

# 2021 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030009  
參展科別 化學  
作品名稱 從天然物抓取微量抗癌藥物的工具之研究  
得獎獎項 大會獎 四等獎

就讀學校 臺北市立建國高級中學

指導教師 羅禮強、曹淇峰

作者姓名 莊智翔、翁瑋廷

關鍵詞 有機化學、合成、分子工具

## 作者簡介



莊智翔(右)

建國中學資優班三年級，在班級的成發結束後依舊馬不停蹄，頂著即將到來學測的壓力，在大學實驗室將專題研究的預定進度完成，學測結束後集中精力準備積累一年成果的國際科展。平時對化學等學科饒富興趣，平時會閱讀課外書籍補充知識。

翁瑋廷(左)

建國中學資優班三年級，雖然因為奧林匹亞競賽而未參加成果發表會，但是也花了時間練習報告我們的專題成果，以及寫英文稿，並且找外師練習口說。學測結束後終於可以投入時間在科展上。平時喜歡閱讀化學書籍，對於有機光譜學及量子力學感興趣。

## 摘要

本研究嘗試設計並合成出一具有特定結構之分子工具，期望利用化學反應的方式，以化合物結構的性質，與分子工具進行特定的反應，達到精準將目標具特定結構之少量化合物從巨量物質中分離的效果。

以苯環為基本結構，我們在反應中逐步加上我們所要的分子基團，以達成分子工具預期中的功能。在每一步的反應進行分離和純化之後，以 NMR 來觀察產物的結構與純度。以四步反應成功合成目標的分子工具後，我們以不同的方式測試其在葉片萃取液中大量化合物下的效果，證實分子工具能跟其中的特定成分產生反應，並被氟相溶劑分離出來，具有我們想要的部分功能。

在進行其他更進一步的測試之後，其可能可以成為一種新的方法，用於分離天然物中的一些目標化合物。

**Our subject is” The invention of a molecule for extracting trace amount of anti-virus and anti-cancer medicine from natural ingredients.”**

**Our objective is to design, and actually synthesize a molecule, and use it as a tool molecule to extract the medicine for intended purposes from a massive number of natural substances. We successfully synthesized our tool molecule, and tested its effect, and will later find out different ways to improve the yield and synthetic efficiency in the future.**

**Our research interest stems from Macaranga tanarius (Elephant’s Ear), which contains pyrocatechol derivatives. Some of these compounds have been proven to have anti-cancer and antiviral effects, but the problem is that these compounds usually exist in low concentration in natural ingredients, and that it is difficult to extract them via traditional methods. In order to solve the problem of extraction, we invent this tool molecule, which uses specific binding to precisely extract our target compound instead of column chromatography.**

**Research procedures:**

There're four steps in our tool molecule synthesis.

First, transmetallation.

Second, nucleophilic substitution.

Third, deprotection.

Fourth, substitution of hydroxide groups for fluorides.

So far we have finished making our tool molecule and are verifying its extraction practicality using *Macaranga tanarius*.

To test the molecule, we combined the extracted solution of Elephant's Ear and the molecule, waiting a few hours for them to react, then extract the reacted solution by  $C_6F_{14}$ . The  $C_6F_{14}$  based solution is then added with water to hydrolyzed the combination of tool molecule and the target we want. To get the result of extraction, we utilized HPLC (high performance liquid chromatography), and from the graph we can see that there's only a few peaks remaining, which shows the function of the molecule.

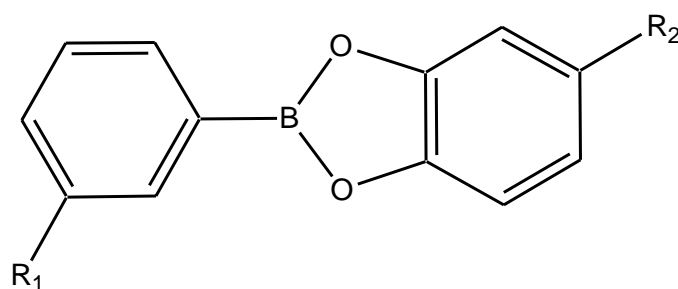
## 一、研究動機

台灣常見植物—血桐，含有可能具抗發炎，抗癌功效的化合物，但一般此類化合物在生物體內之濃度非常小，難以使用傳統方法分離純化，我們嘗試利用另類的化學方法，利用目標化合物的特定結構選擇性進行化學反應，以獲得分離並純化目標化合物的能力。

## 二、研究過程或方法及過程

本實驗研究新的純化方法從天然物提取有用的含鄰苯二酚之有機化合物，我們設計一帶有硼酸基團的化合物，將化合物掛上長氟碳鏈，製成含氟及硼酸的分子抓取工具(以下以代號 A 表示)。利用(A)與鄰苯二酚可形成硼酸酯，結構如下圖，抓取鄰苯二酚及其在天然物質中可能之衍生物，再運用氟相溶劑萃取硼酸酯，最後再水解硼酸酯，得到所要抓取之目標。

我們嘗試以苯環為基礎，在反應中加入所需之官能基，並證實此反應能成功合成預期之產物，且逐步改進產率



(A)

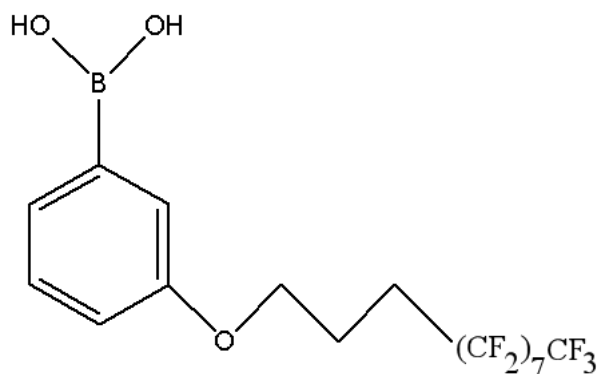
圖 1：硼酸酯的結構，左半部為分子工具 A

### (一) 研究設備及器材

1. 器材: 雙頸燒瓶、針筒、電磁攪拌器、矽油、抽氣裝置、旋轉蒸發儀，玻璃管、矽膠、HPLC 儀器等
2. 藥品: 3-bromophenol、KOAc、Bis(pinacolate)diborone、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、1-碘,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十七氟十一烷、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Dioxane、DMF、KHF<sub>2</sub>、Methanol、THF、ACN、TMSCl

