

[研究成果報導]

「綠色掌性奈米觸媒的新契機」—— 『綠色掌性奈米簇狀觸媒於抑制病毒複製、抗憂鬱和抗癌藥物的應用』

台灣師範大學化學系 陳建添

一、前言

掌性化學與藥物的重要性在 2001 年已邁向新的里程碑，首次在全球掌性藥物市場的每年銷售額已達 1000 億美金(全球藥物銷售量的 1/3)。其中以心血管、抗生素、抗菌、賀爾蒙、抗腫瘤、中樞神經、抗病毒、糖尿病用藥、寡胜肽〔促進臉部幹細胞再生〕與寡醣體佔一半以上；譬如 Glizatonics 針對糖尿病所開發出來的手性藥；而用於治療乳癌的掌性紫杉醇，每個療程需 1.10-20 萬不等；至於用於治療抗憂鬱症、恐慌症與糖尿病引發的神經病變之手性用藥 -Duloxetine〔千憂解〕，因其同時具有抑制神經元內血清素和正腎上腺素的再吸收功能，不但是作為治療七情六慾〔心理〕失調有效的抗憂鬱症製劑，也同時可作為治療尿失禁、迷亂性的強迫失調症的用藥，在 2004、2005 年每年全球的銷售量都在 10 億美元以上，而去年需求量每年已答 20 公噸；此外最近於抗禽流感之抗病毒用藥克流感也是昂貴的掌性藥。值得強調的是，這些手性藥都是經由新穎手性觸媒或不對稱合成反應製備而成，因此全球學產頂尖機構紛紛投入更尖端的掌性前體藥、掌性觸媒、與掌性反應之綠色永續研發，期能大幅降低其製造成本，以達廣泛造福一般收入家庭病患的最終目標。

綠色與節能永續科技是全世界未來 20 年人類永續發展的最重要課題，在 2006 年年底於全球科學頂尖期刊—「美國國家科學院會刊」中的展望特報，已經對於「綠色與節能永續科技」中，化學研究所即將面臨的挑戰勾勒出幾個前瞻方向[1]；其中又以開發新穎綠色觸媒，合併利用光能、氧氣或氫氣來進行氧化或還原反應，從而運用於製藥、生醫、光電、環保等相關科技的永續發展最為重要，最終期望能利用水和光能作為綠

色能量的來源。在此開發新穎綠色觸媒的議題上，又以氧金屬錯合物為觸媒的前瞻性最為看好，因為此類綠色觸媒有將水分解為氫氣和氧氣的最終潛力。而氫氣或氧氣結合綠色觸媒應用於上述永續科技的發展，無疑是未來 20 年的前導尖端目標。

