

出國報告（出國類別：學術研討會）

第 17 屆亞洲化學研討會
(17th Asian Chemical Congress)

服務機關：國防大學理工學院化學及材料工程學系

姓名職稱：蔡厚仁 教授

派赴國家：澳洲墨爾本

出國期間：106 年 07 月 21 日至 106 年 07 月 28 日

報告日期：106 年 07 月 31 日

摘 要

獲行政院科技部 (NSC105-2221-E-606-015) 經費補助及國防大學理工學院之協助，本人於 106 年 7 月 21 日至 7 月 28 日赴澳洲墨爾本國際會議廳 (Convention Center) 參加 2017 年第 17 屆亞洲化學研討會 (17th Asian Chemical Congress) 並發表 「The Inhibition Mechanisms and Kinetics of Acetylcholinesterase by α -Fluoromethylphosphonates ; α -氟磷酸酯類的合成及其作為乙醯膽鹼酯酵素抑制機理研究」論文。為慶祝澳大利亞皇家化學會 RACI (Royal Australian Chemical Institute) 成立一百週年，RACI National Centenary Conference 大會以「Chemistry Addressing Sustainable Development and Other Challenges of 2020s」為主題，並邀請隸屬亞洲化學會聯盟 (Federation of Asian Chemical Societies, FACS) 的其他八個化學學會共襄盛舉，擴大舉辦規模。本人除參與不同學會所舉辦的專題演講外，並聆聽 2005 年美國 Robert Grubbs 教授及 2009 年以色列 Ada Yonath 教授二位諾貝爾化學獎得主專題演講，獲益良多。本人並參訪澳大利亞最優秀大學之一的皇家墨爾本理工學院 (Royal Melbourne Institute of Technology, RMIT)，該校曾為澳大利亞在第二次世界大戰的軍人通訊領域的培育扮演重要角色，因此獲得英國皇室授勳皇家名稱，讓身為培育國防科技人才國內最高學府國防大學理工學院教師的我，印象深刻。大會宣佈我國為第 18 屆亞洲化學研討會主辦國，將於 2019 年 12 月 8 日至 12 日在台北國際會議廳舉行，獲得廣大迴響。

目 次

封面	1
摘要	2
本文	4
目的	4
過程	5
心得及建議	7
攜回資料	8
誌謝	8
投稿論文摘要	9

本 文

一、目的

亞洲化學會聯盟 (Federation of Asian Chemical Societies, FACS) 是亞洲太平洋區的化學組織，下屬 31 個學會，其下的亞洲化學會 (Asian Chemical Congress) 是由化學相關領域的專家組成的國際研究組織，該學會每兩年在亞洲不同國家舉行一次世界性的化學研討會，此研討會提供化學家一個很好的機會，讓參與者獲得全球性最先進化學知識的接觸機會，同時與世界各洲參與的專家學者分享經驗。2013 年第 15 屆及 2015 年第 16 屆研討會分別在新加坡及印度孟加拉舉辦，第 17 屆亞洲化學研討會 (17th Asian Chemical Congress) 於 2016 年 7 月 21 日至 7 月 28 日澳洲墨爾本亞拉 (Yarra) 河畔的國際會議廳 (Melbourne Convention Center) 舉行。

為慶祝澳大利亞皇家化學會成立一百週年， RACI 邀請隸屬亞洲化學會聯盟 FACS 的其他八個化學學會，包含有 17ACC (17th Asian Chemical Congress)、ACCC6 (6th Asian Conference on Coordination Chemistry)、AHeDD 2017 (The Asia Hub for e-Drug Discovery Symposium 2017)、AIMECS2017 (11th Asian Federation for Medicinal Chemistry's International Medicinal Chemistry Symposium)、Carbon 2017 (World Conference on Carbon)、Chemeca 2017 (Industrial Chemistry/Chemical Engineering Annual Conference of Australia and New Zealand)、GSC8 (8th International Conference on Green and Sustainable Chemistry)、Tetrahedron (18th Asian Edition Tetrahedron Symposium) 等學會，共襄盛舉。本人獲科技部經費補助及理工學院之協助，參加 2017 年第 17 屆亞洲化學研討會並發表「The Inhibition Mechanisms and Kinetics of Acetylcholinesterase by α -Fluoromethylphosphonates」研究論文。大會徵求稿件所含蓋化學領域如下：

- Molecular Therapeutics & Diagnostics 分子療法及診斷
- Biological, Medicinal and Regenerative Chemistry 生化藥學及再生化學
- Physical and Theoretical Chemistry 物理及理論化學

