 1.5 h 光照射 ( > 320 nm ) を行った。その後、DMF で洗い流した後、DMF で 10 分超音波洗浄し、H<sub>2</sub>O、MeOH、で軽く洗い流し窒素によって乾燥させた。その後、照射基板を TAMR A-SE の DMF 溶液 ( 0.322 mM ) へ 4 h 浸し、DMF、H<sub>2</sub>O、MeOH で軽く洗い流し、蛍光顕微鏡により観察した。

#### 【0128】

このように修飾基板に cysteamine を固定させ、固定された分子を光によって除去、そして残っている分子を蛍光分子で標識させることによって容易にパターンがはっきり観察できた ( 図 11 参照 )。表面修飾は crude で行なっているが、トリクロロシリルを持つシランカップリング剤を用いているので、従来のマレイミドと光分解性基の機能が保たれたのではないかと。このことにより、同一基板上での分子固定、分子の除去が光によって制御可能であること、また多層膜での応用の可能性が示された。さらに、基板上での光分解時間が 1.5 h であるのが適切であることが示された。

#### 【実施例 5】

#### 【0129】

アミン反応性基とチオール反応性基とを光分解性基を有するスペーサで連結した光分解性カップリング剤の実施例 ( 1 - [ 4 - ( 2 - マレイミドエトキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] エチル N - スクシンイミジルカーボネートの合成 )

#### 【0130】

図 12 に示される工程により合成した。先ず、前記ステップ 10 により、7 - オキサビシクロ [ 2, 2, 1 ] ヘプト - 5 - エン - 2, 3 - ジカルボキシミドを合成する。

10

20

30

40

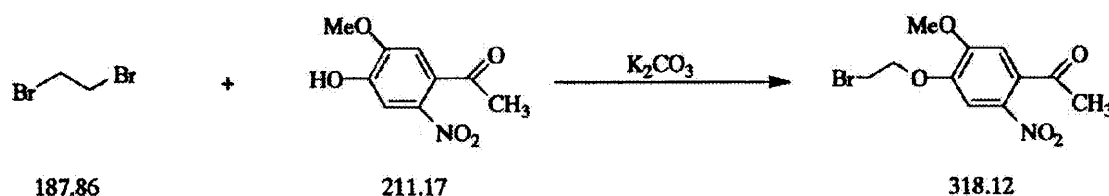
50

また、前記ステップ 1 ~ 3 によって得られた 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノンを用い、100 mLニ口ナスフラスコに 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン 3.80 g ( 18.0 mmol )、乾燥 -DMF 25 mL、ポタシウムカルボネート 4.98 g ( 36.0 mmol )を加え懸濁させた後に、1, 2 - ジブプロモメタン 13.5 g ( 72.0 mmol )を加え窒素雰囲気下 70 °C で終夜撹拌した。これに水 50 mLを加え、エチルアセテート 50 mL ( 3 times )で抽出した。これを sat.NaCl aq 100 mL ( 5 times )で洗浄した後に、無水 MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。これを濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : エチルアセテート = 2 : 1 )で精製し濃縮後、真空乾燥をして白色固体の目的物 ( 4 - ( 2 - ブロモ )エチル - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン )を 3 . 0 6 g 得た ( 化 3 3 : ステップ 2 1 )。

10

【 0 1 3 1 】

【 化 3 3 】



【 0 1 3 2 】

上記合成で得られた 4 - ( 2 - ブロモ )エチル - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノンの同定結果を以下に示す。 20

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS )

δ ;	2.50	( q, 3H )	-CH <sub>3</sub>
	3.70	( t, 2H, J = 6.20 Hz)	-CH <sub>2</sub> -O-
	4.01	( q, 3H )	Ar-OCH <sub>3</sub>
	4.42	( t, 3H, J = 6.20 Hz)	-CH <sub>2</sub> -Br
	6.78	( q, H )	Ar-H
	7.64	( q, H )	Ar-H

30

IR ( KBr )

ν ;	1344 and 1513 cm <sup>-1</sup>	( N=O )
	1695 cm <sup>-1</sup>	( C=O )

【 0 1 3 3 】

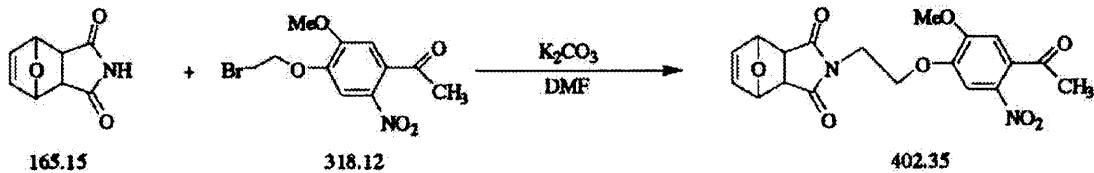
次に、100 mLニ口ナスフラスコに 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - 2 , 3 - ジカルボキシミド 0.52 g ( 3.14 mmol )、乾燥 -DMF 40 mL、ポタシウムカルボネート 2.17 g ( 15.7 mmol )、4 - ( 2 - ブロモ )エチル - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン 1.00 g ( 3.14 mmol )、を加え窒素雰囲気下 50 °C で 5 時間撹拌した。これに水 50 mLを加え、エチルアセテート 50 mL ( 3 times )で抽出した後に水で洗浄した。これを濃縮し、クロロホルムヘキサンで再結晶した。これを真空乾燥して淡黄色固体の目的物 ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) )エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン )を 0.75 g 得た ( 化 3 4 : ステップ 2 2 )。

