

松 山 大 学 論 集
第 32 卷 第 1 号 抜 刷
2 0 2 0 年 4 月 発 行

化学系薬学分野における研究・教育

—— 主に, 卒業研究(2009-2019)における有機合成化学の視座より ——

河 瀬 雅 美

化学系薬学分野における研究・教育

—— 主に、卒業研究(2009-2019)における有機合成化学の視座より ——

河 瀬 雅 美

目次：

1. はじめに
 2. 材料・方法
 3. 卒業研究
 - 3-1. 背景
 - 3-2. メソイオン性4-トリフルオロアセチルオキサゾールの化学
 - 3-2-1. ヒドロキシルアミンとの反応
 - 3-2-2. イソニトリル誘導体との反応
 - 3-2-3. 環状アミジン類との反応
 - 3-2-4. リン化合物との反応
 - 3-2-5. エナミン類との反応
 - 3-2-6. 4-トリフルオロアセチルシドノンの合成
 - 3-3. 4-トリフルオロアセチルアズラクトンの化学
 - 3-3-1. フッ素ビルディングブロックとしての活用
 - 3-3-2. 蛍光性オキサゾロ [5, 4-*b*] キノリン誘導体の合成
 - 3-3-3. アミンとの反応によるオキサゾールの合成
 - 3-3-4. リガンドとしての活用：新規な金属錯体の合成と機能
 - 3-4. ベンズオキサゾールの化学
 - 3-4-1. 含フッ素ベンズオキサゾール類の合成
 - 3-4-2. 金属錯体の合成
 - 3-4-3. 構造活性相関について
 - 3-5. トリフルオロメチルシントンとしてのリンイリドの開発
 - 3-6. α -トリフルオロメチルカルビノールのリッター反応
 4. 薬剤師と医薬分業
 5. まとめ
- 資料 1～10

1. は じ め に

松山大学薬学部において、主に有機化学を教えながら14年間（2006～2019）教育研究に携わっています。薬学において、有機化学をどのように、どこまで教えたら良いか、また有機化学分野でどのような研究をしたら教育研究に生かせるかを教員として前任校も含めると43年間（1977～2019）模索してきました。この間、2006（平成18）年度から薬学教育が6年間になり、これまでになかったヒューマニズム教育が導入され、倫理観とコミュニケーション能力の向上が強化されました。また、薬剤師業務は大きく変わり、病棟や在宅といったベッドサイドでの業務が求められ、それらが薬剤師業務の中心となりつつあります。薬学部のカリキュラムを履修し卒業研究を行うことにより、調べる力や考える力を身に付けた学生や実務実習により座学で学習した知識と医療の場での事象が結びつき、実感を伴った理解に到達できた学生は医療の進歩についていくことができます。そして、患者さんに安心して安全な薬物療法が提供できる薬剤師として活躍が期待されます。一方で、他の医療職との連携においては、薬剤師の視点や思考を提供することが求められていることも忘れてはいけません。

薬学は人の健康に主として化学を通して貢献する学問です。一方、医学は人の健康に主として生命を通して貢献する学問ですが、両者には大幅な重複があります。特に、薬剤師は化学の面から患者さんと向き合い、薬によって育ちます。

近年、アカデミック・ディテールリング、Academic Detailing（AcaDet）が注目されています。このAcaDetでは、コマーシャルベースにとらわれない、公正な最新の根拠に基づいた医薬品情報を基に臨床活用できるデータベースを構築し、それらを活用して薬物治療の質や経済性を向上させることが目的になります。フォーミュラリー（有効性・安全性と経済性を総合的に評価して作成された医薬品の使用指針）などの作成も含まれます。情報提供者としての薬剤師の

役割が大切です。この AcaDet を実践するためには、医薬分子の薬理活性をその化学構造式に基づいて理解することも重要です。また、AcaDet に必要なデータベースの構築には、薬の基礎薬学の知識を臨床に活用する視点が求められます。基礎薬学とは、構造式・化学式などの有機・無機化学、薬の製剤学的工夫などの物理、薬が効くメカニズム（薬理学）、薬の体内動態、薬の代謝による薬の効果や副作用への影響（生物学）などを指します。化学構造式には多くの有用な情報が含まれています。化合物が水溶性か脂溶性か、酸性物質か塩基性物質か、プロドラッグか否かなど、化学構造式を見れば瞬時に判断できることが多くあります。しかし、薬剤師が医薬品の化学構造式を参照することは減多にないと思われませんが、例えば、同効薬を比較する際に、化学構造式からその性質の違いを理解することは極めて重要です。一方、広い意味での AcaDet 活動やその考え方は、医師に対してだけでなく、患者に対しても広く活用できます。それは、患者と医療従事者間で情報を共有して治療を決定する Shared Decision Making（シェアード・ディシジョン・メイキング：医療従事者と患者がエビデンス（科学的な根拠）を共有して一緒に治療方針を決定するというもので「共有意思決定」と呼ばれます）につながるもので、AcaDet 活動の担い手として薬剤師の活動が広がる可能性があります。

私が米国カンサス大学薬学部を留学先として選んだのは、薬学部をベースとしてどのような研究を行ったら良いか学習することは大いに意義があると考えたことが主な理由です。後述しますように、カンサス大学の Borchardt 研究室で学び経験したことがその後の私の研究に大きな影響を与え、かつ実際にフッ素化学に関する研究が私のライフワークになりました。この論説では、どのような考え方と経験に基づいて教育研究を行ってきたかをこれまで発表した論文等を通して書き進めていきます。特に、本学部の卒業研究（2009-2019）において 74 名の学生たちと有機合成化学を通して実験研究してきたこと、一方で学生には十分に研究背景も語らないで研究テーマを押し付けてきた(?) 自戒も込めて、どのような考えで卒業研究を指導してきたか検証しようと思います。

したがって、この論説は本学部の有機化学研究室での卒業研究における研究活動を中心に振り返ることにより、教育研究を総括・考究するものです。

2. 材 料 ・ 方 法

資料1には卒業研究のタイトルを、資料2には著者らの論文記録を学術論文、総説、その他に分類して示します。ただし、それらの中でも関連すると考えられるものは、#数字でもって本文中に直接引用します。ただし、未だ学会発表にとどまり学術論文となっていないものについては、本文の説明で必要な場合には本文中に示しました。著者ら以外の論文は、本文中に直接記入しました。

3. 卒 業 研 究

3-1. 背 景

科学の世界では、化学反応とは物質がそれ自身、あるいは他の物質と相互に原子、原子団の組み換えを行い、新たな物質を生成する変化を言います。反応し合う物質を反応物、反応によって生じる物質を生成物と言います。化学反応を表現するには化学反応式を用います。反応物の構造式（化学式）を左辺に、生成物の構造式（化学式）を右辺に書きます。化学反応には、論文誌上で発表された後、いつの間にか忘れ去られていったものや、見過ごされた後しばらくして新しい息吹を取り戻したものの、人名反応として定着したもの、またノーベル賞の対象になった化学反応などがあります。私の夢は、自分たちの開発した化学反応が化学反応式として「有機化学」の教科書に載ることです。

一般に、化学反応という言葉はよく使われています。朝日新聞朝刊（2014年7月27日）のコラム欄において、放送作家、山田美保子さんの記事のタイトルは「化学反応がたまらない」でした。タイトルからは内容は類推できませんでしたが、読んでみると人間同士の触れ合い（＝化学反応）によって素晴らしい番組ができて上がることを紹介する内容です。また、2020年春にスタート

する NHK 連続テレビ小説「エール」の主演の窪田正孝さんはヒロインの二階堂ふみさんとの共演に「2 人にしかできない化学反応を見せたい」とあいさつをしていました（2019 年 6 月 3 日記者会見）。日本経済新聞（2019 年 8 月）掲載の企業広告「人生は化学式」では、企業の製品を介して登場人物の間に化学変化が起き、ハッピーな結末へと向かう様子を描いています。人と人が出会うことでお互いの人生に変化（化学反応）が起こり、たくさんの化学変化を起こしながら人生は続いていく内容です。私たち教員も学生との間で化学反応を起こし、教育研究を行っています。幸せなことです。また、大学や社会では素晴らしい人との新たな出会いがあり、そこでの化学反応は新たな学びの機会です。このような「人と人の化学反応」は人生の醍醐味です。

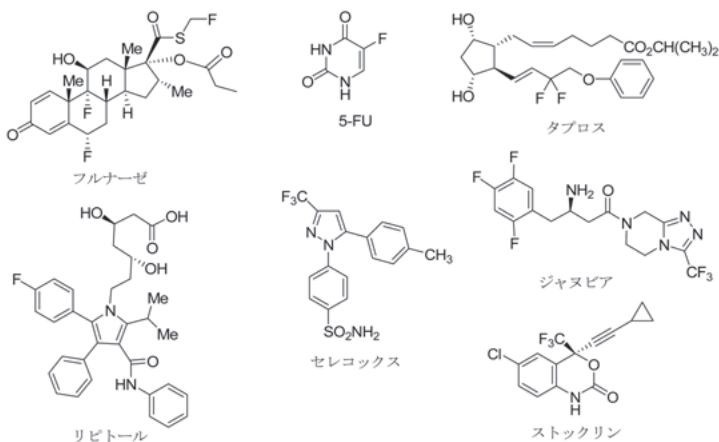
私たちは日々実験を行っており、その結果として新しい事実を蓄積しています。多くの場合、実験計画はそれまでの知識の上に立てられたプランの上でのものなので、得られた成果は実学的な成果（例えば、有機合成化学では新化合物の供給や既知反応の利用範囲拡大など）であるとしても、もし期待した結果が得られた場合には発見とはなり得ません。一方、期待した結果が得られない場合、多くの科学者はその実験を放棄してしまいます。しかし、そのような場合に直面し、かつその原因を解明することこそが、発見、そしてまた新しい理論のきっかけになります。したがって、上に示したような例は、あらゆる自然科学の分野で起こり得ます。自然科学においては、そのような事実は発見として大きな価値を持ちます。卒業研究も資料収集や頭の中で達成されるものではなく、試薬や動物を使った実験とそこから得られるデータに基づいて進めるもので、その遂行にはまとまった時間が必要なのは明白です。学生は実験を始めると、ほとんど期待（予想）した結果が得られないことを体験します。このような場合でも、高価な試薬や動物を使い万単位の実験費用が掛かっていること、高額な機器を維持管理してデータ収集していることも知ります。その後、失敗続きであった自分の実験があるきっかけで突然うまくいく場合があります。このような成功体験や達成感を経験すると、失敗も無駄でなかったこと、

あきらめずにコツコツ実験をやることが大切なことを実感します。私は学生にこのような成功体験や達成感を与えることが教育にとって大切であると考えています。

学生が卒業論文（卒論）を書き終えて、「先生、やっと研究の意義や面白さが分かりました」と言ってくれることが私にとって一番うれしいことであり、また頑張る力になりました。

研究テーマは、一般に恩師から与えられたテーマを延長したもの、留学先でのテーマに関連したもの、他人の論文を読んで思いついたものや、実験をやりながら見つけたものなどがあります。私の場合は、留学先での神経毒の作用機序を解明するためにフッ素を導入した化合物を合成したことが、現在の研究の出発点となっています。その後は、実験をやりながら見つけたもの、また実験結果を論文としてまとめる時に思いついたものを研究テーマとしてきました。私の研究テーマのフッ素化合物は天然に存在する種類が少ないため、有機化学の力で合成する必要があります。また、フッ素が導入されると、反応性が変化して、通常の有機反応が使えないことがしばしばあります。また、薬理活性が劇的に向上することもあります。したがって、目的の位置にフッ素を導入する反応の開発は非常に重要で価値があります。また、医薬分野においては、新薬中のフッ素置換医薬品の数が増えており、市販医薬品の20%を占めています（特集 フッ素化学の最前線、ファルマシア、50巻1号、2014.）。フッ素は、原子番号9のハロゲン族（17族）元素で、希ガスを除くと周期表の最も右上に位置しています。このことは、フッ素原子が水素原子に次いで小さいこと、電気陰性度が全原子中で最大であることを意味しています。すなわち、サイズの小ささと、電子を強く引き込む力が分子全体の性質を変えるのに役立ちます。また、炭素-フッ素（C-F）結合エネルギーが大きいので、C-F結合は極めて安定であり、めったなことでは切断されません。このようなフッ素の特性により、医薬品などの候補化合物の特定の水素をフッ素に置き換えると、代謝安定性、疎水性の向上や薬理活性の改善が期待されます（資料3）。例えば、生体

内では、医薬品の C-H 結合は代謝されて水酸化され C-OH 結合になると、医薬品は水溶性になり排泄されますが、その部位を C-F 結合に変えると代謝されなくなり、作用時間が伸びます。(1) フルナーゼ（フルチカゾン）は、ステロイド骨格の 6 位と 9 位にフッ素を導入することで、代謝が抑えられ、投与量を減らすことが可能になっています。(2) TS-1（5-FU のプロドラッグである テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム）合剤中の 5-FU（5-フルオロウラシル）は、RNA の構成原料となるウラシルという分子の水素が、1ヶ所フッ素原子に置き換わっています。これはフルオロ酢酸と全く同じ原理で DNA の合成を止めてしまうので、DNA の合成なしでは癌細胞は増殖できないことによります。(3) 緑内障特効薬のタプロス（タフルプロスト）は、従来の点眼薬と比べて安定性が高いため、使用量を減らし、室温での長期保存ができます。これは、フッ素の特徴である化合物の安定性を改善する効果が利用されています。(4) リピトール（アトルバスタチン）にもフッ素が置換しています。そして、フッ素の効果も分子レベルで明らかになっています。このようなわけで、医薬分野でフッ素は多く活躍し、中でもトリフルオロメチル (CF₃) 基はよくみられます。その例として、非ステロイド性消炎・鎮痛剤のセレコックス（セレコキシブ）では、ピラゾール環への CF₃ 基導入が、COX-2 選択性の向上や薬理活性の増強に貢献しています。糖尿病薬のジャヌビア（シタグリブチン）や抗エイズ薬のストックリン（エファビレンツ）などにもフッ素が含まれています。



