



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I458732 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：101123076

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 27 日

(51) Int. Cl. : C07F5/02 (2006.01)

G01N33/553 (2006.01)

(71) 申請人：國立交通大學 (中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72) 發明人：李耀坤 LI, YAWKUEN (TW)；沈模沅 SHEN, MOYUAN (TW)；邊郁茹 PIEN, YUJU (TW)

(74) 代理人：蔡坤財；李世章

(56) 參考文獻：

US 6075126A

US 7208322B2

US 7629174B2

US 7989625B2

Bouriotis et al., "Applications of immobilised phenylboronic acids as supports for group-specific ligands in the affinity chromatography of enzymes", Journal of Chromatography, vol.210, 1981, psges 267-278.

Minsu Lee et al., "Formation of a self-assembled phenylboronic acid monolayer and its application toward developing a surface plasmon resonance-based monosaccharide sensor", Analytical Biochemistry, vol.310, 2002, pages 163-170.

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 0 頁

(54) 名稱

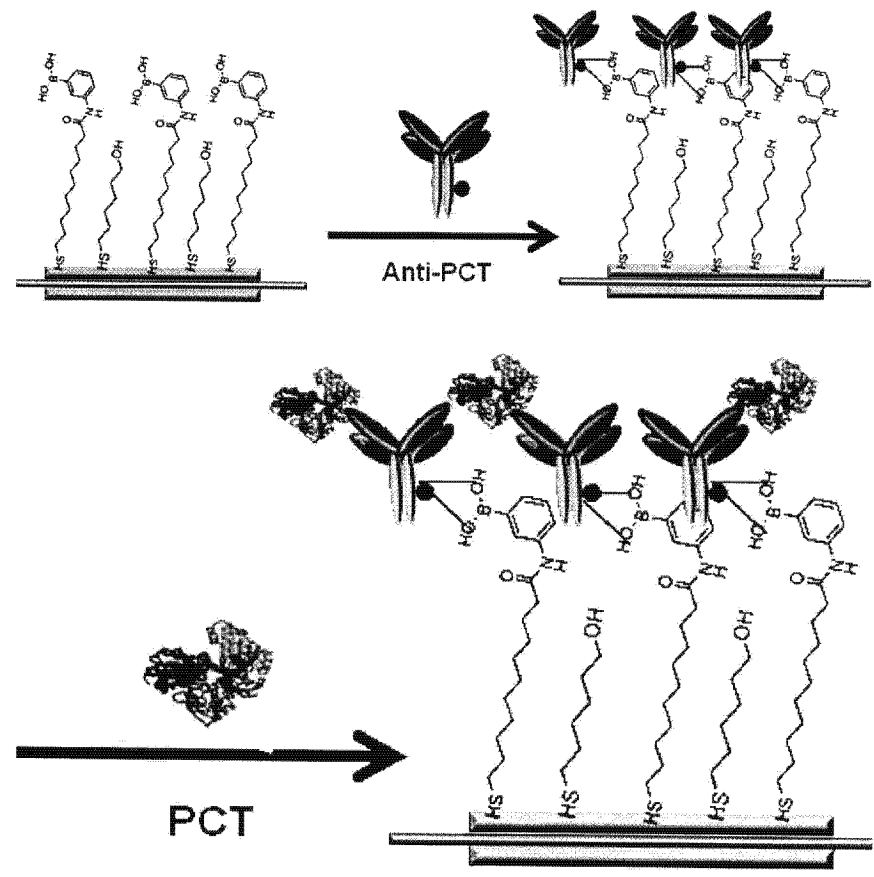
具硼酸基團連接子及含有其之生物感測元件

BORATE MOIETY-CONTAINED LINKER AND BIO-SENSING ELEMENT CONTAINING THE SAME

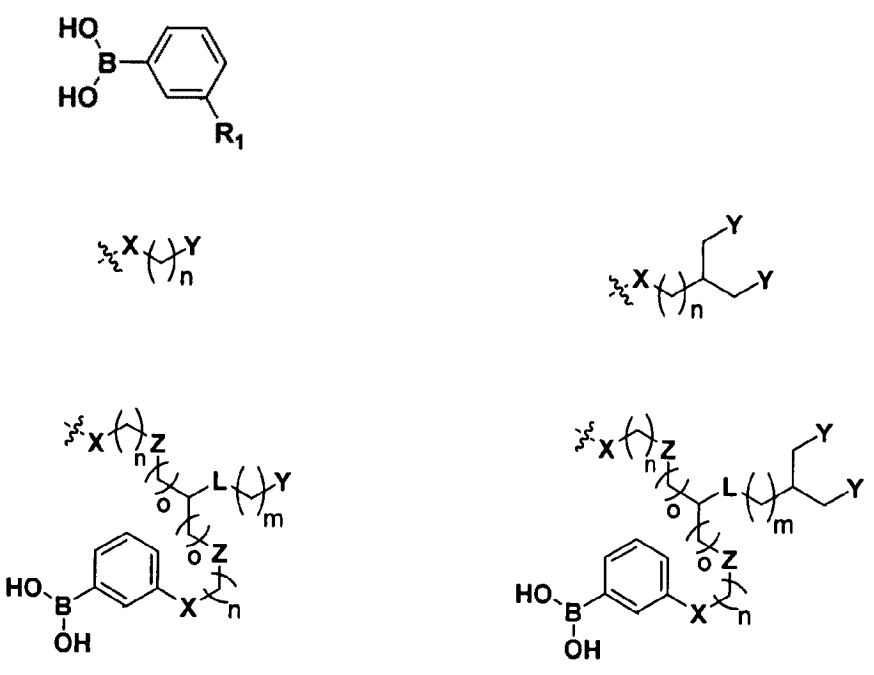
(57) 摘要

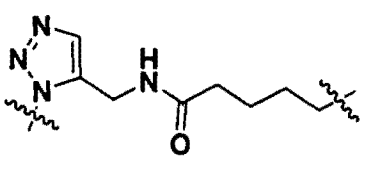
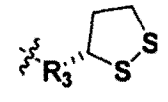
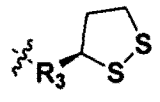
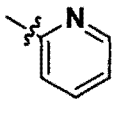
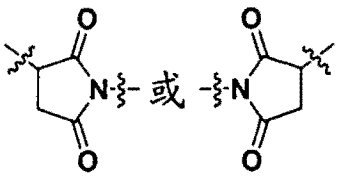
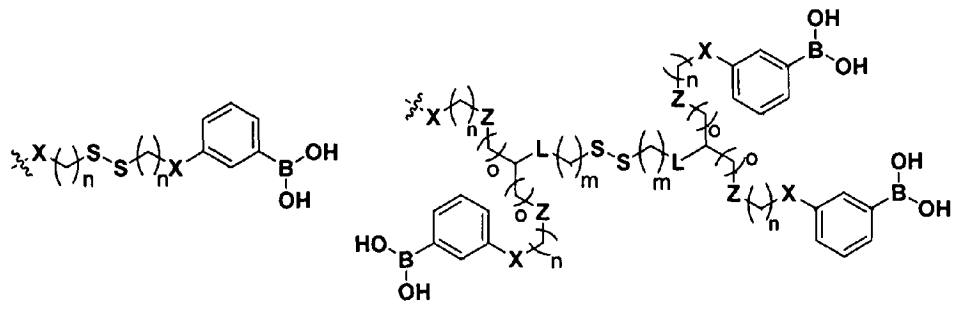
本發明揭露一種含硼酸基團連接子，以及含有上述連接子的生物感測元件。上述含硼酸基團連接子可用於修飾感測分子並連接於基材上，以形成生物感測元件。

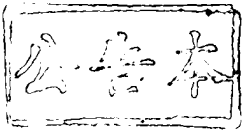
A borate moiety-contained linker and a bio-sensing element containing the same are disclosed. The borate moiety-contained linker can be used for modifying a sensing molecule and connecting with a substrate to form the bio-sensing element.



第 2 圖







發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101127076

C07F 5/02 (2006.01)

※申請日：101. 6. 27

※IPC 分類：

G01N 33/53 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具硼酸基團連接子及含有其之生物感測元件

BORATE MOIETY-CONTAINED LINKER AND
BIO-SENSING ELEMENT CONTAINING THE SAME

二、中文發明摘要：

本發明揭露一種含硼酸基團連接子，以及含有上述連接子的生物感測元件。上述含硼酸基團連接子可用於修飾感測分子並連接於基材上，以形成生物感測元件。

三、英文發明摘要：

A borate moiety-contained linker and a bio-sensing element containing the same are disclosed. The borate moiety-contained linker can be used for modifying a sensing molecule and connecting with a substrate to form the bio-sensing element.

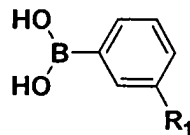
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

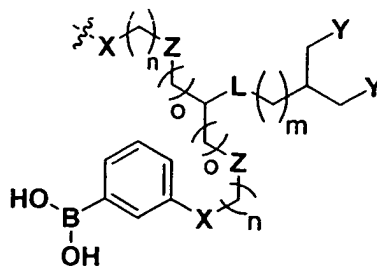
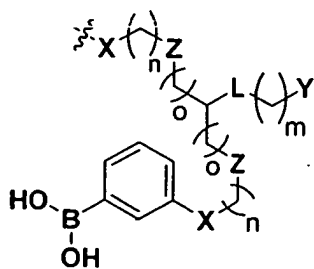
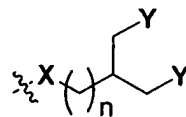
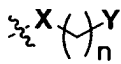
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

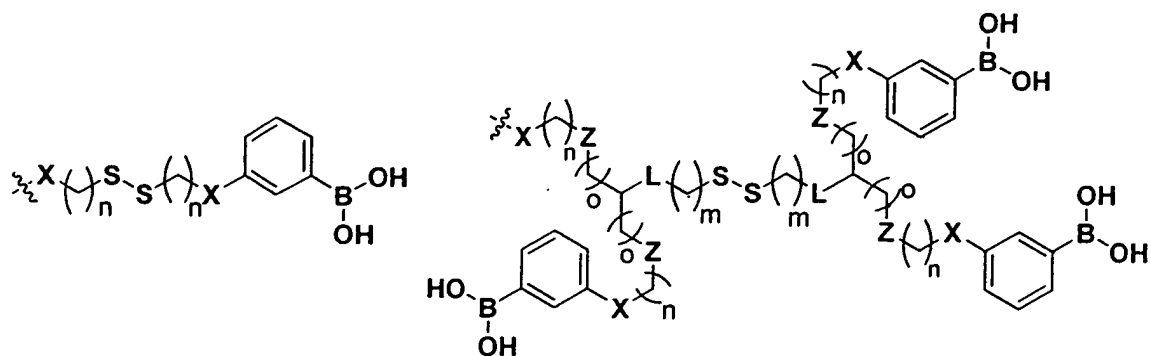
無

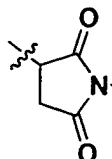
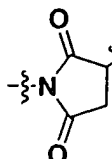
● 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

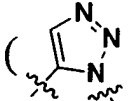
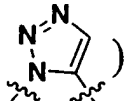


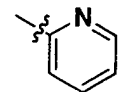
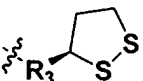
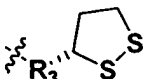
其中 R₁ 為下列化學結構式之一：

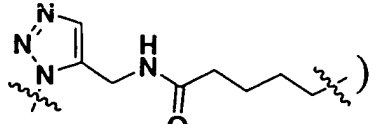




其 L、X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

(或)，且 X、Z 及 L 彼此不相等，

Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團(或)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

基)戊醯胺()，

R₄ 為氫(H)或硝基(-NO₂)，

m 為 1 至 10 之整數，n 為 0 至 10 之整數，以及 o 為 1 或 2。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種感測材料，特別是關於一種生物感測材料。

【先前技術】

由於生物感測技術(Biosensing technologies)具有高特异性(high specificity)、高靈敏度(high sensitivity)或高選擇性(high selectivity)等特性，因此藉由上述特性可促進醫藥、生醫檢測、環境工程、食品分析與生物技術等領域的發展。根據上述技術所發展的生物感測元件，其組成主要包含感測材料及基材。藉由生物親和性(bioaffinity)或化學催化(chemical catalysis)等方式，感測材料對於待測樣品進行親和作用或化學反應，以產生訊號或進行訊號傳遞。

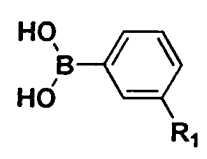
習知的生物感測技術或元件，例如酵素免疫分析法(enzyme-linked immunoassay, ELISA)或市售的血糖試片，通常利用不可重複使用的生物感測材料進行樣品檢測，而造成環境汙染。除此之外，習知的生物感測材料亦因為本身結構不穩定，及待測樣品位相不一致，而導致生物感測材料的靈敏度不佳。

【發明內容】

本發明係提供一種含硼酸基團連接子，其係用於修飾感測分子以及連接於一基材上。藉此，可將生物分子有方向性地、穩定地修飾於基材表面，進而使化學與生物偵測

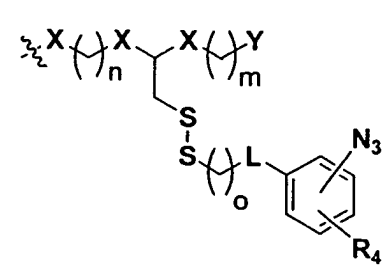
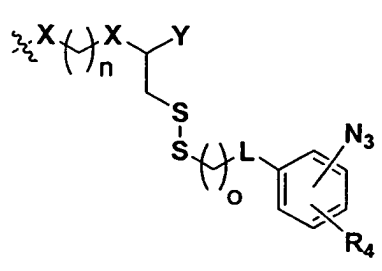
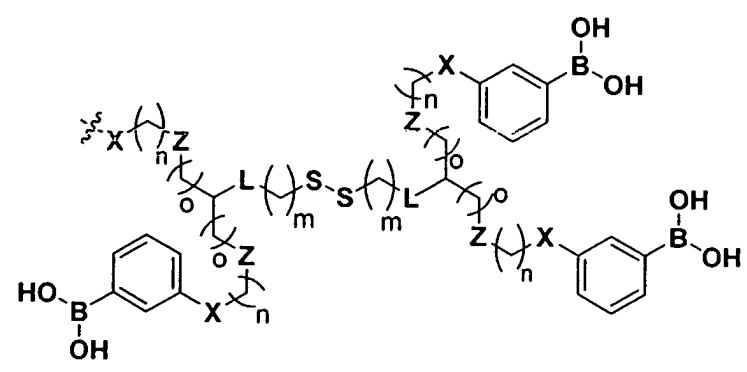
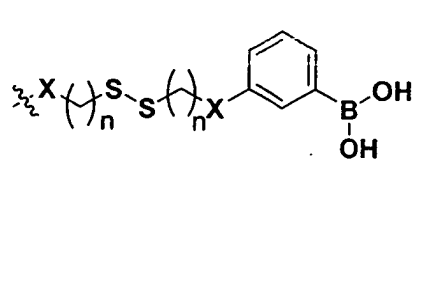
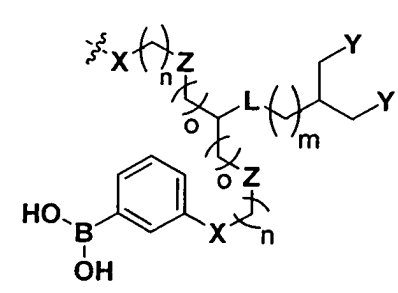
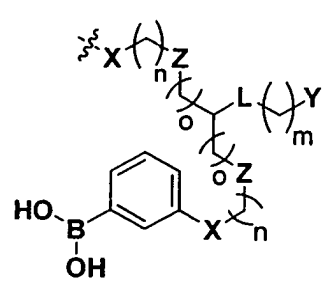
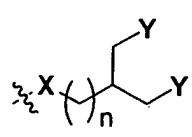
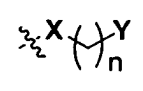
更為靈敏。

上述連接子包含具有下列化學式(I)之化合物：

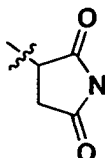
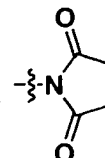


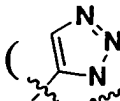
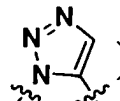
(I)

其中 R₁ 為下列化學結構式之一：

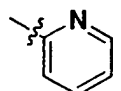
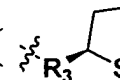


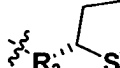
其 L、X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-

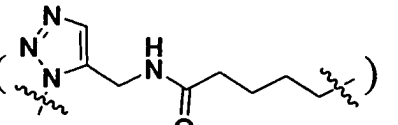
或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

(或)，且 X、Z 及 L 彼此不相等，

Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶

()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團(或

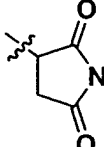
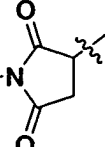
)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

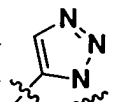
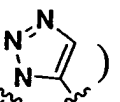
基)戊醯胺()，

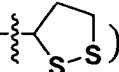
m 為 1 至 10 之整數，n 為 0 至 10 之整數，以及 o 為 1 或 2。

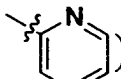
根據本發明之一實施例，其中當 R₁ 為 $\text{R}_2^X(\text{Y})_n$ 時，其 n

為 0 至 10 之整數，X 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵

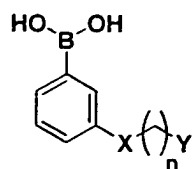
(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或

三唑鍵(或)，Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊

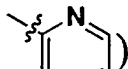
氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、1,2-二硫戊環基()或具

有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()，則含硼酸

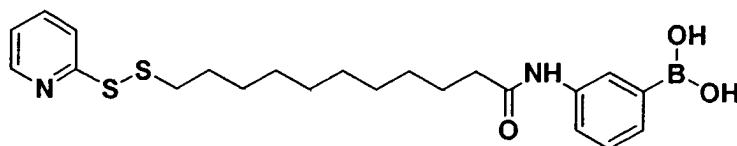
基團連接子之結構為下列化學式(II)：



(II)

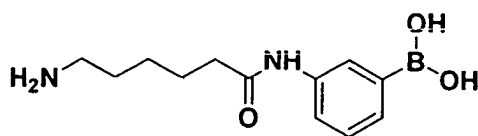
根據本發明之另一實施例，其中當 R_1 為 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ 時，其 n 為 10， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Y 為具有雙硫鍵的官能基(-S-S- R_2)， R_2 為吡啶()，則含硼酸基團連接子具有下