40

【 0 1 3 4 】



## 【化34】



## 【0135】

上記合成で得られた 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノンの同定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS )

$\delta$ ;	2.50	( s, 3H )	$-\text{CH}_3$
	2.85	( s, 2H )	$-\text{CH}$
	3.97	( m, 5H )	$-\text{CH}_2-\text{N}$ , $\text{Ar}-\text{OCH}_3$
	4.24	( t, 2H, $J = 6.20$ Hz)	$-\text{CH}_2-\text{O}-$
	5.28	( s, 2H )	$-\text{O}-\text{CH}$
	6.53	( s, 2H )	$-\text{C}=\text{C}-\text{H}$
	6.73	( s, H )	$\text{Ar}-\text{H}$
	7.61	( s, H )	$\text{Ar}-\text{H}$

IR ( KBr )

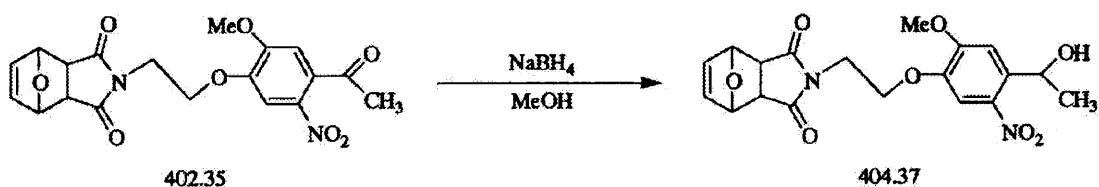
$\nu$ ;	1352 and 1529 $\text{cm}^{-1}$	( N=O )
	1699 $\text{cm}^{-1}$	( C=O )
	1770 $\text{cm}^{-1}$	( C=O , maleimide )

## 【0136】

次に、100 mLナスフラスコに 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアセトフェノン 0.10 g ( 0.27 mmol )、メタノール 20 mL、ソジウムテトラヒドロボレート 20 mg ( 0.53 mmol )を加え60 で30分間攪拌した。これを濃縮後、水 50 mLを加え20分間攪拌した後にクロロホルム 50 mL ( 3 times )で抽出した。これを濃縮し、カラムクロマトグラフィ ( エチルアセテート )で精製し濃縮後、真空乾燥をして淡黄色固体の目的物 ( 1 - ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタノール )を0.023 g得た ( 化35 : ステップ23 )。

## 【0137】

## 【化35】



## 【0138】

10

20

30

40

50

上記合成で得られた 1 - ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタノールの同定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS )

$\delta$ ;	1.53	( s, 3H )	$\text{HO-CH-CH}_3$
	2.88	( s, 2H )	$-\text{CH}$
	3.94	( m, 5H )	$-\text{CH}_2-\text{N}$ , $\text{Ar-OCH}_3$
	4.20	( t, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$ )	$-\text{CH}_2-\text{O}-$
	5.27	( s, 2H )	$-\text{O-CH}$
	5.54	( m, H $J = 6.3 \text{ Hz}$ )	$-\text{HC-OH}$
	6.52	( q, 2H )	$-\text{C=C-H}$
	7.28	( s, H )	$\text{Ar-H}$
	7.57	( s, H )	$\text{Ar-H}$

10

【 0 1 3 9 】

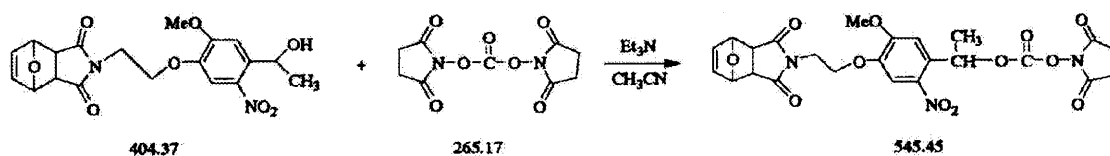
20

次に、100 mL二口ナスフラスコに 1 - ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) エタノール 0.11 g ( 0.27 mmol )、dry-acetonitrile 20 mL、ジ(N-スクシンイミジル)カーボネート 0.14 g ( 0.54 mmol )、トリエチルアミン 82  $\mu\text{L}$ を入れ、窒素雰囲気下で4時間攪拌した。これを濃縮した後にwater 50 mL、2 N hydrochloric acid 1.4 mLを加え、クロロホルム 50 mL ( 3 times )で抽出し、anhydrous  $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。これを濃縮し、カラムクロマトグラフィー( エチルアセテート)で精製し濃縮後、真空乾燥をして黄色固体の目的物 ( 1 - ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) - エチルオキシ N-スクシンイミジルカーボネート ) を0.050 g得た ( 化 3 6 : ステップ 2 4 )。