ところで、フッ素置換医薬品の多くは主にベンゼン環部位にフッ素 (F) が導入された化合物であり、複素環部位にフッ素が導入されたものは少数です。また、 CF_3 基も同様で、 CF_3 -置換医薬品の多くも CF_3 基が主にベンゼン環部位に導入された化合物であり、複素環部位に導入されたものの数は少なく、 CF_3 基を導入する方法の開発が強く望まれています、未だ不十分です。

これまでの、 CF_3 基の導入には次の3通りの方法：① CF_3 -ビルディングブロック (CF_3 -BB) の利用 ② CF_3 化試薬 (CF_3 -TMS, CF_3 -I, $\text{FSO}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 等) ③ 分子中に含まれる官能基 (CCl_3 基, CO_2H 基等) をフッ素化剤で CF_3 基に変換する方法、が一般的です。それぞれ長所と短所がありますが、①や②は実験室での小規模な合成に用いられています。

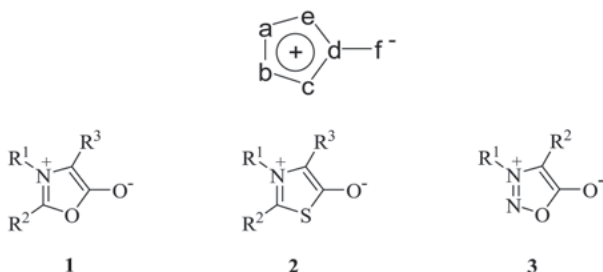
市販の CF_3 -BB は少ないので、入手容易な出発物質から簡便に調整でき、また多様に分子変換できる CF_3 -BB の開発が望まれています。そこで、フッ素官能基を含む化合物を出発点とする CF_3 -BB 法を基盤とした CF_3 -置換複素環化合物の新規合成法の開発を行ってきました。

これまで、官能基特異的な化合物ライブラリーの構築と創薬のシード化合物の発見を目的として、活性型カルボニル化合物 (トリフルオロメチルケトン、

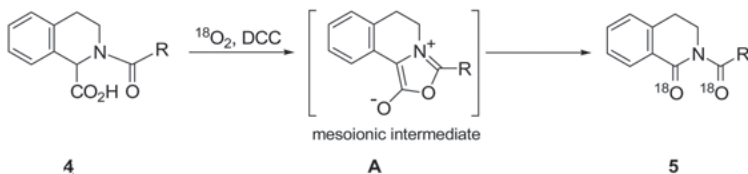
ジフルオロメチルケトン, および α -ヒドロキシケトン) を合成し, それらの薬理活性物質探索研究から抗ヘリコバクターピロリ活性, ウレアーゼ阻害活性, クオラムセンシング阻害活性, 腫瘍選択性の高い細胞毒性, あるいはアポトーシス誘発あるいは阻害活性を有するいくつかの化合物を見出しています。そして, ヒットした化合物についてはさらに構造活性相関を通じて活性を示すための基本構造を提示し, 新たな医薬品の開発, 作用機序の解明, あるいは生化学への波及効果を期待しながら研究を進めています。2001 年までの研究については, 総説 (#総説 6) にまとめています。

3-2. メソイオン性 4-トリフルオロアセチルオキサゾールの化学

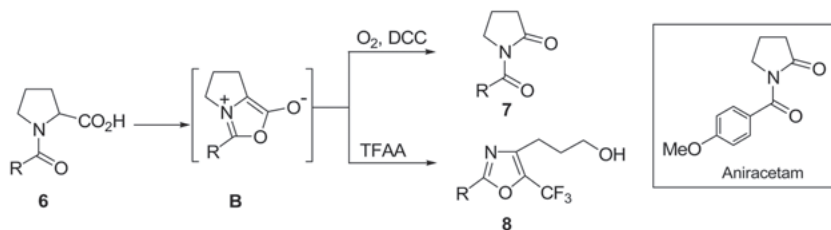
メソイオン化合物は「単一の共有構造や極性構造では十分に表現することができない複素五員環化合物で, 環状を成している原子に 6π 電子の分布するものである」と定義されるように, 特殊な電子構造を有しています。以下の一般式で示されるメソイオンには, a ~ f の原子に C, N, O, S or Se などが当てはまります。理論上, メソイオンの種類として 228 個が紙の上で考えられますが, 実際に合成されているものは 100 個に満ちません (#総説 26)。以下の構造式で示す 1, 3-オキサゾリウム-5-オレート (1), 1, 3-チアゾリウム-5-オレート (2) や 1, 2, 3-オキサジアゾリウム-5-オレート (3) などが代表的なメソイオンです。なお, 1 はミュンヘン (München) 大学で最初に研究されたことからムンクノン (münchnone) と慣用的に呼ばれます。また, 3 はシドニー (Sydney) 大学で研究されたことからシドノン (sydnone) と呼ばれます。



このメソイオン (1) に出会ったのは 1989 年です (#22)。カルボン酸 (4) とアミンを縮合させてアミドを合成する化学反応を行ったとき、目的の化合物は合成できましたが予想に反して非常に収率が低かったのです。しかし、TLC の先端に帯状の濃いバンドがあったので、それを単離して構造決定してみると 1-テトラヒドロイソキノロン (5) が生成していました。この反応は、カルボン酸が脱炭酸してカルボニル化した反応ですが、 $^{18}\text{O}_2$ を用いた同位体実験を行い中間体のメソイオン (A) の自動酸化反応であることが判明しました (#34)。



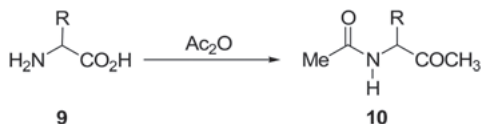
メソイオンの研究を始めた理由は他にもありました。それは、*N*-アシルプロリン (6) と DCC の反応で、脳機能改善薬のアニラセタム (aniracetam) の骨格 (7) が自動酸化反応により得られました。これは、プロリンというアミノ酸において、体内でも起きている化学反応でないかと考えていますが、証明はされていません。また、いろいろな脱水縮合剤との反応を検討しているとき、無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) との反応でフッ素が取り込まれた 5- CF_3 -オキサゾール (8) が生成物として得られる反応を見つけました (#25)。これらは、すべてメソイオン中間体 (B) を経由して反応が進行しています。このプロリンの反応については、反応条件を変えることにより、様々な化学変換反応を見出しました (資料 4)。この 5- CF_3 -置換オキサゾール (8) が、*N*-アシル-*N*-ベンジルアミノ酸から収率よく得られる反応も見出しています (#26)。



これらのオキサゾールの新合成法や新反応は、複素環化合物のシリーズ本：Mesoionic Oxazoles. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy*, by G. W. Gribble) E. C. Taylor, P. Wipf, Eds, John Wiley & Sons: Hoboken (2003) において、十数ページにわたり紹介されています。なお、本反応は 5- CF_3 -オキサゾールの合成法として広く利用されています (A. G. Godfrey *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2623.)。

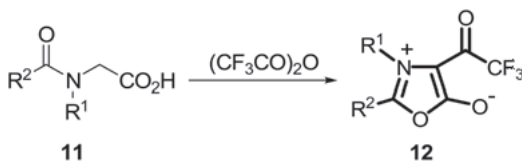
フッ素については、米国カンサス大学での研究テーマである「フッ素置換セロトニン神経毒の合成」において、フッ素置換（導入）による化合物の物理化学的性質や薬理活性が劇的に変化することを経験し、また留学期間中沢山のフッ素関連の論文を読みフッ素化学に興味を持っていました（#20, #21）。このメソイオンと TFAA の組み合わせが、以下に述べるように私にとって“たまらない化学反応”になりました。

Dakin-West (D-W) 反応 (1928 年, H. Dakin と R. West により発見) についても研究を行ってきました。D-W 反応は、 α -アミノ酸 (9) に無水酢酸 (Ac_2O) を反応させると、メチルケトン (10) が得られる反応で、*N*-アルキルアミノ酸の場合は、メソイオンを中間体として進行することが知られています (The Dakin-West reaction: past, present and future, L. S. M. Miranda *et al.*, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 4359; The Enantioselective Dakin-West Reaction, P. R. Schreiner *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2719; On the mechanism of the Dakin-West reaction, L. Dalla-Vechia *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 9013.)。



著者らは無水酢酸の代わりに TFAA を用いることで「Abnormal Dakin-West 反応」として、2000 年までの著者らの研究を総説にまとめています（#総説 4）。なお、関連論文（#61）が Merck Index（2001 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.）の Organic Name Reactions 欄における D-W 反応に関する参考論文として引用されています（資料 5）。また、これらの TFAA を用いる D-W 反応による CF₃-置換複素環化合物の合成は「Kawase(河瀬)-N-Acyl Rearrangement」反応として「Organic Syntheses Based on Name Reactions」(Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 22) 2nd edition by A. Hassner and C. Stumer, Pergamon（2002）に 540 個の人名反応の一つとして記載されています。（資料 6）。また、10 年後に改定された上記の本は、「Organic Syntheses Based on Name Reactions: A Practical Guide to 750 Transformations」3rd edition by A. Hassner, I. Namboothiri, ELSEVIER（2012）とその日本語版「有機合成における人名反応 750」（東京化学同人，2014 年 3 月出版）として出版され、その中でも 750 個の反応の一つとして取り上げられています。また、オックスフォード（Oxford）大学では化学科の 3 年次 skills practical では、教材として「Kawase 反応」を含む 383 個の人名反応が選ばれ、インターネット上で検索できるようになっていました。人名反応として後世に私の反応を残せたことになります。大変名誉なことであり、その後の研究の励みにもなりました。本学では、関連する 2 報の続報を出すことができました（#142, #165）。

メソイオンとの出会いは、反応機構を考える上での中間体としてのことであり化合物として単離したわけではありません。メソイオン（**12**）を単離したのは、メソイオンの研究を始めてから 5 年後の 1994 年にグリシン誘導体（**11**）と無水トリフルオロ酢酸（TFAA）との反応によります（#28）。

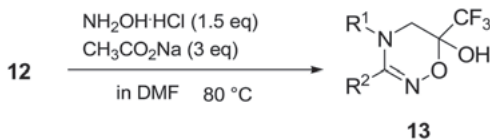


この偶然に単離したメソイオン（12）が卒業研究の大きなテーマになりました。これまで、この化合物の機能の解明に何人もの卒論生が関わってきました。

本学に着任前までに、このメソイオン（12）化合物の変換反応についてはいくつか報告してきています（資料7）。この研究は、シントニケミストリーとして新しい合成シントンを開発する研究の一環ですが、たくさんの卒論生を抱えて卒業研究を行うには適した題材だと考えています。研究目的は、メソイオン性オキサゾール（12）の反応性に着目し $\text{CF}_3\text{-BB}$ としての活用をはかるべく合成化学的な利用を検討することです。そして、得られたフッ素置換化合物の生物活性を見つけて、創薬研究を行うことです。

3-2-1. ヒドロキシルアミンとの反応

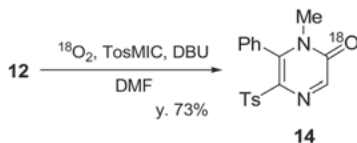
ヒドロキシルアミンがメソイオン（12）の2位を選択的に攻撃し、6-trifluoromethyl-5, 6-dihydro-4*H*-1, 2, 4-oxadiazin-6-ol（13）を好収率で与える反応を見出しました（#162）。この生成物は、比較的珍しい骨格を有する複素環化合物です。



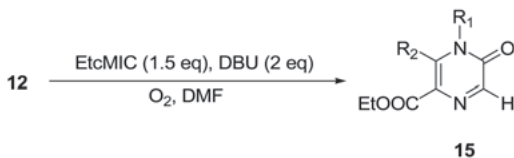
3-2-2. イソニトリル誘導体との反応

これまで、メソイオン（12）と炭素アニオンとの反応はあまり検討されていません（#150, #158）。そこで、*p*-トルエンスルホンルメチルイソシアニド

(TosMIC) (Recent advances and applications of p-toluenesulfonylmethyl isocyanide (TosMIC), A. D. Mathiyazhagan, G. Anilkumar, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 6735.) との反応を検討したところピラジノン (**14**) への変換反応を見出しました (#163)。また, 同位体実験 ($^{18}\text{O}_2$) により生成物 (**14**) の2位のカルボニル酸素が, 空気中の酸素由来であることを明らかにしました。本反応では, まったく予想すらできない生成物が得られました。構造は NMR, IR などの機器データからは決めることができなかったため, X-線構造解析で決定しました。この反応は予期しない反応ですが, いろいろな置換基を有するメソイオンから多置換ピラジノン (**14**) が比較的好収率で得られる一般性のある反応であり, 新反応のクライテリア ① Discovery ② Concept ③ Achievement ④ Impact ⑤ Usefulness を満たしています。



次に, 新たなイソニトリル誘導体としてイソシアノ酢酸エチル (EtcMIC) との反応を検討したところ, EtcMIC は TosMIC と同様に 2(1H)-ピラジノン (**15**) への環変換反応を引き起こすことが明らかになりました (#174)。



2(1H)-ピラジノン誘導体 (**14**, **15**) が生成する反応機構は, TosMIC と EtcMIC の両反応とも, まずメソイオン (**12**) の2位を TosMIC あるいは EtcMIC の炭素アニオンが攻撃し, 脱炭酸した後閉環し, 自動酸化を伴ってトリフルオロアセチル基が脱離して進行したものと推定されます。

次に, メソイオン性チアゾール (**16**) の4位に CH_3CO , CHO および CF_3CO 基

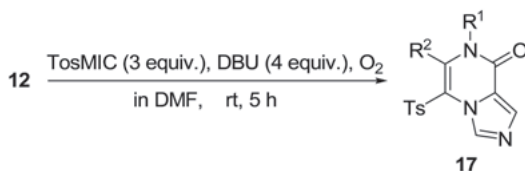
を有するメソイオンを用いて、本反応の4位のアシル基の効果を調べました。3個のアシル基のうち、 CF_3CO 基が最も良い結果を与えました (entry 1 in Table)。

Table. Reactions of mesoionic thiazoles with TosMIC^{a)}

Entry	7	R	Conditions	Products (Yield, %) ^{b)}	
				14	17
1	a	CF_3	0 °C, 2 h	68	2
2	b	CH_3	0 °C, 12 h	10	11
3	c	H	0 °C, 12 h	13	15

a) Reactions were carried out using **1** (0.50 mmol), TosMIC (0.75 mmol) and DBU (1.00 mmol) in DMF (3 mL) under atmosphere of oxygen. b) Isolated yield.

