

嘉南藥理大學114年度 研究計畫成果報告

校內專題研究整合型計畫

總計畫名稱：合成衍生物與天然植萃之新型抗菌劑開發策略

子計畫名稱：CN11409苯基三唑合成物之開發

個人型產學合作研究計畫

計畫名稱：

執行期間：114年06月09日至114年12月31日

總計畫主持人：施美份 教授

本（子）計畫主持人：湯鎧璋 助理教授

中華民國115年02月20日

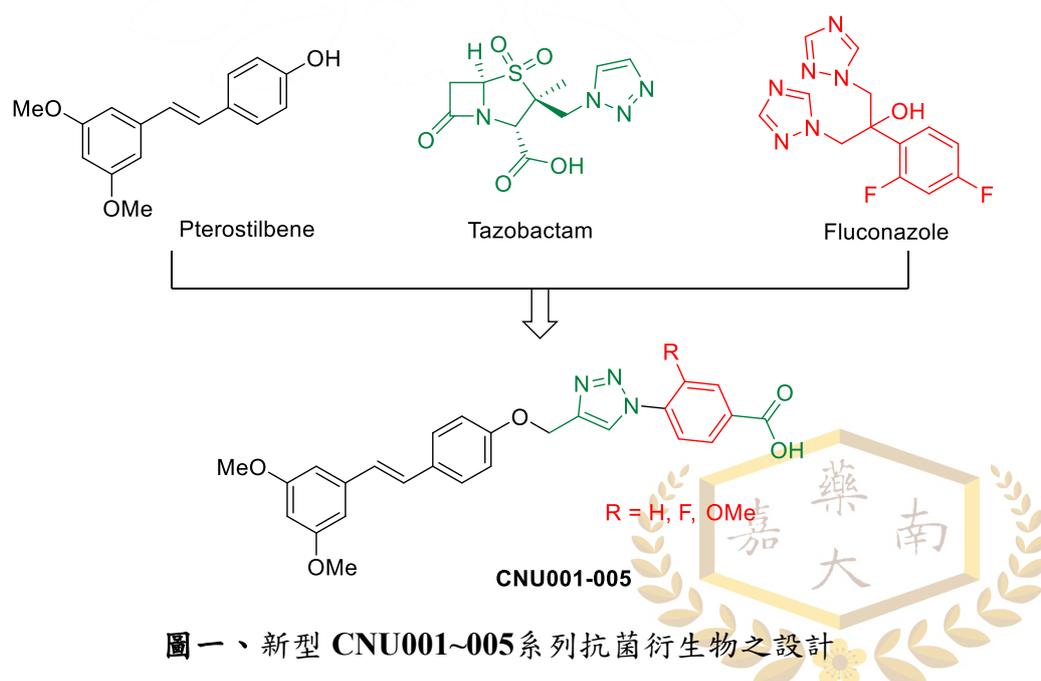
一、 研究背景與研究目的

抗生素抗藥性的盛行率快速上升對全球健康構成了重大威脅，多重抗藥性菌株的出現使現有治療方法不足以應對產生抗藥性的抗生素 [1, 2]，迫切需要加速開發對抗抗藥性菌株之新型抗生素。三唑為抗菌用藥中，非常重要的藥性骨架，不論在美國 FDA 核准的藥物，或是開發中的抗菌化合物，結構中均應用三唑作為藥效基團 [3, 4]，顯示三唑的應用能有效幫助抗菌藥物的開發 [5, 6]。Stilbenes 為多酚類的天然植物純化合物，先前研究顯示，pterostilbene 具有良好的抗菌活性以及生體可用率 [7]，此研究結果促使本研究計畫想以 pterostilbene 為主架構進行衍生，導入三唑作為藥效基團，開發廣效性抗菌之先導化合物。

二、 研究方法與執行內容

1. 藥物設計

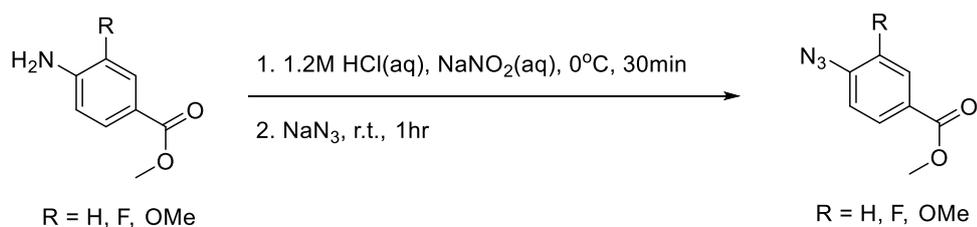
本子計畫利用分子雜交的藥物設計概念，將 Pterostilbene 與 fluconazole 類、Tazobactam 類的抗菌藥性骨架結合。含氮之藥性骨架 imidazole、1,2,3-triazol、1,2,4-triazole 皆為生物等價異構物，其中又以 1,2,3-triazole 為現代藥物化學中常用的藥效機團，結構穩定、不易被代謝。本子計畫以 1,2,3-triazole 導入藥物設計，並保留 fluconazole 類苯環上的鹵素取代基設，計出 CNU001~005 系列化合物 (圖一)。