30

【 0 1 4 0 】

【 化 3 6 】



【 0 1 4 1 】

上記合成で得られた 1 - ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) - エチルオキシ N-スクシンイミジルカーボネートの同定結果を以下に示す。

40

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS )

δ ;	1.75	( d, 3H, J = 6.4 Hz )	HO-CH-CH <sub>3</sub>
	2.80	( s, 4H )	O=C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C=O
	2.90	( s, 2H )	-CH
	3.96	( m, 2H )	-CH <sub>2</sub> -N
	4.00	( s, 3H )	Ar-OCH <sub>3</sub>
	4.22	( t, 2H, J = 6.2 Hz )	-CH <sub>2</sub> -O-
	5.25	( s, 2H )	-O-CH
	6.51	( m, 3H )	-C=C-H , -HC-O-C=O
	7.05	( s, H )	Ar-H
	7.65	( s, H )	Ar-H

10

IR ( KBr )

v ;	1338 and 1522 cm <sup>-1</sup>	( N=O )
	1701 cm <sup>-1</sup>	( C=O , maleimidyl )
	1741 cm <sup>-1</sup>	( C=O , succinyl )
	1789 and 1813 cm <sup>-1</sup>	( C=O , ester )

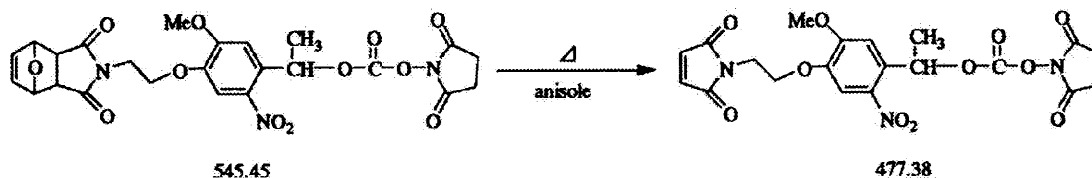
20

## 【 0 1 4 2 】

次に、100 mL二口ナスフラスコに1 - ( 4 - ( 2 - ( 7 - オキサビクシクロ [ 2 , 2 , 1 ] ヘプト - 5 - エン - ジカルボキシイミジル ) ) - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ) - エチルオキシ N-スクシンイミジルカーボネート 48 mg ( 88.0 μmol )、アニソール 500 μLを入れ、140 で90分間攪拌した。これをカラムクロマトグラフィー( 30  
ヘキサン：エチルアセテート = 1 : 2 )で精製し濃縮後、真空乾燥をして黄色固体の目的物 ( 1 - [ 4 - ( 2 - マレイミドエトキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] エチル N - スクシンイミジルカーボネート ) を 18 mg得た ( 化 3 7 : ステップ 2 5 )。

## 【 0 1 4 3 】

## 【 化 3 7 】



40

## 【 0 1 4 4 】

上記合成で得られた1 - [ 4 - ( 2 - マレイミドエトキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] エチル N - スクシンイミジルカーボネートの同定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS )

$\delta$ ;	1.70	( d, 3H, $J = 6.4$ Hz )	$\text{HO-CH-CH}_3$
	2.78	( s, 4H )	$\text{O=C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$
	4.00	( m, 5H )	$\text{Ar-OCH}_3, \text{-CH}_2\text{-N}$
	4.22	( t, 2H, $J = 6.0$ Hz )	$\text{-CH}_2\text{-O-}$
	6.14	( m, H, $J = 6.4$ Hz )	$\text{-HC-O-C=O}$
	6.75	( s, 2H )	$\text{H-C=C-H}$
	7.52	( s, H )	$\text{Ar-H}$
	7.61	( s, H )	$\text{Ar-H}$

10

IR ( KBr )

$\nu$ ;	1336 and 1520 $\text{cm}^{-1}$	( N=O )
	1710 $\text{cm}^{-1}$	( C=O , maleimidyl , succinyl )
	1774 $\text{cm}^{-1}$	( C=O , ester )

20

UV / VIS ( 0.978 mM / THF )

$\lambda = 245$  nm (  $\epsilon = 12500$  )

$\lambda = 300$  nm (  $\epsilon = 5600$  )

$\lambda = 340$  nm (  $\epsilon = 5800$  )