この研究にはおまけもありました。TosMICをメソイオン (**12**) に対して3倍モル使用すると、one-potでイミダゾ [1, 5-*a*] ピラジン-8(7*H*)-オン (**17**) を生成する反応も見出すことができました (#172)。

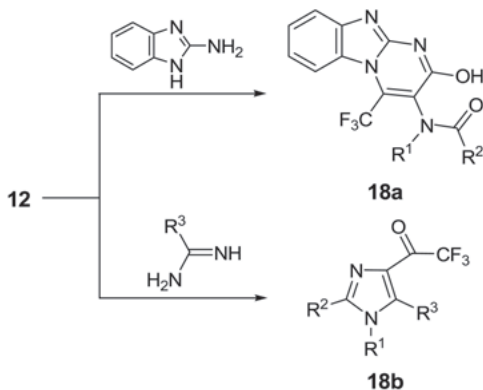


この反応は Thieme 出版社の SYNFACTS (2017, 13, 244.) において, Highlight として紹介されました。この雑誌は有機化学の研究分野で発表された最新の論文の中から, 特に注目される合成反応を選びその技術を紹介する「Thieme 出版社」のレビュー誌です。当該領域で著名な研究者が複素環化学, 有機触媒反応, 金属触媒反応, 有機金属合成, 天然物化学, 材料化学, 固体担持触媒合成の7部門から, 優れた合成反応を特定して誌上で解説しています。今回は複素

環化学の分野において選ばれました（資料8）。

3-2-3. 環状アミジン類との反応

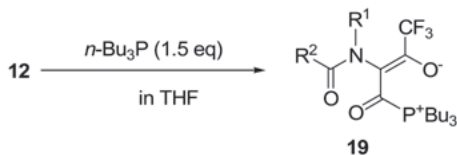
メソイオン（**12**）とアミジンとの反応（#28, #62）はすでに報告していましたが、今回、環状2-アミノベンズイミダゾールを始めとする環状アミジンを用いてメソイオン（**12**）との反応を検討しました。本反応では、 CF_3 -基を持つピリミド [1, 2-*a*] ベンズイミダゾール誘導体（**18a**）が高収率で得られました。興味あることに、先に検討したアミジンではメソイオンの2位を攻撃して生成した5-トリフルオロアセチルイミダゾール（**18b**）が得られていますが、環状アミジンではメソイオンの5位を攻撃して反応が進行して得られた化合物（**18a**）が得られました。メソイオン（**12**）とアミン類との反応には、まだ解明されていないことがあるようです。



3-2-4. リン化合物との反応

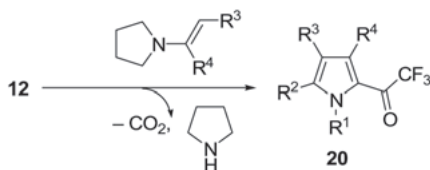
メソイオン（**12**）は、トリブチルホスフィンとの反応で分子内に正電荷と負電荷の両方を持つ双性イオン（zwitterion）構造の生成物（**19**）を与えました（#170）。この反応では、これまで単離が困難だとされていた4価のリンを持つ phosphonium zwitterions（**19**）を単離しました。この化合物はその構造から

予想されるよりも安定であることに驚きましたが、アニオンが共鳴することでこの双性イオンが安定化していることが理由であることが分かり合点がいました。



3-2-5. エナミン類との反応

メソイオン化合物は1, 3-双極子付加環化反応を起こしやすいことが良く知られており、多彩な複素環の合成に用いられています(H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 9708.). 今回、メソイオン (12) とエナミンとの付加環化反応を検討し、ピロール (20) への変換反応を見出しました (# 179)。本反応は、2 位にトリフルオロアセチル基を持つ多置換ピロールの簡便な合成法になっています。

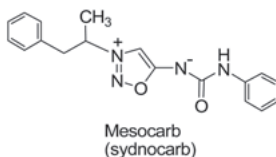


3-2-1～3-2-5 で示したメソイオン (12) と様々な試薬との反応では、一風変わった、しかし一般性があり前例のない反応を見出すことができました (資料 7)。

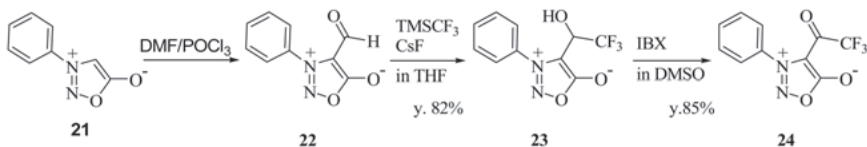
3-2-6. 4-トリフルオロアセチルシドノンの合成

これまでメソイオンの研究を行ってきましたが、メソイオン化合物として最もよく研究されているシドノン (3) には、4-トリフルオロアセチル体 (24)

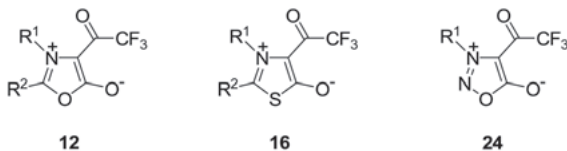
が合成されていない（存在しない）ことに研究当初から気になっていました。また、2009年に生理活性を持つメソイオン化合物についての総説（#総説26）を書いたときに、メソイオン化合物の中で唯一医薬品になっているメソカルブ（精神刺激薬）がシドノン骨格を有することを知りシドノンに興味を持ちました。



今回の実験では、シドノンの4位に直接トリフルオロアセチル基を導入できませんでしたが、シドノン（**21**）から3工程、通算収率30%で4-トリフルオロアセチルシドノン（**24**）が合成できました。この化合物（**24**）は、新規な CF₃-BB としての活用が期待されます（#176）。また、4-ホルミルシドノン（**22**）や4-アセチルシドノンも合成したので、4位のアシル基（COCF₃, COCH₃, CHO）の違いによるシドノンの反応性を検討することもできます。



4-トリフルオロアセチルシドノン（**24**）が合成できたことにより、当研究室では以下の3種類の代表的なメソイオンの4位のトリフルオロアセチル体を手に入れることができました。メソイオンの化学を更に発展させる楽しみができました。

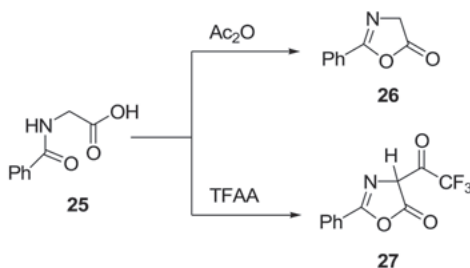


なお、これまでの著者らのメソイオン化合物の研究が2017年のハーバード (Harvard) 大学, Baran 教授研究室のセミナーにおいて, メソイオン化合物の化学の進展に貢献があったとして私を含めて7名の **key figures** として顔写真が紹介されていることをネットで知りました (資料9)。これらのメソイオンの研究は, ある総説論文のタイトル「The Wonderful Chemistry of Meso-ionic Compounds (A. Y. Rulev, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 3609.)」にあるように, 私にとっても wonderful chemistry の一つになりました。

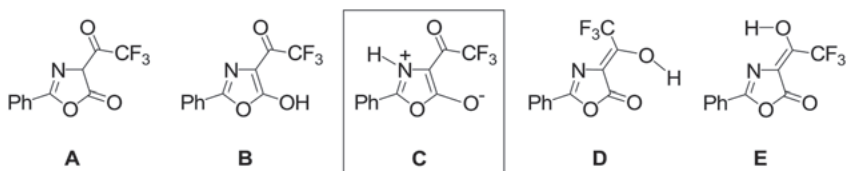
3-3. 4-トリフルオロアセチルアズラク톤の化学

3-3-1. フッ素ビルディングブロックとしての活用

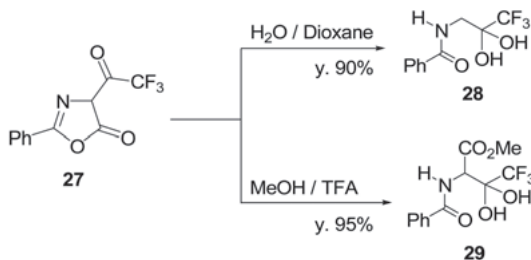
アズラク톤 (26) は, *N*-acyl- α -アミノ酸から脱水閉環により容易に得られます (Azlactone reaction development, G. W. Amarante *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 10294.)。 *N*-ベンゾイルグリシン (馬尿酸) (25) の例を下に示します。



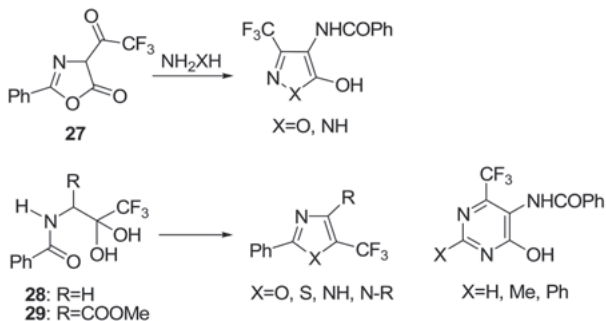
4-トリフルオロアセチルアズラク톤 (27) は, CF₃-シントンとして考えた化合物です。この化合物には, 以下に示すように5種類の互変異性体 (A~E) が考えられます。その中, Cはメソイオン性オキサザール (12) であり, 私にとって化合物 (27) の研究は, メソイオン化合物の研究と同様に wonderful chemistry になるのではないかの思いがありました。



4-トリフルオロアセチルアズラクトン (**27**) は馬尿酸 (**25**) と無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) から一段階、高収率で合成できます。化合物 (**27**) を CF_3 -BB とした CF_3 含有ヘテロ環合成を行いました。また、**27** は加水分解やメタノリシスなどを行うと、新しい CF_3 -シントン (**28**, **29**) に変換できました。

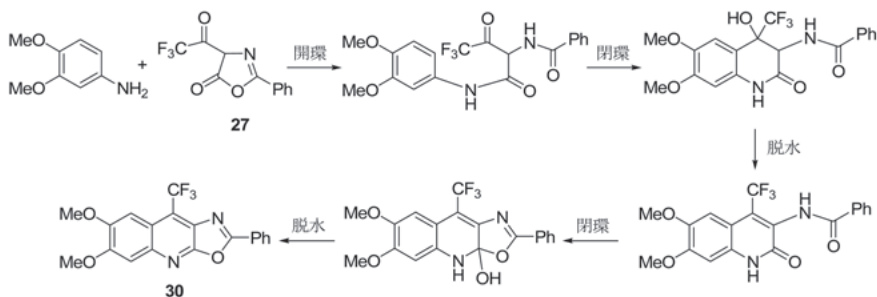


これらの化合物 (**27-29**) から CF_3 -基が置換したピラゾール、イソキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピリミジンが得られています (#164)。



3-3-2. 蛍光性オキサゾロ [5, 4-*b*] キノリン誘導体の合成

化合物 (27) の高度分子変換反応の一環として, 27 とアニリン類との反応を検討したところ, オキサゾロ [5, 4-*b*] キノリン誘導体 (30) への環変換反応を見出しています。本反応では開環－閉環反応が連続的に起こり, 蛍光を有する生成物が one-pot, 高収率で生成しました。



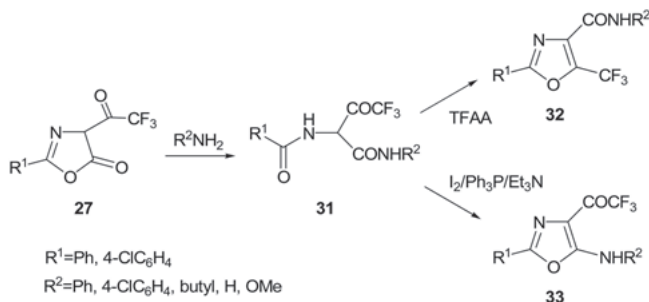
種々の置換基を有するオキサゾロ [5, 4-*b*] キノリン誘導体を合成し, その光物性について精査したところ, メトキシ基の置換位置や数によって蛍光特性が大きく異なることが分かりました。特に, オキサゾロ [5, 4-*b*] キノリンの 5, 8 位にメトキシ基を 2 個有する化合物では 538 nm に黄色の蛍光ピークが観測され, 極めて大きかったストークスシフトを示しています。次の 2 個の演題が学会発表になりました。

- 4-トリフルオロアセチルアズラクトンを用いた CF₃-置換 oxazolo [5, 4-*b*] quinoline 誘導体の合成：西條ら, 第 44 回複素環化学討論会(札幌, 2014).
- 多置換オキサゾロ [5, 4-*b*] キノリン誘導体の合成と蛍光特性：西條ら, 第 46 回複素環化学討論会 (金沢, 2016).