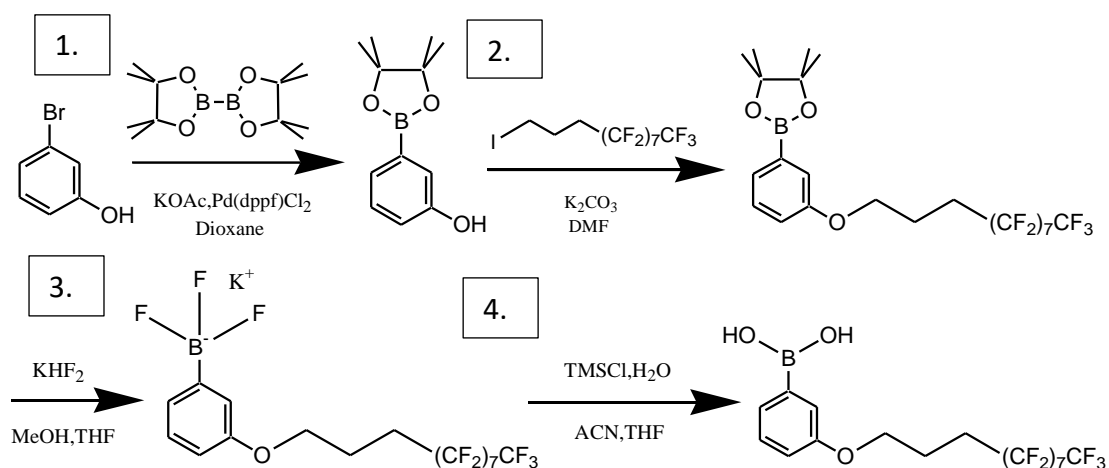
## (二) 研究過程或方法及進行步驟

### (實驗所需要的分子工具 A)



本實驗有兩個主要合成步驟

#### 1. 分子工具 A 之主要合成步驟 1~4 :

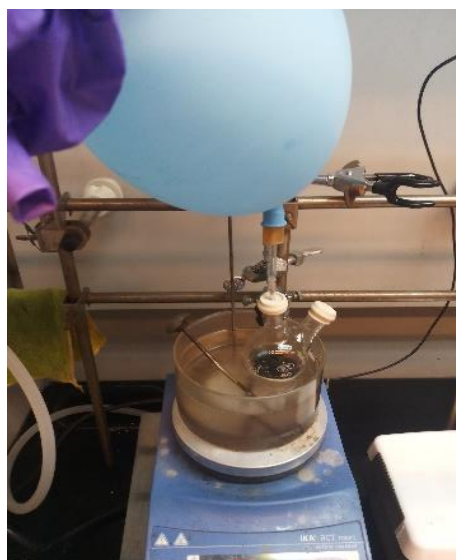


說明如下：

#### 反應步驟 1.

反應方法:將  $\text{KOAc}$ , Bis(pinacolato)diborane,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  加入雙頸燒瓶，將瓶內氣體替換成氫氣，注入 dioxane 和 3-bromophenol 後，在 85 度矽油浴下攪拌一整晚。

反應完成後將金屬催化劑過濾，將 dioxane 抽去，以 TLC 片預測產物位置後，使用管柱層析將產物分離



實驗裝置

(1)反應所需之藥品

|                         | 分子量     | 密度<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | 當量  | mmol   | 重量(g)               |
|-------------------------|---------|----------------------------|-----|--------|---------------------|
| 3-bromophenol           | 173.009 | 1.70                       | 1.0 | 0.578  | 0.100<br>(0.059 ml) |
| KOAc                    | 98.150  | 1.57                       | 3.0 | 1.734  | 0.170               |
| Bis(pinacolate)diborane | 253.942 |                            | 1.2 | 0.6936 | 0.176               |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | 731.700 |                            | 0.1 | 0.0578 | 0.042               |
| Dioxane                 | 88.1700 | 1.03                       |     |        | 5 mL                |

(2)前三次反應

|                         | 第一<br>次反<br>應 |       | 第二<br>次<br>反應 |           | 第三<br>次<br>反應 |           |
|-------------------------|---------------|-------|---------------|-----------|---------------|-----------|
|                         | mmol          | 重量(g) | mmol          | 重量<br>(g) | mmol          | 重量<br>(g) |
| 3-bromophenol           | 0.578         | 0.100 | 2.890         | 0.50      | 5.780         | 1.00      |
| KOAc                    | 1.734         | 0.170 | 8.670         | 0.85      | 17.34         | 1.70      |
| Bis(pinacolate)diborane | 0.694         | 0.176 | 3.468         | 0.88      | 6.936         | 1.76      |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | 0.058         | 0.042 | 0.289         | 0.21      | 0.578         | 0.42      |
| Dioxane                 |               | 5 mL  |               | 25 mL     |               | 50 mL     |

### (3)第四次

注:此次在過濾之後，先將溶液加入 EtOAc，並以純水萃取三次，飽和食鹽水萃取一次，再將溶液抽乾，進行管柱層析

|                         | mmol  | 重量(g) |
|-------------------------|-------|-------|
| 3-bromophenol           | 0.578 | 0.1   |
| KOAc                    | 1.734 | 0.17  |
| Bis(pinacolate)diborane | 0.694 | 0.176 |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> | 0.058 | 0.042 |
| dioxane                 |       | 5 ml  |

### 反應步驟 2.

反應方法:將反應 1.之產物，3-(perfluorooctyl)propyl iodide，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 加入一圓底瓶，將瓶內氣體替換成氫氣，後注入 DMF，在室溫下攪拌一整晚。

反應後將溶液加入 EtOAc，以純水萃取三次將鹽類溶解，再以鹽水萃取一次，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後，將溶液抽乾，以 TLC 預測產物位置，並進行管柱層析分離產物



實驗裝置



(1)依下表比例重複進行二次實驗

|                                 | 分子量     | 密度<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | 當量 | mmol  | 重量(g)   |
|---------------------------------|---------|----------------------------|----|-------|---------|
| 反應 1.產物                         | 220.076 |                            | 1  | 0.454 | 0.1     |
| 3-(perfluorooctyl)propyl iodide | 588.046 |                            | 1  | 0.454 | 0.2672  |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 138.206 |                            | 6  | 2.726 | 0.3768  |
| DMF                             | 73.09   | 0.944                      |    |       | 2.27 mL |