列化學結構式：

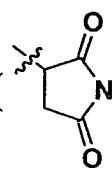
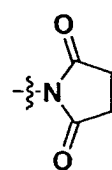


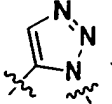
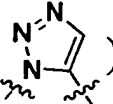
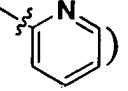
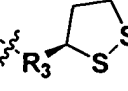
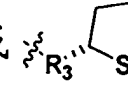
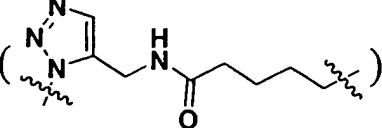
MB1

根據本發明之又一實施例，其中當 R_1 為 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ 時，其 n 為 5， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Y 為胺基(-NH₂)，則含硼酸基團連接子具有下列化學結構式：

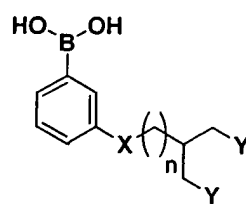


MB2

根據本發明之一實施例，其中當 R_1 為 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ 時，其 n 為 0 至 10 之整數， X 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)

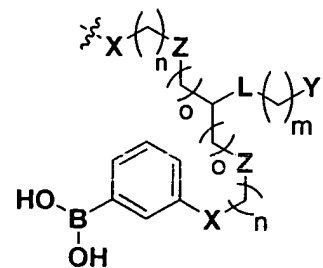
或三唑鍵(或)，Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團(或)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺()，則含硼酸基團

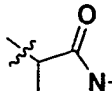
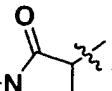
連接子之結構為下列化學式(III)：

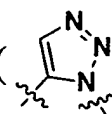
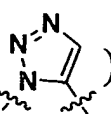


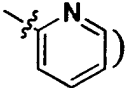
(III)

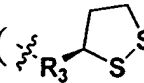
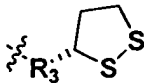
根據本發明之一實施例，其中當 R₁ 為

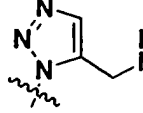


時，其 m 為 1 至 10 之整數，n 為 0 至 10 之整數，o 為 1 或 2，L、X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

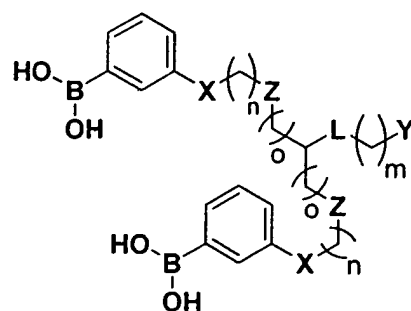
(或)，且 X、Z 及 L 彼此不相等，Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有

雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()，或具有 1，

2-二硫戊環基的基團(或)，R₃ 為 N-((3H-1,2,3-

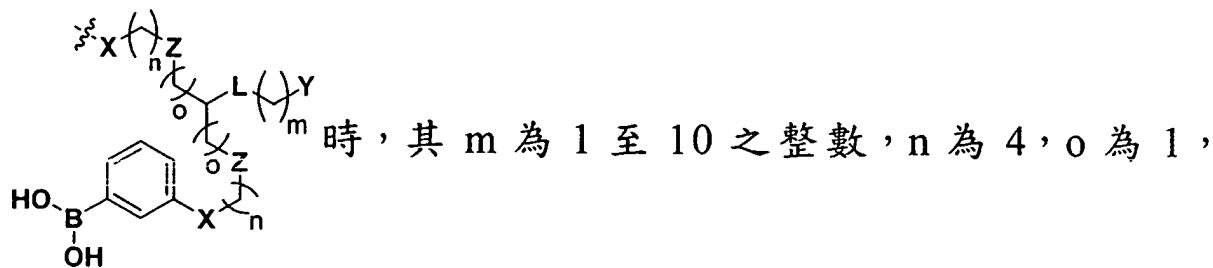
三唑-4-基)甲基)戊醯胺(-CH₂-NH-CO-(CH₂)₄-)，則含硼酸基團

連接子之結構為下列化學式(IV)：

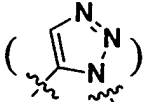


(IV)

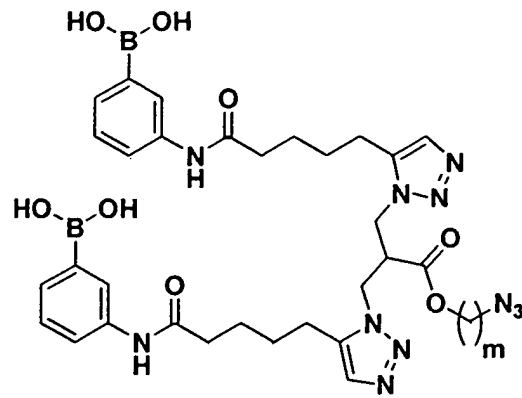
根據本發明之另一實施例，其中當 R₁ 為



L 為酯鍵(-COO-)，X 為醯胺鍵(-NHCO-)，Z 為三唑鍵

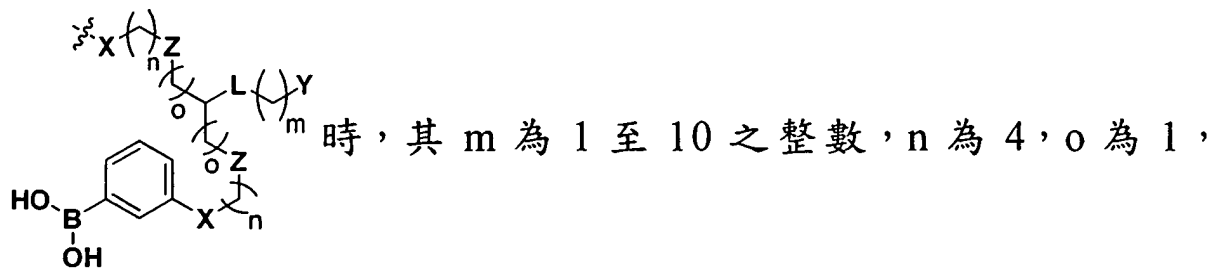
()，Y 為疊氮基(-N₃)，則含硼酸基團連接子具有下列

化學結構式：

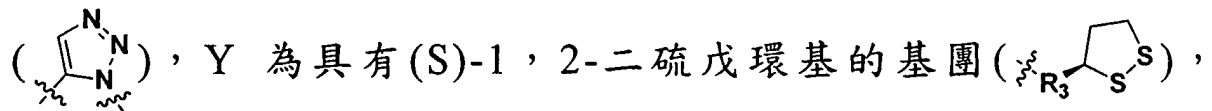


DB1

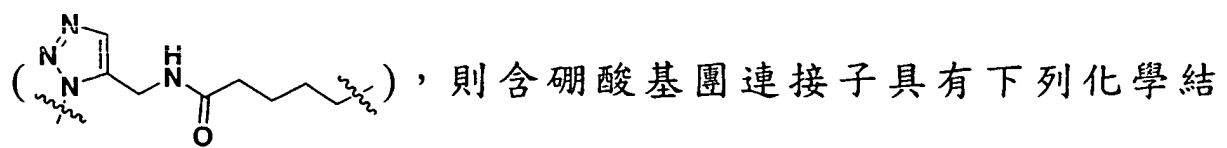
根據本發明之又一實施例，其中當 R_1 為



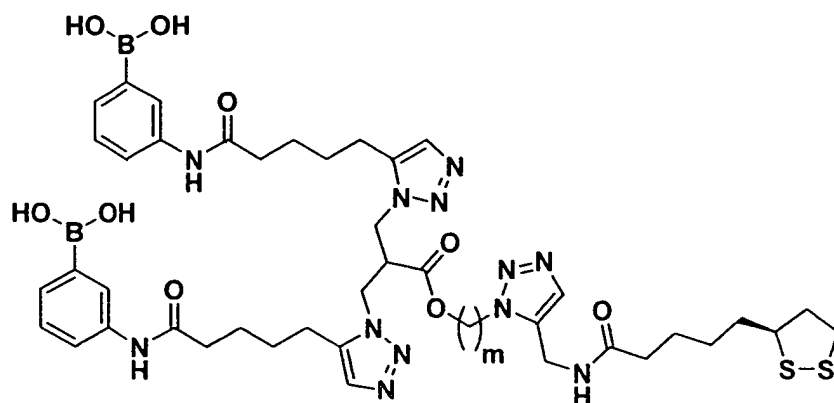
L 為酯鍵 ($-\text{COO}-$)， X 為醯胺鍵 ($-\text{NHCO}-$)， Z 為三唑鍵



R_3 為 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺

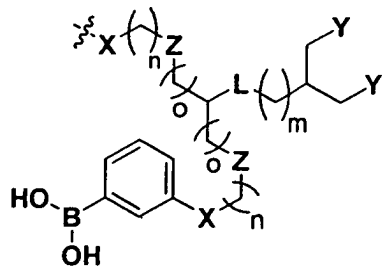


構式：



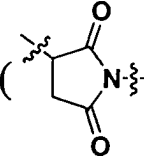
DB2

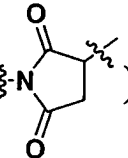
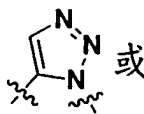
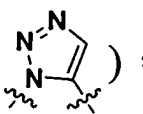
根據本發明之一實施例，其中當 R_1 為



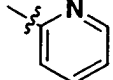
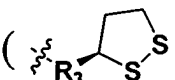
時，其 m 為 1 至 10 之整數， n 為 0 至 10

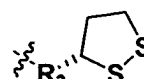
之整數， o 為 1 或 2， L 、 X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或

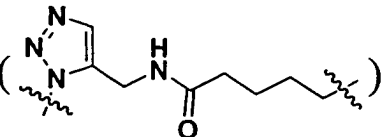
-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵()

或)或三唑鍵(或)，且 X 、 Z 及 L 彼此不相

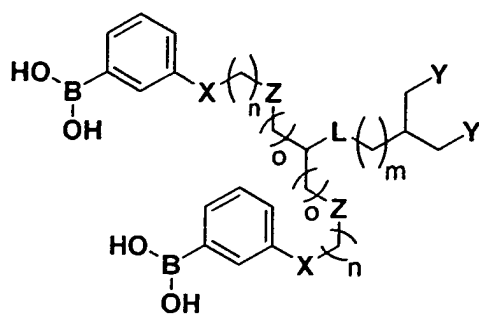
等， Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)， R_2 為吡啶

()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團(或

)， R_3 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

基)戊醯胺()，則含硼酸基團連接子之結構

為下列化學式(V)：

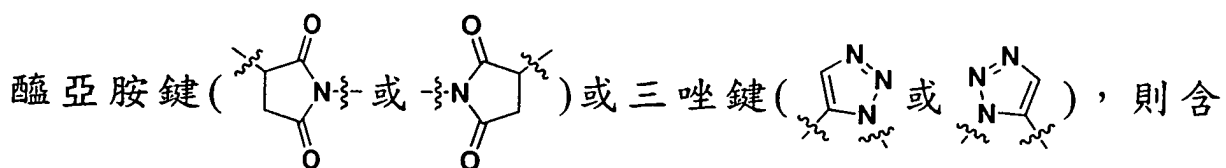


(V)

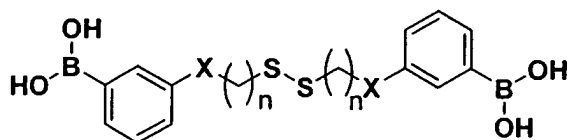
根據本發明之一實施例，其中當 R_1 為



鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二

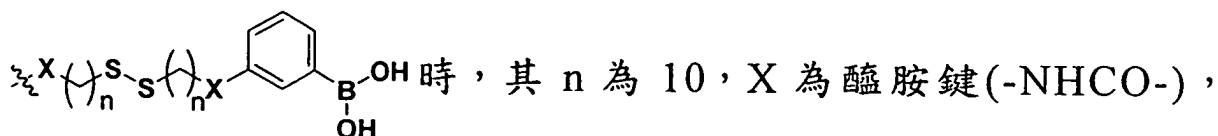


硼酸基團連接子之結構為下列化學式(VI)：

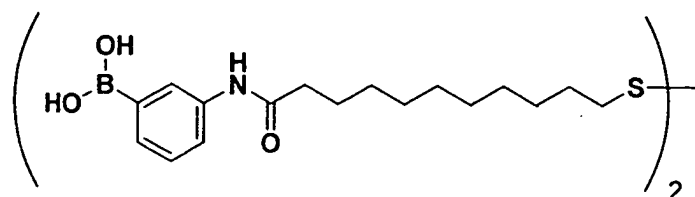


(VI)

根據本發明之另一實施例，其中當 R_1 為

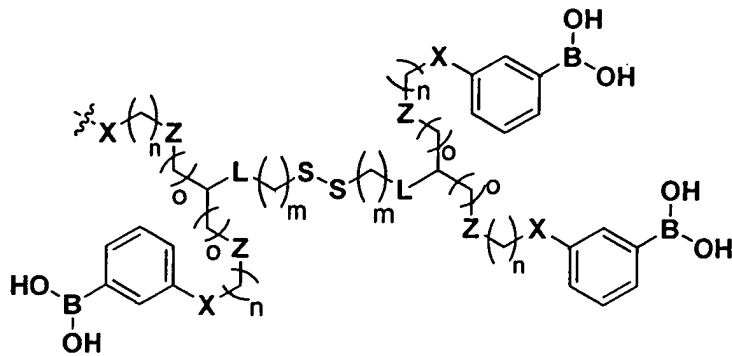


則含硼酸基團連接子具有下列化學結構式：



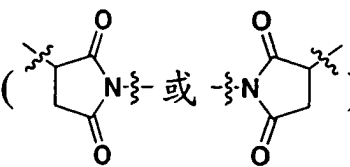
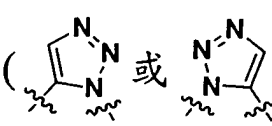
DB3

根據本發明之一實施例，其中當 R_1 為

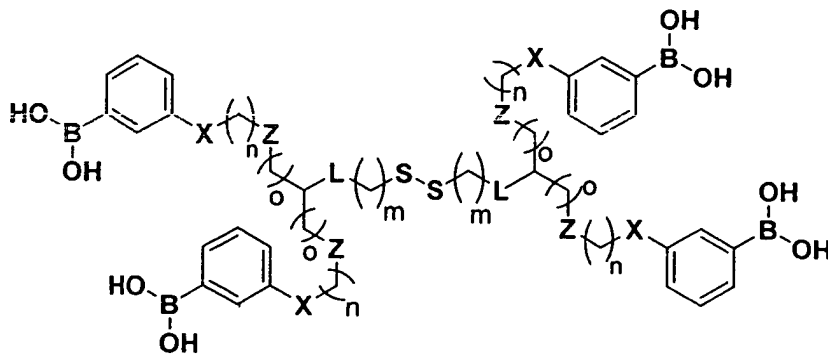


時，其 m 為 1 至 10 之

整數， n 為 0 至 10 之整數， o 為 1 或 2， L 、 X 及 Z 為醯胺鍵 $(-CONH-$ 或 $-NHCO-)$ 、酯鍵 $(-COO-$ 或 $-OCO-)$ 、1,3-丁二

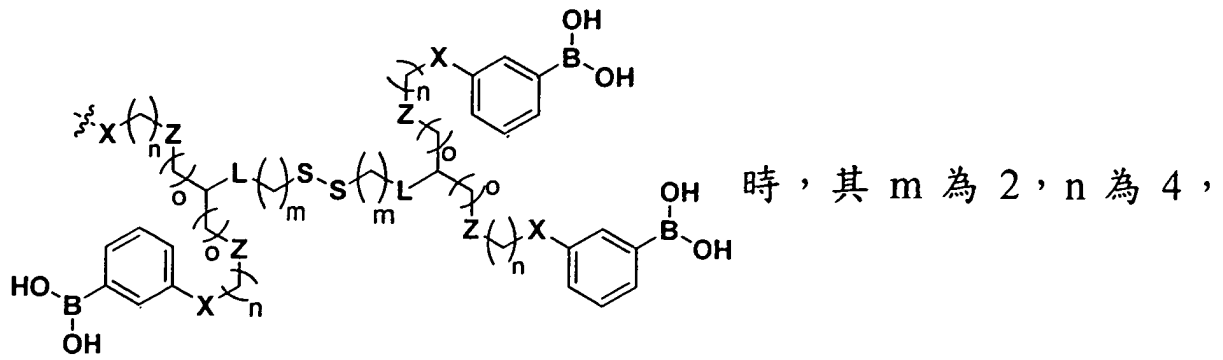
醯亞胺鍵 () 或三唑鍵 ()，且 X 、

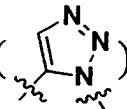
Z 及 L 彼此不相等，則含硼酸基團連接子之結構為下列化學式 (VII)：

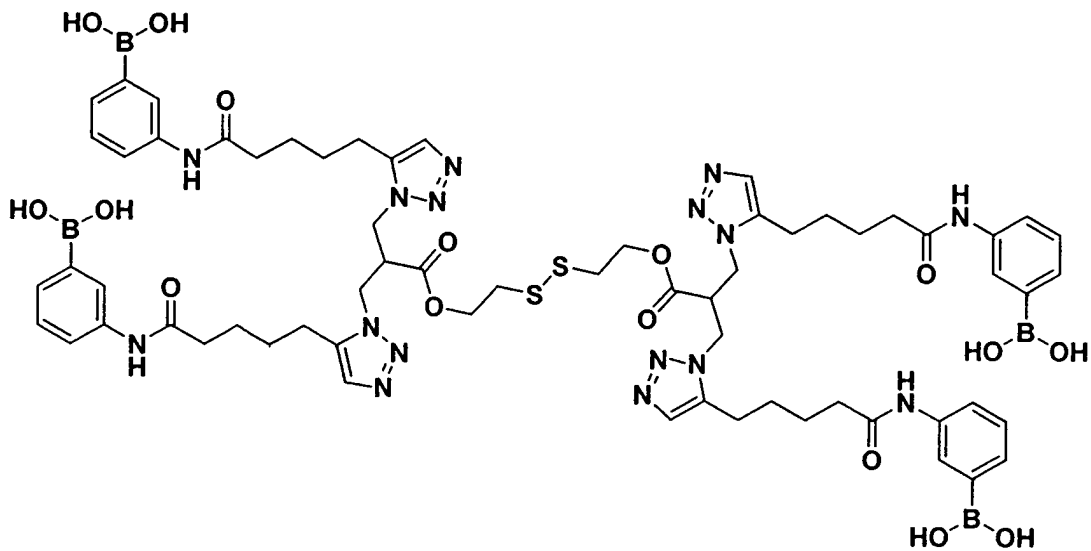


(VII)