3-3-3. アミンとの反応によるオキサゾールの合成

4-トリフルオロアセチルアズラクトン (27) とアミン類との反応により生成したアミド (31) は, 反応条件 (① TFAA or ② I₂/Ph₃P/Et₃N) の違いにより

5-CF₃-オキサゾール (32) あるいは5-アミノ-4-トリフルオロアセチルオキサゾール (33) に閉環することを見出しています。

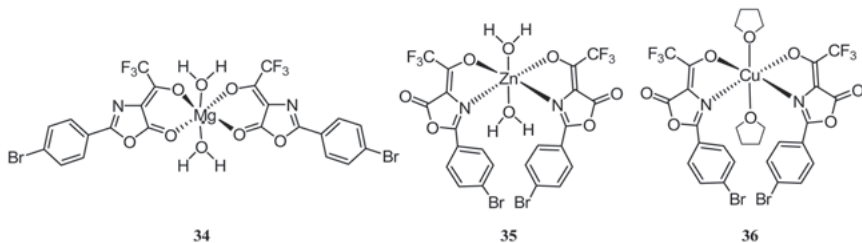


次の演題が学会発表になりました。

- アズラクトンを用いた5-アミノ及び5-トリフルオロメチルオキサゾールの合成：西條ら，第45回複素環化学討論会（東京，2015）.

3-3-4. リガンドとしての活用：新規な金属錯体の合成と機能

4-トリフルオロアセチルアズラクトン (27) は1, 3-ジケトン構造を持ち、アクアク (acac) 型の二座配位子としての利用が可能です。X線結晶構造解析より，合成したMg錯体 (34) はMgに27の5位のカルボニル酸素とエノール酸素と水がそれぞれ2分子配位して6個の酸素がオクタヘドラルに配置された6配位八面体の構造です。なお，結晶水2分子を持っています。一方，Zn(II)錯体 (35) は，Znが27のイミン窒素とエノール酸素と水がそれぞれ2分子配位して2個の窒素と4個の酸素がオクタヘドラルに配置された6配位四面体構造です。



合成した Mg(II) 錯体 (34) と Zn(II) 錯体 (35) は細見・櫻井アリル化反応と向山アルドール反応における触媒として利用可能です。特に, Zn(II) 錯体 (35) は向山アルドール反応の触媒として有用です。

27 に対し種々の Cu(II) 塩を反応させたところ, 27 と Cu が 2 : 1 の Cu(II) 錯体 (36) が良好な収率で得られました。X 線結晶構造解析より Cu(II) 錯体 (36) は Zn(II) 錯体 (2) と同じく, N-O 型配位であることが明らかになりました。ここでは, 2 分子の THF が apical に配位していました。なお, それぞれの金属錯体 (34-36) の物性 (UV) についても精査しています。

これらの研究では, 4-トリフルオロアセチルアズラクトン (27) の構造特性を利用して, 合成される金属錯体の反応性や物性および薬理活性を検討することが目的です。これらの金属錯体についての結果は, 次に示すように 2 回の学会発表となっています。

- 4-トリフルオロアセチルアズラクトンの金属錯体の合成とそれを触媒としたアリル化反応：西條ら, 日本薬学会第 137 年会 (仙台, 2017)。
- 4-トリフルオロアセチルアズラクトンの銅(II) 錯体の合成と物性：西條ら, 日本薬学会第 138 年会 (金沢, 2018)。

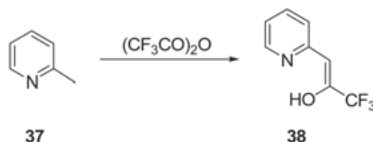
ここで述べた, 化合物 (27) の高度分子変換反応の開発とリガンドとしての活用は, 27 の新しい wonderful chemistry に繋がるものと期待しています。

3-4. ベンズオキサゾールの化学

近年, MRSA に代表される多剤耐性菌の感染症が医療の場で問題となっています。これらの耐性菌を克服するためには, 新たな作用機序の抗菌薬の開発が急務です (S. B. Sign, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 3683; World Health Organization, “Global action plan on antimicrobial resistance”, **2015**; World Health Organization, “Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics”, Feb, **2017**.)。著者らは, 当研究室で開発された反応により簡便に合成できる含フッ素ベンズオキサゾール誘導

体 2-trifluoroacetylbenzoxazoles (39) に抗菌活性を見出しています (#57, #77)。

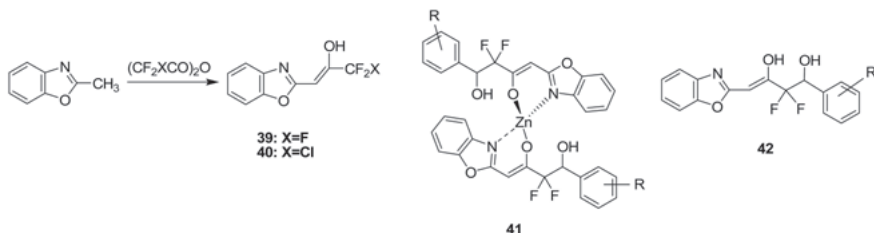
化合物 (39) を合成する反応は、プロリンの D-W 反応の条件検討において、ピリジンの代わりに 2-メチルピリジン (37) を使用した時に副生成物として 2-trifluoroacetylpyridine (38) を単離したことが端緒となりました (#47)。



本反応では、様々な 2-メチルアジン類（ピリジン，オキサゾール，イミダゾール，チアゾール，ピリミジン，ベンズオキサゾール，ベンズイミダゾール，ベンズチアゾールなど）から 2-trifluoroacetyl 基が置換した化合物が好収率で得られました。合成した化合物のうち、2-trifluoroacetylbenzoxazoles (39) に抗ヘリコバクターピロリ活性などの抗菌活性が認められました (#57)。

3-4-1. 含フッ素ベンズオキサゾール類の合成

これまで開発してきた反応において、TFAA の代わりに $(\text{CF}_2\text{ClCO})_2\text{O}$ を用いると、 CF_3 基ではなくクロロジフルオロメチル (CF_2Cl -) 基が導入されます。



このクロロ基を足掛かりにして置換基を導入できれば、さらに TFAA の反応の有用性が高まると考えました。そこで、2-chlorodifluoroacetylbenzoxazole (40) を合成し、 CF_2Cl 基のクロルを他の置換基に変換する反応により炭素鎖を

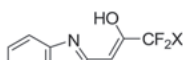
伸長した含フッ素ベンズオキサゾール誘導体 (42) を合成し、それらの抗菌作用を検討しました。化合物 (40) を Reformatsky-type 反応条件下 (Zn, CuBr) でベンズアルデヒド類と反応させると、亜鉛配位化合物 (41) が得られました。目的とする化合物 (42) は、41 を EDTA で処理して合成しました。41 と 42 の抗菌活性を評価した結果、41 (R=3, 5-dichloro) と 42 (R=3, 5-dichloro) が MRSA に対して強い活性 (MIC=0.25 µg/mL vs MIC=1 µg/mL of バンコマイシン) を示しました。

次の演題が学会発表になりました。

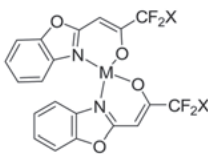
- ・感染症治療薬の開発を目的とした含フッ素 benzoxazole 類の合成：渡邊ら、日本薬学会第 137 年会（札幌，2016）。

3-4-2. 金属錯体の合成

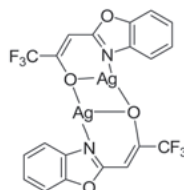
先の研究で 2-trifluoroacetylbenzoxazoles (39) のエノールが亜鉛とキレート形成することが分かったので、様々な金属イオン (Zn(II), Ni(II), Cu(II), Mg(II), Pd(II), Ag(I)) との反応を行い、得られた錯体について、抗菌活性の評価と構造活性相間を通して感染症治療薬の開発を行いました。錯体 (44~52) についてグラム陽性菌、グラム陰性菌各 6 種類に対して抗菌活性を評価した結果、Ag 錯体 (52) が高い抗菌活性を示しました。特に、52 は緑膿菌に対して MIC 値が 0.7 µM であり、コントロールの AgNO₃ (MIC=23 µM) や Norfloxacin (MIC=1.5 µM) よりも強い抗菌活性を示しました (#177)。銀イオン等が抗菌活性を示すことはよく知られていますが、緑膿菌に強い抗菌活性を示した結果には驚きました (Recent advances in the medical use of silver complex, X. Liang *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 157, 62.)。この論文 (#177) は、日本薬学会学術雑誌 *Chem. Pharm. Bull.* の highlighted paper selected by editor-in-chief に選ばれ、雑誌の表紙イラストとして掲載されました (資料 10)。



39: X = F
40: X = Cl
43: X = H



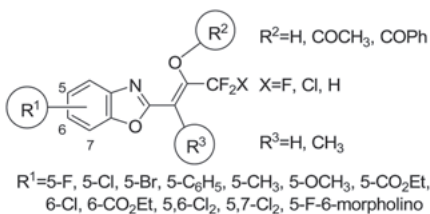
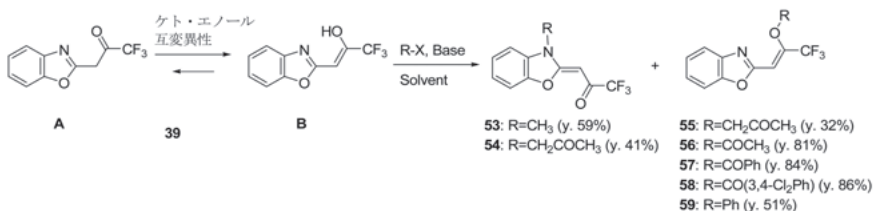
44: X = F, M = Zn 48: X = F, M = Fe
45: X = Cl, M = Zn 49: X = F, M = Ni
46: X = H, M = Zn 50: X = F, M = Cu
47: X = F, M = Mg 51: X = F, M = Pd



52

3-4-3. 構造活性相関について

2-Trifluoroacetylbenzoxazoles (39) の構造活性相関についてはそれほど情報を持っていませんでした。そこで、ベンゼン部位の置換基効果と2位の構造変換による抗菌活性への影響について検討しました。特に、2位のトリフルオロアセトニル基の反応性を調べながら誘導体合成を行いました。



合成したベンズオキサゾール誘導体について、グラム陽性菌，グラム陰性菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）を測定し，抗菌活性を評価しました。その結果，グラム陽性菌に広く抗菌作用を示しましたが，グラム陰性菌に対しては抗菌活性をほとんど示しませんでした。R²とR³に置換基を導入すると抗菌活

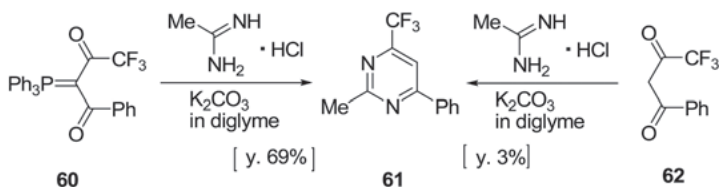
性は低下しました。また、化合物 (39) のメチル化により得られた 53 は、活性を示しませんでした。しかし、ベンズオキサゾールのベンゼン環の置換基 R^1 として 5, 6- Cl_2 , 5, 7- Cl_2 , 5-phenyl 基を導入した 39 は、黄色ブドウ球菌や MRSA などに対しバンコマイシンやゲンタマイシンと同等の抗菌活性を示しました。

次の演題が学会発表になりました。

- ・抗菌活性を示す含フッ素 benzoxazole 類の構造活性相関研究：渡邊ら，日本薬学会第 139 年会（千葉，2019）。

3-5. トリフルオロメチルシントンとしてのリンイリドの開発

本研究室では、リンイリドや硫黄イリドの反応について研究を行ってきました（#150, #158）。そこで、リンイリドと TFAA から容易に合成できる trifluoromethyl- β -diketo phosphorus ylides (60) が CF_3 -シントンとしての反応性を有しているか、アミジン類との反応を検討しました。本反応では、4 位に CF_3 基が置換したピリミジン類 (61) が得られました（#166）。なお、予想していたリン原子が置換した化合物は生成しませんでした。この理由は反応中間体として oxaphosphetane が生成して、リン原子が $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ として脱離するからです。一方、 β -ジケトン (62) からはピリミジン (61) が収率 3 % で得られるのみであり、本反応の有用性が証明されました。



