淡江時報 第 1122 期

潘伯申研發四硼酸化合物製備法 獲臺灣及美國發明專利

淡江學術圈

化學系副教授潘伯申
學歷：加州大學聖地牙哥分校暨加州州立大學聖地牙哥分校化學博士
研究領域：藥物分子設計、合成與生物活性之評估

文、攝影／張容慈

研究緣起

化學系副教授潘伯申近日以「四硼酸化合物製備方法及四硼酸化合物」研究分別獲得臺灣與美國之專利，此專利是提供方便操作、快速且高效率的方法來取得含硼化合物，其方法是利用一鍋煮方式（one-pot synthesis）生成產物，也就是將所有需要反應的起始物加入反應容器中，利用微波加熱方式來取得的含硼分子，這樣可以有機會大幅降低廠商開發藥物所需的時間與人力成本。

潘伯申說明，2003年第一個含硼藥物開發上市後，硼中子捕獲技術的應用逐漸廣泛，用於藥物開發頗具潛力，相較於其他藥物，含硼類型分子的專利覆蓋少，簡單操作、快速取得且高效率的條件便於藥廠開發，他指出，硼中子捕獲治療（Boron Neutron Capture Therapy BNCT）具有不需進行開刀手術、低風險、治療效果佳的特色，可以應用於皮膚癌、骨髓癌、腦癌等疾病，治療原理是將含硼藥物注入腫瘤組織並照射熱中子，當硼-10遇到一個中子，經過核子撞擊反應後誘使含硼藥物分裂，一個粒子會碎裂並分化為α粒子和鋰離子，其碎裂距離相當於一個細胞的直徑（約10μm），這項特性可以精準的消滅癌細胞，與以往放射性治療相比，能夠避免損壞周圍細胞，減少療程對患者造成的傷害及副作用，是相當理想的治療方式，該治療方式日本已於2020年3月被納入全民健保體系之中，「因此，以更有效率取得含硼化合物是我研究的方向。」

研究歷程與特色

硼酸（H3BO3）是種無機酸，主要用於消毒、殺蟲、防腐，以及製取其他硼化合物，潘伯申提及，從早期研究資料中看出，當硼-10藥物能專一地為腫瘤細胞所攝取時，可發揮其破壞特殊腫瘤而不傷害正常組織之特性，因此，許多研究工作者致力研發含硼藥物以幫助醫療之用，他表示，其中一種是四硼酸化合物的製備程序，首先需要醛、胺、羧酸與異□四項原始物，將醛與胺混合，溶於溶劑並獲得第一溶液，待第一

溶液攪拌均勻，則加入羧酸與異□得第二溶液；同時加熱第二溶液以得到第一產物，並透過萃取及純化第一產物以得四硼酯化合物，最後藉由微波加熱四硼酯化合物保護反應物，獲得第二產物。其中的第二產物即包含四硼酸化合物。這4項起始物經由排列組合可以獲得上百上千的結構，靈活度與彈性都非常高。

潘伯申進一步解釋，四硼酸化合物的組成是使用多組成化學方法（multi-component reaction），一般的化學反應式都是A+B、B+C、C+D逐步組合，假設A、B、C、D都各有一個硼，而多組成化學方法則是將A+B+C+D一次性銜接起來獲得四個硼酸官能基。有別於一般的藥物及分子合成方式，不需要分步驟一次取得，操作容易靈活，適合多樣分子研究目的之相關發明。

說起來簡單，但為了控制硼的穩定度，潘伯申所帶領的研究團隊花了不少心力，他提到，為了解決硼穩定度和副產物的問題，就從文獻著手、實驗觀察及不斷試驗，將其結果反覆修改，最後才能找到一個合適的成果。潘伯申分享，起初將放置室溫及加熱過的條件交叉比對，發現加熱會有反應物的產生，其反應條件是溫度高、時間長，經常需要加熱到隔天而且產率極低，還因反應時間過長導致合成過程產生不必要的副產物，經過不斷地反覆摸索，發現以微波加熱可以提供足夠的能量跟溫度，還能大幅縮短反應時間，及解決副產物的問題。

他解說，微波加熱原理就如同使用微波爐，它可以調節時間溫度和轉速，透過3D空間同時加熱，讓反應物均勻受熱，解決一般加熱方式所產生的反應不均之狀況，在此條件下僅需2小時即可生成四硼酸化合物。談到理論面與實務面的落差，潘伯申表示，這項研究會有所突破，就是實務面與理論衝突的結果，從理論上來看，硼酸功能基應該可用一個化學式做適當的保護，文獻內看到的化學式可得知，該結構應存活於-40°C，但回到0°C就會損壞；為避免這狀況發生，就要對該結構進行保護，以電子流動特性來確保硼的穩定度。他強調，然而在保護過程中，起始物雖然穩定卻無法產出有效的純化產物，所以在純化過程中，起始物會不斷損壞，導致反應成果不如預期。經過數月持續嘗試實驗中，從學生的實驗中發現，沒有保護的起始物反而能夠穩定存在，後來發現原本所用的結構，其實就有保護硼酸功能基的特殊因素，如果最初沒有使用這個穩定結構，可能無法得出結果。