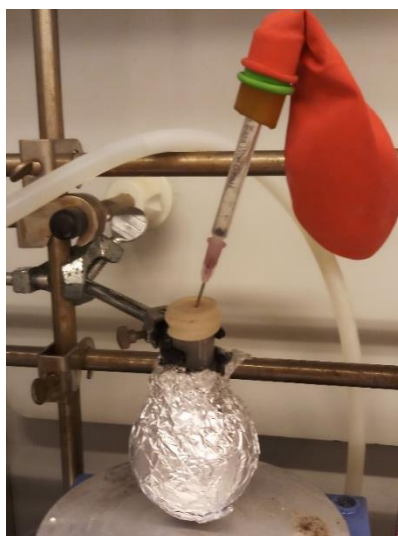
(2)第三次

|                                 | 分子量     | 密度<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | 當量 | mmol  | 重量(g)   |
|---------------------------------|---------|----------------------------|----|-------|---------|
| 反應 1.產物                         | 220.076 |                            | 1  | 0.454 | 0.100   |
| 3-(perfluorooctyl)propyl iodide | 588.046 |                            | 1  | 0.454 | 0.267   |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 138.206 |                            | 3  | 1.362 | 0.188   |
| DMF                             | 730.900 | 0.944                      |    |       | 2.27 mL |

### 反應步驟 3.

反應方法: 於一圓底瓶中加入氟氫化鉀，將瓶內氣體替換成氫氣，第二步反應的產物溶於 THF 中，加入圓底瓶，再加入同體積的甲醇，進行避光處理後反應 2 小時。

反應完成後抽乾溶液，之後加入少量甲醇，將溶液過濾，再用甲醇和正己烷沖洗後留下固體，待固體乾燥後收集。



實驗裝置

(1)依下表比例進行實驗

|                  | 第一次<br>反應 |           | 第二次<br>反應 |           | 第三次<br>反應 |           |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                  | mmol      | 重量<br>(g) | mmol      | 重量<br>(g) | mmol      | 重量<br>(g) |
| 反應 2.產物          | 0.239     | 0.163     | 0.154     | 0.105     | 0.187     | 0.128     |
| KHF <sub>2</sub> | 0.718     | 0.056     | 0.763     | 0.036     | 0.563     | 0.044     |
| MeOH             |           | 8 mL      |           | 5 mL      |           | 6 mL      |
| THF              |           | 8 mL      |           | 5 mL      |           | 6 mL      |

#### 反應步驟 4.

反應方法: 第三步反應溶劑溶於乙腈和 THF，加入水和三甲基氯矽烷，於圓底瓶內在室溫下攪拌 1.5 小時，反應完後將溶液用水稀釋，並用二氯甲烷萃取，去除水分後抽乾溶液，得到純化後之產物。



實驗裝置

(1)以下表比例進行實驗:

|                  | 分子量     | 密度<br>(g/cm <sup>3</sup> ) | 當<br>量 | mmol  | 重量(g)   |
|------------------|---------|----------------------------|--------|-------|---------|
| 反應 3.產物          | 660     |                            | 1.00   | 0.111 | 0.073   |
| TMSCl            | 108.940 | 0.86                       | 3.98   | 0.440 | 0.048   |
| H <sub>2</sub> O | 18.015  | 1.00                       | 3.98   | 0.440 | 0.079   |
| ACN              | 41.053  | 0.79                       |        |       | 1.09 mL |

#### 2. 分子工具 A 之功能測試

(1) 分子工具 A 對不同溶劑之溶解度之量測

(2) 分子工具 A 對微量鄰苯二酚之抓取能力測試:

1. 一確定含有鄰苯二酚衍生物成分之植物(血桐)，將其葉片組織浸泡在 CHCl<sub>3</sub> 中萃取，後以水萃取去除有機酸
2. 以 TLC 辨識溶液中的化合物種類
3. 加入溶有分子工具的 C<sub>6</sub>F<sub>14</sub> 溶液並待其反應
4. 以 TLC 片辨識 C<sub>6</sub>F<sub>14</sub> 溶液中萃取出來的物質
5. 將適量的血桐萃取物和反應 3.產物、TMSCl 在 THF 中進行反應，靜待一天後，用 CHCl<sub>3</sub> 與 C<sub>6</sub>F<sub>14</sub> 萃取，後以 TLC 片測試
6. 將 C<sub>6</sub>F<sub>14</sub> 之溶液抽乾，溶於 CHCl<sub>3</sub> 後水解，後將 CHCl<sub>3</sub> 溶液部分

放入 HPLC 中測試

7. 以血桐萃取物與反應 4.之產物進行步驟 5.~6.，最後以 HPLC 測試



葉片之萃取液



血桐萃取物和反應 3.產物之反應

### 三、研究結果與討論

(一) 合成 A 之反應步驟 1.

|      | 反應物重   | 產物重   | 產率  |
|------|--------|-------|-----|
| 第一次* | 100mg  |       |     |
| 第二次  | 1000mg | 819mg | 64% |
| 第三次  | 500mg  | 338mg | 53% |
| 第四次  | 100mg  | 87mg  | 68% |