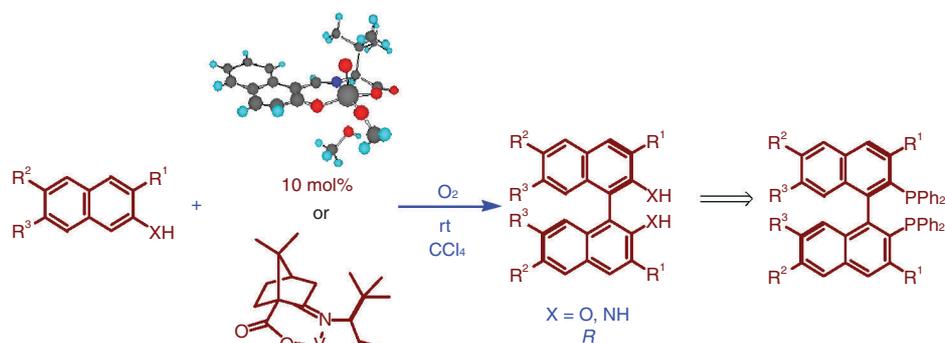
二、掌性氧鈾錯合物於綠色觸媒的新突破

1. 空氣媒介之不對稱二萘酚氧化偶合

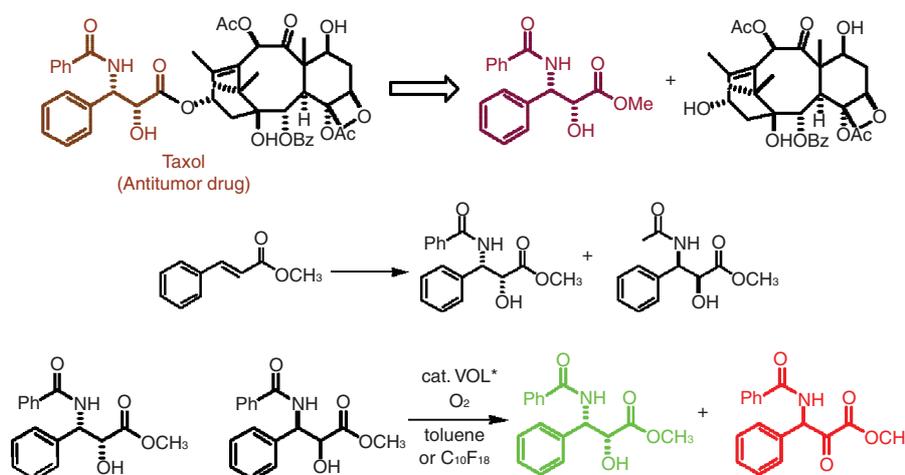
過去 5 年來，我們實驗室發現一些氧鈾〔IV〕錯合物經由以氧氣飽和甲醇液作再結晶，經 X-射線結晶繞射分析確認，其能自然氧化成為氧鈾立體中心固定的氧鈾〔V〕甲氧化合物。這些掌性氧鈾〔V〕甲氧化合物，其氧鈾中心都與掌性模版的立體中心取代基同向，且有較高的催化活性與立體選擇性，因此大大提升其在新型不對稱催化反應的開發應用。其中以一系列由三牙氮-3,5-取代、氮-3,4-苯、氮-5,6-苯亞柳甲基、和 *N*-亞酮派甲基- α -胺基酸衍生之手性氧鈾錯合物，在氧氣下可有效催化多種 3、6、和 7-官能化取代之二萘酚和二萘胺的不對稱氧化偶合，在四氯化碳中可導致所得的偶合產物有好的化學產率，且鏡像超越值最高可達 68-87%，使得在常溫下以空氣為氧化劑進行不對稱催化不再是夢想[2,3]。功能性掌性二萘酚是廣泛用於以不對稱催化製備掌性藥物的二萘膦配體之關鍵錢驅物，所以此方面研究發表的兩篇著作頗受重視，在 2002 年美國之「化學與化工」雜誌以專文介紹報導[4]，目前已分別被引用達 63〔約每年 12 次〕和 44 次〔約每年 10 次〕。

2. α -羥基酯和醯胺的不對稱空氣型氧化既光學對折離

我們也首創利用這些五價錯合物評估在雙



圖一



圖二 以綠色奈米掌性觸媒合成具殺死黑色素瘤細胞活性之紫杉醇[Taxol]側鏈

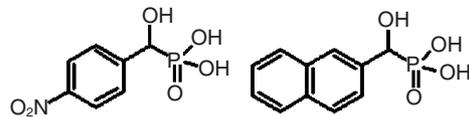
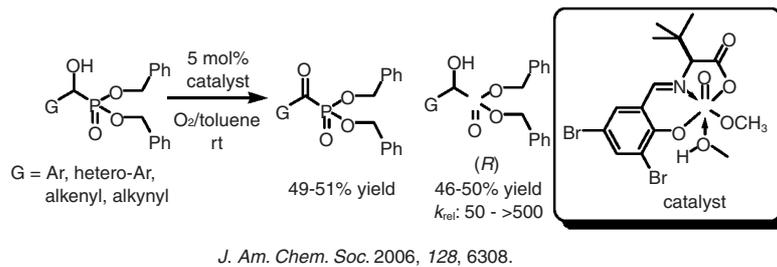
重或單重活化二級醇之光學對拆離的效能。最佳掌性模版包含第三級亮胺酸 (*tert*-leucine) 與 3,5-雙第三丁基、3,5-雙苯基、3,5-雙溴基柳醛 [salicylaldehyde] 之組合，此類掌性五價氧鈦甲氧化物，在室溫下甲苯溶液中可有效作為催化一系列多元化 α -、*O*-、*N*-取代型式之 α -羥基酯和醯胺的不對稱氧化[5]。藉此可合成單一鏡像具抗菌、抗老化活性、抑制腺苷二磷所誘發的血小板凝聚等生物活性之 α -羥基酸衍生物；此新型技術可運用在抗憂鬱症藥物-Duloxetine [Cymbalta] 前驅物的合成與紫杉醇 C-13 支鍊的光學對拆離，其鏡像選擇因子高達 35。我們由氧鈦 [V] 錯合物和 *N*-苄基扁桃醯胺 [mandelamide] 加成體之 X 射線單晶繞射結構分析，可判定追溯出此不對稱氧化過程中，高度有效控制絕對立體化學的來源。