根據本發明之一實施例，其中當 R_1 為

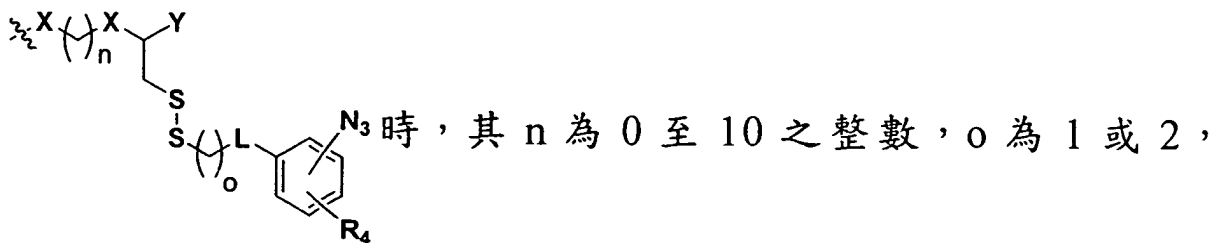


o 為 1， L 為酯鍵(-COO-)， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Z 為三唑鍵()，則含硼酸基團連接子具有下列化學結構式：

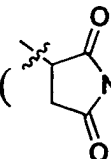
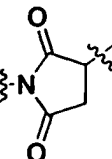


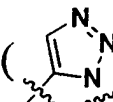
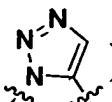
TB1

根據本發明之一實施例，其中當 R_1 為

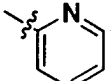


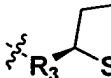
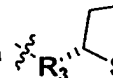
X 及 L 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或

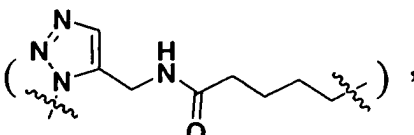
-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

(或)，且 X 及 L 彼此不相等，Y 為硫醇基(-SH)、

胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的

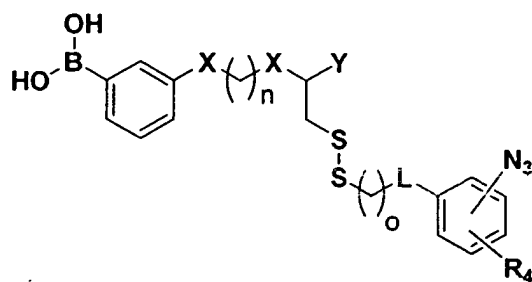
官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()或具有 1,2-二硫戊環基

的基團(或)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或

N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺()，

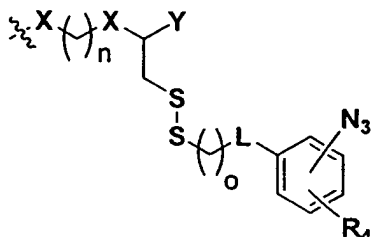
R₄ 為氫(H)或硝基(-NO₂)，則含硼酸基團連接子之結構為下

列化學式(VIII)：

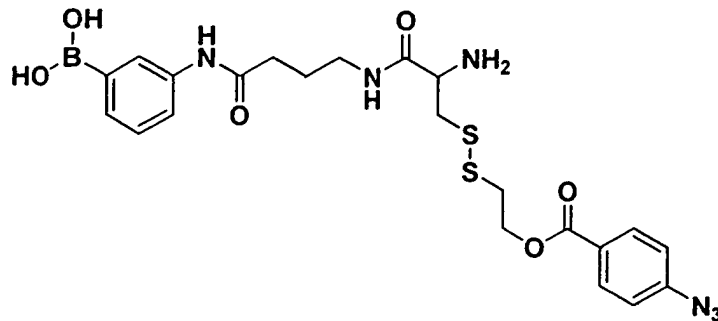


(VIII)

根據本發明之一實施例，其中當 R₁ 為

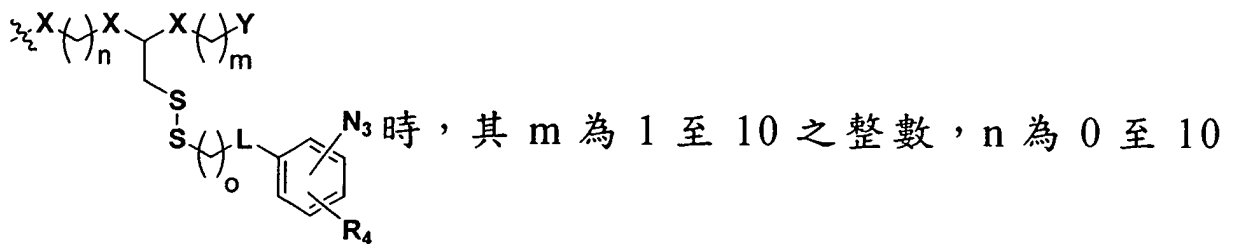
時，其 n 為 3，o 為 2，L 為酯鍵(-OCO-)，

X 為醯胺鍵(-NHCO-)，Y 為胺基(-NH₂)，R₄ 為氫，則該化合物具有下列化學結構式：

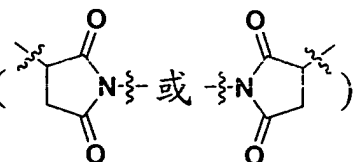


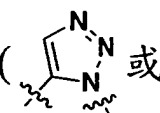
MBA1

根據本發明之一實施例，其中當 R₁ 為

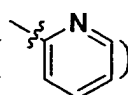


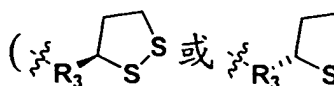
之整數，o 為 1 或 2，X 及 L 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、

酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵()

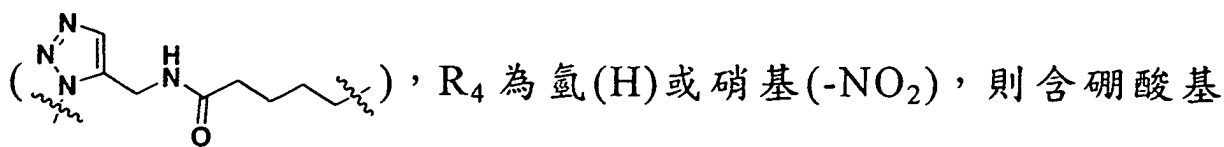
或三唑鍵()，且 X 及 L 彼此不相等，Y 為硫醇

基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具

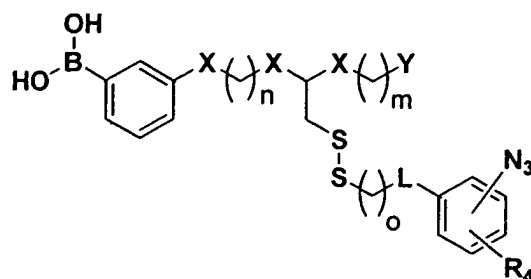
有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()或具有 1，

2-二硫戊環基的基團()，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)

或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺

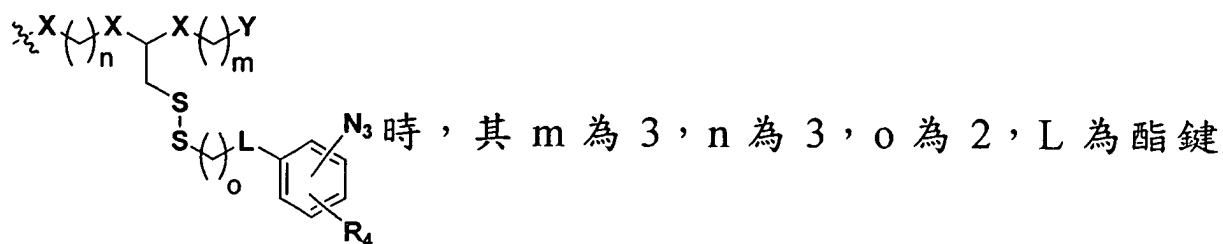


團連接子之結構為下列化學式(IX)：




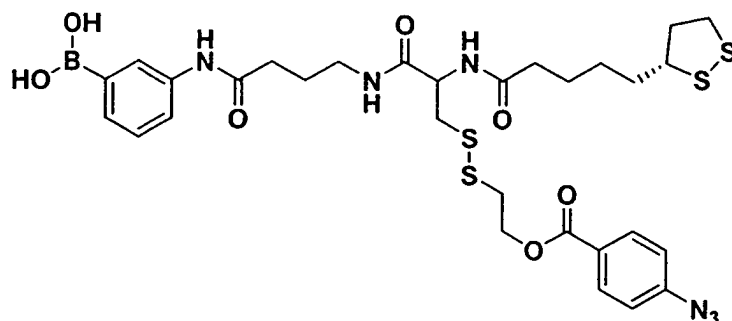
(IX)

根據本發明之一實施例，其中當 R₁ 為



(-OCO-)，X 為醯胺鍵(-NHCO-)，Y 為 1,2-二硫戊環基

()，R₄ 為氫，則該化合物具有下列化學結構式：



MBA2

此外，本發明之一實施方式亦提供一種生物感測元

件。其組成包含基材以及連接於基材上的生物分子感測層，上述生物分子感測層包含如化學式(I)至(IX)任一項所述之含硼酸基團連接子。

根據本發明之一實施例，基材包含、金屬晶片或矽晶片。金屬晶片之材料包含金、鉑、銀、鐵、硒或碲。矽晶片之表面具有吡啶硫醇基(thiopyridine)、羧酸基(-COOH)、炔基(-C≡C)或胺基(-NH₂)。

根據本發明之另一實施例，矽晶片表面之吡啶硫醇基、羧酸基(-COOH)、炔基(-C≡C)或胺基(-NH₂)，可分別與如化學式(I)至(VII)任一項所述之含硼酸基團連接子之硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)或羧酸基(-COOH)進行偶合反應(coupling reaction)，形成生物分子感測層。

根據本發明之又一實施例，金屬晶片之表面，可與如化學式(I)至(IX)任一項所述之含硼酸基團連接子之硫醇基(-SH)進行自組裝反應，形成生物分子感測層。

根據本發明之一實施例，含硼酸基團連接子之硼酸基團於鹼性 pH 值範圍內，係與醇基團結合，形成共價鍵。其中，鹼性 pH 值範圍為 7 至 10。

根據本發明之另一實施例，含硼酸基團連接子之與醇基團結合的硼酸基團於酸性 pH 值範圍內，係與醇基團脫附，再生形成上述含硼酸基團連接子。其中，酸性 pH 值範圍為小於 6。

【實施方式】

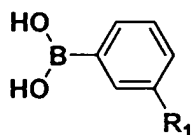
根據本發明之實施例，含硼酸基團之連接子之一端含有一或多個硼酸基團以與生物分子形成共價鍵結，而連接子的另一端則含有一或多個親核基以與基材表面連接，藉以修飾感測分子並將其連接於一基材上。

所以，根據本發明之連接子，係可將生物分子有方向性地、穩定地修飾於基材表面，進而使化學與生物偵測更為靈敏。此外，可藉由酸鹼值環境的改變使已與硼酸基團接合之生物分子脫附移除，以達到感測材料或元件再生使用的目的。

以下將以圖示及詳細說明闡述本發明之精神。然而本發明所屬技術領域中具有通常知識者，於了解本發明之實施方式後，可由本發明所示範之技術，進行改變及修飾，其結果不脫離本發明之精神。

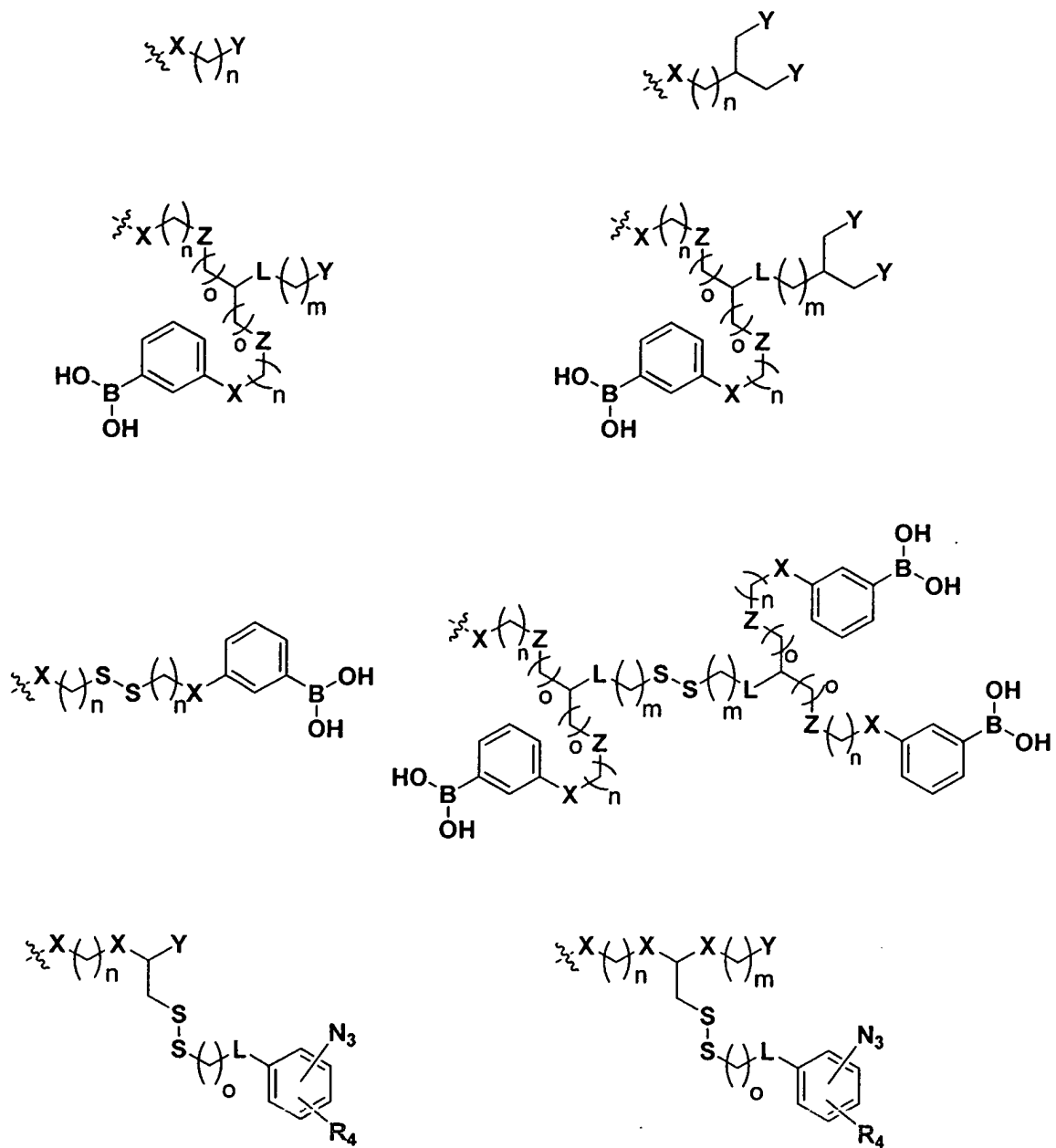
含硼酸基團連接子

本發明係提供一種含硼酸基團連接子及其製造方法。而含硼酸基團連接子之結構如下列化學式(I)所示：

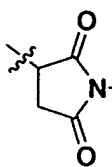
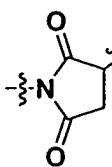


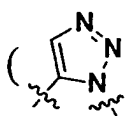
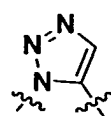
(I)

其中 R₁ 為下列化學結構式之一：

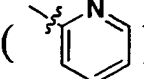
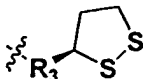


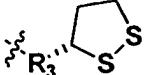
其 L、X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-

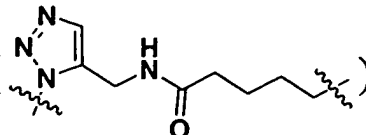
或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

(或)，且 X、Z 及 L 彼此不相等，

Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶

()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團 ( 或

)， R_3 為亞甲基(-CH₂-)或 N-(3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

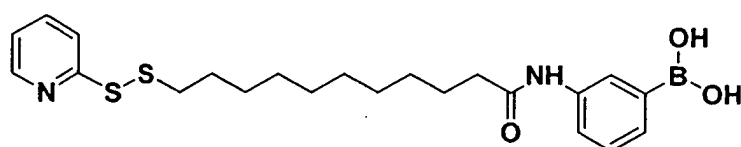
基)戊醯胺()，

R_4 為氫(H)或硝基(-NO₂)，

m 為 1 至 10 之整數， n 為 0 至 10 之整數，以及 o 為 1 或 2。

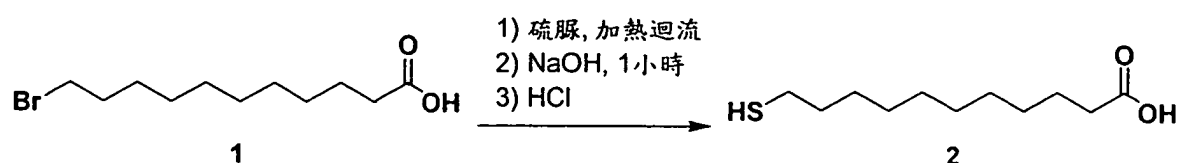
實施例 1：含硼酸基團連接子 MB1

在此提供 MB1 及其製造方法。MB1 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 MB1 之結構如下列化學式所示：