圖一、新型 CNU001~005 系列抗菌衍生物之設計

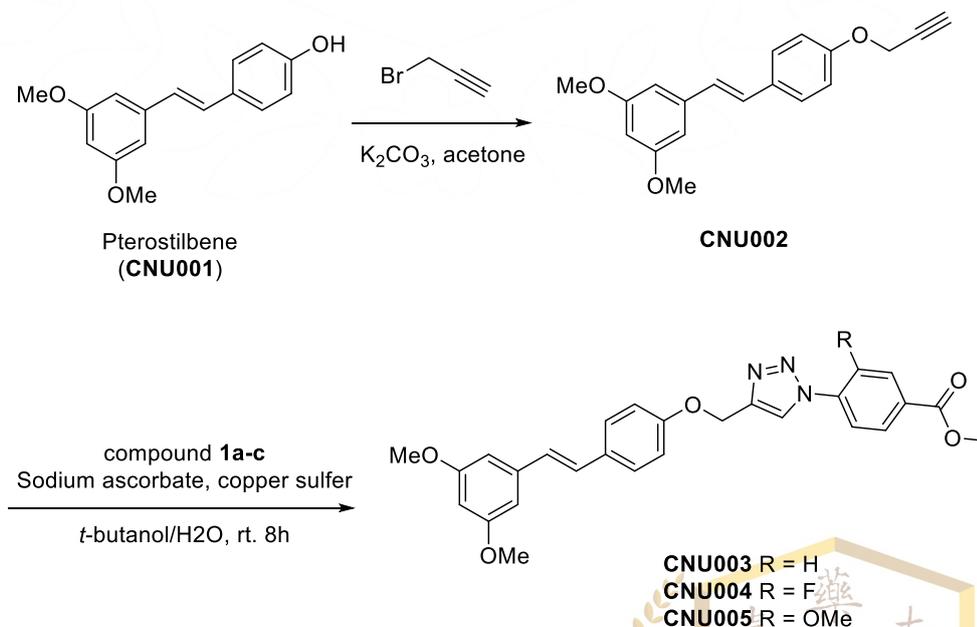
2. 化學合成

首先，本子計畫合成不同取代的 azide 類衍生物 **1a-c** (Scheme 1)，合成方法是利用偶氮化合物取代反應 [8]。為確保每個反應完全，反應時溫度需精確控制在攝氏 0-4 度之間 (Scheme 1)。此類 azide 衍生物 **1a-c** 極不穩定，因此反應過程以 TLC 確認，反應後不經純化，直接進行下一步驟。



Scheme 1、Phenyl azide 衍生物 **1a-c** 的製備

1,2,3-triazole 環化的合成利用 click 反應 [9]。先將 Pterostilbene 與 propargyl bromide 進行取代反應，形成化合物 **4**。再將帶有炔基之 Pterostilbene 衍生物與化合物 **1a-c** 結合，利用 sodium ascorbate、CuSO₄·5H₂O 的條件進行 click 反應 (Scheme 2)。反應完成後，以 EA/EtOH 再結晶，即得到目標化合物 **CNU001-005**。



Scheme 2、衍生物 **CNU001-005** 的製備



三、 研究成果與討論

本子計劃設計、合成出 **CNU002-005**，並交由本校蘇歆惠助理教授主持之 CN11411子計畫進行抗菌活性評估。若 MIC、MBC 與 Clotrimazole、Tazobactam 等現在放菌藥物相比較低，則 **CNU002-005**可作為先導化合物進一步探討結構活性關係，以及後續抗菌新藥開發。

1. 化學合成部分

I. **CNU002**之製備方法與個論

(*E*)-1,3-Dimethoxy-5-[4-(prop-2-yn-1-yloxy)styryl]benzene (**CNU002**)

將 pterostilbene (5.00 mmol) 與碳酸鉀 (25.0 mmol)，加入 20 mL 丙酮中攪拌10分鐘，再加入 propargyl bromide 80 wt.% in toluene (6.72 mmol)，室溫攪拌 24 小時 (以 TLC 監測)。反應完後，先以減壓濃縮機將丙酮抽乾，再以二氯甲烷 (40 mL 3) 及水萃取，收集有機層後以無水硫酸鎂除水，接著以矽膠管柱層析分離，沖提液為己烷：二氯甲烷 = 1：1 (產率92%)，即得到白色固體化合物。[*R*_f = 0.85 (DCM)]。¹H NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ 7.56–7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CH_aCH_b), 7.05 (d, 1H, *J* = 16 Hz, CH_aCH_b), 7.01–6.99 (m, 2H, Ar H), 6.75 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, Ar-H), 6.40–6.39 (m, 1H, Ar-H), 4.83 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, CH₂), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 3.60 (s, 1H, CCH)。