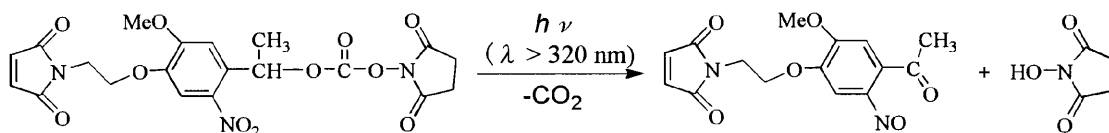
【 0 1 4 5 】

以上の工程で得られた 1 - [ 4 - ( 2 - マレイミドエトキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] エチル N - スクシンイミジルカーボネートの光分解は次式のようになされ、図 1 3 示されるように、時間と共に光分解が進んでいることが確認された。

30

【 0 1 4 6 】

【 化 3 8 】



【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 4 7 】

40

【 図 1 】 図 1 は、アミン官能基 ( アミノ基 ) を有する分子の固定化、及び光照射による脱離の処理過程を示す図である。

【 図 2 】 図 2 は、チオール官能基 ( チオール基 ) を有する分子の固定化、及び光照射による脱離の処理過程を示す図である。

【 図 3 】 図 3 は、1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリメトキシシリルプロピルフェニル ) ] エチル N - スクシンイミジルカーボネートを合成する処理過程を示す図である。

【 図 4 】 図 4 は、1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリメトキシシリルプロピルフェニル ) ] エチル N - スクシンイミジルカーボネートの光分解特性を示す図である。

【 図 5 】 図 5 は、1 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - ( 3 - トリメトキシシリルプロピ

50

ルフェニル) ] エチル N-スクシンイミジルカーボネートで表面修飾した場合の接触角とその基板に化学修飾した場合の接触角とを説明する図である。

【図6】図6は、1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリメトキシシリルプロピルフェニル)]エチル N-スクシンイミジルカーボネートで表面修飾した状態とその基板に化学修飾した状態に対して光照射による変化を説明する図である。

【図7】図7は、1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリメトキシシリルプロピルフェニル)]エチル N-スクシンイミジルカーボネートを用いてシリコンウェハ上でのパターンングを説明する図であり、パターンングマスク及びパターンング後の画像を示す。

【図8】図8は、1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリメトキシシリルプロピルフェニル)]エチル マレイミドを合成する処理過程を示す図である。 10

【図9】図9は、1-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-(3-トリクロロシリルプロピルフェニル)]エチル マレイミドを合成する処理過程を示す図である。

【図10】図10は、1-[5-methoxy-2-nitro-4-(3-trichlorosilylpropylphenyl)]-ethyl maleimideを用いたパターンングの手順を示す図である。

【図11】図11は、修飾基板にシステアミンを固定させ、固定された分子を光によって除去し、残っている分子を蛍光分子で標識させることによってパターンを形成する過程を示す図である。

【図12】図12は、1-[4-(2-マレイミドエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル]エチル N-スクシンイミジルカーボネートを合成する処理過程を示す図である。 20

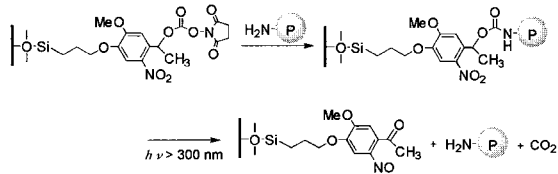
【図13】図13は、1-[4-(2-マレイミドエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル]エチル N-スクシンイミジルカーボネートの光分解特性を示す図である。

【図14】図14は、ヒドロキシ基やカルボキシ基を光分解性2-ニトロベンジルで保護した骨格を示す図である。

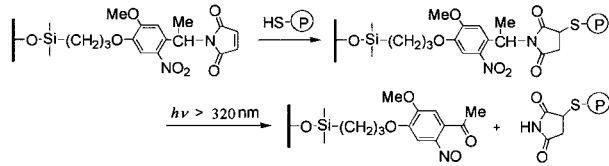
【図15】図15は、末端に活性エステルを含むシランカップリング剤を用いてDNAを固定化する処理過程を示す図である。

【図16】図16は、アミノ基を含むシランカップリング剤を用いて無機基板表面上で単分子膜を形成させ、架橋剤を用いてアミノ基からマレイミドへ変換させ、チオールで修飾されたDNAを基板上へ共有結合で固定する処理過程を示す図である。 30