- Molecular Photonics & Electronics 分子光學及電子學
- Chemical Analysis & Characterization 化學分析及特性研究
- Chemicals from Natural Products and Biomass 天然物及生物質化學
- Chemistry for Green and Sustainable Energy, Water, Feedstocks 綠色化學及永續能源水資源
- Education in Chemistry 化學教育
- Food Chemistry and Functional Foods 食品及功能性化學
- General Chemistry 普通化學
- Macromolecular Chemistry & Chemistry of Materials 大分子化學及化學材料
- Novel Porous Materials/Metal-Organic Frameworks 新型多孔有機金屬材料

亞洲化學研討會的實驗儀器展也提供實驗藥物的展示及醫療教育，並在食安、綠色化學、永續能源、化學防護、毒物化學、DNA 分析、酵素學、分子生物診斷學及藥物遺傳基因學等領域，提供最佳儀器設備展及病理診斷成果。

二、過程

2017 年第 17 屆亞洲化學研討會在墨爾本亞拉河畔的國際會議廳舉行，會議廳設備十分完善，除有完整新穎的會議空間外，尚規劃有化學相關儀器展示場、口頭報告及壁報展示區，研討會的內容涵蓋範圍相當廣泛，主要有下列十三個主題，分別為：

主題一：Analytical and Environmental Chemistry Division Program 分析及環境化學

主題二：Chemical Education Program 化學教育

主題三：Colloids Program 膠體化學

主題四：Electro Chemistry Program 電化學

主題五：Fluorescence Program 螢光化學

主題六：Health Safety and Environment Program 健康及環境化學

主題七：Materials Program 材料化學

主題八：Medicinal Chemistry and Chemical Biology Program 藥物化學及生物化學

主題九：Organic Chemistry Program 有機化學

主題十：Physical Chemistry Program 物理化學

主題十一：Polymer Program 聚合物化學

主題十二：Radio Chemistry Program 放射化學

主題十三：Supramolecular Symposium Program 巨分子化學

本人於 7 月 23 日辦理註冊及報到，並至大會會場聆聽開幕貴賓 DOW 化學公司總裁 Andrew Liveris 博士演講及現場問答，當晚主辦單位於會議廳中庭安排歡迎酒會 (17ACC Community Opening Mixer)，招待與會學者及來賓，增進互相間的認識及友誼。

開幕典禮則於 7 月 24 日上午揭幕，由 Federation of Asian Chemical Societies 大會主席 Prof. David Winkler 教授主持，簡短誠摯的歡迎詞後，隨即展開學術演講及海報展示，歷時 6 天，至 7 月 28 日結束。會議期間各國儀器廠商設有攤位，展示各種化學、醫學分析儀器及相關產品，使與會人員受益良多。大會安排的各場演講內容精闢、見解深入，從化學在生化及醫學上之應用至其對人類身心所造成的影響做深入探討。大會也邀請以化學反應催化為專長的 2005 年諾貝爾化學獎得主美國 Robert Grubbs 教授及以晶體學專長獲得 2009 年諾貝爾化學獎的以色列 Ada Yonath 教授做大會專題演講，聆聽兩位諾貝爾獎得主演講後，獲益良多。

本人發表之論文「The Inhibition Mechanisms and Kinetics of Acetylcholinesterase by α -Fluoromethylphosphonates」，受到在場許多學者的重視及興趣，彼此相互討論，並交換心得，曾有多位學者及藥廠向本人索取該論文的原稿。7 月 27 日晚上舉行臨別晚宴，場面浩大，賓主盡歡，為大家提供絕佳的交誼機會。7 月 28 日下午大會舉行閉幕儀式，為第 17 屆亞洲化學研討會劃下完美的句點，並宣佈下次會議將於 2019 年 12 月 8 日至 12 日在台北國際會議廳 (Taipei International Convention Center) 舉行。