3. α -羥基磷酯的不對稱空氣型氧化既光學對拆離

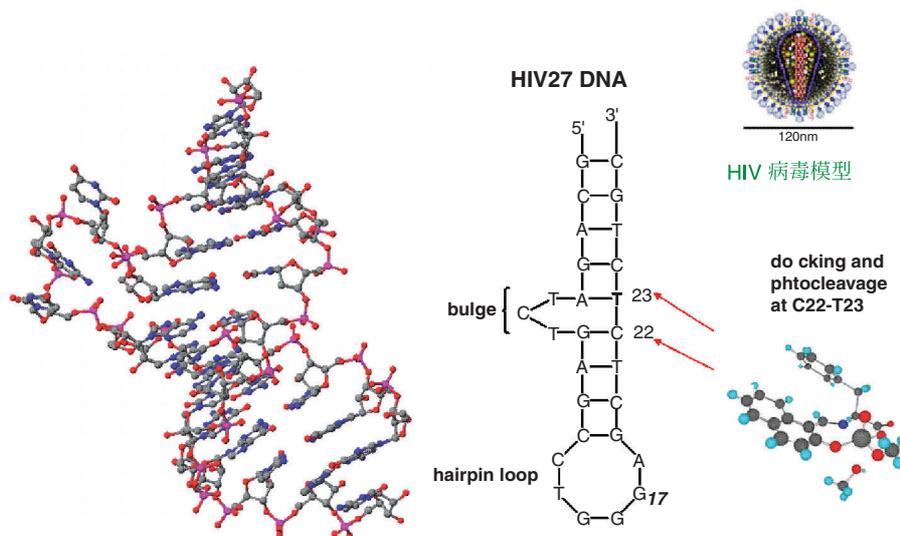
我們延伸利用此類掌性五價氧鈦甲氧化物評估其在雙重或單重活化二級 α -羥基磷酯之光學對拆離的效能。最佳掌性模版包含第三級亮胺酸與 3,5-雙硝基、3,5-雙溴基柳醛之組合。其在室溫下，甲苯溶液中可有效作為催化一系列多元化 α -、*O*-取代型式之二苯甲基 α -羥基磷酯的不對稱氧化。此氧化的不對稱誘導度以選擇因子來評等為 50 - >500。藉此可合成單一鏡像可抑制具細胞活化與增生功能之酪胺酸磷酸化酶等生物活性的 α -羥基磷酯[6]。

三、以掌性氧鈦錯合物應用於 DNA 定位光激斷序、嵌合與辨識

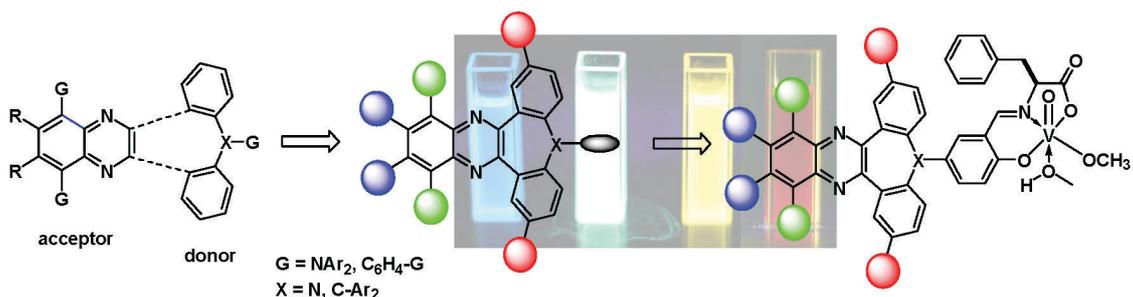
這類掌性五價氧鈦錯合物，在無氧與有氧狀態下，藉由光激發可作為切割超螺旋質體 DNA-嗜俊體 Φ X-174 的催化劑；而對於 HIV-1 病毒 TAR RNA 突起脊髓部進行定點光激斷序，可有