MB1

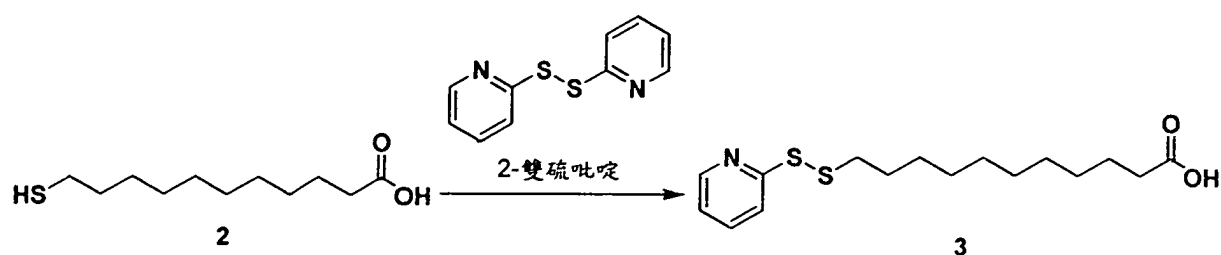
根據本發明之一實施例，MB1 的製造方法包含硫醇基取代反應、雙硫鍵置換反應以及醯胺鍵偶合反應。藉由上述反應過程，得到含硼酸基團連接子 MB1。



第 1 流程

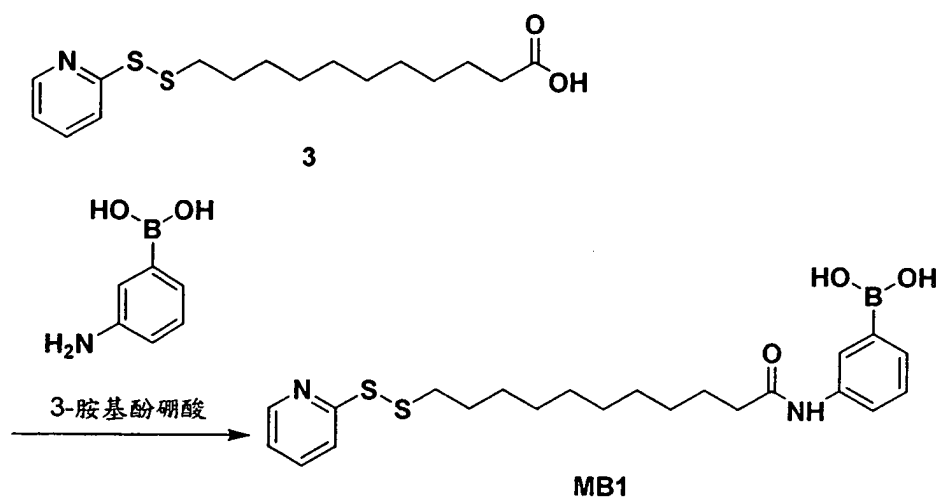
在硫醇基取代反應(請見第 1 流程)中，讓 11-溴十一烷基酸(1)與硫脲(thiourea)進行取代反應，將溴基(-Br)取代成為硫醇基(-SH)，形成 11 號碳上具有硫醇基的 11-硫醇基十

一烷基酸(2)。



第 2 流程

在雙硫鍵置換反應(請見第 2 流程)中，讓 11-硫醇基十一烷基酸(2)與 2-雙硫吡啶進行置換反應，形成 11 號碳上具有還原態雙硫鍵的 11-(2-(吡啶-2-基)雙硫基)十一烷基酸(3)。

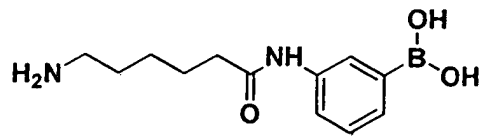


第 3 流程

在醯胺鍵偶合反應(請見第 3 流程)中，讓 11-(2-(吡啶-2-基)雙硫基)十一烷基酸(3)與 3-胺基酚硼酸進行偶合反應，形成具有硼酸基團的 MB1。

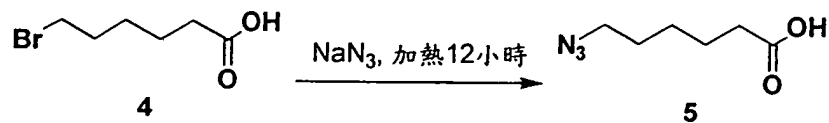
實施例 2：含硼酸基團連接子 MB2

在此提供 MB2 及其製造方法。MB2 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 MB2 之結構如下列化學式所示：



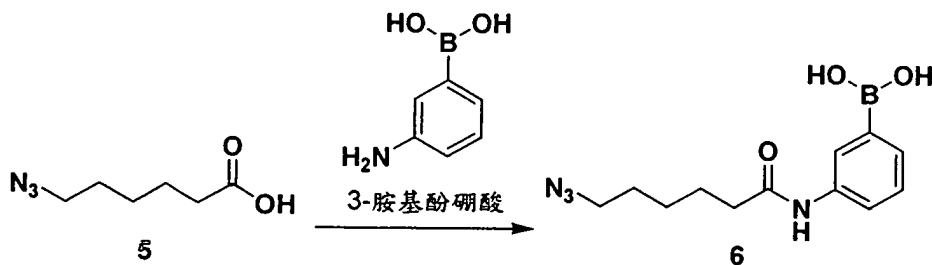
MB2

根據本發明之一實施例，MB2 的製造方法包含疊氮基取代反應、醯胺鍵偶合反應以及氫化反應。藉由上述反應過程，得到含硼酸基團連接子 MB2。



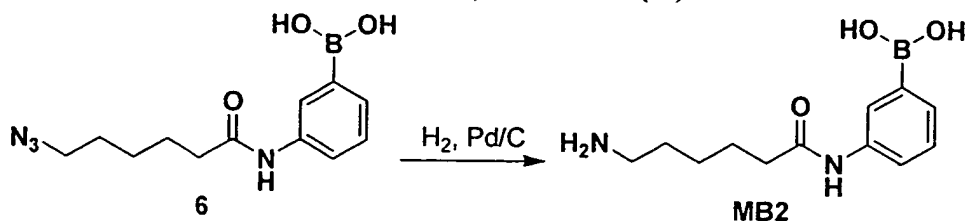
第 4 流程

在疊氮基取代反應(請見第 4 流程)中，讓 6-溴己烷基酸(4)與疊氮化鈉(NaN_3)進行取代反應，將溴基(-Br)取代成為疊氮基(- N_3)，形成 6 號碳上具有疊氮基的 6-疊氮基己烷基酸(5)。



第 5 流程

在醯胺鍵偶合反應(請見第 5 流程)中，讓 6-疊氮基己烷基酸(5)與 3-胺基酚硼酸進行偶合反應，形成具有硼酸基團的 3-(6-疊氮基己烷基胺基)酚硼酸(6)。

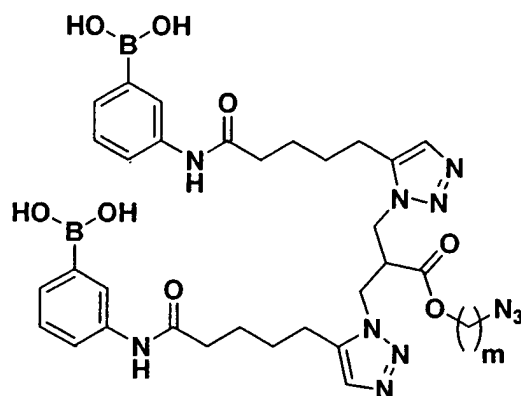


第 6 流程

在氫化反應(請見第 6 流程)中，藉由鈀碳(Pd/C)催化，讓 3-(6-疊氮基己烷基胺基)酚硼酸(6)與氫氣進行氫化還原反應，將疊氮基(-N₃)還原成為胺基(-NH₂)，形成具有胺基的 MB2。

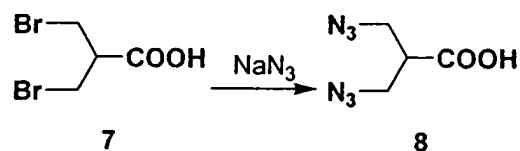
實施例 3：含硼酸基團連接子 DB1

在此提供 DB1 及其製造方法。DB1 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 DB1 之結構如下列化學式所示：



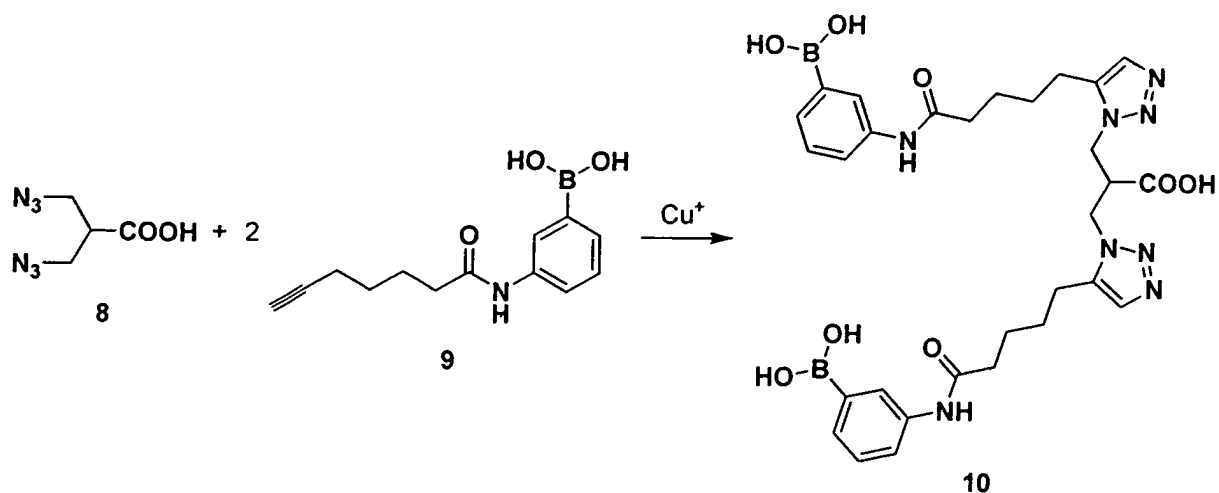
DB1

根據本發明之一實施例，DB1 的製造方法包含疊氮基取代反應、點擊反應以及酯化反應。藉由上述反應過程，得到含硼酸基團連接子 DB1。



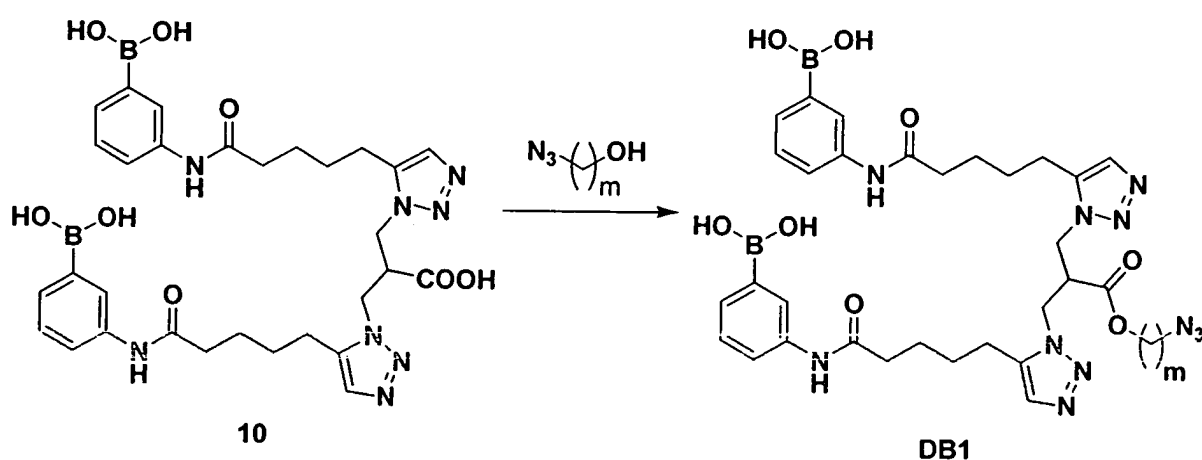
第 7 流程

在疊氮基取代反應(請見第 7 流程)中，讓 3-溴-2-溴甲基-丙酸(7)與疊氮化鈉(NaN₃)進行取代反應，將溴基(-Br)取代成為疊氮基(-N₃)，形成具有二疊氮基的 3-疊氮基-2-疊氮基甲基-丙酸(8)。



第 8 流程

在點擊反應(請見第 8 流程)中，藉由亞銅離子(Cu^+)的催化，讓 3-疊氮基-2-疊氮基甲基-丙酸(8)與 3-庚-6-炔基醯胺基酚硼酸(9)進行點擊反應，形成具有二硼酸基團的第一中間產物(10)。

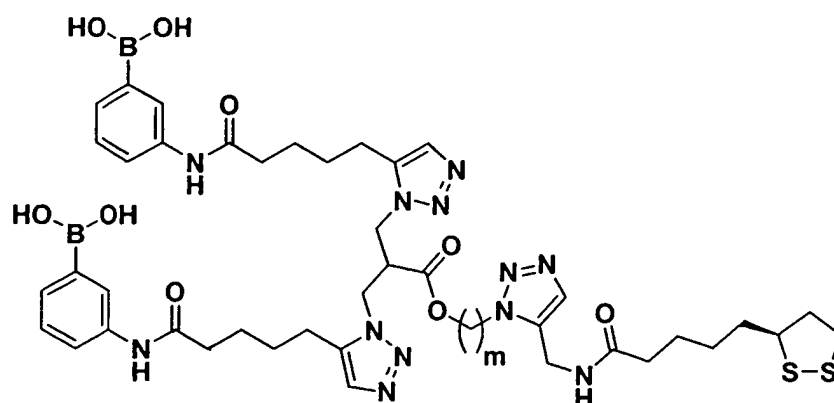


第 9 流程

在酯化反應(請見第 9 流程)中，讓第一中間產物(10)與疊氮基烷基醇(azido alkyl alcohol)進行酯化反應，形成具有二硼酸基團的 DB1。在 DB1 之結構中， m 為 1 至 10 之整數。

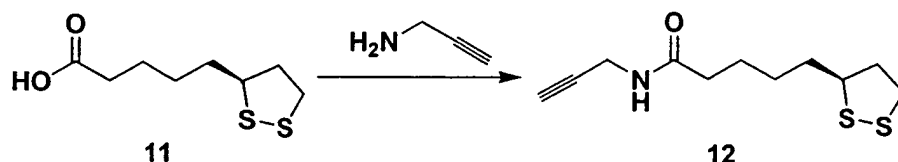
實施例 4：含硼酸基團連接子 DB2

在此提供 DB2 及其製造方法。DB2 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 DB2 之結構如下列化學式所示：



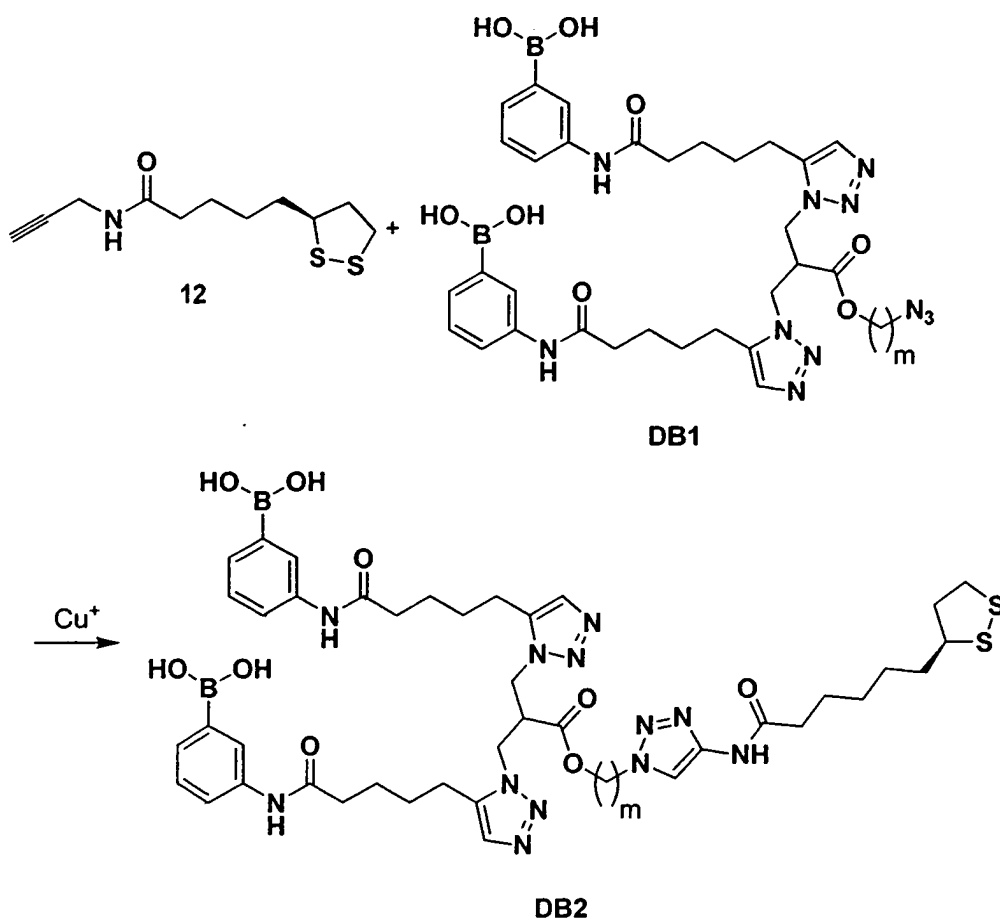
DB2

根據本發明之一實施例，DB2 的製造方法包含醯胺鍵偶合反應以及點擊反應。藉由上述反應過程，得到含硼酸基團連接子 DB2。



第 10 流程

在醯胺鍵偶合反應(請見第 10 流程)中，讓(S)-5-(1,2-二硫戊環-3-基)戊酸(11)與丙-2-炔基-1-胺進行偶合反應，形成(S)-5-(1,2-二硫戊環-3-基)-N-(丙-2-炔基)戊醯胺(12)。

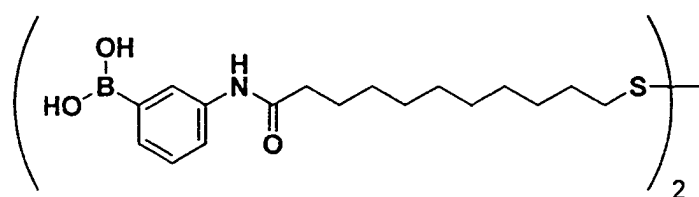


第 11 流程

在點擊反應(請見第 11 流程)中，藉由亞銅離子(Cu^+)的催化，讓 DB1 與(S)-5-(1, 2-二硫戊環-3-基)-N-(丙-2-炔基)戊醯胺(12)進行點擊反應，形成具有 1, 2-二硫戊環基的 DB2。