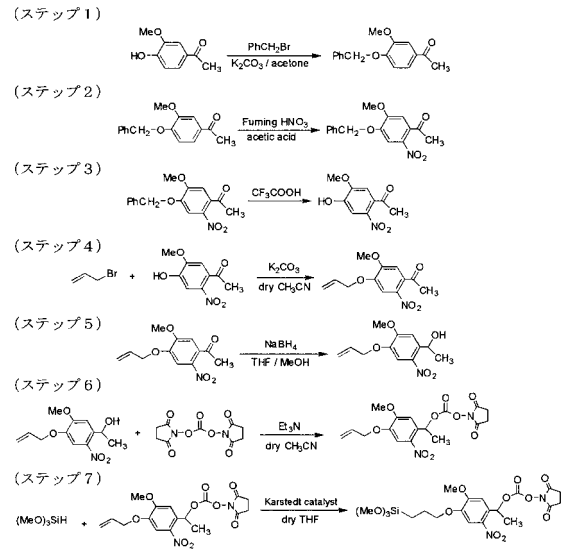
【 図 1 】



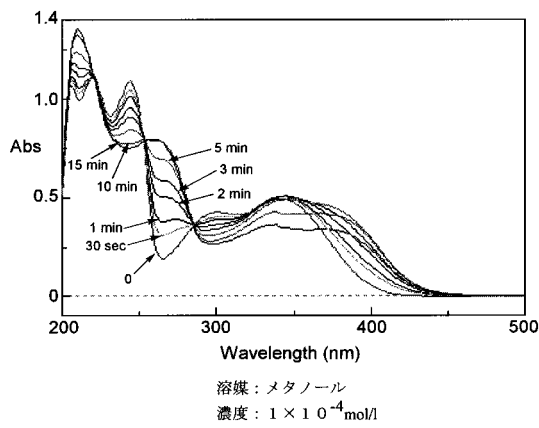
【 図 2 】



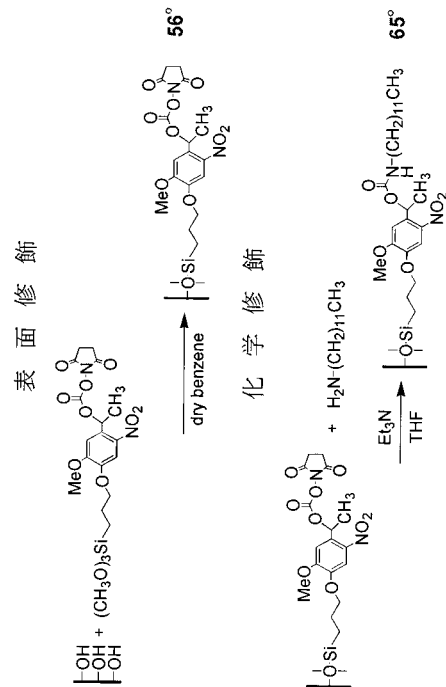
【 図 3 】



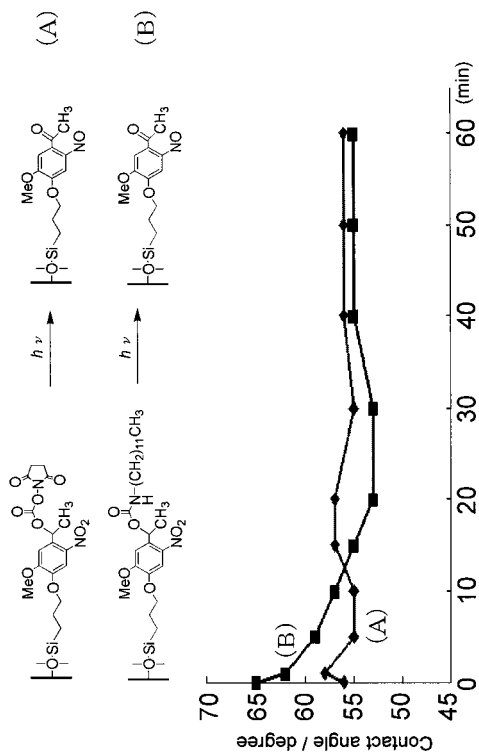