3-6. α -トリフルオロメチルカルビノールのリッター反応

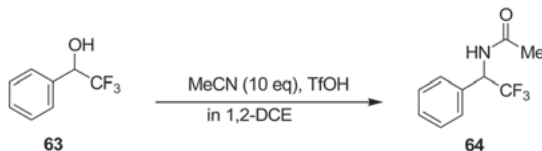
リッター反応（1948 年，J. J. Ritter により発見）は，化学量論量の硫酸の存

在下でニトリルとアルコールまたはアルケンを反応させてアミドを合成する反応です。この反応は、生体分子、特にかさ高いアミドの合成における原子効率と有用性によって、多くの注目を集めています。



近年でもリッター型反応の開発は盛んです (Recent developments in Ritter reaction, Z. Wang *et al.*, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 64936; Ritter reaction: recent catalytic developments, J. Cossy *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 19.)。

また、アルコールのα位にCF₃-基を有する化合物 (α-トリフルオロメチルカルビノール) (**63**) では、CF₃-基の持つ強力な電子求引性によりリッター反応中間体であるカルボカチオンが不安定化されるため、ほとんど反応が進行しません。成功例も第三級α-トリフルオロメチルカルビノールに限られた数例のみです (J. Hu *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6753.)。実験では、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を用いることで良好な収率でα-トリフルオロメチルカルビノール (**63**) のリッター反応が進行することを見出しています。この反応は、アミノ基のα-位にCF₃-基を有する化合物 (**64**) の一般性のある合成法になります。



次に示すように予備的な検討が学会発表となっています。

- トリフルオロメタンスルホン酸／ルイス酸を用いたα-トリフルオロメチルカルビノールのリッター反応：西條ら，日本薬学会第139年会（千葉，2019）。

ここでは、本研究室で行ってきた卒業研究（2009-2019）のうち論文あるいは学会発表になったものを主にまとめました。研究は学会発表が最終ではなく学術論文として発表して完結します。なお、あと少し実験を進めれば論文として完結する卒業研究も沢山あり今後の進展も楽しみです。

本研究室を卒業した薬剤師は、新薬が発表されるとその構造式を見るようです。フッ素の入った薬が多いですねと言ってくれます。調剤している薬は、そのほとんどが有機化合物です。しかし、医療の場では有機化学や医薬品化学（構造活性相関）などの知識が生かされていません。あるいは、必要とされていないようです。これは、チーム医療や服薬相談などで、真剣勝負の薬物療法に参画していないことが原因ではないかと思われます。例えば、薬剤師が推奨する薬がなぜ良いか説明する場合、有機化学や医薬品化学の知識も必要となるはずです。チーム医療においても、どのような薬物を選択すべきか医師とディスカッションする場面が少ない（ほとんどない）ことが原因です。

4. 薬剤師と医薬分業

薬剤師の職能（仕事や役割）については、薬学部に入學してから考えてきました。私が学生時代（1970年～）には、ハサミと数えることができれば薬剤師の仕事はできるとまで言われていました。また、日本と欧米の医薬分業は、根本的に異なっています。欧米の医薬分業は、薬の処方（処方権）と調剤（調剤権）を分離し、それぞれを医師、薬剤師という専門家が分担して行うことを意味しています。日本では、病院と薬局を分けることが医薬分業です。この違いが、日本における薬漬け医療の元凶です。薬剤師の独立性が高い米国と比べ、日本では医師の権限が強すぎます。最近では、厚生労働省は薬のムダを省くことに一生懸命です。

2019（令和元）年12月26日の日本経済新聞のオピニオン欄において、「薬の無駄をどう省く」というタイトルで特集が組まれていました。年間43兆円の医療費の2割強を占める薬代について、ムダを省くために何をすべきかにつ

いて3名の有識者（薬剤師は含まれていない）の意見が掲載されています。結論は、費用対効果の優れた薬を選ぶこと、必要以上に薬を使いすぎないことです。具体的には、後発薬への切り替え、かかりつけ薬局（薬剤師）、分割調剤、残薬の問題、フォーミュラリーなどについて言及していました。

中には、薬剤師は処方箋どおりに調剤する人と見なされるだけで期待が低いとも書かれています。これは、薬剤師への檄文と捉えるべきでしょう。

このオピニオン欄では、医師の処方権と薬剤師の調剤権についてはほとんど言及されていません。このどちらにも売薬利権があることがムダな薬が処方されて調剤される原因であることは、インターネットで欧米の医薬分業の実情を調べればすぐわかります。医薬分業に対して、メディアも鈍感すぎます。

2017年、ファルマシア（2017年4月号）では、医療の場で活かせる基礎科学について特集されていました。医療の場と基礎科学の懸け橋となることを期待した、良い企画です。しかし、なにか物足りなく感じたものです。薬剤師養成を目的とする6年制薬学教育においても、物理、化学、生物といった基礎科目は重要であり、薬剤師国家試験でもこれらの問題が出題されます。また、薬剤師が物理化学や有機化学の基盤を持って化学的に医薬品に向き合うことは、医師とは異なる薬剤師の identity です。米国の薬剤師は医師の診察に同席して、患者に適切な薬を選択する責任を負っています。したがって、米国の薬学教育では、医薬品の化学構造式や構造活性相関、有効性と副作用、薬物動態等の医薬品の臨床的知識を統合的に学習しています。なぜならば、医薬品を選択するには、医薬品の化学構造とそれに由来する統合された知識や説明が必要になるからです。言葉を換えれば、医薬品の化学構造をもとに患者の治療薬を最適化できる薬剤師が「できる薬剤師」であり、薬剤師の職能を最大限発揮することになります。これは、日本の薬学教育や薬剤師が目指す方向性とも合致します。しかし、この企画でも、どの執筆者も医師の処方権と薬剤師の調剤権については言及していません。

薬漬け医療を解消する狙いで、日本の医薬分業が始まって40年になります。

目指す方向は見えても問題は解決しません。薬をたくさん処方される（ポリファーマシー：多剤併用による重複投与や相互作用・副作用の有害事象のリスク増加）問題や必要のない薬を処方することによる医療費の高騰は、医師の診療行動によって引き起こされた結果です。医師から調剤権（売薬利権）を完全に薬剤師へ移譲することは、ポリファーマシーと医療費を共に抑制することになります。なぜならば、高い薬をたくさん売ろうという動機が医師の脳裏から消えます。儲からない、患者のためにならないことはやりません。

国内では薬学教育が6年制となり、医療の高度化に伴い医薬品の有効で安全な使用といった社会的要請に応え、より専門性をもった薬剤師の育成が進められています。厚生労働省医政局は、2010年4月30日付で「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」を通知し、薬剤師がチーム医療において主体的に薬物療法に参加することの有益性を指摘しています。

処方権と調剤権の分離は、英国、オーストラリア、ニュージーランドでは伝統的に行われてきた医薬分業です。生命の場で、医師が持っている薬を売って収益を上げる利権はよくありません。医師は処方箋を出すだけ、薬剤師は薬を売るだけ、これが本来の医薬分業の姿です。その後に薬剤師が職能を発揮できる環境になります。そのためには、薬剤師法（昭和35年法律第146号）（調剤）第十九条、医師法（昭和23年法律第201号）第二十二條、歯科医師法（昭和23年法律第202号）第二十一條の改正が必要です。徳川家康が言った「我欲の前では人の信など水の泡なり」です。性善説より、正しい制度に変える必要があります。

近年、がん治療薬「オプジーボ」、C型肝炎治療薬「ソバルディ」、 「ハーボニー」、遺伝子治療薬「キムリア」、脊髄性筋萎縮症（SMA）治療薬「スピブラザ」などの高額医薬品が保険適用になっています。これらの画期的な新薬を公的保険で使うためにも、薬のムダを省いていかなければなりません。そのためにも、医療関係の職能団体、病院、薬局、大学関係者は現状に危機意識を持ち、処方権と調剤権を分離した医薬分業を実現しなければ、真の医療はできな

いと自覚する必要があります。

本学大学院医療薬学研究科では、2017年度から「中国・四国広域がんプロ養成コンソーシアム」に参加し、2018年度に「がん医療重点コース」を開設しました。この設置に関与し、またこのコンソーシアムに参加されている医師、看護師の先生とお話しして、改めて患者第一の医療を行うこと、また崇高な理想を求めて努力することが生命に携わる者の使命であることも認識しました。特に、医療人として薬剤師が医師や看護師から本当に信頼されるためには、専門薬剤師や認定薬剤師の資格を取る、あるいは化学（構造と活性）や体内動態などについての知識が医療の場で活かせる能力を持つことも必要です。医師や看護師から「薬物療法においても、やはり薬剤師は化学に強いからのだから、この面は薬剤師に任せるべきだ」と認められるような“博士薬剤師”になってほしい。医師は医学の専門家であり、薬物療法を熟知していますが、複数の薬を服用した時の相互作用や用量を増やした時に起こる副作用等の安全性については、化学物質の性質に精通している薬剤師のように詳しくはありません。薬の副作用や相互作用がどうして起きるかを化学的に説明することが必要となった時に、有機化学や医薬品化学の知識が活用できるはずです。卒業研究を通じて、研究の楽しさ・醍醐味を体験して養成された問題解決能力や論理的思考は、医療の場で薬剤師でなければ解決できない問題に直面した時に生かされます。

5. ま と め

本論説では、私の所属する有機化学研究室で行われた卒業研究の中で論文あるいは学会発表となったものを中心にまとめました。

実験では、集中と懸命さが肝要です。第一に集中です。いろいろ考えないことが重要で、生半可な知識が邪魔することがあります。その点、実験を行う学生は有機化学の知識が学部レベルなので先入観を持ちません。そして、言われた実験をひたすら実行してくれます。そして、懸命にやると結果がでます。有機合成化学では、実験が成功してからいろいろ勉強して考えれば良いと思いま

す。「莊子」の「^{きょおうじつ}虚往実帰」という言葉は、何の知識や経験ももたない者が、先生や師匠などから多くの教えを授けられることのたとえとして知られていますが、実験研究にも大いに当てはまる言葉です。

有機化学の分野では、思考先行型の研究者（文献を徹底的に調査して、綿密に計画を立ててから実験を行う）と実験先行型の研究者（面白いと思ったら、あるいはひらめいたら、頭の中であれこれ考えなくて、まず実験をやってみる）に分けられます。後者の実験先行の方が新反応の開発にむいていることも分かってきました。向山光昭先生の名言に「走りながら考える“Catch the interesting while running”」があります。まさに、有機合成化学の研究は面白いと思ったらすぐやってみることです。もちろん成功する確率はかなり低いけれども、既成概念から脱却した発見（新反応）はそのような実験と観察、そして深い考察を通して見つかるものです。

また、^{さかん}目武男先生の有機化学のエッセー（目武男，化学総説 19，有機合成反応の考え方，1978，p. 1.）には、二つの重要な考え方として求源思考（逆合成解析に相当し，合成計画で前へたどること）と類比思考（類比的な実験をもとに異常な結果に出会い，それを活かそうとする研究指針）が示されていました。私は，この類比思考を取り入れた実験から新反応と呼べる有機化学反応を発見しようとしてきました。

卒論生には，フッ素原子は市販医薬品の 20% 以上導入されており，またフッ素原子の力（特徴）を強調して，研究の意義を説明し，また，研究は実験が基本で，直接観察し，考察することが重要であることを伝えています。

「研究が人を育てる」—実験を行うにあたっては，多くの失敗とリトライを繰り返さなければ，真実にはたどり着けません。そこには忍耐力はもちろん，正解へと近づくための論理的な思考も必要です。その繰り返しが課題解決力を養います。

また，研究を通して地域とのつながりを設け，学生がそこに積極的に参加して，そこでコミュニケーション力や，積極性，リーダーシップも伸ばせます。

一方、企業とコラボレーションしながらの研究では「今、そこに必要とされているイノベーション」を生み出す場を経験することになります。残念ながら私はこの方面では実績を残すことはできませんでしたが、これからも重要です。本研究室では、2007年から夏休みなどの期間に高校生の実験体験学習も行ってきました。また、2016年からは、西条高校の研究課題（私は、2018年度から西条スーパーサイエンスハイスクール運営委員としても関わっています）の実施についても本研究室において行われた化学実験のお手伝いをする機会があり、その中から教育研究に参考になる経験もしました。これらの機会に実験指導を手伝ってくれた卒論生は、高校生に実験を教える楽しさも経験できたのではないかと思います。

教育は単なる知識の詰め込みではありません。教育の本質は、専門力はもちろん人としての力、すなわち社会に出てから必要となる根本的な「人間力」を培うことです。卒業研究とはその「教育」のための手法、プロセスの一つです。

6年制薬学において、研究室配属後の4年次生から始まる3年間の卒業研究が研究の場になります。この卒業研究を充実させるためには環境が大切です。先輩が、同級生が実験をやっているという環境が大切です。実験に一生懸命取り組むことが当たり前であるという雰囲気を学部全体で作ることが大切です。一方、卒業研究をやらなくても良いと考える学生や教員が多くなると、賢い(?)学生は国家試験の勉強さえやっていれば良いという考えになります。川の流れと同じです。卒業研究を行う良いムードを学部全体で作ることが大切です。