圖三 可抑制具細胞活化與與增生功能之酪胺酸磷酸酯化酶



圖四 對於 HIV-1 病毒 TAR RNA 突起機背髓部進行定點光激斷序有效抑制病毒於細胞核內啓動聚合酶進行其 DNA 之複製



圖五

效抑制病毒於細胞核內啓動聚合酶進行其 DNA 之複製[7]。由 2-羥基-1-萘醛與-苯丙胺酸衍生的氧鈦 5 價錯合物經由 X-射線繞設結構解析呈現獨特的右手楔型。它能在 0.1-20 微莫耳濃度下，對於一模式 HIV-27merDNA 系統做 C22-T23 之定位光激斷序。此氧鈦 5 價錯合物瞬時吸收光譜

實驗，顯示照光時其經由三牙配體到金屬的電荷轉移[LMCT]同時伴隨互變異構化，生成鄰位-醌酮亞甲基〔*o*-quinomethide〕氧鈦錯合物，而導致 DNA 斷序。

我們最近開發一聯結在二苯胺〔diphenylamine〕或二苯芴〔diphenylfluorene〕

骨架其二苯環中雙重鄰位融合〔doubly ortho-fused〕至喹喏磷〔quinoxaline〕的 C2-C3 邊的全新材料概念[8]，其主要優勢在於其所生成的 1:1 混合體可作為隨插即用的核心模版，藉由在中間 7 環氮中心或喹喏磷骨架的 C5-C8 的任何位置，可植入光電功能片段，經由所慎選的 4 種含溴基之喹喏磷骨架，可利用既有的三種偶合技術接上芳香、雜環芳香、二苯胺、芳香乙炔基團。全部這些精巧偶極化螺旋蝴蝶型、非晶形光電材料可成功作為具有可調光色的螢光變色龍，其螢光光色可從藍[490 nm]、綠[520 nm]、黃[578 nm]、到紅[644 nm] [9,10]。藉由此紅、藍、綠全彩螢光變色龍模版與掌性五價氧釩錯合物相結合，我們希望能在不久的將來利用此混成觸媒材料作為 DNA 定位嵌合、辨識與斷序之用途。

參考資料

- [1] N. S. Lewis and D. G. Nocera, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 15729 (2006).
- [2] S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N. B. Barhate, Y.-H. Liu, Y. Wang and C.-T. Chen, *Org. Lett.*, **3**, 869 (2001).
- [3] N. B. Barhate and C.-T. Chen, *Org. Lett.*, **4**, 2529 (2002).
- [4] S. C. Stinson, *Chem. & Eng. News*, **79**, 45 (2001).
- [5] S.-S. Weng, M.-W. Shen, J.-Q. Kao, Y. S. Munot and C.-T. Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 3522 (2006).
- [6] V. D. Pawar, S.-S. Weng, S. Bettigeri, J.-Q. Kao and C.-T. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6308 (2006).
- [7] C.-T. Chen, J.-S. Lin, J.-H. Kuo, S.-S. Weng, T.-S. Cuo, Y.-W. Lin, C.-C. Cheng, Y.-C. Huang, J.-K. Yu and P.-T. Chou, *Org. Lett.*, **6**, 4471 (2004).
- [8] C.-T. Chen and Y.-C. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7662 (2000).
- [9] C.-T. Chen, Y. Wei, J.-S. Lin, M. V. R. K. Moturu, W.-S. Chao, Y.-T. Tao and C.-H. Chien, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 10992 (2006).
- [10] Y. Wei and C.-T. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, in press (2007).