三、心得及建議

此次會議，全世界化學專家學者齊聚一堂，發表口頭報告及海報論文，共同討論，整個會議期間，與會學者對所有發表之研究論文均顯示高度的興趣，整個現場充滿濃厚的學術氣氛，以及人人對研究工作所抱持的積極態度，令人印象深刻。本人有機會參加此盛會，從會議學術交流中吸收到國際間最新的研究資訊，並與其他研究領域的學者討論，交換研究心得，對日後之教學及研究工作頗有助益。在參與學術演講及海報展示中，亞洲化學的研究重鎮主要集中在日本、大陸、印度及韓國等國，會場中見到很多年輕化學研究學者，可見化學之研究在亞洲各國蓬勃發展。大會並舉辦 50 位高中生免費參與化學趣味實作，引發學生對化學的興趣，亦值得國內辦研討會的參考。本人參訪位於市區的皇家墨爾本理工學院 (Royal Melbourne Institute of Technology, RMIT)，該校是澳大利亞最優秀的 10 所大學之一，為澳大利亞在第二次世界大戰的軍人培育扮演重要角色，當年其培養的兩萬軍人中，主要以通訊領域為主，並因此獲得英國皇室皇家名稱授勳，讓身為培育國防科技人才軍校教師的我，印象極為深刻。本次研討會大陸排行第 11 名的國立同濟大學，在研討會場設有旗幟廣告，提出「千人計畫國家特聘專家」(Foreign 1000 Talent Awardees) 及「高端外國專家」(High-end Foreign Experts) 人才招募方案，延攬優秀海外學者前往任教，並提供優渥的薪資，值得國內做為借鏡。各國都在積極爭取傑出人才，我們應急起直追，投入更多之人力、物力，蒐集更多的相關資料，才能在化學領域方面跟得上世界各國之水準。本次會議所提出之研究論文，涉及範圍甚廣，且大部份皆為目前進行最先進的研究成果，本人攜回多項論文資料贈與相關研究人員，讓國內從事化學研究者而無法與會的專家學者做參考。

攜 回 資 料

1. RACI 2017 Centenary Congress Program
2. Highlighting Outstanding Work from Authors in Australia
3. AZYP Separation & Analytics
4. The 18th Asian Chemical Congress: Performing Excellent Chemistry to Make Wonderful Life, December 8-12, 2019, Taipei, Taiwan Taipei International Convention Center
5. Search and compare the latest published scientific methods with MethodsNow
6. RACI: Health, Safety and Environment Division
7. American Chemical Society on Campus
8. Lab+Life Scientist: Brain-on-a-chip could drive neural prosthetics
9. ionBench: Benches for MS
10. Graphene & Graphene oxide Continuous Taylor reactor
11. Chemistry for a better life: The decadal plan for Australian chemistry 2016-25

誌 謝

感謝行政院科技部 (NSC105-2221-E-606-015) 經費補助、國防部、國防大學及理工學院之協助，使本人有機會參加 2017 年第 17 屆亞洲化學研討會。

The Inhibition Mechanisms and Kinetics of Acetylcholinesterase by
 α -Fluoromethylphosphonates

Abstract

Diethyl(carboethoxyfluoromethyl)phosphonate $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CFHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (**1**) and diisopropyl(carboethoxyfluoromethyl)phosphonate $(i\text{-C}_3\text{H}_7\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CFHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (**2**) are synthesized as novel acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. Compounds (**1**) and (**2**) are characterized as the time-dependent irreversible inhibitors of the enzyme from the stopped-time assay. The inhibition constants (K_i), the phosphorylation constants (k_2), and the bimolecular rate constants (k_i) for compound (**1**) are 5.0 nM, $4.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, respectively; those values for compound (**2**) are 80 nM, $1.69 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and $2.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, respectively. Therefore, the first step of this irreversible reaction mechanism is formation of the enzyme-diethyl (or diisopropyl) (carboethoxyfluoromethyl) phosphonate bipyramidal intermediate (EI). The K_i value for compound (**1**) is 16-fold lower than compound (**2**) indicates that the Ser200 residue of AChE nucleophilically attacks the phosphorus atom of compound (**1**) much more easily than the Ser200 residue of the enzyme attacks the phosphorus atom of compound (**2**) due to the steric hindrance of this attack from the diisopropyl group. The second step is formation of enzyme-monoethyl (or isopropyl) (carboethoxyfluoromethyl)phosphonate tetrahedral conjugate (EI') by exclusion of the apical alkoxy moiety as a leaving group for the bipyramidal complexes. The k_2 value for compound (**1**) is about twice higher than that for compound (**2**) indicates that the ethanoxy moiety of the bipyramidal enzyme-(**1**) complex (EI) departs more easily than the isopropanoxy moiety of the bipyramidal enzyme-(**2**) complex. The steric repulsion between the leaving group of the bipyramidal complex and the bottle neck of the enzyme may play a major role in the k_2 step.

Background: Fluorine-containing phosphonates are widely used as pesticides, pharmaceuticals and chemical warfare agents such as Sarin, Soman, Tabun and VX. Acute toxicity from exposure to fluorophosphonates is due to inhibition of Acetyl cholinesterase (AChE). The inhibition mechanisms and kinetics of AChE by α -Fluoro methylphosphonates were discussed in this research.