II. **CNU003**之製備方法與個論

Methyl (*E*)-4-{4-[(4-(3,5-dimethoxystyryl)phenoxy)methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl} benzoate (**CNU003**)

將化合物 **CNU002** (0.29 g, 1.00 mmol) 與合成出之化合物 **1a** (0.20



g, 1.20 mmol)先溶於 8 mL *tert*-butanol 中，攪拌 10 分鐘。將 sodium ascorbate (0.10 g, 0.50 mmol) 與 copper sulfate pentahydrate (0.13 g, 0.50 mmol) 分別溶於1mL 的水後，加入上述配置的 *tert*-butanol 溶液中，室溫攪拌8小時(以 TLC 監測)。反應完後先將 *tert*-butanol 以減壓濃縮機抽乾，再以二氯甲烷 (40 mL 3) 及水萃取，收集有機層 後以無水硫酸鎂除水，接著以乙酸乙脂/乙醇混和溶液進行再結晶，即得到白色固體化合物 **CNU003** (產率 82%)。[Rf = 0.19 (MeOH : DCM = 1 : 20)]。¹H NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H, triazole-H), 8.16–8.13 (m, 2H, Ar-H), 8.07–8.05 (m, 2H, Ar-H), 7.58–7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, CH_aCH_b), 7.12–7.10 (m, 2H, Ar-H), 7.05 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, CH_aCH_b), 6.75 (d, 2H, *J* = 2 Hz, Ar-H), 6.40–6.39 (m, 1H, Ar-H), 5.29 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 6H, OCH₃)。

III. **CNU004**之製備方法與個論

Methyl (*E*)-4-{4-[4-(3,5-dimethoxystyryl)phenoxy)methyl]-1*H*-1,2,3-triazol 1-yl}-3-fluorobenzoate (**CNU004**)

將化合物 **CNU002** (1.00 mmol) 與合成出之化合物**1b** (1.20 mmol)先溶於 8 mL *tert*-butanol 中，攪拌 10 分鐘。將 sodium ascorbate (0.50 mmol) 與 copper sulfate pentahydrate (0.50 mmol) 分別溶於1mL 的水後，加入上述配置的 *tert*-butanol 溶液中，室溫攪拌8小時(以 TLC 監測)。反應完後先將 *tert*-butanol 以減壓濃縮機抽乾，再以二氯甲



烷 (40 mL 3) 及水萃取，收集有機層後以無水硫酸鎂除水，接著以乙酸乙酯/乙醇混和溶液進行再結晶，即得到白色固體化合物 **CNU004** (產率 86%)。[Rf = 0.21 (MeOH : DCM = 1 : 20)]。¹H NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, triazole-H), 8.11–8.00 (m, 3H, Ar-H), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, CH_aCH_b), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar-H), 7.05 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, CH_aCH_b), 6.74 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, Ar-H), 6.39–6.38 (m, 1H, Ar-H), 5.30 (s, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, COOCH₃), 3.77 (s, 6H, OCH₃)。

IV. **CNU005**之製備方法與個論

Methyl (*E*)-4-{4-[(4-(3,5-dimethoxystyryl)phenoxy)methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}-3-methoxybenzoate (**CNU005**)

將化合物 **CNU002** (1.00 mmol) 與合成出之化合物 **1c** (1.20 mmol) 先溶於 8 mL *tert*-butanol 中，攪拌 10 分鐘。將 sodium ascorbate (0.50 mmol) 與 copper sulfate pentahydrate (0.50 mmol) 分別溶於 1 mL 的水後，加入上述配置的 *tert*-butanol 溶液中，室溫攪拌 8 小時 (以 TLC 監測)。反應完後先將 *tert*-butanol 以減壓濃縮機抽乾，再以二氯甲烷 (40 mL 3) 及水萃取，收集有機層後以無水硫酸鎂除水，接著以乙酸乙酯/乙醇混和溶液進行再結晶，即得到白色固體化合物 **CNU005** (產率 78%)。[Rf = 0.20 (MeOH : DCM = 1 : 20)]。¹H NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H, triazole-H), 7.87–7.89 (m, 1H, Ar-H), 7.74–7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar-H), 7.22 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, CH_aCH_b), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar-H), 7.04 (d, 1H,