反應 1.所得之產物:黏稠黃色液體

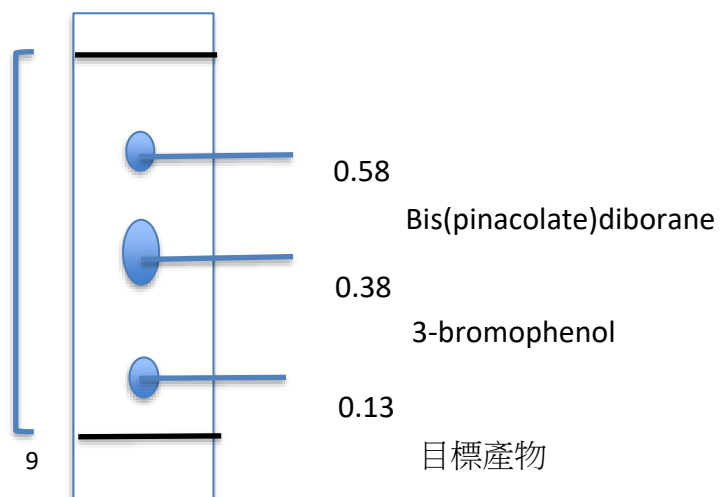
\*:在管柱層析中無法找到目標產物

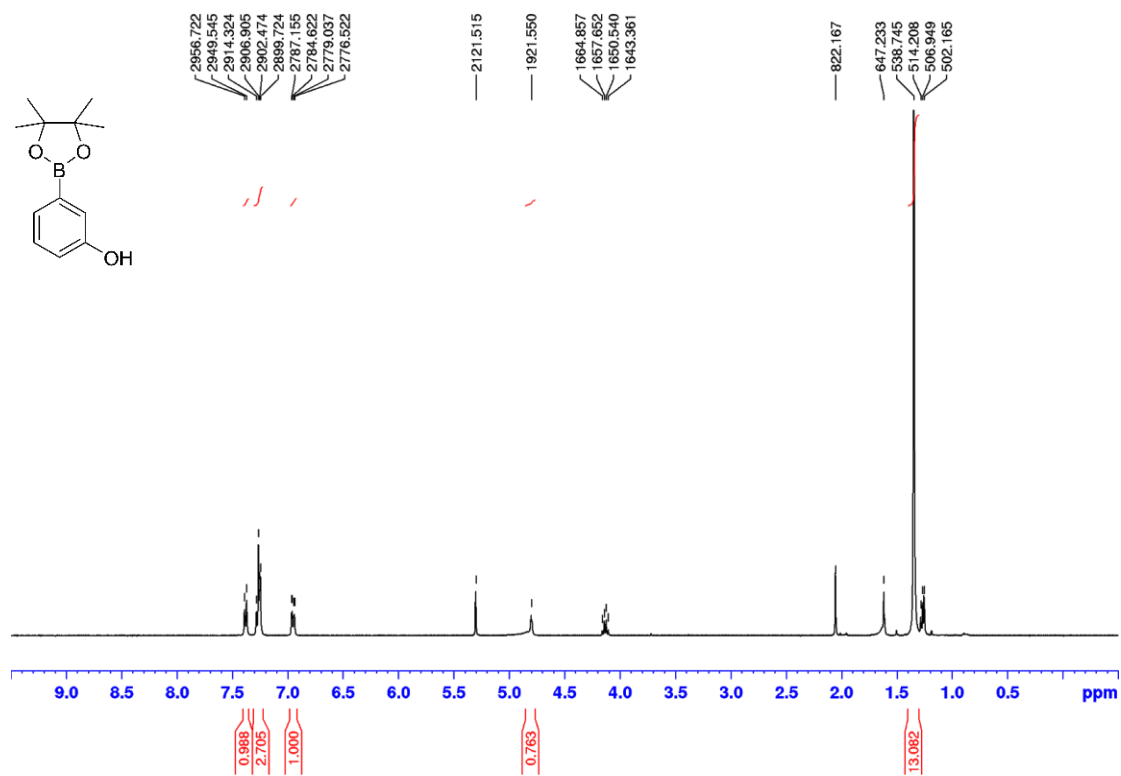


反應 1.產物(尚未將溶劑去除)

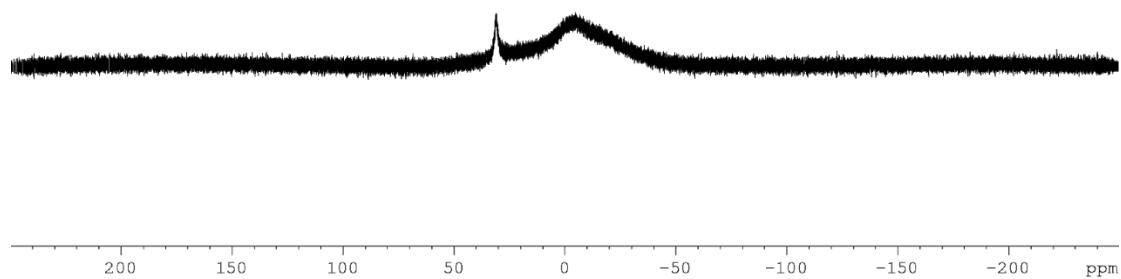
4.00cm

TLC 片 (Hexane:EtOAc = 7:3)





(NMR-氫譜)



(NMR-硼譜)

證實化合物中含有硼分子，且除了預期產物之譜線外，還有其他雜質的譜線出現

(二) 合成 A 之反應步驟 2.

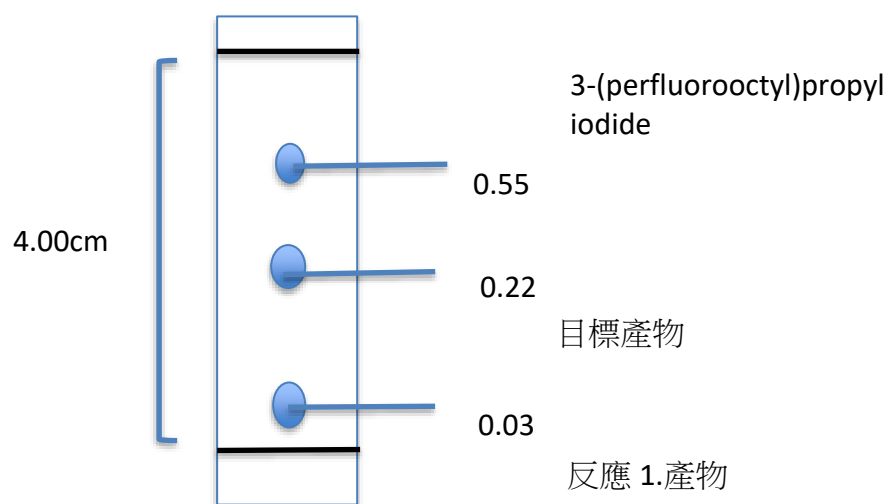
|     | 反應物重  | 產物重   | 產率  |
|-----|-------|-------|-----|
| 第一次 | 100mg | 102mg | 33% |
| 第二次 | 100mg | 163mg | 53% |
| 第三次 | 100mg | 169mg | 55% |