Materials and Methods: Synthesis of diethyl and diisopropyl(carboethoxyfluoro methyl)phosphonate $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CFHCO}_2\text{Et}$ (**1**) and $(i\text{-PrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CFHCO}_2\text{Et}$ (**2**). The reaction of $\text{CFHBrCO}_2\text{Et}$ with 1.1 eqs. of $(\text{EtO})_3\text{P}$ or $(i\text{-PrO})_3\text{P}$ at 140 °C for 6 hours yielded 75% of (**1**) and 71% of (**2**). (**1**): ^{19}F NMR: -211.0 (dd, $J = 46, 73$ Hz); ^{31}P NMR: 0.6 (ddd, $J = 6, 10, 72$ Hz); ^1H NMR: 5.24 (dd, $J = 9.5, 46$ Hz), 4.37-4.21 (m), 1.31-1.25 (m); ^{13}C NMR: 164.8 (d, $J = 21.8$), 84.6 (dd, $J = 158, 196$ Hz), 64.3, 64.2, 64.1, 16.4, 16.3, 14.1; GC-MS m/z (relative intensity): 243 ($\text{M}^+ + 1$, 0.31), 242 (M^+ , 0.38), 197 ($\text{M}^+ - \text{OEt}$, 38.78), 186 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_2 = \text{CH}_2$, 44.49), 159 (100.00). FTIR spectrum (cm^{-1}): 2984 (m, C-H), 1764 (s, C=O), 1325 (s, C-F), 1275 (m, P=O), 1232 (m, C-O-C). (**2**): ^{19}F NMR: -209.6 (dd, $J = 48$ and 72 Hz); ^{31}P NMR: 8.5 ($J = 72$ Hz); ^1H NMR: 5.40 (dd, $J = 12$ and 44 Hz), 4.80 (m), 4.30 (q, $J = 7.3$), 1.4-1.3 (m); ^{13}C NMR: 164.9 (d, $J = 22$ Hz), 84.6 (t, $J = 195$ Hz), 62.3, 24.1, 23.7, 14.1; GC-MS m/z (relative intensity): 272 ($\text{M}^+ + 2$, 8.0), 271 ($\text{M}^+ + 1$, 77.0), 269 ($\text{M}^+ - 1$, 2.0), 243 (100); FTIR spectrum (cm^{-1}): 2985 (m, C-H), 1760 (s, C=O), 1279 (m, P=O), 1221 (m, C-O-C), 1032 (m, P-O-C). The AChE inhibition was assayed by the Ellman method. All inhibition reactions were performed in sodium phosphate buffer (pH 7.0) containing 0.1 M NaCl, 2% acetonitrile, 0.5% triton X-100, and varying concentration of inhibitors and substrates (ATCh) with 1 equivalent of DTNB (chromogenic reagent). Electric eel AChE was dissolved in sodium phosphate buffer (0.1 M, pH 7.0). Reactions were initiated by injecting enzyme and monitored at 405 nm on the UV-visible spectrometer. The Lineweaver-Burk plots of the competitively inhibited AChE were obtained, and all lines intercepted on the $1/V$ axis

at $1/V_{max}$. The inhibition constants (K_i) were determined from the plot of $(1/v) = 1/V_{max} (1 + [I]/K_i)$ against $[I]$. The Stopped-Time Assay for AChE inhibitions by compounds (1) and (2) was assayed by Feaster's method.

Results: α -Fluoromethylphosphonates (1) and (2) were characterized as the time-dependent irreversible inhibitors of AChE. Values of K_i , k_2 , and k_i for compound (1) were 5.0 nM, $4.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, respectively; those for compound (2) were 80 nM, $1.69 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, and $2.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, respectively. The first step of this irreversible reaction mechanism is formation of the enzyme-diethyl (or isopropyl) (carboethoxy-fluoromethyl) phosphonate bipyramidal intermediate, and the second step is formation of enzyme-monoethyl (or isopropyl)(carboethoxyfluoro methyl) phosphonate tetrahedral adduct.

Conclusion: AChE inhibitors such as donepezil, tacrine, physostigmine and rivastigmine are used to Alzheimer's disease. α -Fluoromethylphosphonates (1) and (2) are synthesized as novel acetylcholinesterase inhibitors. Both (1) and (2) were characterized as the time-dependent irreversible inhibitors of AChE.