$J = 16.4 \text{ Hz}$, CH_aCH_b), 6.74 (d, 2H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, Ar-H), 6.39–6.38 (m, 1H, Ar-H), 5.27 (s, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, COOCH_3), 3.77 (s, 6H, OCH_3)。

2. **CNU002-005**合成量皆達克級以上。

克級以上合成量一方面可支持後續動物活性評估使用；另一方面，若 **CNU001-005**達預期抗菌效果，可支持後續劑型的開發。

四、 具體產出成果

1. 研究報告

I. 初級產出：研究報告數1本 [原訂1本，達成率100%]

II. 效益：本研究已系統性探討多酚類天然物 stilbenes 與三唑進行分子雜交後的合成可行性與抗菌活性評估。透過有機合成實驗結果顯示，**CNU002-005**合成可行性高，合成量皆達克級以上，不但可支持後續動物活性評估使用，亦可支持後續劑型的開發。核磁共振分析顯示化合物結構的正確性與純度，為進行抗菌體外與體內試驗前肢基礎評估。整體而言，本研究成果有效證實多酚類天然物 stilbenes 結構衍生研究之可行性，並為抗菌評估與新型抗生素開發策略提供實證基礎。

2. 培育及延攬人才

I. 初級產出：

A. 碩士培育/訓人數1人 [原訂1人，達成率100%]



B. 學士培育/訓人數6人 [原訂2人，達成率300%]

II. 效益：本次課程以實際研究計畫為主軸，學生透過電腦輔助藥物設計（CADD）技術理解抗菌相關分子機制。利用本子計畫中的真實研究題材，整合學術理論與化學合成應用，使學生學習從資料庫檢索、化合物設計、到化合物合成的完整流程。同時強調跨領域合作（與其他子計畫整合）與研究倫理，培養學生團隊合作與跨域學習的能力，提升其未來於生技產業或研究單位的實務競爭力。

3. 研討會論文投稿與獲獎

I. 初級產出：

A. 2025藥學與法律跨領域學術研討會-口頭論文發表

B. 2025第19屆藥理學院師生研究成果發表會-壁報論文佳作

C. 2025臺灣藥學會藥物化學研討會-壁報論文佳作

D. 2025臺灣藥學聯合學術聯合研討會-壁報論文發表

II. 效益：本研究成果已透過多場國內藥學相關學術研討會進行發表與交流，涵蓋藥物化學、藥理學及藥學與法律跨領域等不同學術社群，有效提升研究成果之能見度與學術影響力。此外，研究成果於多場研討會中獲得壁報論文佳作獎項之肯定，顯示本計畫之研究品質與學術表現具一定水準，亦反映校內研究計畫之培育成效。相關成果同時提供學生實際參與研究、學術發表與競賽之機會，強化其研究能力及學術溝通經驗，對於學生學術訓練與研究



素養之養成具有正向助益。整體而言，本計畫之研討會發表成果已成功作為後續期刊論文撰寫、跨領域合作及延伸研究計畫申請之基礎，並有助於提升本校於藥學相關研究領域之學術形象與研究能量。

五、參考資料

1. Jacobs A.U.N. Issues Urgent Warning on the Growing Peril of Drug-Resistant Infections. *The New York Times*. **2019**, April 29.
2. Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, 51, 72-80
3. Acquaaah-Harrison G., Zhou S., Hines J.V., Bergmeier S.C. A library of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogs of oxazolidinone RNA-binding agents. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 491-6.
4. Aruna-Kumari M., Triloknadh S., Harikrishna N., Vijjulatha M., Venkata-Rao C. Synthesis, antibacterial activity, and docking studies of 1,2,3-triazole-tagged thieno[2,3-d]pyrimidinone derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3672-81.
5. Agalave S.G., Maujan S.R., Pore V.S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696-718.
6. Massarotti A., Aprile S., Mercalli V., Grosso E.D., Grosa G., Sorba G., Tron G.C. Are 1,4- and 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles good pharmacophoric groups? *Chem. Med. Chem.* **2014**, 9, 2497-508.



7. Yang S.C., Tseng C.H., Wang P.W., Lu P.L., Weng Y.H., Yen F.L., Fang J.Y. Pterostilbene, a methoxylated resveratrol derivative, efficiently eradicates planktonic, biofilm, and intracellular MRSA by topical application. *Front Microbiol.* **2017**, 8, 1103.
8. Liang S., Li H., Shen L., Li H., Mao Z., Li H. Measurement and correlation of the solubility of (1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl) methanol in water and alcohols at temperatures from 292.15 K to 310.15 K. *Thermochim. Acta* **2016**, 630, 1–10.
9. Zhou S., Liao H., Liu M., Feng G., Fu B., Li R., Cheng M., Zhao Y., Gong P. Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6438–6452.