大学教員についても、同じことが言えます。大学は「研究あつての教育」の場でなければなりません。教育だけなら専門学校に行きなさい。研究をしたかったら研究所に行きなさい。大学では、教育と研究のバランスが大切だと習います。一方、厳しい格言ですが、「publish or perish」ということも教えられます。なお、「perish」には、消えろという意味以外に、組織を腐らせるという意味もあります。また、教員には探求（研究）心、教育心、そして自己規律力が必要

とされることも学びました。

化学反応は、一般の方々には難しくて味気ないものと思われがちです。しかし、2010年のノーベル化学賞の受賞対象になった鈴木クロスカップリング反応が身近なものにしてくれました。同じ有機合成化学の分野で研究を行っている一人として、大変うれしいことです。化学反応では、ある新しい生物活性を有する化合物が得られる場合があります。そこで、メカニズムを追究すれば、生化学や薬理学の研究ができます。活性をもっと高めるために、化合物の化学構造上の特徴と生物活性との相関を調べれば、創薬研究になります。化合物でビジネスをすることができるかもしれません。化学反応により新しい化合物を作ることは、すごいチャンスに結びつく可能性もあります。新しい化学反応を発見することは、それほど簡単ではありませんが、これまでの自分自身の体験と個性を組み合わせ、独自のアイデアへのヒントをつかむことではないでしょうか。

ある時から新反応を見つけることが生きがいになり、化学反応の開発研究に携われる学者人生は私の天職に違いないと思うようになりました。そして、最終でたどりついた研究は、「有機合成化学を基盤として、新しい有機合成反応の開発とその反応を利用した機能性(生理活性)化合物の探索と合成を通じて、創薬を追究する研究－前例のない反応に新規性と有用性を求めて－」です。

大学人としての生活の幕を閉じるまであと1年になります。一抹のさびしさはありますが、還暦を過ぎてから錯体が面白くなり、リガンドのデザインをすることが研究の生きがいになりました。今後は薬を作る夢と錯体が“化学反応”した知的な生活が送れば良いかなと考えています。

最後に、本研究室内に張ってある研究に対する「パワーフレーズ」のいくつかを記し、擲筆します。

① 「研究は大概うまくいかないもの。

落胆せずに失敗から学んで新たに進む人が結局は成功する。」

- ② 「研究とは、だれでも目にしてきたものを見、
それについてだれもいまだに発したことのない問を発することである。」

ーセント・ジェルジー

- ③ 「重要な問題を見抜く能力」と
「これに対して最も適切な質問をかける能力」を磨く。

◎研究を行うにあたっては「真理探究」と「創意工夫」を大切にする。

- ① 単純な基本的原理，性質の理解
- ② 明確な創造
- ③ 疑問を絶えず追いつけること

1年次の入学生には、「不退転（①コツコツ努力する ②あきらめない）で、
薬学部6年間を頑張ってください」と言っています。

卒業生には、「正しい心，豊かな心，強い心をバランスよく持つことが人生
には大切である」と言っています。

in good spirits & with lots of happiness

【資料1】

卒論生と卒業論文タイトル

2011（平成23）年度卒業論文発表会：9月2日(金)

1. 榎原勇也：メソイオン性 1, 3-オキサゾリウム-5-オレートとヒドロキシルアミンの反応について
2. 森 千夏：メソイオン性 4-trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates と TosMIC の反応について
3. 松本和也：メソイオン性 4-trifluoroacetyl-1, 3-thiazolium-5-olates と TosMIC の反応について
4. 星山智恵：メソイオン性 1, 3-チアゾリウム-5-オレートの合成と反応について
5. 仲村早紀：メソイオン性 1, 3-thiazolium-5-thiolates の合成と反応について
6. 川本尚美：グリシン誘導体へのフッ素導入反応について
7. 曾我 悠：ヘテロ環に置換したトリフルオロメチル基の変換反応について
8. 丹下明子：アズラクトンとヒドラジンの反応について
9. 本田 幸：5-Trifluoromethylthiazoles の合成

2012（平成24）年度卒業論文発表会：8月28日(火)

1. 渡部卓磨：クロロジフルオロメチル基の変換反応について
2. 宮崎晃一：トリフルオロメチル置換イミダゾール類の合成
3. 二宮由季：6-トリフルオロメチル置換ピリミジン類の合成
4. 渡邊嗣史：4-クロロジフルオロメチル置換アゾール類の合成
5. 光野隆亮：アズラクトンのメチル化反応について
6. 内藤明音：環状アミノ酸とフッ素化剤との反応について
7. 渡部智之：メソイオン性 1, 3-オキサゾリウム-5-オレートとイソシアナートの反応
8. 五島辰章：4-クロロジフルオロメチル置換イミダゾール類の合成
9. 佐古卓磨：メソイオン性 1, 3-オキサゾリウム-5-オレートとエナミンとの反応について
10. 音地悠介：2-トリフルオロメチル置換ピロール類の合成

2013（平成25）年度卒業論文発表会：8月30日(金)

1. 渡邊元喜：トリフルオロアセチル置換リンイリドとアミジンの環化付加反応による 4-トリフルオロメチルピリミジン類の合成
2. 石川知恵：メソイオン性 1, 3-オキサゾリウム-5-オレートと環状アミジンの反応
3. 松岡千裕：メソイオン性 1, 3-オキサゾリウム-5-オレートとホスフィン類の反応
4. 高岡和樹：メソイオン性 1, 3-オキサゾリウム-5-オレートとエナミンの環化付加反応
5. 入岡 凌：アズラクトンのアシル化反応について
6. 濱江浩子：アズラクトンのメチル化反応について

7. 大野 愛：クロロジフルオロアセチルアミド基の変換反応について

2014（平成26）年度卒業論文発表会：8月29日(金)

1. 馬越翔太：連続的開環-閉環化反応による多環式ヘテロ環化合物のワンポット合成
2. 白形 茜：4及び5-トリフルオロメチル-1, 2-ジフェニルイミダゾール誘導体の合成
3. 中矢光輔：構造活性相関を目指したフッ素置換 1, 2-ジフェニルイミダゾール誘導体の合成
4. 岡本優介：メソイオン性 4-アシル-1, 3-チアゾリウム-5-オレート合成と反応
5. 長田龍典：*N*-アシルグリシン誘導体の *N*-aryl 化反応について
6. 香川美咲希：複素環シントンとしての活用を目指した 5-トリフルオロメチルチアゾール誘導体の反応について

2015（平成27）年度卒業論文発表会：8月28日(金)

1. 吉村早生：クロロジフルオロメチルケトン類のレフォルマトスキー反応について
2. 井上達大：クロロジフルオロアセチルアミド基のレフォルマトスキー反応について
3. 松岡直也：メソイオン性オキサゾールとホスフィン類の縮合物の構造について
4. 木下拓人：アズラクトン誘導体の金属錯体の合成と構造について

2016（平成28）年度卒業論文発表会：8月30日(火)

1. 西村英明：5-トリフルオロメチルオキサゾール類の簡便な合成法の開発について
2. 田中孝和：メソイオン性オキサゾールとリン化合物との反応について
3. 鷹尾昌哉：4-トリフルオロアセチルシドノン類の合成について
4. 山崎 啓：トリフルオロメチル置換イミダゾール類の合成と反応について
5. 白銀淳之：アズラクトン誘導体の金属錯体を触媒としたカップリング反応について
6. 安峯梨恵：オキシインドール類と関連化合物のトリフルオロアセチル化反応について
7. 浦部龍嗣：アズラクトン誘導体をリガンドとする金属錯体について

2017（平成29）年度卒業論文発表会：8月28日(月)

1. 酒井祐佳：5-アルコキシ置換オキサゾール類のトリフルオロアセチル化反応について
2. 重橋慶佑：2-置換ベンズオキサゾール誘導体の合成について
3. 榮野龍二：4-トリフルオロアセチルアズラクトンの銅錯体について

2018（平成30）年度卒業論文発表会：8月28日(火)

1. 池田憲昭：2-トリフルオロアセトアミドベンズオキサゾール誘導体の金属錯体について
2. 丹下友伸：2-クロロジフルオロアセトアミドベンズオキサゾール誘導体の反応について
3. 柳瀬友美：オキシインドール誘導体の合成と金属錯体について

4. 梶原零央：抗原虫薬メトロニダゾールの変換反応について
5. 横田征樹：4-アセチルアズラクトンの合成と金属錯体について
6. 徳岡真心：4-ベンゾイルアズラクトンの合成と金属錯体について
7. 紀之内美波：4-トリフルオロアセチルアズラクトンの金属錯体について
8. 三宅志織：4-トリフルオロアセチルアズラクトンとフェノール誘導体との反応について
9. 川本久美子：プロリン誘導体と無水トリフルオロ酢酸の反応について

2019（令和元）年度卒業論文発表会：8月27日(火)

1. 横枕拓弥：メソイオン性 1, 3-チアゾリウム-5-チオレート の反応について
2. 青儀亮介：抗原虫薬メトロニダゾールの変換反応について
3. 大濱花菜子：ウレアーゼ阻害活性を有するテノインのプロム化反応について
4. 堀内茜里：3-トリフルオロアセチルオキシインドールの反応について
5. 石丸実日子：2-ベンズアミドベンズオキサゾール誘導体の金属錯体の合成と構造について
6. 大蔵あゆみ：ヒダントイン類のトリフルオロアセチル化反応について
7. 谷口 葵：4-クロロジフルオロアセチルアズラクトンの反応について
8. 近藤 怜： α -トリフルオロメチルカルビノールのリッター反応について
9. 大野未貴：第3級 α -トリフルオロメチルカルビノールのリッター反応について

【資料2】

List of Publication (河瀬雅美)

1. Synthesis of Imidazo[4, 5-*e*]as-triazine (6-Azapurine) Derivatives.
K. Kaji, M. Kawase, Chem. Pharm. Bull., **1976**, 24, 2274-2277.
2. Selective Reduction of Oximes with Pyridine-Borane.
Y. Kikugawa, M. Kawase, Chem. Lett., **1977**, 1279-1280.
3. Chemistry of Amine-Boranes. Part 5. Reduction of Oximes, *O*-Acyl-oximes, and *O*-Alkyl-oximes with Pyridine-Borane in Acid.
M. Kawase, Y. Kikugawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1979**, 643-645.
4. Synthesis of Tosylhydrazines by the Reduction of Tosylhydrazones with Pyridine-Borane.
Y. Kikugawa, M. Kawase, Synth. Commun., **1979**, 9, 49-52.
5. Methoxylation of Bromo-1, 2, 3, 4-tetrahydrocarbazoles. Oxidation and Subsequent Rearrangement of 1, 2, 3, 4-Tetrahydrocarbazoles to Spiro(cyclopentane-1, 2'-indolin)-3'-ones.
Y. Kikugawa, Y. Miyake, M. Kawase, Chem. Pharm. Bull., **1981**, 29, 1231-1236.
6. Intramolecular Cyclization of Alkylhydroxylamines in Acids.
M. Kawase, Y. Kikugawa, Chem. Pharm. Bull., **1981**, 29, 1615-1623.
7. A New Dehydrogenation Reaction of Indolines to Indoles via Azasulfonium Salts.
Y. Kikugawa, M. Kawase, Chem. Lett., **1981**, 445-446.
8. Electrophilic Aromatic Substitution with a Nitrenium Ion Generated from *N*-Chloro-*N*-methoxyamides. Application to the Synthesis of 1-Methoxy-2-oxindoles.
Y. Kikugawa, M. Kawase, J. Am. Chem. Soc., **1984**, 106, 5728-5729.
9. Dehydrogenation of Indolines to Indoles via Azasulphonium Salts or *N*-Chloramines.
M. Kawase, Y. Miyake, Y. Kikugawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1984**, 1401-1404.
10. Silica Gel Assisted Reductive Cyclization of 2-Nitro- β -piperidinostyrenes, Derived from 2-Nitrotoluenes, to Indoles.
M. Kawase, A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, J. Heterocyclic Chem., **1987**, 24, 1499-1501.
11. *tert*-Butyldimethylsilyl Ethers of Phenols: Their One-step Conversion to Benzyl or Methyl Ethers and Utility in Regioselective *ortho* Lithiation.
A. K. Sinhababu, M. Kawase, R. T. Borchardt, Tetrahedron Lett., **1987**, 28, 4139-4142.
12. Desilylation of *t*-Butyldimethylsilyl Ethers of Phenols.
A. K. Sinhababu, M. Kawase, R. T. Borchardt, Synthesis, **1988**, 710-711.
13. A Convenient Synthesis of Eupolauramine.
Y. Kikugawa, M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, M. Shimada, Tetrahedron Lett., **1988**, 29, 4297-4298.
14. Total Synthesis of Eupolauramine.