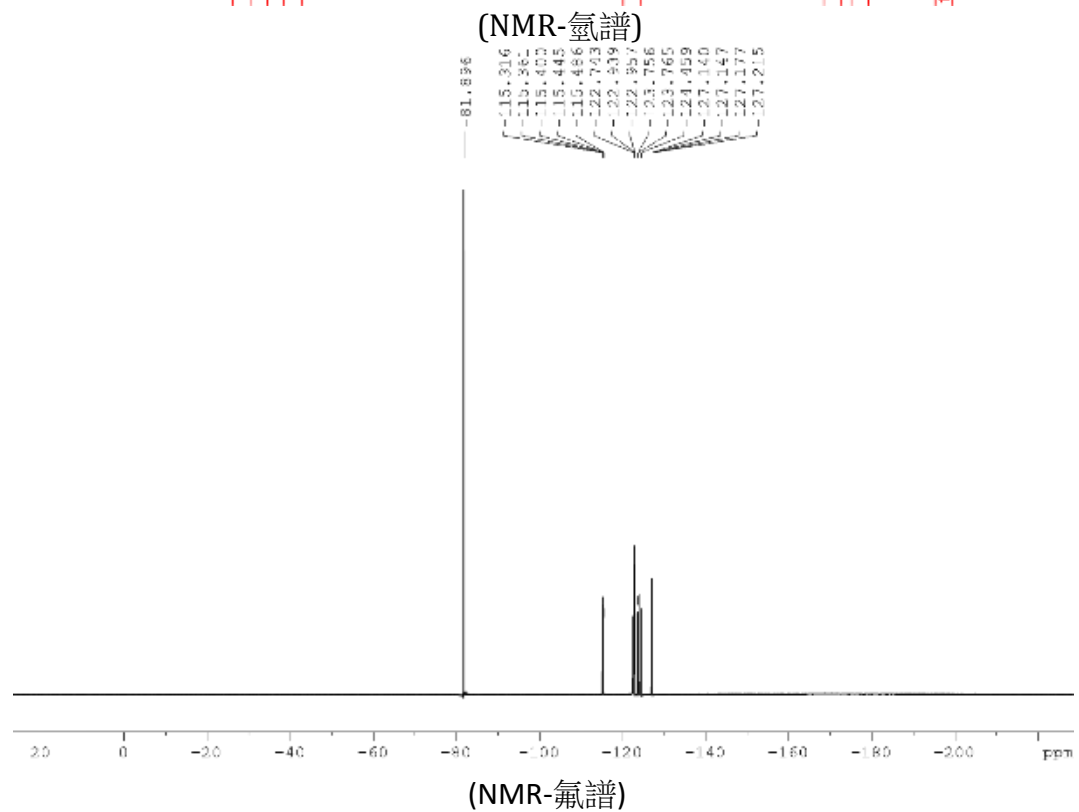
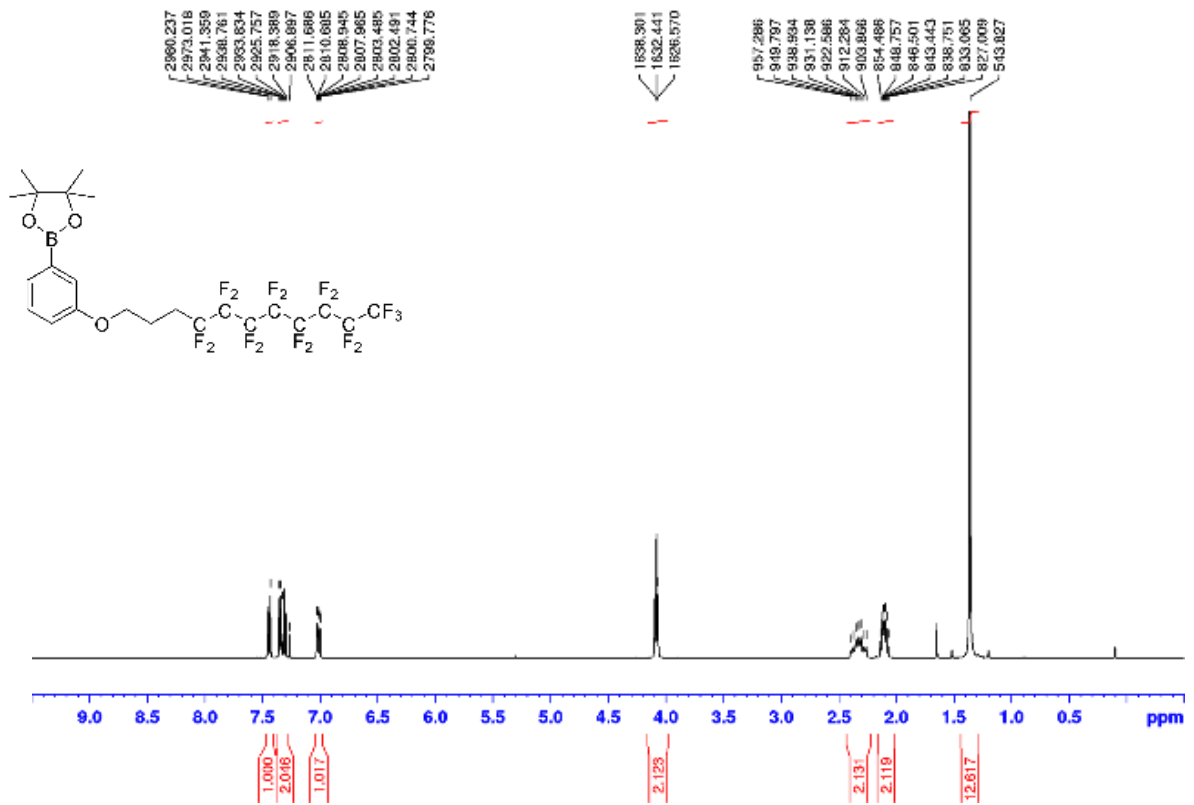
反應 2. 所得之產物: 白色固體



反應 2. 產物

TLC 片 (Hexane:EtOAc = 19:1)