【 図 4 】



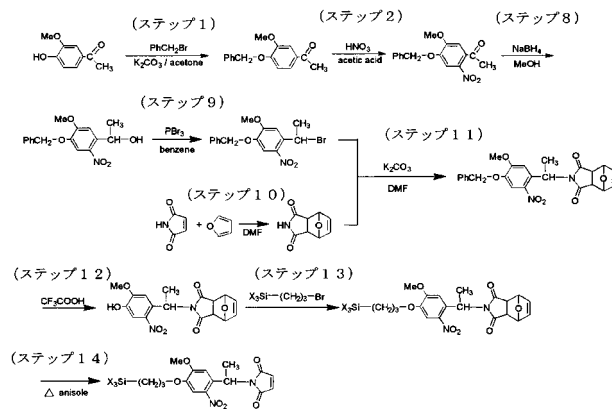
【 図 5 】



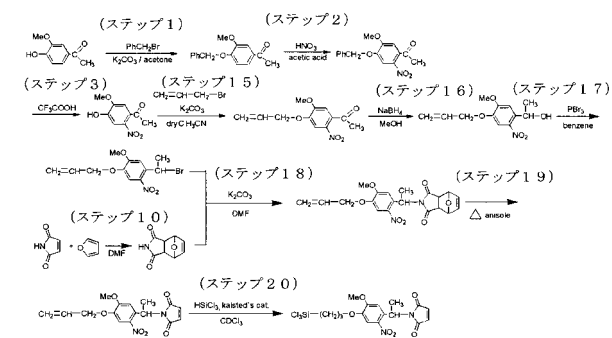
【 図 6 】



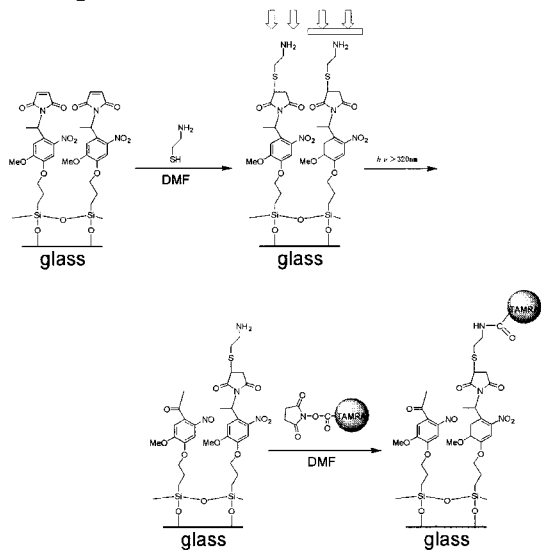
【 図 8 】