- M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, M. Shimada, Y. Kikugawa, Tetrahedron, **1989**, 45, 1653-1660.
15. Electrophilic Aromatic Substitution with *N*-Methoxy-*N*-acylnitrenium Ions Generated from *N*-Chloro-*N*-methoxyamides : Syntheses of Nitrogen Heterocyclic Compounds Bearing a *N*-Methoxyamide Group.
M. Kawase, T. Kitamura, Y. Kikugawa, J. Org. Chem., **1989**, 54, 3394-3403.
16. Preferential Migration Tendency of Alkoxyamide Group in the Dienone-Phenol Rearrangement.
Y. Kikugawa, T. Kitamura, M. Kawase, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1989**, 525-527.
17. *N*-Methoxydiacetamide : A New Selective Acetylating Agent.
Y. Kikugawa, K. Mitsui, T. Sakamoto, M. Kawase, H. Tamiya, Tetrahedron Lett., **1990**, 31, 243-246.
18. An Electrophilic Aromatic Substitution by *N*-Methoxyamides *via* Hypervalent Iodine Intermediates.
Y. Kikugawa, M. Kawase, Chem. Lett., **1990**, 581-582.
19. A Novel Conversion of *N*-Aryl-*N*-methoxyamides into *N*-Arylhydroxamic Acids Using AlCl₃/Thiol System.
M. Kawase, T. Kitamura, M. Shimada, Y. Kikugawa, Synth. Commun., **1990**, 20, 887-892.
20. Synthesis and Biological Evaluation of 4-Fluoro-, 7-Fluoro-, and 4, 7-Difluoro-5, 6-dihydroxytryptamines.
M. Kawase, A. K. Sinhababu, E. M. McGee, T. Milby, R. T. Borchardt, J. Med. Chem., **1990**, 33, 2204-2211.
21. Mechanism of Autoxidation of 5, 7-Dihydroxytryptamine : Effects of Fluorine Substitution in Positions 4 and/or 6.
M. Kawase, A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, Chem. Pharm. Bull., **1990**, 38, 2939-2946.
22. Unusual Formation of Tetrahydro-1-isoquinolones from Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acids with Carbodiimides and Mechanistic Aspects.
M. Kawase, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1990**, 1328-1329.
23. A Novel Ring Expansion observed during the Intramolecular Cyclization with *N*-Methoxy-*N*-acylnitrenium Ions generated from *N*-Methoxyamides : an Expedient Synthesis of 1, 5-Benzodiazonine Derivatives.
Y. Kikugawa, M. Kawase, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1991**, 1354-1355.
24. Unusual Ring Expansion observed during the Dakin-West Reaction of Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acids using Trifluoroacetic Anhydride : an Expedient Synthesis of 3-Benzazepine Derivatives Bearing a Trifluoromethyl Group.
M. Kawase, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1992**, 1076-1077.
25. Unexpected Product from the Dakin-West Reaction of *N*-Acylprolines using Trifluoroacetic

- Anhydride : A Novel Access to 5-Trifluoromethyloxazoles.
M. Kawase, H. Miyamae, M. Narita, T. Kurihara, Tetrahedron Lett., **1993**, 34, 859-862.
26. A Facile One-pot Synthesis of 5-Trifluoromethyl- and 5-Perfluoroalkyloxazoles from *N*-Alkyl-*N*-acylamino Acids.
M. Kawase, Heterocycles, **1993**, 36, 2441-2444.
27. Unusual Reactions of *Secondary* Amino Acids with Trifluoroacetic Anhydride : A Novel Access to α -Trifluoromethylated Acyloins.
M. Kawase, Tetrahedron Lett., **1994**, 35, 149-152.
28. A Novel Ring Transformation of Mesoionic 1, 3-Oxazolium-5-olates into 5-Trifluoroacetylated and 5-Perfluoroacetylated Imidazoles by Reaction with Amidines.
M. Kawase, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1994**, 2101-2102
29. A Convenient Synthesis of α -Trifluoromethylated and α -Perfluoroalkylated Acyloins from α -Hydroxy Acids.
M. Kawase, T. Kurihara, Tetrahedron Lett., **1994**, 35, 8209-8212.
30. An Efficient Synthesis of 4-Trifluoromethylated and 4-Perfluoroalkylated Imidazoles from Mesoionic 1, 3-Oxazolium-5-olates.
M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara, Heterocycles, **1995**, 41, 1617-1620.
31. Synthesis and Antitumor Activity of 1-(2-Chloroethyl)-3-(2-substituted-10*H*-phenothiazin-10-yl)alkyl-1-ureas as Potent Anticancer Agents.
N. Motohashi, M. Kawase, T. Kurihara, A. Hever, Sz Nagy, M. Tanaka, J. Molnár, Anticancer Res., **1996**, 16, 2525-2532.
32. Antitumor Activity of Phenothiazine Related Compounds.
S. Nagy, J. Molnár, M. Kawase, N. Motohashi, Anticancer Res., **1996**, 16, 1915-1918.
33. Immunomodulating Activities on Cellular Cytotoxicity and the Blast Transformation of Human Lymphocytes by 10-[*n*-(Phthalimido) alkyl]-2-substituted-10*H*-phenothiazines and 1-(2-Chloroethyl)-3-(2-substituted-10*H*-phenothiazin-10-yl)alkyl-1-ureas as Potent Anticancer Agents.
B. Petri, E. Szekeres, E. Varg, I. Berek, J. Molnár, M. Kawase, N. Motohashi, Anticancer Res., **1996**, 16, 1247-1250.
34. Autoxidation of Intermediary Mesoionic 1, 3-Oxazolium-5-olates Generated From Cyclic *N*-Acyl α -Amino Acids.
M. Kawase, Chem. Pharm. Bull., **1997**, 45, 1248-1253.
35. Use of the Triflamide Group for Friedel-Crafts Acylation of *N*-(β -Phenethyl)amino Acids to 3-Benzazepine Derivatives.
M. Kawase, N. Motohashi, M. Niwa, M. Nozaki, Heterocycles, **1997**, 45, 1121-1129.
36. Novel Formation and Crystal Structure of 2-(2, 2, 2-Trifluoroethylidene)-6-trifluoromethyl-

- 2, 3-dihydro-4*H*-1, 4-oxazin-3-ones From *N*-Acetyl-*N*-alkyl- α -amino Acids.
M. Kawase, S. Saito, H. Kikuchi, H. Miyamae, Heterocycles, **1997**, 45, 2185-2195.
37. Drug Resistance Reversal, Anti-mutagenicity and Antiretroviral Effect of Phthalimido- and Chloroethyl-Phenothiazines.
N. Motohashi, T. Kurihara, M. Kawase, A. Hever, M. Tanaka, D. Szabo, J. Nacs, W. Yamanaka, A. Kerim, J. Molnár, Anticancer Res., **1997**, 17, 3537-3544.
38. The Primary *in Vitro* Antitumor Screening of 'Half-Mustard Type' Phenothiazines.
M. A. Wuonola, M. G. Palfreyman, N. Motohashi, M. Kawase, S. Gabay, J. Nacs, J. Molnár, Anticancer Res., **1997**, 17, 3409-3424.
39. The *in vitro* Antitumor Assay of 'Half-Mustard Type' Phenothiazines in Screens of AIDS-Related Leukemia and Lymphomas.
M. A. Wuonola, M. G. Palfreyman, N. Motohashi, M. Kawase, S. Gabay, J. Molnár, Anticancer Res., **1997**, 17, 3425-3430.
40. Nitrosation of 1-(2-Chloroethyl)-3-(2-chloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)propylurea and HPLC Separation of Two Nitrosated Isomers.
N. Motohashi, M. Kawase, K. Kamata, Heterocyclic Commun., **1997**, 3, 545-548.
41. A General Method for the Preparation of 5-Trifluoromethylated Oxazoles From α -Amino Acids.
M. Kawase, H. Miyamae, T. Kurihara, Chem. Pharm. Bull., **1998**, 46, 749-756.
42. An Anomalous Dakin-West Reaction of *N*-Carbamate Prolines and Trifluoroacetic Anhydride.
M. Kawase, M. Hirabayashi, H. Koiwai, K. Yamamoto, H. Miyamae, Chem. Commun., **1998**, 641-642.
43. Regioselective Reaction of Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates with Phenylhydrazine: Synthesis of Trifluoromethyl Substituted Pyrazole and 1, 2, 4-Triazine Derivatives.
M. Kawase, H. Koiwai, A. Yamano, H. Miyamae, Tetrahedron Lett., **1998**, 39, 663-666.
44. Origin of Regioselectivity in Nucleophilic Ring Opening of 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates.
M. Kawase, H. Koiwai, S. Saito, T. Kurihara, Tetrahedron Lett., **1998**, 39, 6189-6190.
45. The Dakin-West Reaction of *N*-Acyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acids using Trifluoroacetic Anhydride: Structural Revision for the Unexpected Product.
M. Kawase, Y. Okada, H. Miyamae, Heterocycles, **1998**, 48, 285-294.
46. Synthesis of 2-Trifluoromethyl-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine Derivatives.
M. Kawase, N. Motohashi, M. Niwa, M. Nozaki, Heterocycles, **1998**, 48, 555-560.
47. Trifluoroacetylation of Methylpyridines and Other Methylazines: A Convenient Access to Trifluoroacetylazines.

- M. Kawase, M. Teshima, S. Saito, S. Tani, Heterocycles, **1998**, 48, 2103-2109.
48. The Primary *in vitro* Antitumor Activity of 'Half-mustard Type' Phenothiazines in NCI's Revised Anticancer Screening Paradigm.
M. A. Wuonola, M. G. Palfreyman, N. Motohashi, M. Kawase, S. Gabay, R. R. Gupta, J. Molnár, Anticancer Res., **1998**, 18, 337-348.
49. Relationship between Radical Intensity and Cytotoxic Activity of Dopamine-related Compounds.
M. Kawase, N. Motohashi, T. Kurihara, M. Inagaki, K. Satoh, H. Sakagami, Anticancer Res., **1998**, 18, 1069-1074.
50. Biological Activity of 6, 12-Dihydro-1-benzopyron[3, 4-*b*][1, 4]benzothiazin-6-ones.
A. Shah, Y. Naliapara, D. Sureja, N. Motohashi, T. Kurihara, M. Kawase, K. Satoh, H. Sakagami, J. Molnár, Anticancer Res., **1998**, 18, 61-64.
51. 6, 12-Dihydro-1-benzopyrano[3, 4-*b*][1, 4]benzothiazin-6-ones : Synthesis and the *mdr* Reversal in Tumor Cells.
A. Shah, Y. Naliapara, D. Sureja, N. Motohashi, M. Kawase, C. Miskolci, D. Szabo, J. Molnár, Anticancer Res., **1998**, 18, 3001-3004.
52. Cytotoxic Activity and Radical Intensity of 3-Benzazepine Derivatives.
M. Kawase, N. Motohashi, A. N. Chakrabarty, S. G. Dastidar, T. Kurihara, M. Inagaki, H. Sakagami, K. Satoh, S. Saito, and J. Molnár, **1998**, pp. 262-271, in Non Antibiotics, eds by A. N. Chakrabarty, J. Molnar, S. G. Dastidar, and N. Motohashi, NISCOM, New Dehli, India.
53. The Effect of Some New 3-Benzazepines on Plasmid DNA, *mdr* P-glycoprotein and Reverse Transcriptase Leukemia.
J. Molnár, D. Szabo, C. Miskolci, J. Nacsá, M. Kawase, S. Saito, and N. Motohashi, **1998**, pp. 272-280, in Non Antibiotics, eds by A. N. Chakrabarty, J. Molnar, S. G. Dastidar, and N. Motohashi, NISCOM, New Dehli, India.
54. Heterocyclization of 4-Trifluoroacetyl-2, 3-dihydropyrroles with Hydrazines and Amidines : A New Access to Trifluoromethylated Pyrazoles and Pyrimidines Bearing a β -Aminoethyl Side Chain.
M. Kawase, M. Hirabayashi, S. Saito, K. Yamamoto, Tetrahedron Lett., **1999**, 40, 2541-2544.
55. Synthesis of Highly Functionalized Pyrrolidinones From Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates and Aminomalonate.
M. Kawase, H. Miyamae, S. Saito, Heterocycles, **1999**, 50, 71-74.
56. Site-Selective Trifluoroacetylation of Dimethylamino-substituted Pyridines and Its Use as a Building Block for Trifluoromethyl-containing Heterocycles.
M. Kawase, J. Koyanagi, S. Saito, Chem. Pharm. Bull., **1999**, 47, 718-719.
57. *In Vitro* Susceptibility of *Helicobacter pylori* to Trifluoromethyl Ketones.