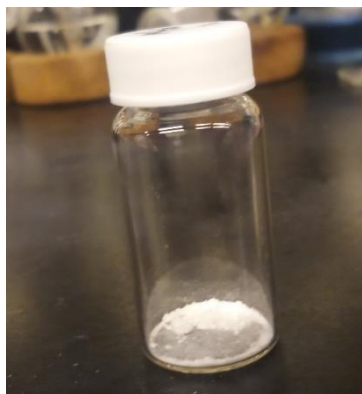


\*產物有氟的訊號，確認已成功將長氟鍊加上，氫譜的譜線符合目標物之結構，且雜質(不包含殘留溶劑)極少。

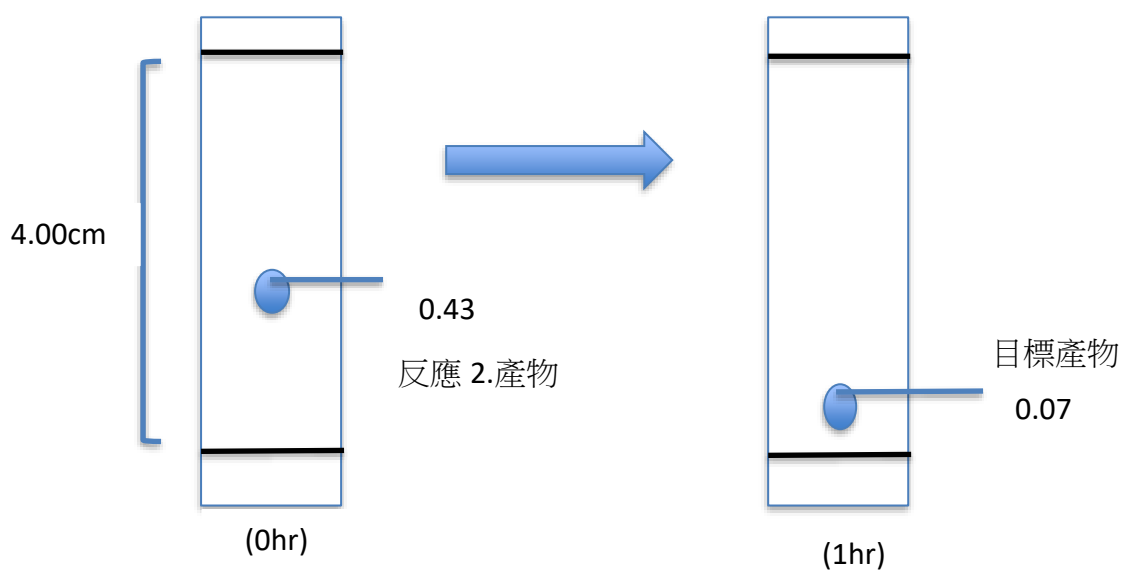
(三) 合成 A 之反應步驟 3.

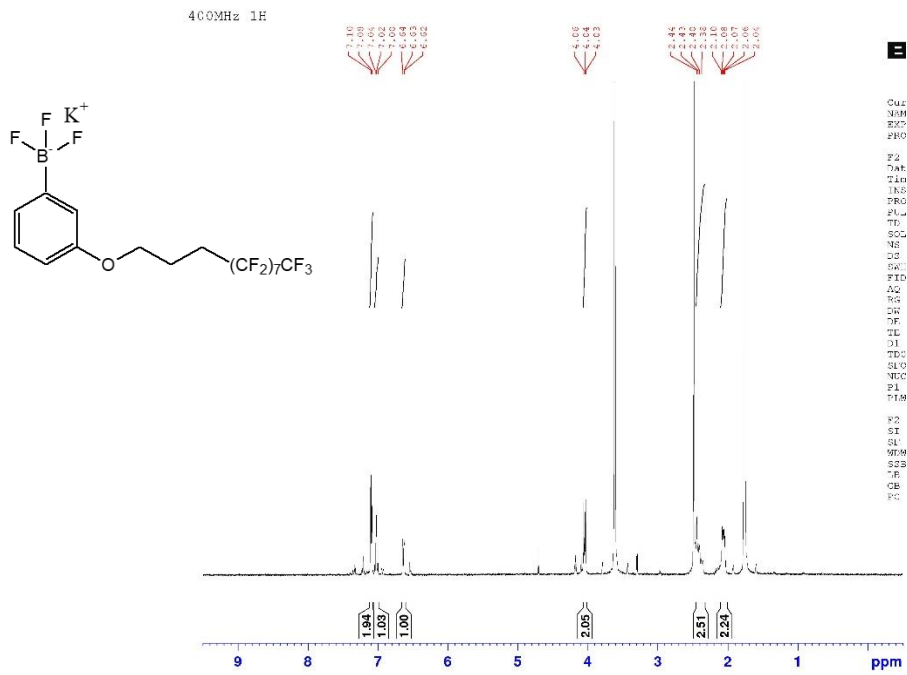
|     | 反應物重  | 產物重  | 產率  |
|-----|-------|------|-----|
| 第一次 | 163mg | 73mg | 46% |
| 第二次 | 103mg | 40mg | 39% |
| 第三次 | 128mg | 52mg | 42% |

反應 3. 所得之產物: 白色鹽類固體



TLC 片 (Hexane:EtOAc = 9:1)





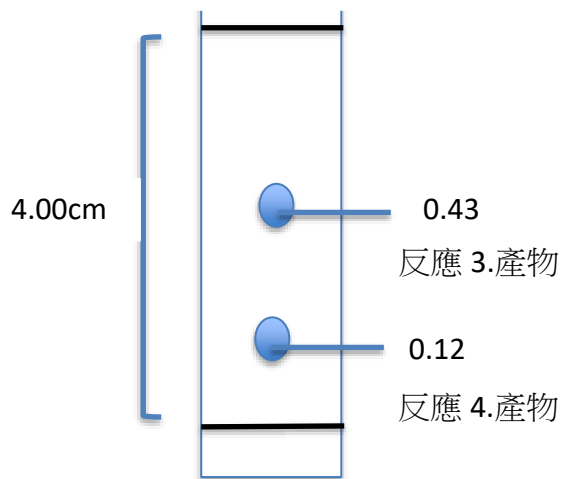
(四) 合成 A 之反應步驟 4.

|     | 反應物重   | 產物重     | 產率  |
|-----|--------|---------|-----|
| 第一次 | 0.073g | 0.0599g | 91% |
| 第二次 | 0.044g | 0.038   | 96% |