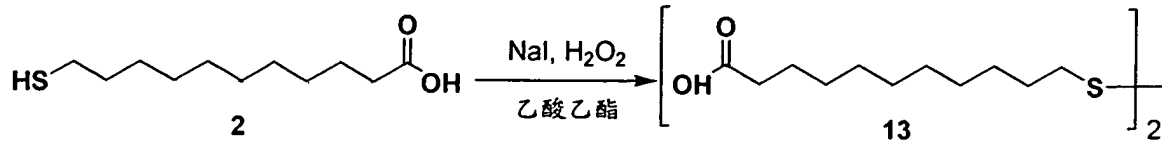
實施例 5：含硼酸基團連接子 DB3

在此提供 DB3 及其製造方法。DB3 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 DB3 之結構如下列化學式所示：



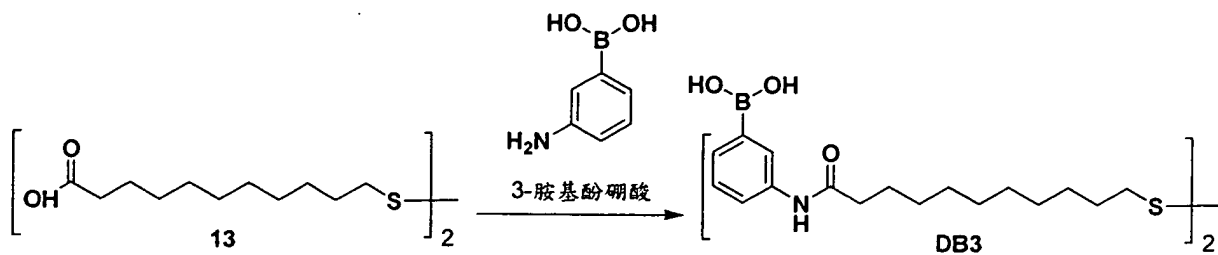
DB3

根據本發明之一實施例，DB3 的製造方法包含雙硫鍵聚合反應以及醯胺鍵偶合反應。藉由上述反應過程，得到含硼酸基團連接子 DB3。



第 12 流程

在二聚合反應(請見第 12 流程)中，藉由碘化鈉(NaI)及過氧化氫(H₂O₂)的作用，讓 11-硫醇基十一烷基酸(2)進行二聚合反應，形成具有雙硫鍵的第二中間產物(13)。

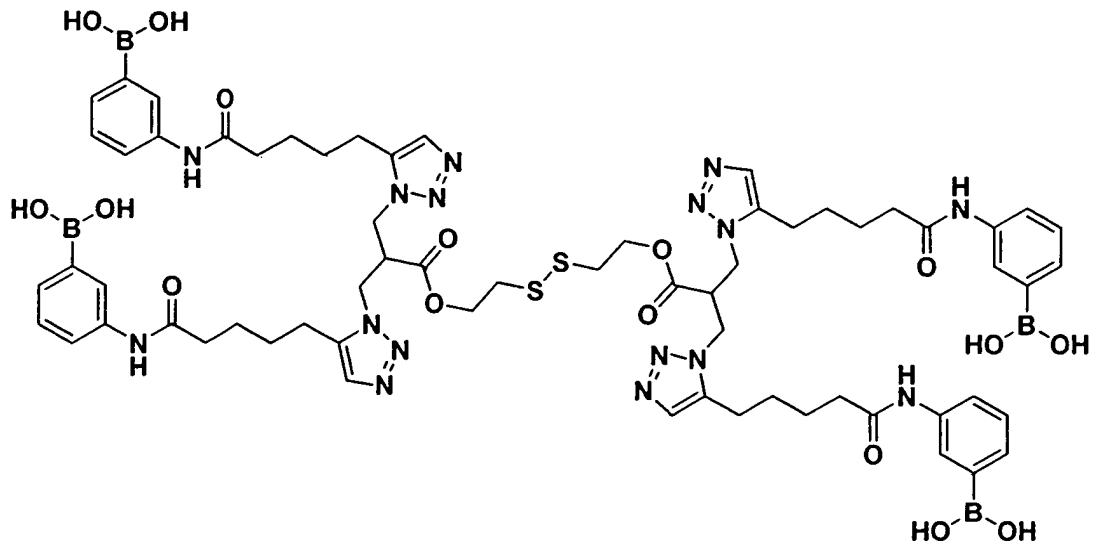


第 13 流程

在醯胺鍵偶合反應(請見第 13 流程)中，讓第二中間產物(13)與 3-胺基酚硼酸進行偶合反應，形成二聚合的 DB3。

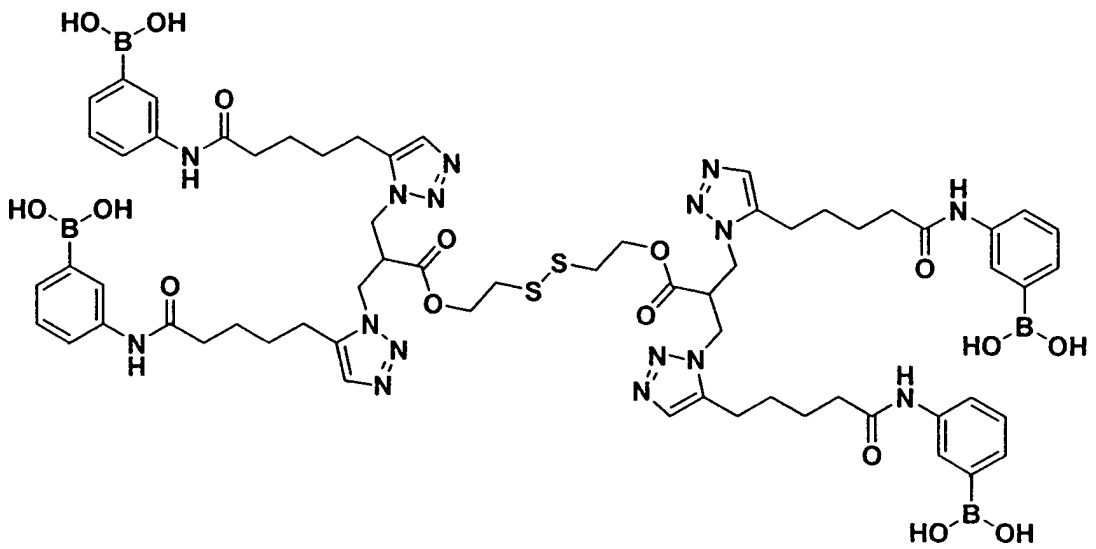
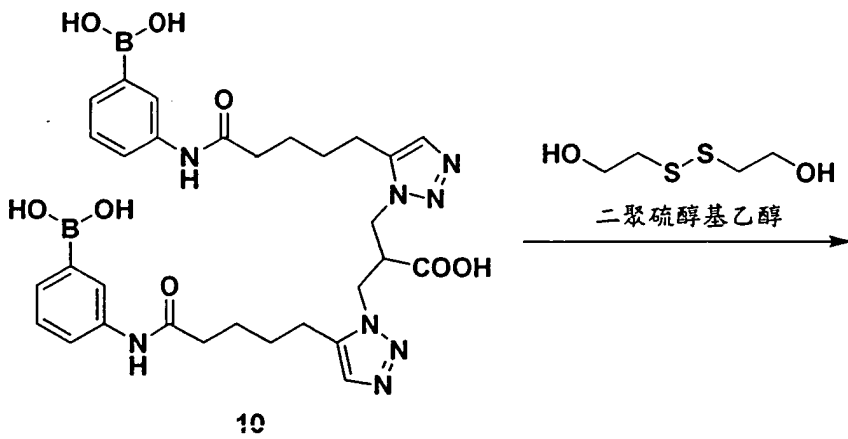
實施例 6：含硼酸基團連接子 TB1

在此提供 TB1 及其製造方法。TB1 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 TB1 之結構如下列化學式所示：



TB1

根據本發明之一實施例，可藉由酯化反應，得到含硼酸基團連接子 TB1。



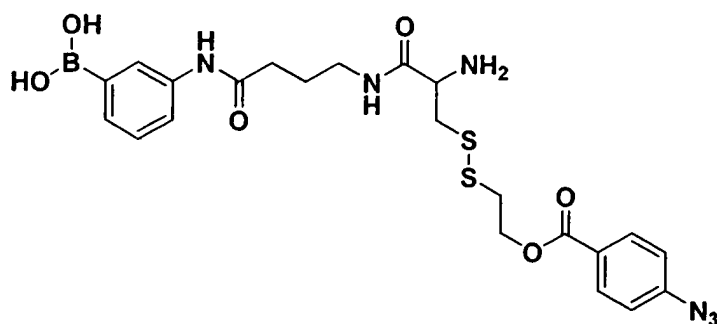
TB1

第 14 流程

在酯化反應(請見第 14 流程)中，讓第一中間產物(10)與二聚硫醇基乙醇(dimercaptoethanol)進行酯化反應，形成具有四硼酸基團的 TB1。

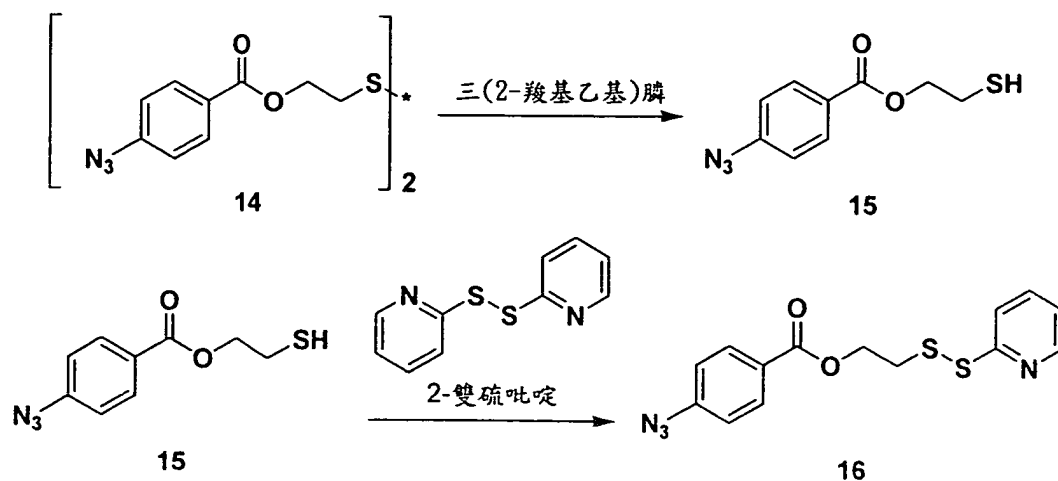
實施例 7：含硼酸基團連接子 MBA1

在此提供 MBA1 及其製造方法。MBA1 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 MBA1 之結構如下列化學式所示：



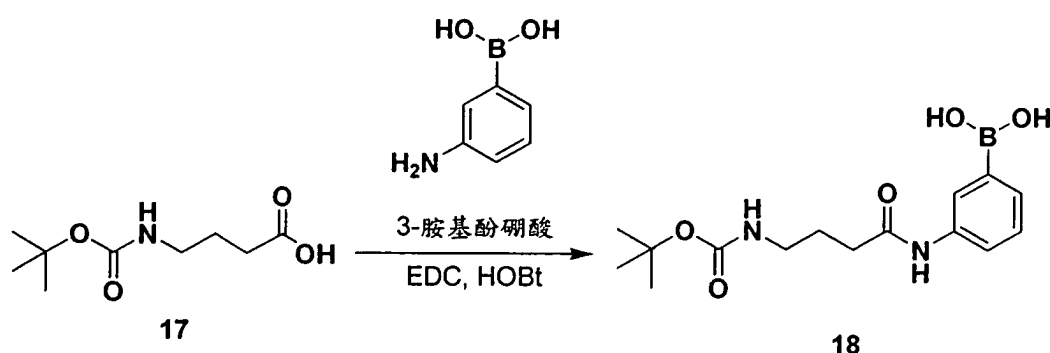
MBA1

根據本發明之一實施例，MBA1 的製造方法包含製備疊氮起始物、第一醯胺鍵偶合反應、第一胺酯鍵水解反應、第二醯胺鍵偶合反應、雙硫鍵還原反應、雙硫鍵取代反應以及第二胺酯鍵水解反應。藉由上述反應過程，得到含硼酸基團連接子 MBA1。



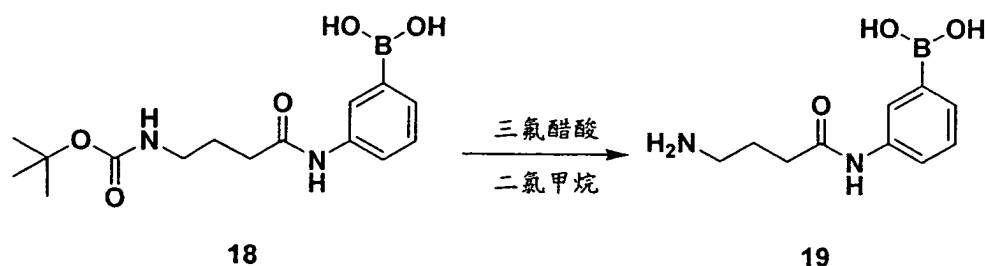
第 15 流程

在製備疊氮起始物(請見第 15 流程)中，首先藉由三(2-羧基乙基)膦(tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP)的作用，讓疊氮反應物(14)進行雙硫鍵還原反應，形成具有硫醚鍵的第三中間產物(15)。接著藉由 2-雙硫吡啶的作用，讓第三中間產物(15)進行雙硫鍵取代反應，形成具有雙硫鍵的疊氮起始物(16)。



第 16 流程

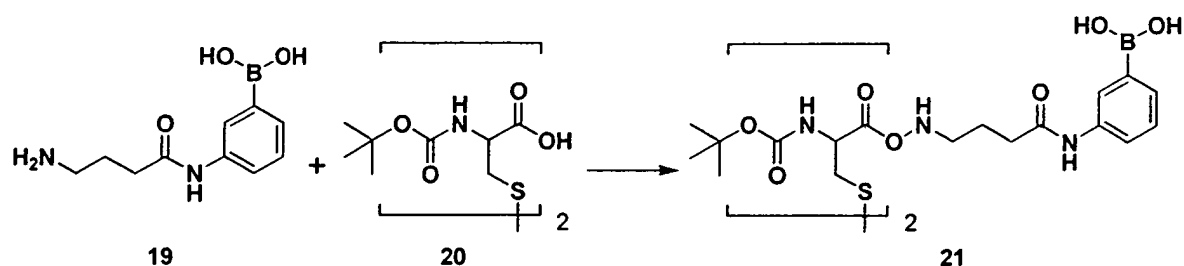
在第一醯胺鍵偶合反應(請見第 16 流程)中，藉由 N-乙基-N'(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)及 1-羥基苯并三唑(HOBT)的作用，讓第一胺酯反應物(17)與 3-胺基酚硼酸進行醯胺鍵偶合反應，形成具有胺酯鍵的第四中間產物(18)。



第 17 流程

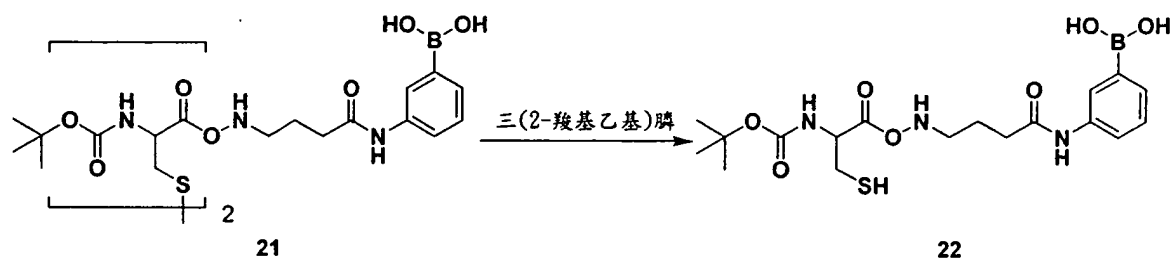
在第一胺酯鍵水解反應(請見第 17 流程)中，藉由三氟

醋酸(TFA)的作用，讓第四中間產物(18)進行胺酯鍵水解反應，形成具有胺基的第五中間產物(19)。



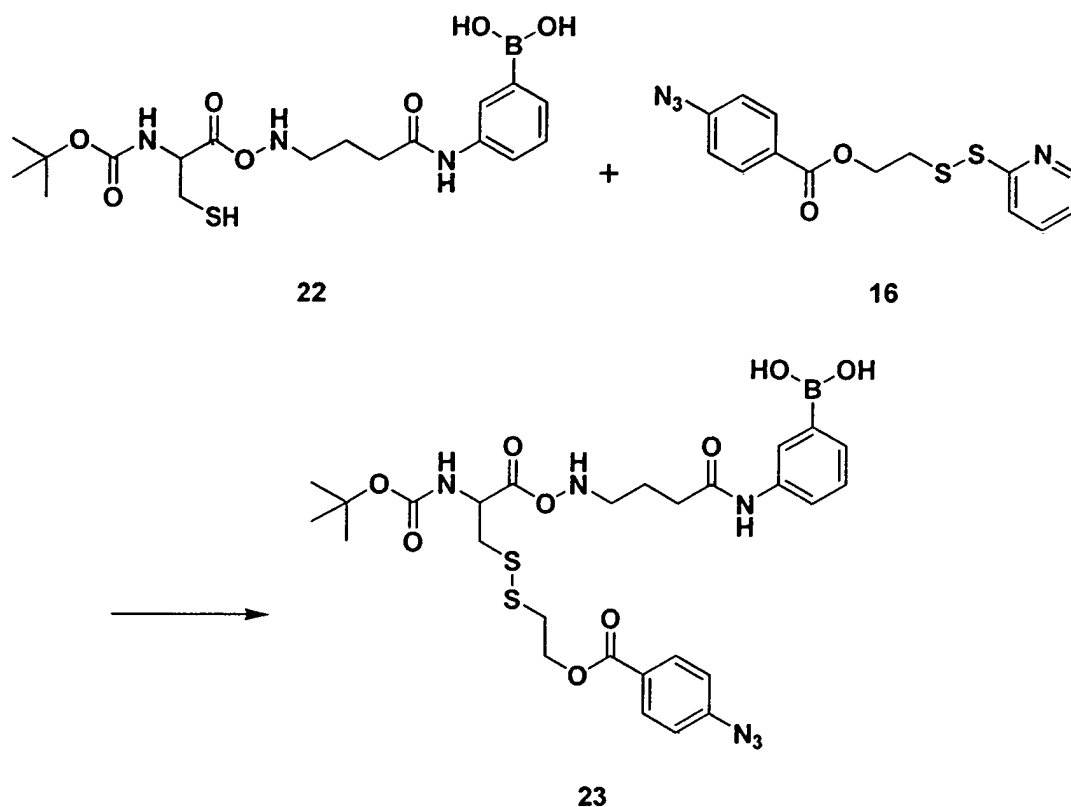
第 18 流程

在第二醯胺鍵偶合反應(請見第 18 流程)中，藉由 N-乙基-N'(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)及 1-羥基苯并三唑(HOBt)的作用，讓第五中間產物(19)與雙硫反應物(20)進行醯胺鍵偶合反應，形成具有雙硫鍵的第六中間產物(21)。