潘伯申笑言，「研究設計與實際觀察結果大不相同，有時候取決於有沒有找對方法，如果當初學生只聽我的建議，這項研究可能不會成功，很慶幸學生能積極且勇於嘗試。科學的發現往往來自於此，雖然在理論上顯示不可能成功的情況下，但實務面卻會有不一樣的成果，因此，研究其實就是透過不斷地修正和驗證自己的邏輯所得出的結果，這也是研究過程最大挑戰，更是科學有趣的地方。」

研究展望

潘伯申表示，過往的含硼藥物僅含一個硼，但此分子化合物含有四個硼，如果能夠遞送更高濃度的硼至腫瘤部分，不僅可以縮短治療時間，甚至可以提升治療效果。他期望，提供想要開發含硼藥物的廠商一個選擇，縮短藥廠的時間與減少人力成本，同時給予廠商投入含硼藥物市場的誘因。不過，這項研究距離開發成藥還有一段距離，「這是我期許這項研究能夠帶來的一系列目標，希望能對硼中子捕獲治療有所貢獻。」潘伯申感謝學校給予的支持與幫助，「學校連續多年補助系上教師與日本姐妹校大阪府立大學的硼中子捕獲研究中心進行雙邊交流，理學院協助成立硼中子捕獲治療藥物研究中心，研發處在此次專利申請上，提供專利撰寫、專利申請等多項業務之協助，讓本次申請專利順利圓滿。」目前研究團隊正在利用專利的技術開發特殊功能的材料，未來計畫申請相關的延伸專利。

研究聚焦

◦近期參與研究計畫

1. 2020/01/01, 108年度 開發可用於乳癌之硼中子捕獲治療含硼試劑
2. 2019/08/01, 108年度 開發可用於醣蛋白分析之含硼樹脂材料
3. 2019/09/01, 107年度 用於硼中子捕獲治療之多重含硼寡之設計與合成

◦近期榮譽

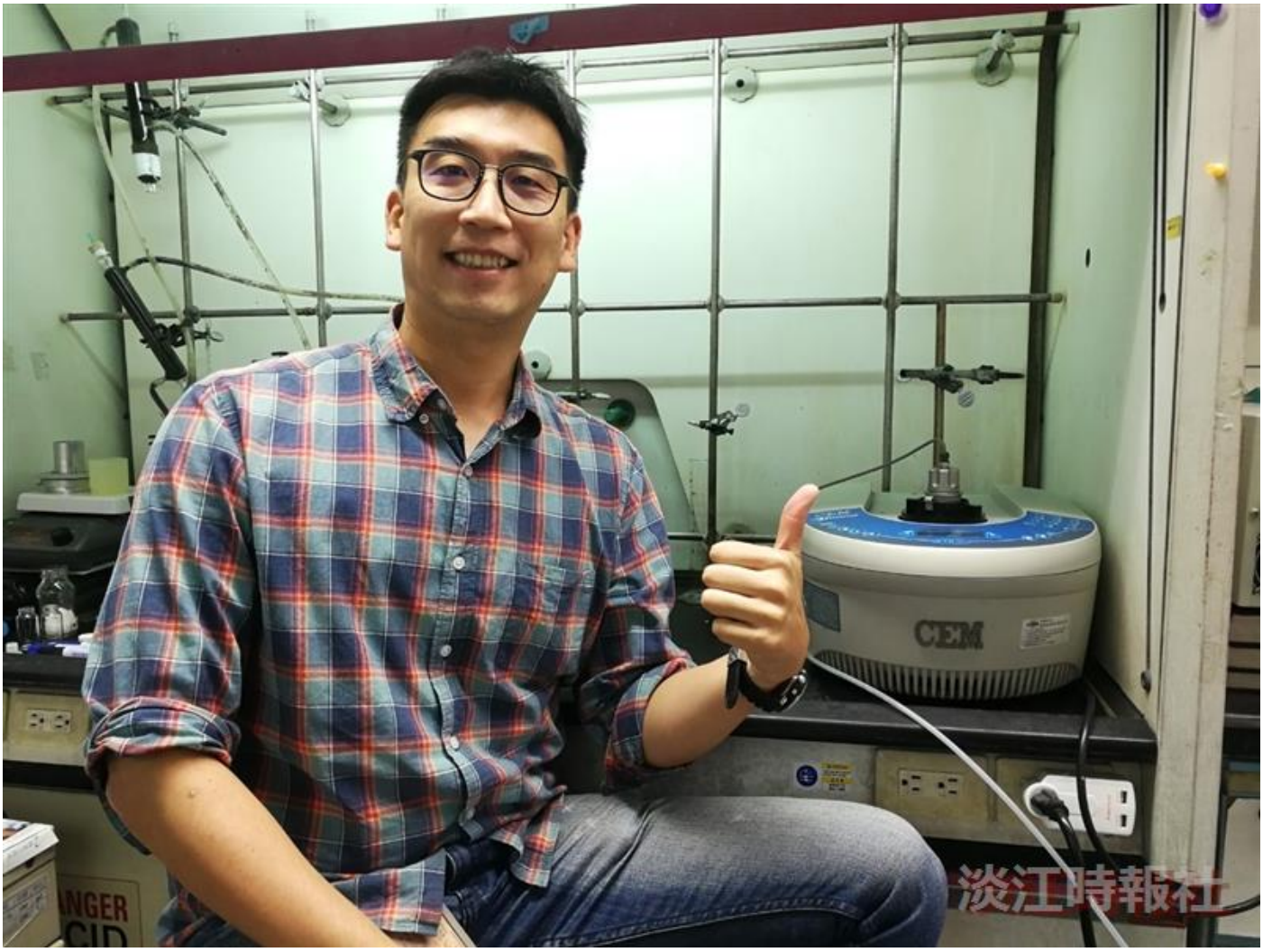
1. CSUPERB travel grant San Diego, CA 2006
2. CSUPERB travel grant San Diego, CA 2005
3. Harry E. Hamber Memorial Scholarship San Diego, CA 2004
4. Don Eden Graduate Student Research Award San Diego, CA 2004