反應 4. 所得之產物: 白色固體



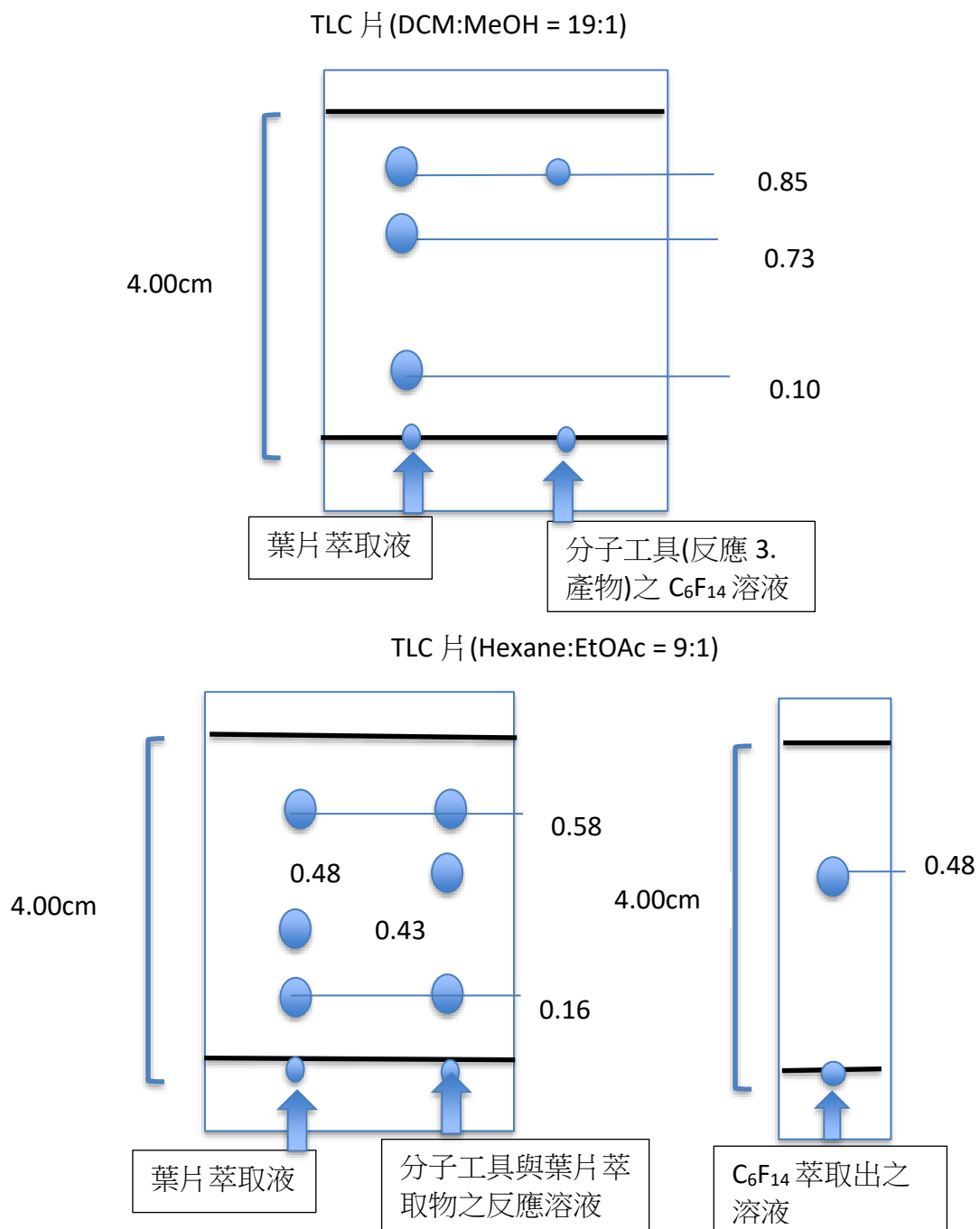
TLC 片 (Hexane:EtOAc = 2:1)





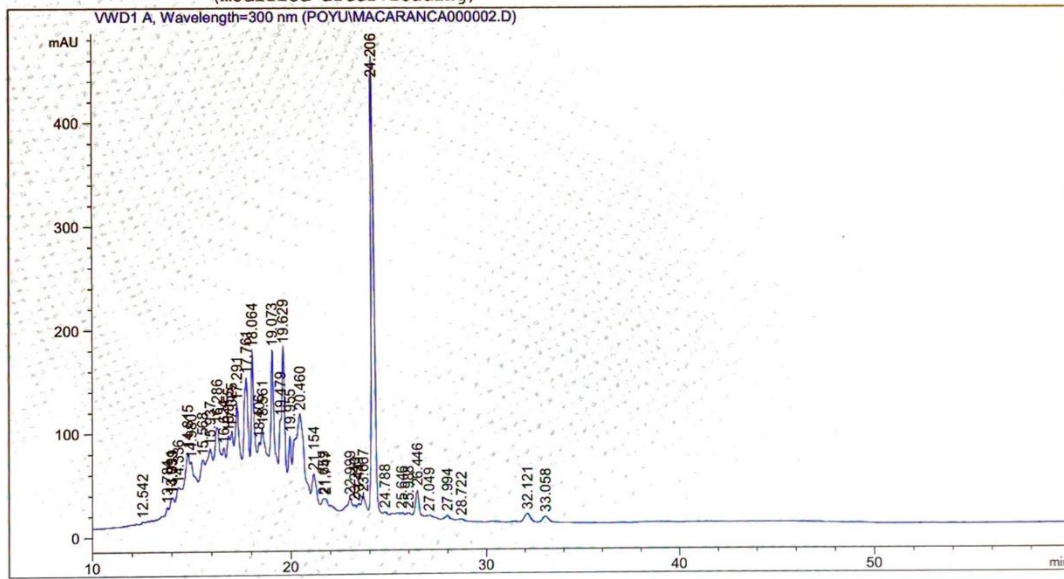
(五) 分子工具 A 之測試:

1. 步驟(1)~(5)



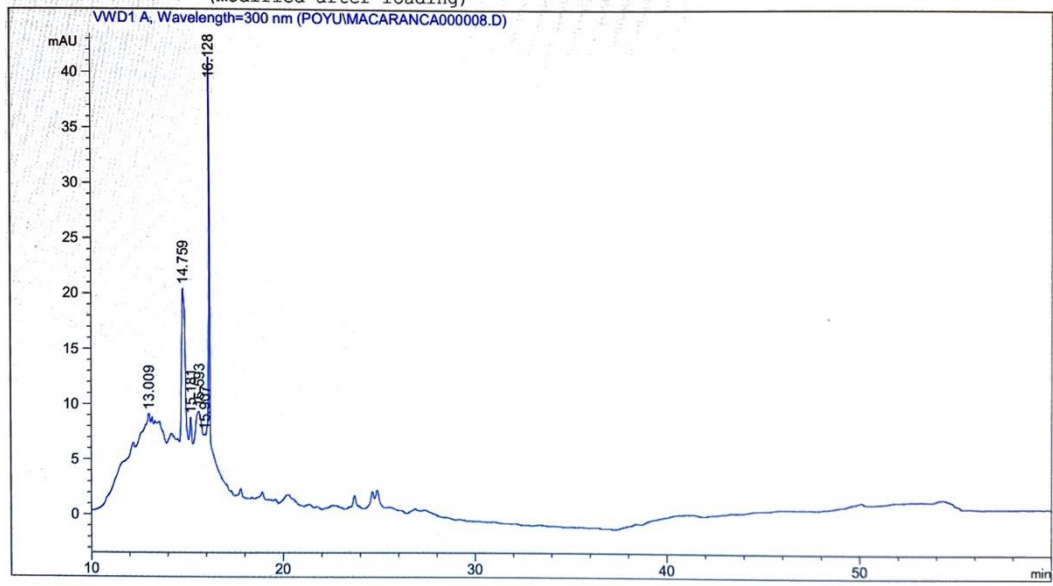
## 2. HPLC 結果

Method : C:\CHEM32\1\METHODS\ACN18.M  
Last changed : 20/10/2020 3:16:20 PM by poyu  
(modified after loading)