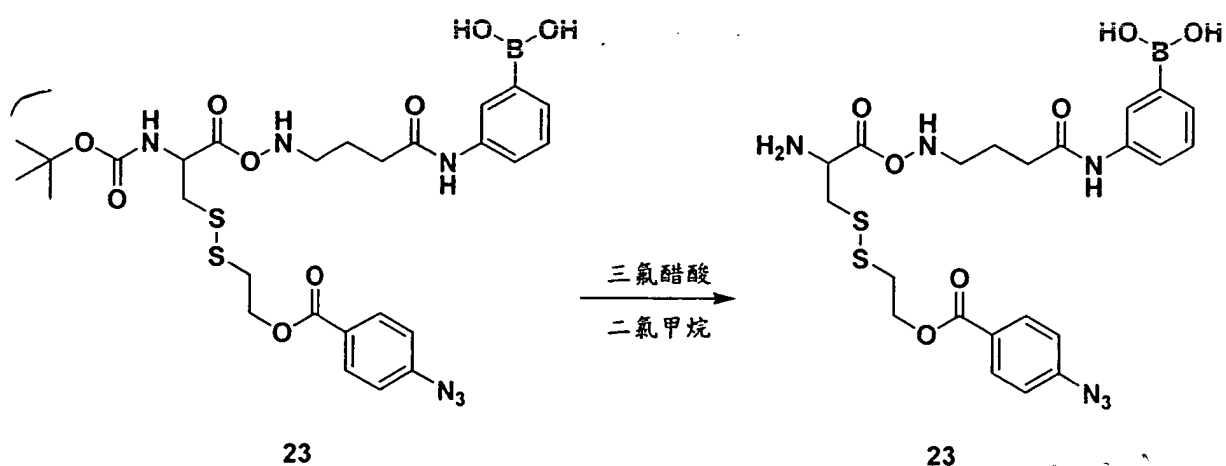
第 19 流程

在雙硫鍵還原反應(請見第 19 流程)中，藉由三(2-羧基乙基)膦(tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP)的作用，讓第六中間產物(21)進行雙硫鍵還原反應，形成具有硫醚鍵的第七中間產物(22)。



第 20 流程

在雙硫鍵取代反應(請見第 20 流程)中，讓第七中間產物(22)與疊氮起始物(16)進行雙硫鍵取代反應，形成具有硫醚鍵的第八中間產物(23)。



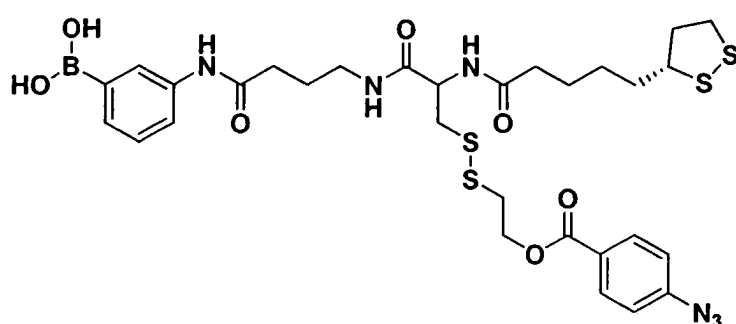
第 21 流程

在第二胺酯鍵水解反應(請見第 21 流程)中，藉由三氟

醋酸(TFA)的作用，讓第八中間產物(23)進行胺酯鍵水解反應，形成具有疊氮基的 MBA1。

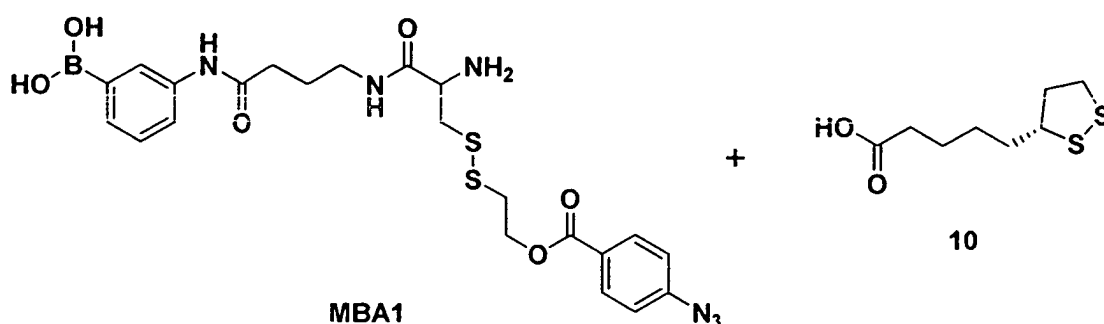
實施例 8：含硼酸基團連接子 MBA2

在此提供 MBA2 及其製造方法。MBA2 可做為生物分子感測材料，但不以此為限。上述 MBA2 之結構如下列化學式所示：



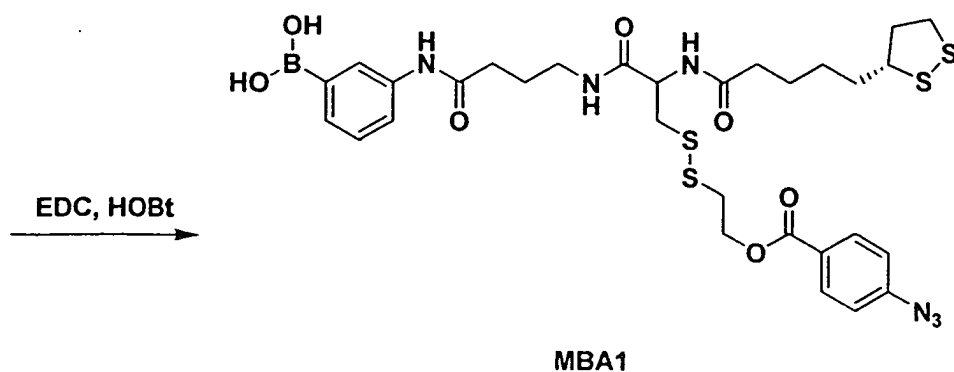
MBA2

根據本發明之一實施例，MBA2 的製造方法係藉由醯胺鍵偶合反應，得到含硼酸基團連接子 MBA2。



MBA1

10



MBA1

第 22 流程

在醯胺鍵偶合反應(請見第 22 流程)中，藉由 N-乙基-N'(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)及 1-羥基苯并三唑(HOBt)的作用，讓具有胺基的 MBA1 與(S)-5-(1, 2-二硫戊環-3-基)戊酸(11)進行醯胺鍵偶合反應，形成具有疊氮基的 MBA2。

含硼酸基團連接子於生物感測元件之應用

由於含硼酸基團連接子可作為生物感測元件之感測材料，因此在以下的實施例中，應用上述連接子測定待測樣品中特定分子之含量。

作用原理

含硼酸基團連接子之硼酸基團與二醇基團分子(diol)的作用方式如第 1 圖所示。根據三配位平衡常數($K_{eq-trig}$)，硼酸基團(第 1 圖之 a)可與二醇基團分子在中性條件下脫水，形成三配位共價產物(第 1 圖之 b)。而上述三配位共價產物(第 1 圖之 b)可在鹼性條件下，形成四配位共價產物(第 1 圖之 d)。

另外根據四配位平衡常數(K_{eq-tet})，硼酸基團(第 1 圖之 a)在鹼性條件下，於硼原子上形成四配位結構(第 1 圖之 c)。接著上述四配位的含硼酸基團連接子(第 1 圖之 c)與二醇基團分子脫水，形成四配位共價產物(第 1 圖之 d)。

根據本發明之一實施例，於 pH 值為 7 至 10 時，硼酸基團與醇基團可形成穩定的共價鍵。反之，於 pH 值小於 6

的酸性條件下，與醇基團結合的含硼酸基團連接子之硼酸基團經酸化，脫附醇基團，再生形成含硼酸基團連接子。經由酸化再生的過程，可以使上述含硼酸基團連接子重複使用。

作用方式

含硼酸基團連接子之硼酸基團已知可以與多種含醇基團的分子作用，形成共價鍵。其中又以具有二醇基的生物分子反應性最佳，例如蛋白質、核酸和醣類等。

舉例來說，抗體已廣泛應用在生醫檢測上，對於多種疾病與癌症提供專一性的篩檢。過去的研究已知，抗體的可結晶片段 (crystalizable fragment, F_c) 有醣基化 (glycosylation) 現象，而醣類基團具有多個鄰二醇 (vicinal diol)，可與硼酸基團作用，形成共價鍵結。相較於生物分子間的親和作用力，經由共價鍵結，抗體與含硼酸基團連接子可以穩定地結合，並形成穩定的結構。

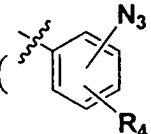
由於習知生物感測材料與抗體的作用位相不一致，使得抗體的辨識區域 (F_{ab}) 無法與帶測樣品有效接觸，造成偵測靈敏度降低。當抗體的位相垂直背向於基材時，抗體具有最佳的偵測靈敏度。反之，當抗體的位相平行或朝向於基材時，則抗體的偵測靈敏度下降或無作用。

本發明所提供的含硼酸基團連接子與前降鈣素抗體 (anti-procalcitonin, anti-PCT) 的作用位相如第 2 圖所示。由於含硼酸基團連接子之一端含有硫醇基 (-SH)、胺基 (-NH₂)、疊氮基 (-N₃) 或羧酸基 (-COOH)，可分別與矽晶片表面之吡啶硫醇基、羧酸基 (-COOH)、炔基 (-C≡C) 或胺基

(-NH₂)進行偶合反應，以形成生物分子感測層。或者，若含硼酸基團連接子之一端為硫醇基(-SH)，則可與金屬晶片之表面進行自組裝反應，以形成生物分子感測層。

由於含硼酸基團連接子具有長碳鏈與硼酸基團，當含硼酸基團連接子與抗體作用時，抗體垂直背向於基材，使抗體的辨識區域與帶測樣品有效接觸。因此，與含硼酸基團連接子所結合的抗體具有位相的一致性，可使抗體與前降鈣素(procalcitonin, PCT)有效接觸，並且提升抗體的偵測靈敏度。

另外，含硼酸基團連接子更包含光活化基團(photo-activating group)。光活化基團可藉由吸收特定波長之能量進行光化學反應，與具有特定官能基的生物分子形

成化學鍵結。而光活化基團例如可為疊氮苯基()，但

不以此為限。其中 R₄ 為拉電子基，以提升疊氮基的反應性。根據本發明之另一實施例，R₄ 為硝基(-NO₂)。

第 3 圖係繪示與含硼酸基團連接子所結合的前降鈣素抗體(anti-PCT)對於不同濃度前降鈣素(PCT)的偵測曲線圖。根據本發明之一實施例，將與含硼酸基團連接子所結合的前降鈣素抗體(anti-PCT)配置於黃金晶片(gold chip)上，利用石英晶體微天平(quartz crystal microbalance, QCM)偵測不同濃度的前降鈣素(PCT)標準品。由實驗結果可知，上述偵測極限可達 10 pg/ml，而習知偵測極限則約為 1

ng/ml。

由本發明之實施方式可知，含硼酸基團連接子可與多種含醇基團的生物分子結合，尤其對於具有二醇基的生物分子反應性最好。於檢測結束後，可以經由簡單的酸化過程，使醇基團脫附，以達到含硼酸基團連接子重複使用的目的。此外，含硼酸基團連接子與生物分子形成共價鍵結，使感測材料與生物分子間具有穩定的結構。而與上述連接子結合的生物分子具有位相的一致性，進而使化學或生物偵測更為靈敏。

本發明之最佳實施方式已揭露如上所述，然而所列舉之製造方法並不局限於上述實施例。任何本發明所屬技術領域中習知此技術者，在不偏離本發明之精神與範圍之下，可進行各種修飾或變換。故此，本發明之保護範圍當以下所附之申請專利範圍所界定者為之。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係繪示含硼酸基團連接子與二醇基團分子的作用方式流程圖。

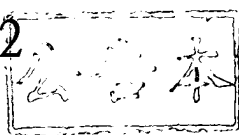
第 2 圖係繪示含硼酸基團連接子與前降鈣素抗體的作用位相卡通圖。

第 3 圖係繪示與含硼酸基團連接子所結合的前降鈣素抗體對於不同濃度前降鈣素的偵測曲線圖；橫軸為實部電阻($k\Omega$)，縱軸為虛部電阻($k\Omega$)。a：金層；b：11-MUA-PBA 層(作為探針)；c：Anti-PCT/葡萄聚糖層；d：前降鈣素濃度為 $1e-13$ g/ml；e：前降鈣素濃度為 $1e-12$ g/ml；f：前降

鈣素濃度為 $1e-11$ g/ml; g: 前降鈣素濃度為 $1e-10$ g/ml; h :
前降鈣素濃度為 $1e-9$ g/ml。

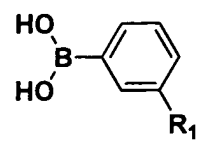
【主要元件符號說明】

無



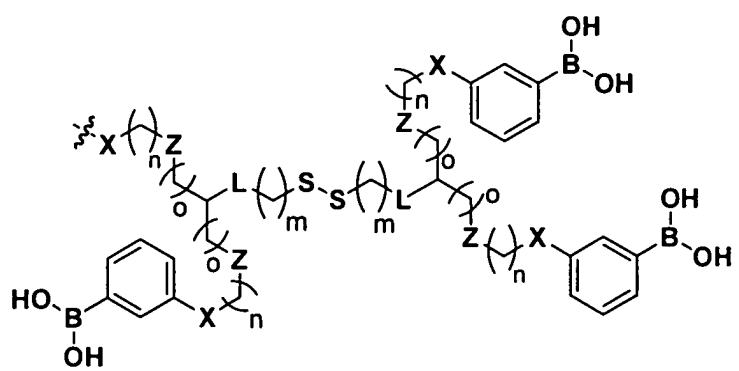
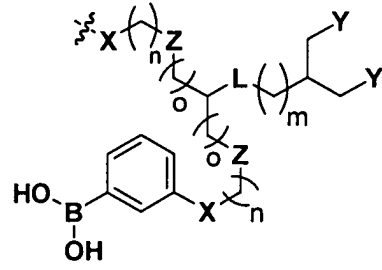
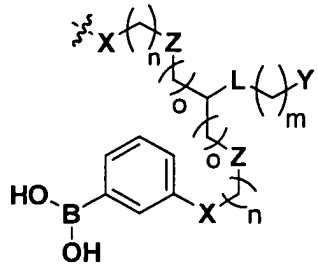
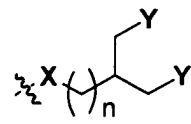
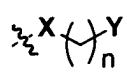
七、申請專利範圍：

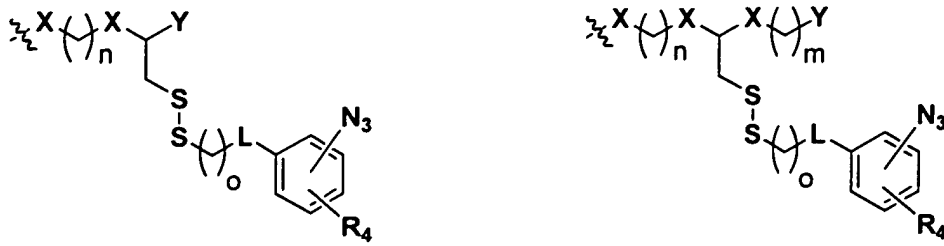
1. 一種含硼酸基團連接子，用於修飾感測分子並連接於一基材上，該連接子包含一化合物具有下列化學式(I)之結構：

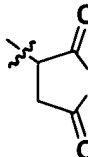
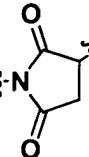


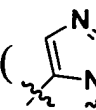
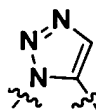
(I)

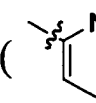
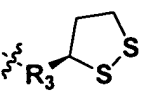
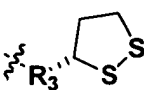
其中 R₁ 為下列化學結構式之一：

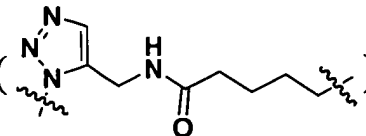




其 L、X 及 Z 為 醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

(或)，且 X、Z 及 L 彼此不相等，

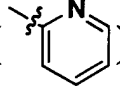
Y 為 硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團(或)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

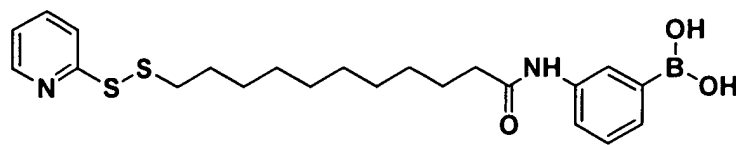
基)戊醯胺()，

R₄ 為 氫(H)或硝基(-NO₂)，

m 為 1 至 10 之整數，n 為 0 至 10 之整數，以及 o 為 1 或 2

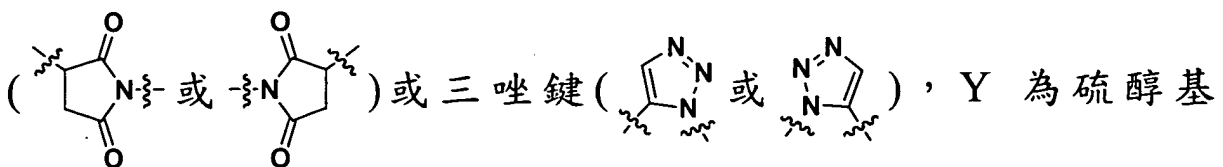
當 R₁ 為 $\text{Z}^{\text{X}}(\text{X})_n^{\text{Y}}$ ，X 為 醯胺鍵時，Y 為 疊氮基(-N₃)或具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)。