◦代表性著作

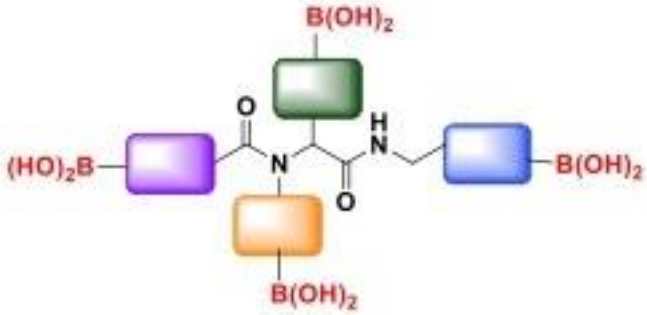
1. Gary A. Molander*, Livia N. Cavalcanti, Belgin Canturk, Po-Shen Pan, Lauren E. Kennedy, “Efficient Hydrolysis of Organotrifluoroborates via Silica Gel and Water”, Journal of Organic Chemistry, 2009, v74, p7364-7369
2. Po-Shen Pan, Robert C. Vasko, Stephanie Lapera, Victoria A. Johnson, Robert P. Sellers, Chun-Chieh Lin, Chung-Mao Pan, Melinda R. Davis, Veronica C. Ardi, and Shelli R. McAlpine* "A Comprehensive Study of Sansalvamide A Derivatives： the Structure-Activity Relationships of 78

derivatives in two pancreatic cancer cell lines", Bio. Org. Med. Chem. 2009, v17, p5806-5825
3.Rodrigo Rodriguez, Chung-Mao Pan, William Disman, Po-Shen Pan, Robert C. Vasko, and Shelli R. McAlpine* "Structure-Activity of Sansalvamide A Derivatives and Their Mechanism of Action in Pancreatic Cancer Cell Line PL45", J. Mex. Chem. Soc., 2008, v52, p201-211
4.Erinprit K. Singh, Suchitra Ravula, Chung-Mao Pan, Po-Shen Pan, Robert C. Vasko, Stephanie Lapera, Sujith, Mary Kay Pflum and Shelli R. McAlpine* "Synthesis and Biological Evaluation of Histone Deactylase Inhibitors that are Based on the FR235222 Scaffold", Bio. Org. Med. Chem. Lett, 2008, v18, p2549-2554
5.Melinda R. Davis, Thomas J. Styers, Rodrigo A. Rodriguez, Po-Shen Pan, Robert C. Vasko, and Shelli R. McAlpine* "Synthesis and Cytotoxicity of a New Class of Potent Decapeptides macrocycles", Org Lett., 2008, v10, p177-180

更多學術研究內容,請見本校教師歷程系統（http：//teacher.tku.edu.tw/）以「潘伯申」查詢。


CEM
淡江時報社

Debromo-Borylation
Resin
Peptide
Deprotection
Flourescent-Tag
Fructose Complex
四硼酸化合物的製備方法
淡江時報社


B(OH)2
(HO)2B
B(OH)2
B(OH)2
O
N
H
N
O