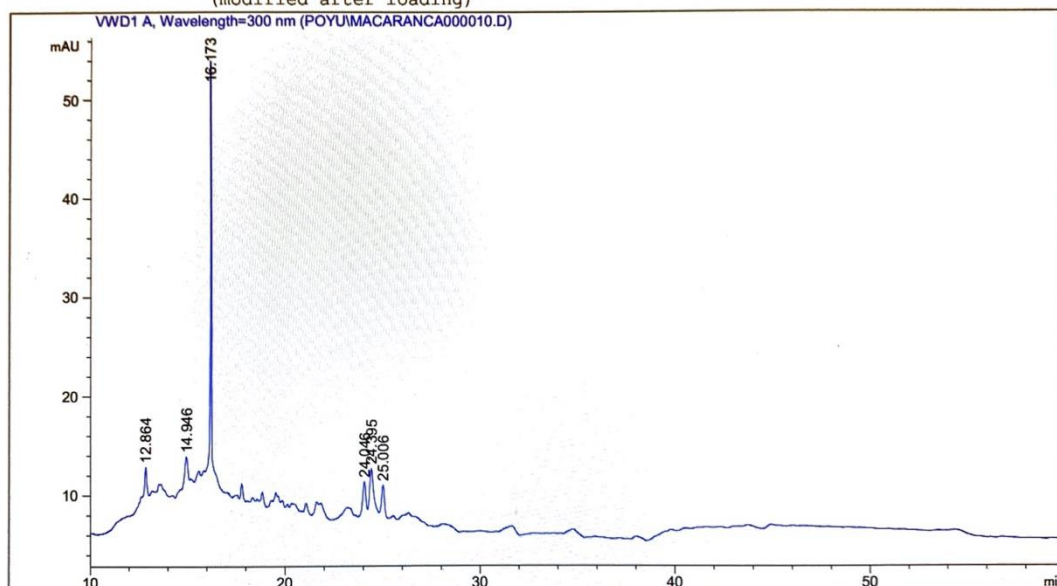
### 血桐萃取液的成分分佈

Method : C:\CHEM32\1\METHODS\ACN18.M  
Last changed : 6/12/2020 1:02:49 PM by poyu  
(modified after loading)



### 步驟 6.(反應 3.產物)之結果

Method : C:\CHEM32\1\METHODS\ACN18.M  
Last changed : 13/12/2020 2:11:33 PM by poyu  
(modified after loading)



步驟 7.(反應 4.產物)之結果

#### (六) 綜合討論

1. 在前兩步進行更進一步的嘗試，先利用水萃取將其他鹽類去除，發現在產率上也沒有明顯的變化，證實了頻哪醇(pinacol)保護下的反應物不會因為水或氫氧根而大量分解。
2. 原本在第三步反應中所使用的溶劑只有甲醇，但在實驗中發現第二步的反應產物僅微溶於甲醇，故更改溶劑為 THF 與甲醇混合。
3. 第三步反應產率普遍較低，推測是由於有部分產物溶於 MeOH 中，導致收集到的固態沉澱物重量少於原本反應所合成出的量，可以嘗試在降低 MeOH 溶劑的量，測試在多少溶劑量下，可以讓產物的產物和純度之間達到平衡。
4. 第三步反應的產物原本欲進行 NMR 測試，但沒有跑出結果，推測是所測試的兩個溶劑(CCl<sub>3</sub>D,D<sub>2</sub>O)皆無法溶解產物，致使 NMR 譜無法判定出數據，後來改用 D-THF 來測試。
5. 成功完成整個化合物的合成路線，並已經過 NMR 的測試，證實此合成路線可行。
6. 分子工具之測試實驗中，以 TLC 片與 HPLC(高效液相層析)確認了分子工具確實能將葉片萃取物的部分化合物溶入氟相溶劑，證實分子工具有一定功能。

7. 從 HPLC 分析中可以看出，此分子工具具有我們預期的專一性，而步驟 7 之 HPLC 資料，比步驟 6 之資料少了一個高峰，可見反應 4 產物比反應 3 產物之專一性更強。

#### 四、結論與應用

本研究欲合成的分子工具在重複進行了許多次之後被證實是可行的，後續的測試也證實此分子工具是有效的。此研究能給出一個物質分離方法的新思路，將來可以更有效率的分離生物中的天然化合物，以用於生物，醫藥，或化學方面的研究。

未來展望：

舊的萃取技術，只能抓到天然物中巨量成分。此新創分子工具技術，可以更準確地抓取天然物中的超級微量成分，並且加以改進，達到更省時，更省經費；將萃取的許多藥物先驅物，再運用在後續的大藥廠製新藥、製造注射針劑等，最終實際運用在治療病毒、發炎、癌症等，造福人類及動物的健康。

本提取方法亦適合下表的 3 種微量成分，在治療不同病毒及發炎方面極具潛力。

| 微量成分                   | 治療的病毒及發炎                      |
|------------------------|-------------------------------|
| 1 原花青素<br>PC           | 治療:人類 C 型肝炎病毒(丙肝) HCV 病毒      |
| 2 表沒食子兒茶素沒食子酸酯<br>EGCG | 治療:人類免疫缺陷病毒<br>例如: 愛滋病毒 HIV   |
| 3 綠原酸 CGA              | 治療人:流行性感冒病毒, 眼結膜炎,<br>心肌炎,腦炎  |
|                        | 治療禽鳥:鳥 NDV 病毒 ;<br>治療畜:肺炎豬瘟病毒 |

## 五、參考文獻

鍾博任 針對過氧化氫發展分子工具之研究 台灣大學化學系 碩士論文  
(2019)

Miyaura, N. et al. *Tetrahedron Lett.* 1979, 3437.

Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* 1979, 866.

Wei Zhang Fluorous Synthesis of Heterocyclic Systems *Chem. Rev.* 2004,  
104, 5, 2531–2556

## 【評語】 030009

從天然物中萃取活性物質對於藥物化學是很重要的研究。學生們設計新的分子探針可以抓取天然物中的特定成分，而得到高純度和高產率。在這個研究中，需要多一些對照組實驗，但是對研究的熱忱值得鼓勵。