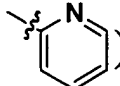
2. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1 為 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ 時，其 n 為 10， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Y 為具有雙硫鍵的官能基(-S-S- R_2)， R_2 為吡啶()，則該化合物具有下列化學結構式：

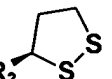
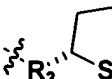


MB1

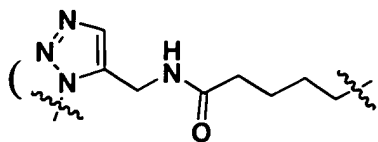
3. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1 為 $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Y}$ 時，其 n 為 0 至 10 之整數， X 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1, 3-丁二醯亞胺鍵

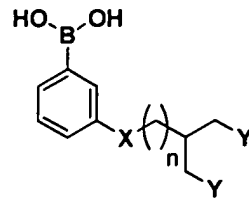


Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S- R_2)， R_2 為吡啶()，或具有 1,

2-二硫戊環基的基團(或)， R_3 為亞甲基(-CH₂-)

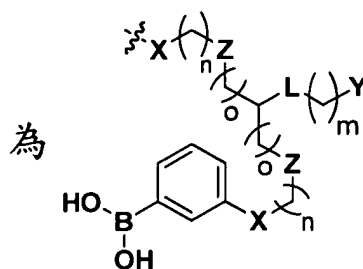
或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺

()，則該化合物之結構為下列化學式(III)：

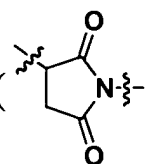


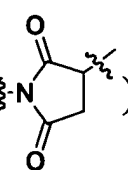
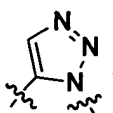
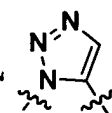
(III)

4. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

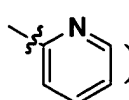
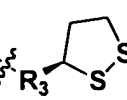
為  時，其 m 為 1 至 10 之整數， n 為 0 至 10

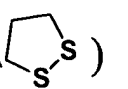
之整數， o 為 1 或 2， L 、 X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或

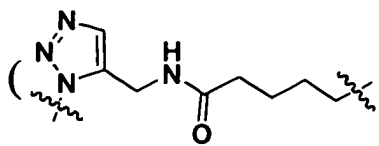
-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(

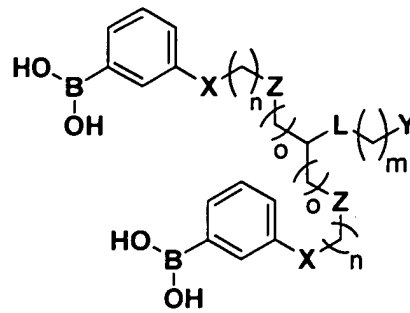
或 )或三唑鍵( 或 )，且 X 、 Z 及 L 彼此不相

等， Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)， R_2 為吡啶

()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團( 或

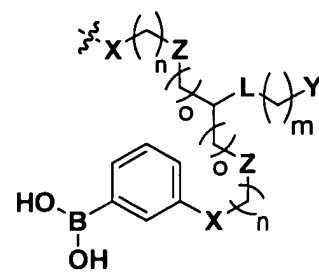
)， R_3 為 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺

()，則該化合物之結構為下列化學式(IV)：

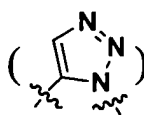


(IV)

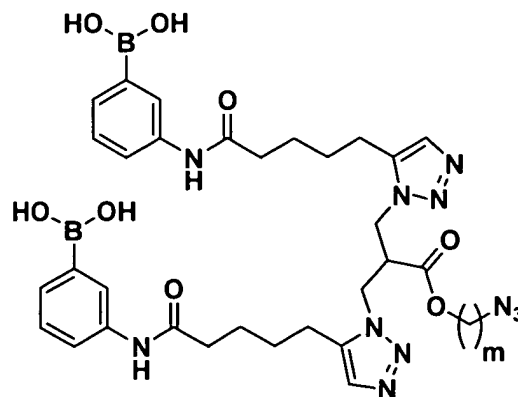
5. 如請求項 4 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

為  時，其 m 為 1 至 10 之整數， n 為 4， o 為

1， L 為酯鍵(-COO-)， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Z 為三唑鍵

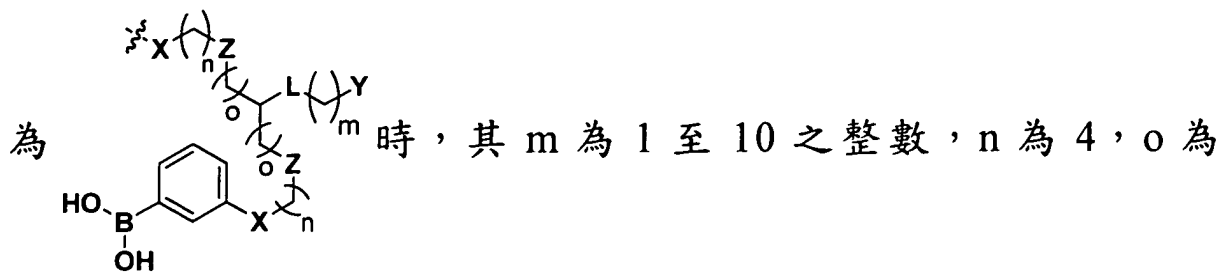
()， Y 為疊氮基(-N₃)，則該化合物具有下列化學結構

式：

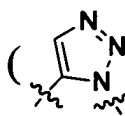
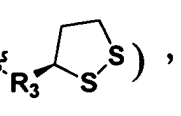


DB1

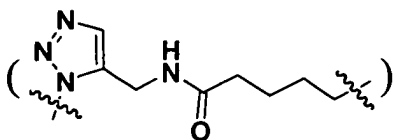
6. 如請求項 4 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

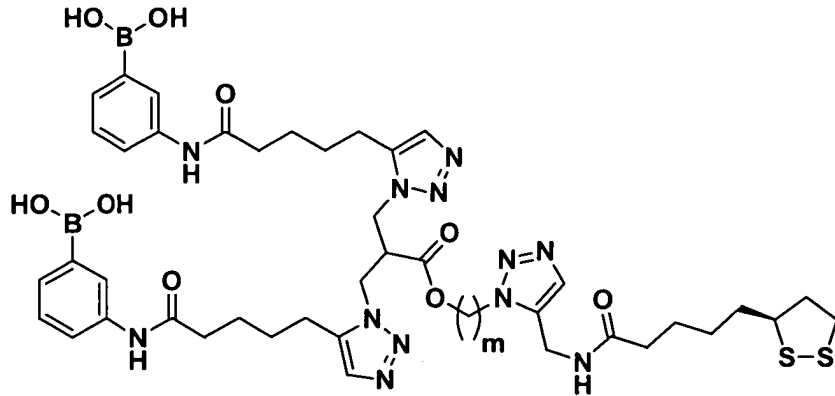


1， L 為酯鍵(-COO-)， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Z 為三唑鍵

()， Y 為具有(S)-1,2-二硫戊環基的基團(),

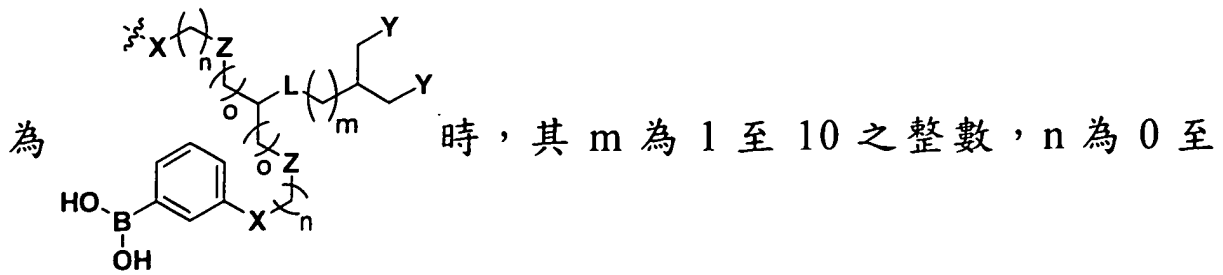
R_3 為 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺

()，則該化合物具有下列化學結構式：

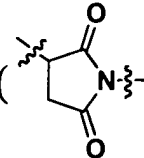


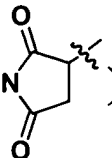
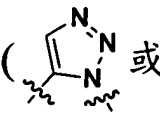
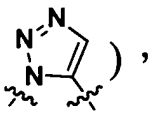
DB2

7. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

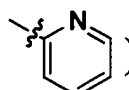
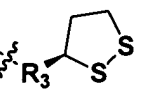


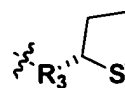
10 之整數，o 為 1 或 2，L、X 及 Z 為醯胺鍵(-CONH-或

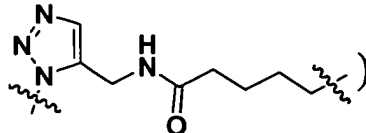
-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(

或 )或三唑鍵( 或 )，且 X、Z 及 L 彼此不相

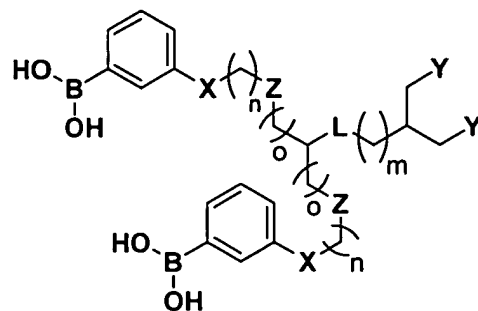
等，Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶

()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團( 或

)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

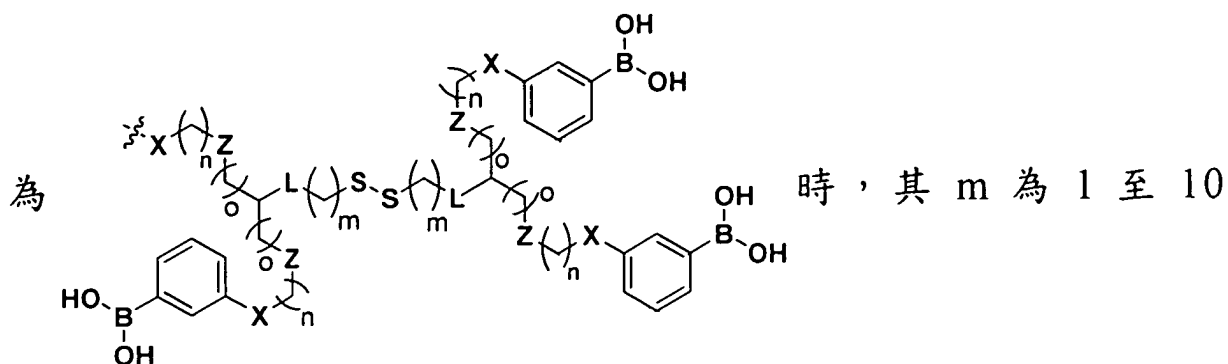
基)戊醯胺()，則該化合物之結構為下列化

學式(V)：

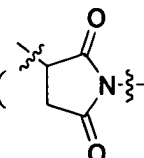
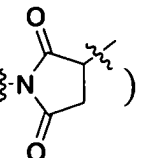
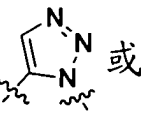
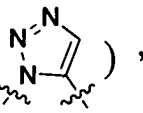


(V)

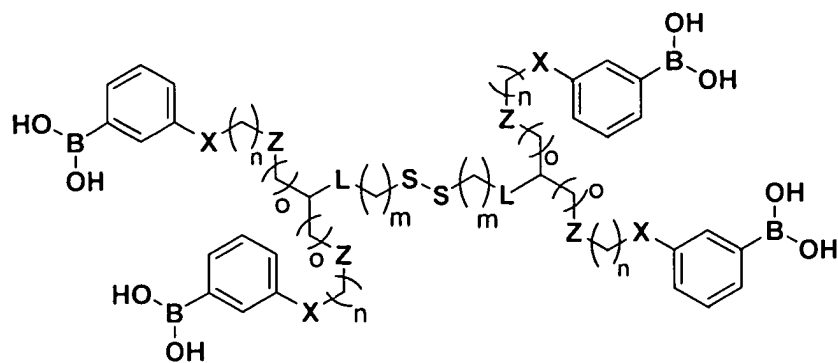
8. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1



之整數， n 為 0 至 10 之整數， o 為 1 或 2， L 、 X 及 Z 為醯
 胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁

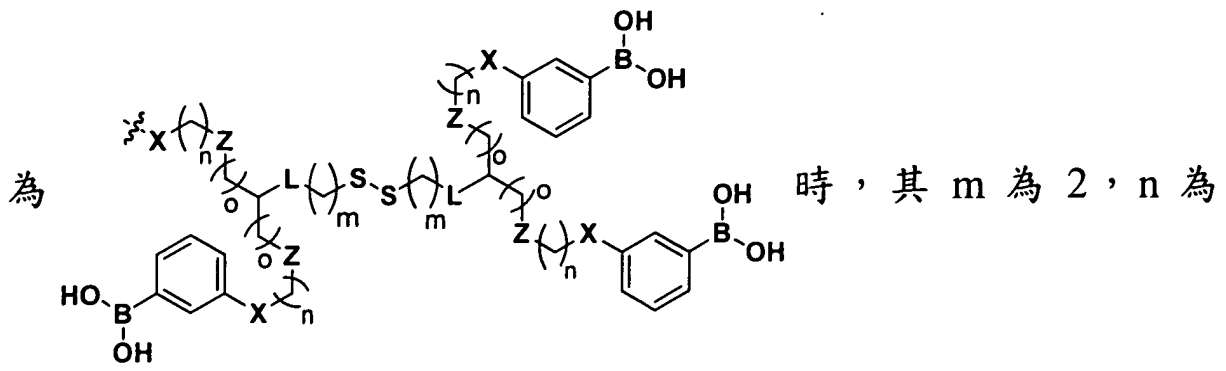
二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵(或)，且

X 、 Z 及 L 彼此不相等，則化合物之結構為下列化學式(VII)：

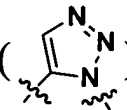


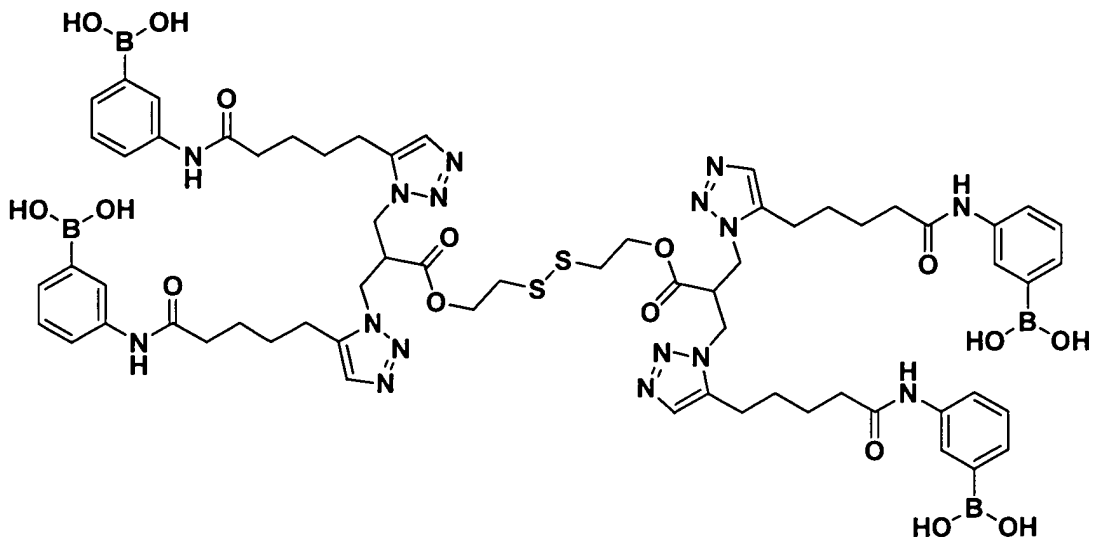
(VII)

9. 如請求項 8 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1



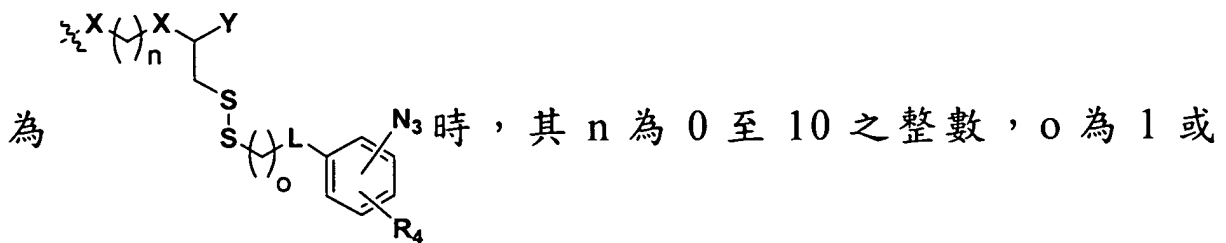
4， o 為 1， L 為酯鍵(-COO-)， X 為醯胺鍵(-NHCO-)， Z 為

三唑鍵()，則該化合物具有下列化學結構式：

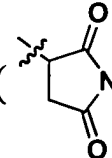
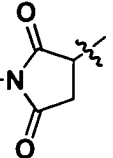


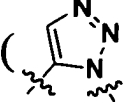
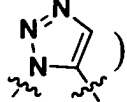
TB1

10. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

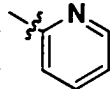


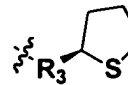
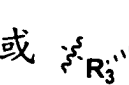
2， X 及 L 為醯胺鍵(-CONH-或-NHCO-)、酯鍵(-COO-或