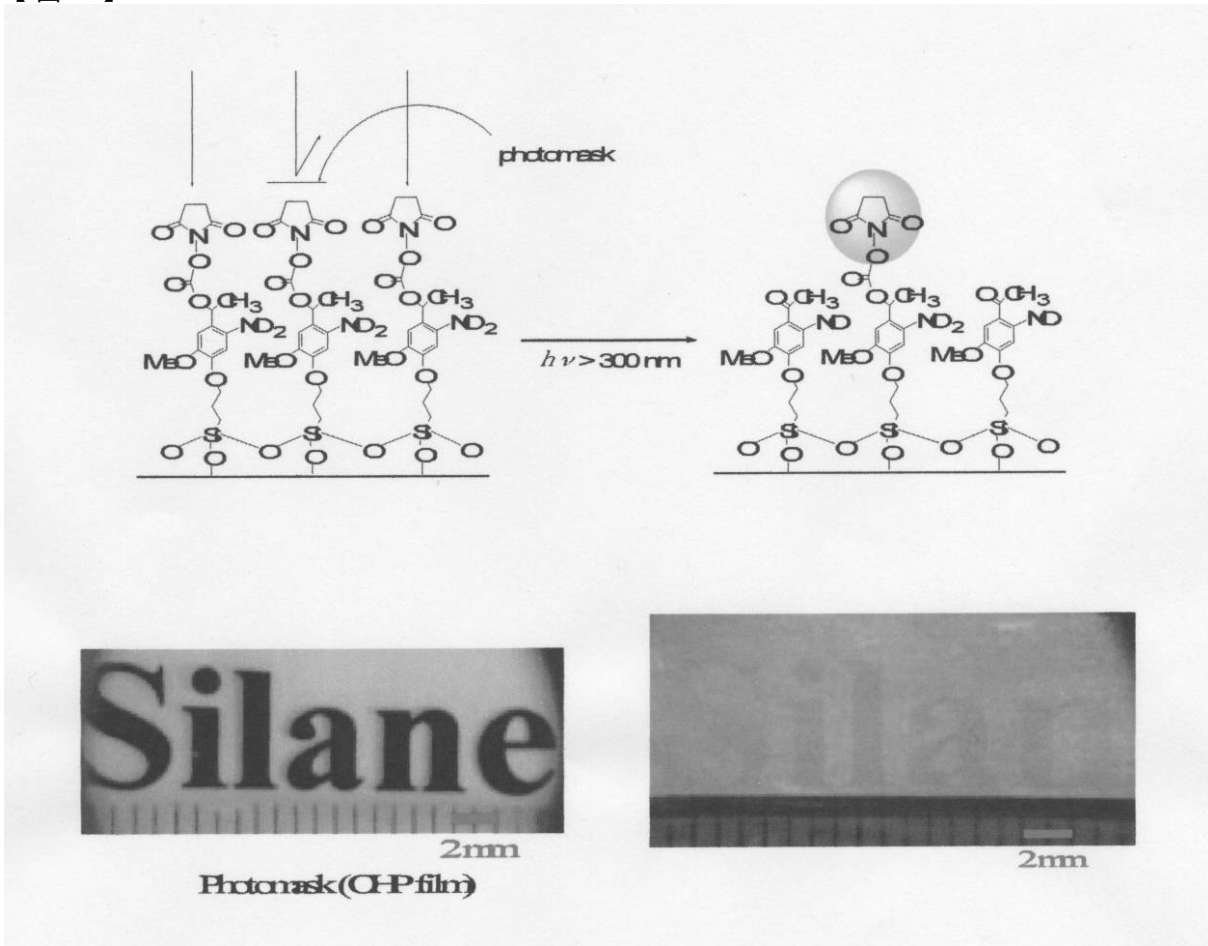
【 図 9 】



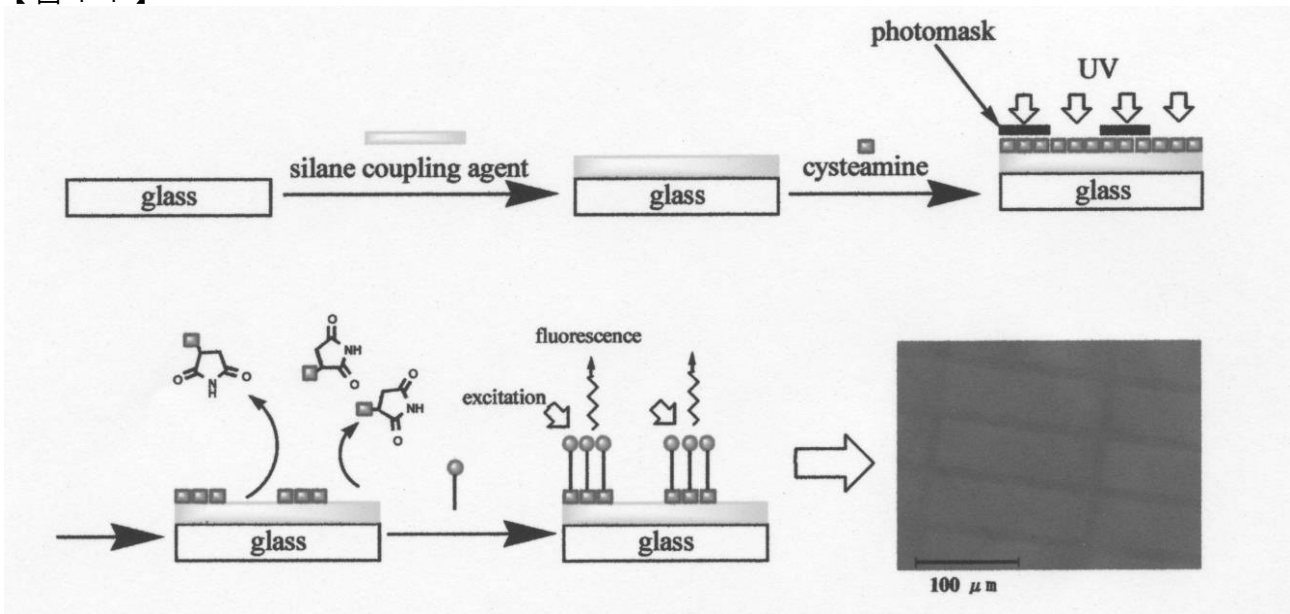
【 図 10 】



【 図 7 】

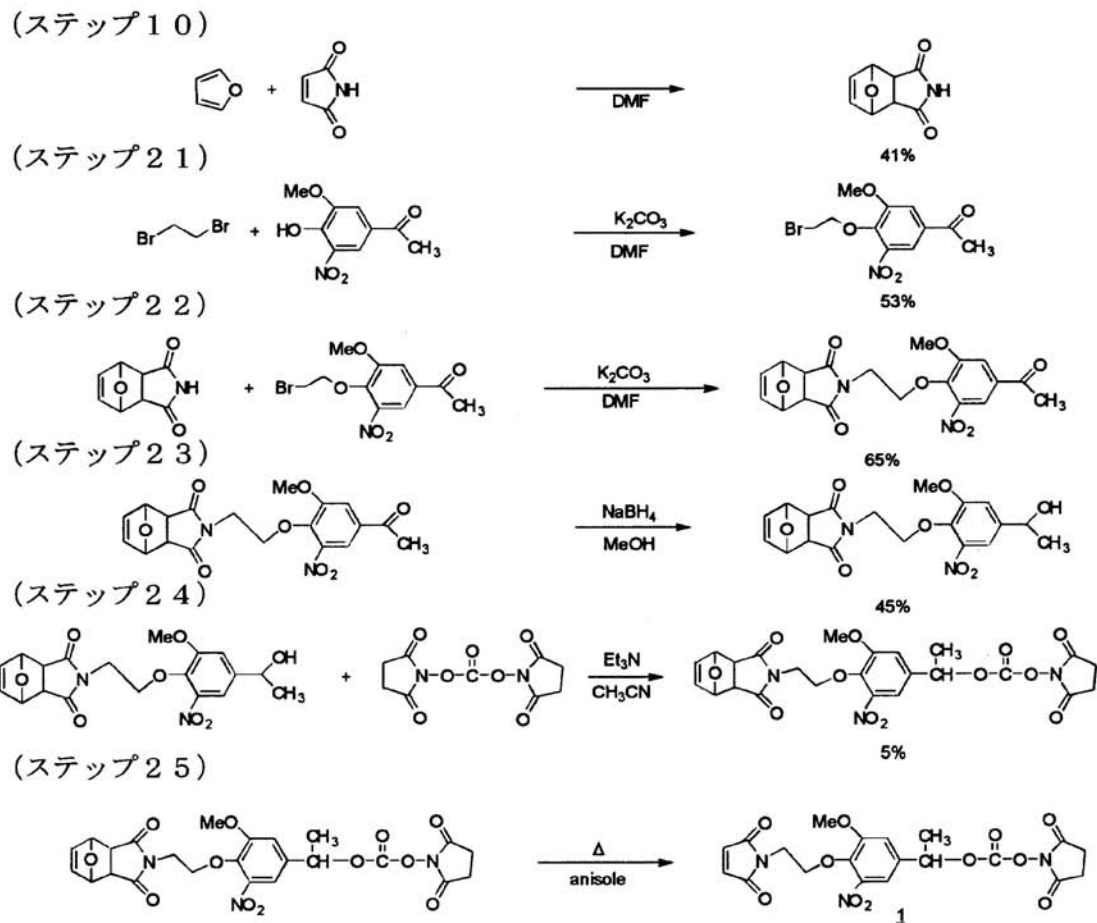


【 図 1 1 】