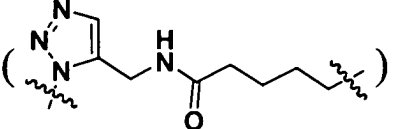
-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵(或)或三唑鍵

(或)，且 X 及 L 彼此不相等，Y 為硫醇基(-SH)、

胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的

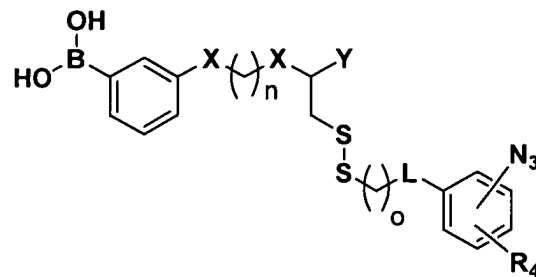
官能基(-S-S-R₂)，R₂ 為吡啶()或具有 1,2-二硫戊環基

的基團(或)，R₃ 為亞甲基(-CH₂-)或

N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)戊醯胺()，

R₄ 為氫(H)或硝基(-NO₂)，則該化合物之結構為下列化學式

(VIII)：



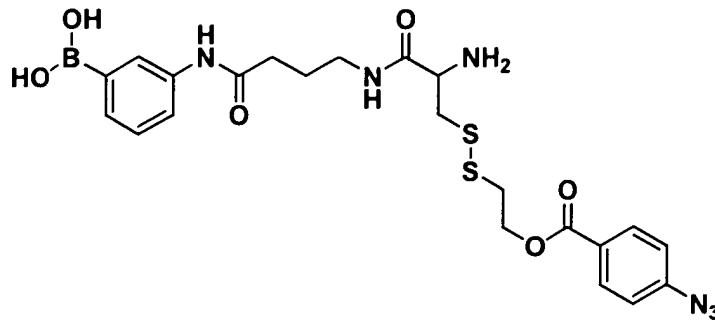
(VIII)

11. 如請求項 10 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R₁

為  時，其 n 為 3，o 為 2，L 為酯鍵(-OCO-)，

X 為醯胺鍵(-NHCO-)，Y 為胺基(-NH₂)，R₄ 為氫，則該化

合物具有下列化學結構式：



MBA1

12. 如請求項 1 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

為 時，其 m 為 1 至 10 之整數， n 為 0 至

10 之整數， o 為 1 或 2， X 及 L 為醯胺鍵(-CONH-或

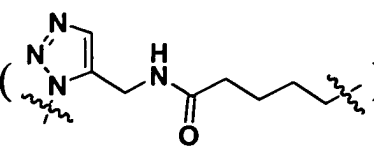
-NHCO-)、酯鍵(-COO-或-OCO-)、1,3-丁二醯亞胺鍵()

或)或三唑鍵()，且 X 及 L 彼此不相等，

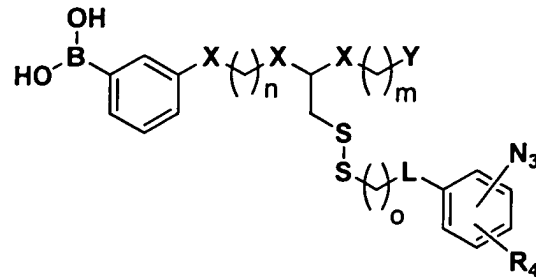
Y 為硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)、羧酸基(-COOH)、具有雙硫鍵的官能基(-S-S-R₂)， R_2 為吡啶

()，或具有 1,2-二硫戊環基的基團()或

)， R_3 為亞甲基(-CH₂-)或 N-((3H-1,2,3-三唑-4-基)甲

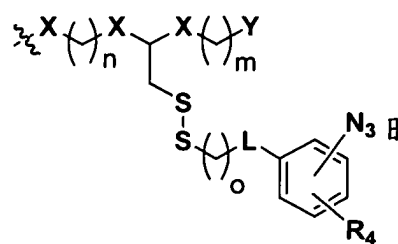
基)戊醯胺()， R_4 為氫(H)或硝基(-NO₂)，


則該化合物之結構為下列化學式(IX)：

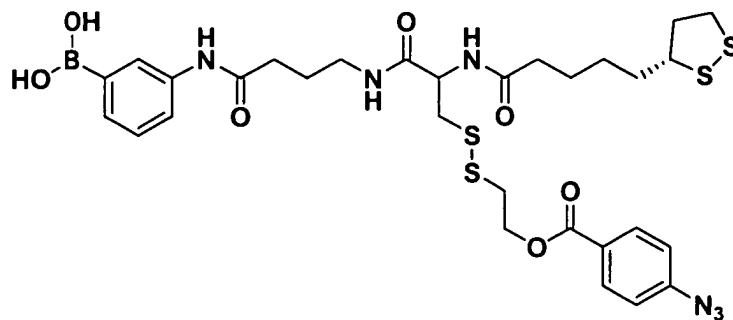


(IX)

13. 如請求項 12 所述之含硼酸基團連接子，其中當 R_1

為  時，其 m 為 3，n 為 3，o 為 2，L 為酯

鍵(-OCO-)，X 為醯胺鍵(-NHCO-)，Y 為 1,2-二硫戊環基()， R_4 為氫，則該化合物具有下列化學結構式：



MBA2

14. 一種生物感測元件，包含：

一 基材；以及

一如請求項 1 至 13 中任一項所述之含硼酸基團連接子，係連接於該基材上以形成一生物分子感測層。

15. 如請求項 14 所述之生物感測元件，其中該基材包含一金屬晶片或一矽晶片，該金屬晶片之材料包含金、鉑、銀、鐵、硒或碲，該矽晶片之表面具有吡啶硫醇基(thiopyridine)、羧酸基(-COOH)、炔基(-C≡C)或胺基(-NH₂)。

16. 如請求項 14 或 15 所述之生物感測元件，其中該矽晶片表面之吡啶硫醇基、羧酸基(-COOH)、炔基(-C≡C)或胺基(-NH₂)，可分別與如請求項 1 至 17 任一項所述之含硼酸基團連接子之硫醇基(-SH)、胺基(-NH₂)、疊氮基(-N₃)或羧酸基(-COOH)進行偶合反應(coupling reaction)，形成該生物分子感測層。

17. 如請求項 14 或 15 所述之生物感測元件，其中該金屬晶片之表面，可與該含硼酸基團連接子中之硫醇基(-SH)進行自組裝反應，形成該生物分子感測層。

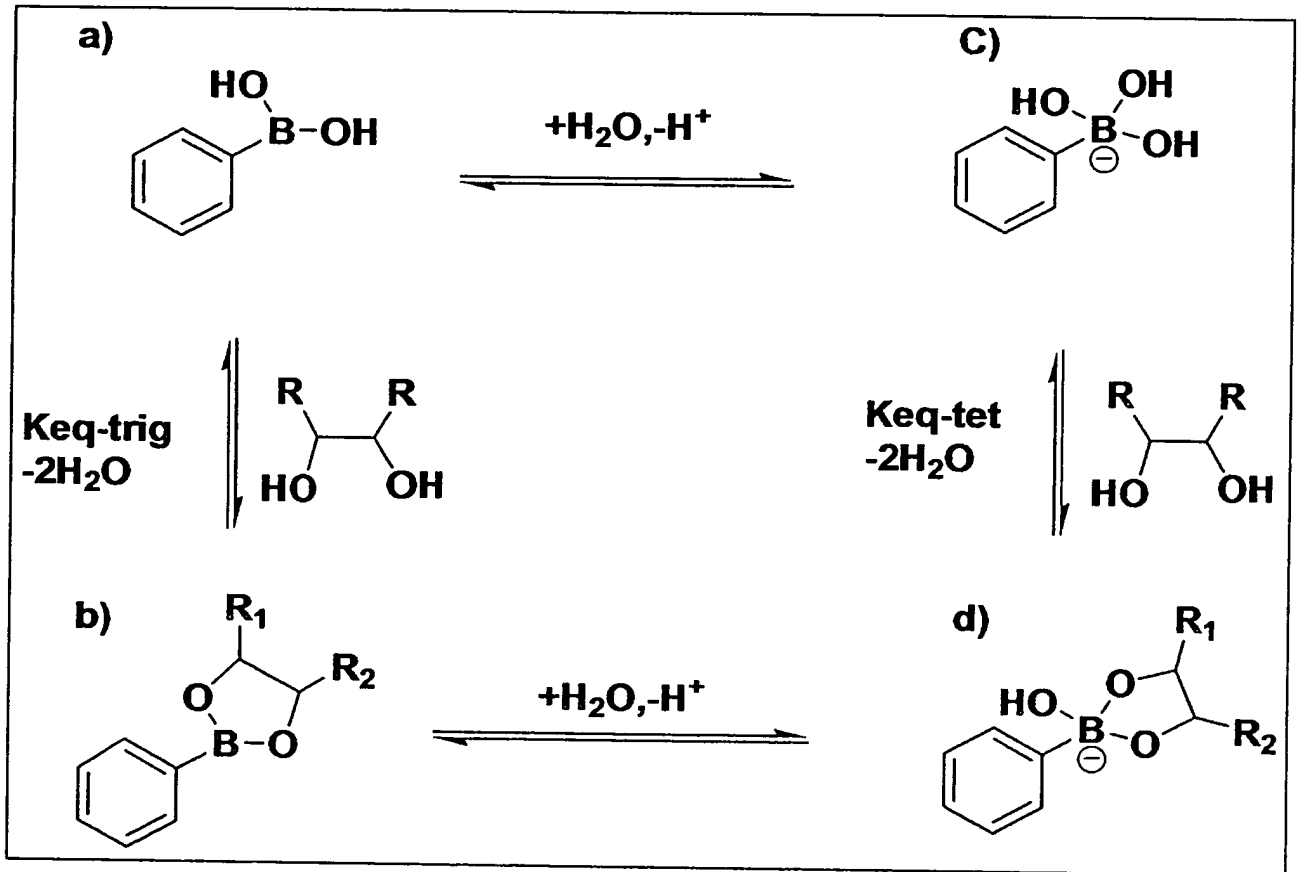
18. 如請求項 14 所述之生物感測元件，其中該含硼酸基團連接子之硼酸基團於一鹼性 pH 值範圍內，係與醇基

團結合形成共價鍵。

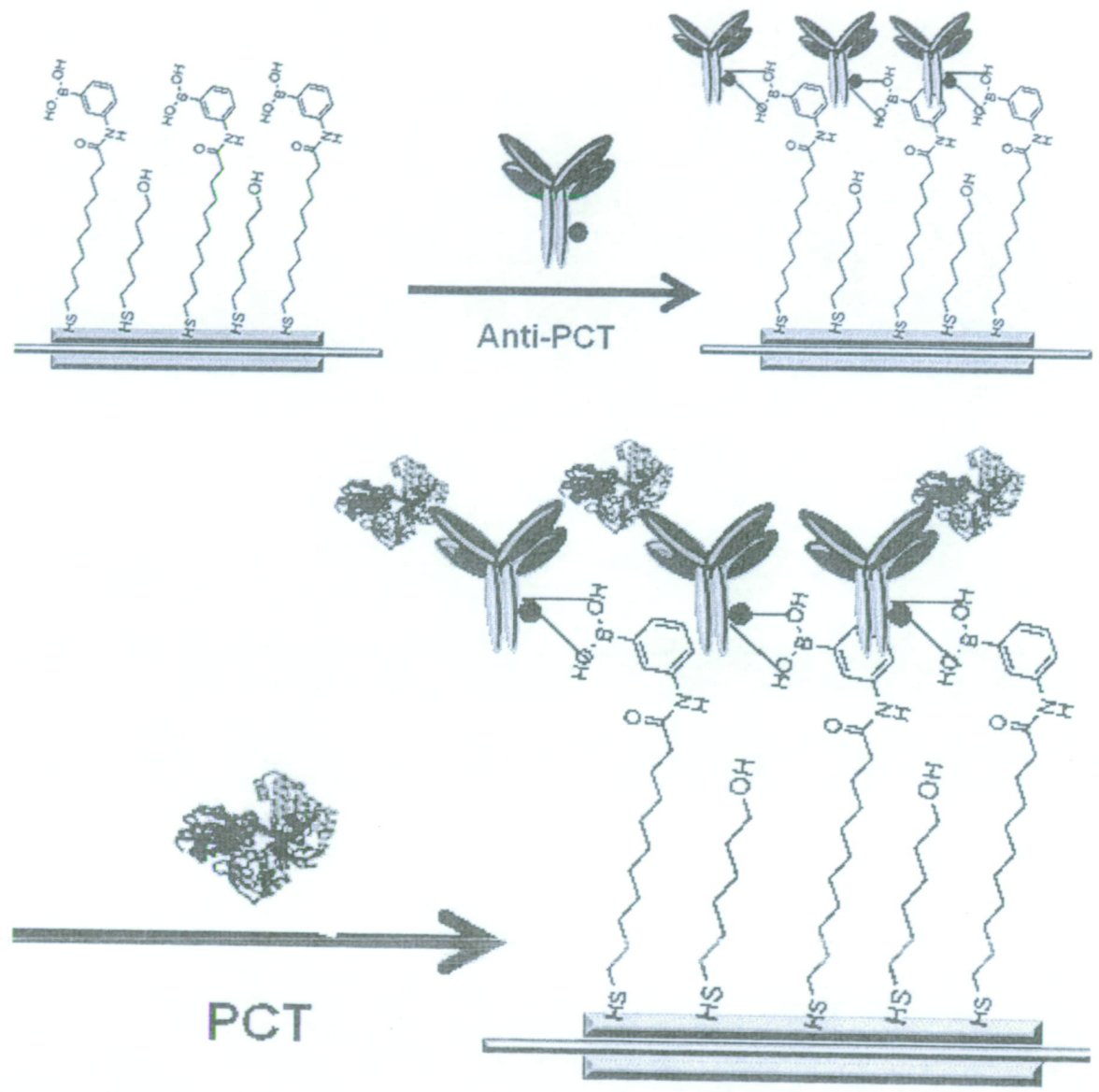
19. 如請求項 18 所述之生物感測元件，其中該鹼性 pH 值範圍為 7 至 10。

20. 如請求項 14 所述之生物感測元件，其中與醇基團結合的該含硼酸基團連接子之硼酸基團於一酸性 pH 值範圍內，係與醇基團脫附，再生形成該含硼酸基團連接子。

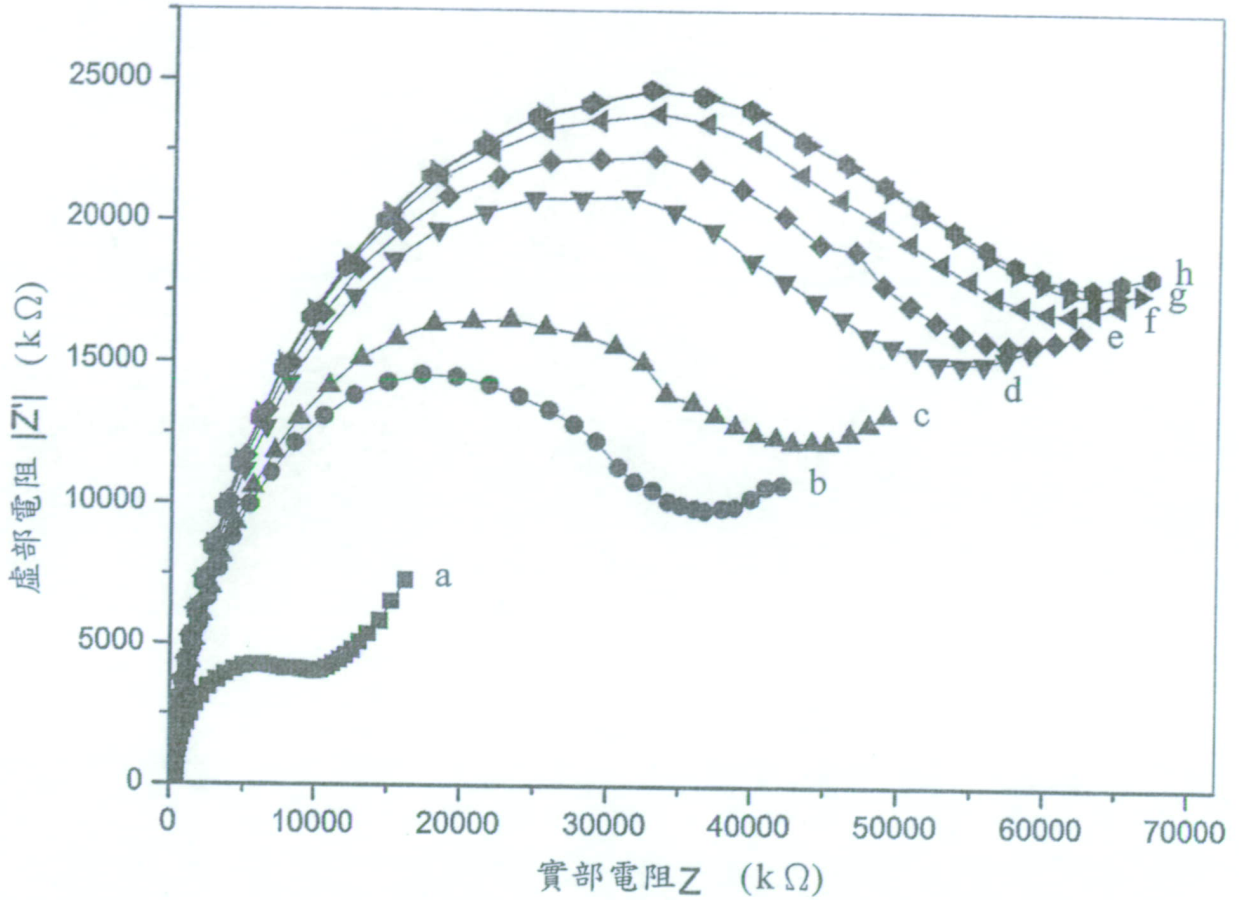
21. 如請求項 20 所述之生物感測元件，其中該酸性 pH 值範圍為小於 6。



第 1 圖



第 2 圖



- a. 金屬
- b. 11-MUA-PBA層
- c. Anti-PCT/葡萄聚糖層
- d. 1e-13 g/ml PCT
- e. 1e-12 g/ml PCT
- f. 1e-11 g/ml PCT
- g. 1e-10 g/ml PCT
- h. 1e-9 g/ml PCT

第 3 圖