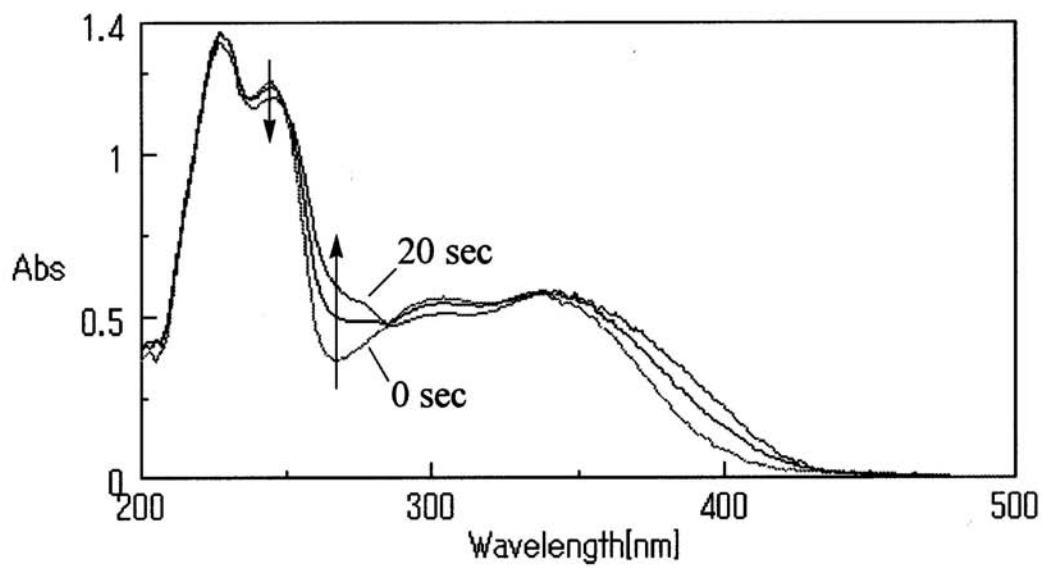




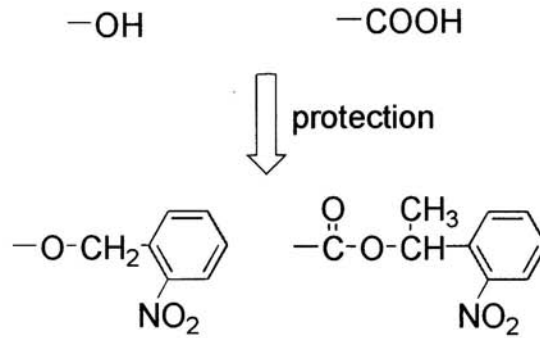
## 【 図 1 2 】



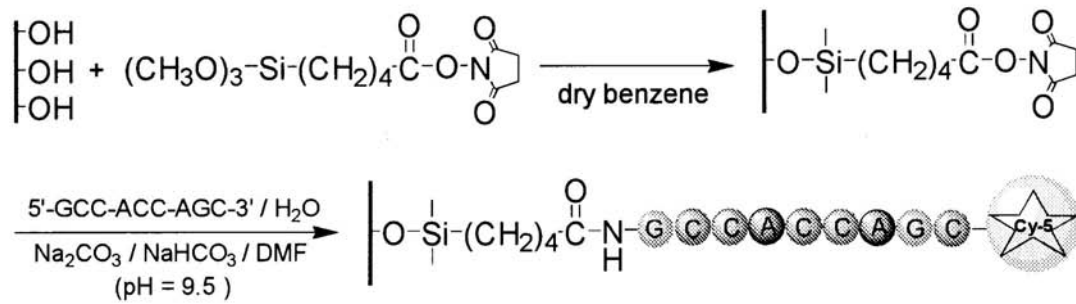
## 【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】