- M. Kawase, H. Harada, S. Saito, J. Cui, S. Tani, Bioorg. Med. Chem. Lett., **1999**, 9, 193-194.
58. α -Trifluoromethylacyloins Induce Apoptosis in Human Oral Tumor Cell Lines.
M. Kawase, H. Sakagami, K. Kusama, N. Motohashi, S. Saito, Bioorg. Med. Chem. Lett., **1999**, 9, 3113-3118.
59. Plasmid Elimination and Immunomodulation by 3-Benzazepines *In Vitro*.
N. Motohashi, M. Kawase, S. Saito, C. Miskoler, L. Bosek, J. Molnár, Anticancer Res., **1999**, 19, 5075-5078.
60. Relationship between Radical Intensity and Biological Activity of Cacao Husk Extracts.
N. Motohashi, M. Kawase, T. Kurihara, Y. Shirataki, K. Kamata, H. Nakashima, M. Premanathan, R. Arakaki, K. Kanbara, K. Satoh, H. Sakagami, S. Saito, T. Nakamura, Anticancer Res., **1999**, 19, 1125-1129.
61. The Dakin-West Reaction of *N*-Alkoxy carbonyl-*N*-alkyl- α -amino Acids Employing Trifluoroacetic Anhydride.
M. Kawase, M. Hirabayashi, H. Kumakura, K. Yamamoto, S. Saito, Chem. Pharm. Bull., **2000**, 48, 114-119.
62. Convenient Synthesis of 5-Trifluoroacetylated Imidazoles by Ring Transformation of Mesoionic 1, 3-Oxazolium-5-olates.
M. Kawase, S. Saito, Chem. Pharm. Bull., **2000**, 48, 410-414.
63. Convenient Synthesis of α -Trifluoromethylated Acyloins from α -Hydroxy or α -Amino Acids.
M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara, Chem. Pharm. Bull., **2000**, 48, 1338-1343.
64. Synthesis and Biological Activity of *N*-Acyphenothiazines.
N. Motohashi, M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara, K. Satoh, H. Nakashima, M. Premanathan, R. Arakaki, H. Sakagami, J. Molnár, Int. J. Antimicro. Agents, **2000**, 14, 203-207.
65. Immunomodulating Effect of 2, 3, 4, 5-Tetrahydro-1*H*-3-benzazepines as a New Class of Non-nucleoside Inhibitors of Reverse Transcriptase.
L. Berek, I. B. Petri, E. Varga, J. Molnár, M. Kawase, S. Saito, N. Motohashi, Int. J. Antimicro. Agents, **2000**, 14, 221-224.
66. Selective Cytotoxic Activity of Grape Peel and Seed Extracts Against Oral Tumor Cell Lines.
Y. Shirataki, M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara, W. Tanaka, K. Satoh, H. Sakagami, N. Motohashi, Anticancer Res., **2000**, 20, 423-426.
67. 3, 5-Diacetyl-1, 4-dihydropyridines : Synthesis and *mdr* Reversal in Tumor Cells.
A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, M. Kawase, H. Sakagami, K. Satoh, S. Saito, Y. Tada, A. Solymosi, K. Wolfard, J. Molnár, Anticancer Res., **2000**, 20, 373-378.
68. Biological Activity of Feijoa Peel Extracts.
N. Motohashi, M. Kawase, Y. Shirataki, H. S. Tani, S. Saito, H. Sakagami, T. Kurihara, H. Nakashima, K. Wolfard, I. Mucsi, A. Varga, J. Molnár, Anticancer Res., **2000**, 20,

- 4323-4330.
69. Quantitative Determination of Dihydroetorphine in Rat Plasma and Brain by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry.
S. Ohmori, T. Hayashi, M. Kawase, S. Saito, Y. Morimoto, J. Chromatogr., B, **2000**, 740, 253-263.
70. Transdermal Application of A Potent Analgesic Dihydroetorphine : Kinetic Analysis of Percutaneous Absorption, Plasma Concentration and Analgesic Effect in Hairless Rat.
S. Ohmori, T. Hayashi, M. Kawase, S. Saito, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, J. Pharm. Pharm., **2000**, 52, 1437-1449.
71. Antimicrobial Activity of New Coumarin Derivatives.
M. Kawase, B. Varu, A. Shah, N. Motohashi, S. Tani, S. Saito, S. Debnath, S. Mahapatra, S. G. Dastidar, A. N. Chakrabarty, Arzneim Forsch/Drug Res., **2001**, 51, 67-71.
72. Convenient Synthesis of 4-Trifluoromethyl-substituted Imidazole Derivatives.
M. Kawase, S. Saito, T. Kurihara, Chem. Pharm. Bull., **2001**, 49, 461-464.
73. Biological Activity of Kiwi Peel Extracts.
N. Motohashi, Y. Shirataki, M. Kawase, S. Tani, H. Sakagami, K. Satoh, T. Kurihara, H. Nakashima, K. Wolfard, J. Molnár, Phytother. Res., **2001**, 15, 337-343.
74. Enhanced Antibacterial Effect of Erythromycin in the Presence of 3, 5-Dibenzoyl-1, 4-dihydropyridines.
G. Gunics, N. Motohashi, J. Molnár, S. Farkas, M. Kawase, S. Saito, A. Shah, Anticancer Res., **2001**, 21, 269-273.
75. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluations of A Potent Analgesic Dihydroetorphine in Hairless Rat.
S. Ohmori, T. Hayashi, M. Kawase, S. Saito, Y. Morimoto, J. Pharm. Exp. Ther., **2001**, 296, 528-536.
76. Tolerance to Analgesia and Dependence Liability by Topical Application of Dihydroetorphine.
S. Ohmori, L. Fang, M. Kawase, S. Saito, Y. Morimoto, Eur. J. Pharmacol., **2001**, 423, 157-166.
77. Antimicrobial Activity of Trifluoromethyl Ketones and Their Synergism with Promethazine.
M. Kawase, N. Motohashi, H. Sakagami, T. Kanamoto, H. Nakashima, L. Ferenczy, K. Wolfard, C. Miskolci, J. Molnár, Int. J. Antimicro. Agents, **2001**, 18, 161-165.
78. Trifluoromethyl Ketone-based Inhibitors of Apoptosis in Cerebellar Granule Neurons.
M. Kawase, K. Sunaga, S. Tani, M. Niwa, T. Uematsu, Biol. Pharm. Bull., **2001**, 24, 1335-1337.
79. Heterocyclization of 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates with 1, 4-Bis-Nucleophiles.
M. Kawase, H. Koiwai, T. Tanaka, S. Tani, H. Miyamae, Heterocycles, **2001**, 55, 1919-

- 1926.
80. Biological Activity of a Fruit Vegetable, “Anastasia Greens,” A Species of Sweet Pepper.
N. Motohashi, T. Kurihara, H. Wakabayashi, M. Yaji, K. I. Mucsi, J. Molnár, S. Maruyama, H. Sakagami, H. Nakashima, S. Tani, Y. Shirataki, M. Kawase, *In Vivo*, **2001**, 15, 437-442.
 81. 3, 5-Dibenzoyl-1, 4-dihydropyridines : Synthesis and MDR Reversal in Tumor cell.
M. Kawase, A. Shah, N. Motohashi, H. Sakagami, J. Molnár, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1051-1055.
 82. Cell Death-Inducing Activity of Opiates in Human Oral Tumor Cell Lines.
M. Kawase, H. Sakagami, K. Furuya, H. Kikuchi, H. Nishikawa, N. Motohashi, Y. Morimoto, J. Molnár, *Anticancer Res.*, **2002**, 22, 211-214.
 83. Cancer Prevention and Therapy with Kiwifruit in Chinese Folklore Medicine : A Study of Kiwifruit Extracts.
N. Motohashi, Y. Shirataki, M. Kawase, S. Tani, H. Sakagami, K. Satoh, T. Kurihara, H. Nakashima, K. Wolfard, J. Molnár, *J. Ethnopharm.*, **2002**, 81, 357-364.
 84. Interaction between Acetyldihydropyridines and Ampicillin and Erythromycin on Different *E. coli* Strains.
G. Gunics, S. Farkas, N. Motohashi, A. Shah, M. Kawase, J. Molnár, *Int. J. Antimicro. Agents*, **2002**, 20, 227-229.
 85. Partial Purification of Cytotoxic Substances from Moxa Extract.
Hatsukari, N. Hitosugi, R. Ohno, S. Nakamura, S. Mizukami, H. Nagasaka, I. Matsumoto, H. Kikuchi, H. Nishikawa, M. Niitsu, M. Kawase, T. Negoro, K. Satoh, H. Nakashima, H. Sakagami, *Anticancer Res.*, **2002**, 22, 2777-2782.
 86. Interaction Between Various Resistance Modifiers and Apoptosis Inducer 12*H*-Benzo[*a*] phenothiazine.
I. Mucsi, A. Varga, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, *Anticancer Res.*, **2002**, 22, 2833-2836.
 87. Trifluoromethyl Ketones Shows Culture Age-dependent Inhibitory Effects on Low K⁺-induced Apoptosis in Cerebellar Granule Neurons.
K. Sunaga, T. Tanaka, S. Tani, M. Kawase, *In Vivo*, **2002**, 16, 97-101.
 88. Cytotoxic and MDR Reversal Activity of a Vegetable, “Anastasia Red”, a Variety of Sweet Pepper.
N. Motohashi, H. Wakabayashi, T. Kurihara, Y. Takada, S. Maruyama, H. Sakagami, H. Nakashima, S. Tani, Y. Shirataki, M. Kawase, K. Wolfard, J. Molnár, *Phytother. Res.*, **2003**, 17, 348-352.
 89. Comparative Analysis of Apoptosis-inducing Activity of Codeine and Codeinone.
N. Hitosugi, I. Hatsukari, R. Ohno, K. Hashimoto, S. Mihara, S. Mizukami, S. Nakashima,

- H. Sakagami, H. Nagasaka, I. Matsumoto, M. Kawase, Anesthesiology, **2003**, 98, 643-650.
90. Effect of Antisense Oligodeoxynucleotide for Sepiapterin Reductase on the Viability of PC12 Cells in the Presence of Exogenous Carbonyl Compounds.
K. Fujimoto, M. Sakurai, M. Kawase, S. Katoh, Chem. -Biol. Interact., **2003**, 143-144, 583-586.
91. Antimicrobial Activity of *N*-Acylphenothiazines and Their Influence on Lipid Model Membranes and Erythrocyte Membranes.
N. Motohashi, M. Kawase, J. Molnár, L. Ferenczy, K. Michalak, O. Wesolowska, A. B. Hendrich, M. Bobrowska-Hagerstrand, H. Hagerstrand, Arzneim. -Forsch. /Drug Res., **2003**, 53, 590-599.
92. Biological Activity of Persimmon (*Diospyros Kaki*) Peel Extracts.
M. Kawase, N. Motohashi, K. Satoh, H. Sakagami, H. Nakashima, S. Tani, Y. Shirataki, T. Kurihara, K. Wolfard, J. Molnár, Phytother. Res., **2003**, 17, 495-500.
93. Analysis of Apoptosis Signaling Pathway in Human Cancer Cell Lines by Codeinone, a Synthetic Derivative of Codeine.
N. Hitosugi, H. Sakagami, H. Nagasaka, I. Matsumoto, M. Kawase, Anticancer Res., **2003**, 23, 2569-2576.
94. Urease Inhibitory Activity of Simple α , β -Unsaturated Ketones.
T. Tanaka, M. Kawase, S. Tani, Life Sciences, **2003**, 73, 2985-2990.
95. Inhibition of LPS-stimulated NO Production in Mouse Macrophage-like Cells by Malpighia emarginata DC.
H. Wakabayashi, H. Fukushima, T. Yamada, M. Kawase, Y. Shirataki, K. Satoh, K. Hashimoto, T. Kurihara, N. Motohashi, H. Sakagami, Anticancer Res., **2003**, 23, 3237-3241.
96. Structure-Cytotoxic Activity Relationships of Simple Hydroxylated Coumarins.
M. Kawase, H. Sakagami, K. Hashimoto, S. Tani, H. Hauer, S. S. Chatterjee, Anticancer Res., **2003**, 23, 3243-3246.
97. Multidrug Resistance Reversal in Mouse Lymphoma Cells by Indian Tea Leaves, Indian Coffee Seeds and Chicory.
B. K. Rao, N. Motohashi, M. Kawase, G. Spengler, J. Molnár, Oriental Pharm. Experiment. Med., **2003**, 3, 100-105.
98. Enhancement of Plasmid Curing by 9-Aminoacridine and Two Phenothiazines in the Presence of Proton Pump Inhibitor 1-(2-Benzoxazolyl)-3, 3, 3-trifluoro-2-propanone.
G. Spengler, A. Miczak, E. Hajdu, M. Kawase, L. Amaral, J. Molnár, Int. J. Antimicrob. Agents, **2003**, 22, 223-227.
99. Structural Requirements of Hydroxylated Coumarins for *In Vitro* anti-*Helicobacter pylori* Activity.

- M. Kawase, T. Tanaka, Y. Sohara, T. Tani, H. Sakagami, H. Hauer, S. S. Chatterjee, In Vivo, **2003**, 17, 509-512.
100. α -Hydroxyketones as Inhibitors of Urease.
T. Tanaka, M. Kawase, S. Tani, Bioorg. Med Chem., **2004**, 12, 501-505.
101. 3, 5-Dibenzoyl-4-(3-phenoxyphenyl)-1, 4-dihydro-2, 6-dimethylpyridine (DP7) as a New Multidrug Resistance Reverting Agent Devoid of Effects on Vascular Smooth Muscle Contractility.
S. Saponara, M. Kawase, A. Shah, N. Motohashi, J. Molnár, G. Sparagli, F. Fusi, Br. J. Pharmacol., **2004**, 141, 415-422.
102. Determination of Lipid Bilayer/Water Partition Coefficient of New Phenothiazines Using the Second Derivative of Absorption Spectra Method.
A. Poja, K. Michalak, A. Burliga, N. Motohashi, M. Kawase, Eur. J. Pharm. Sci., **2004**, 21, 421-427.
103. Effect of Trifluoromethyl Ketones on the Motility of *Proteus vulgaris*.
A. Molnar, G. Spengler, K. Wolfart, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, Biol. Pharm. Bull., **2004**, 27, 1462-1464.
104. Biological Activity of Barbados Cherry (Acerola Fruits, Fruit of *Malpighia emarginata* DC) Extracts and Fractions.
N. Motohashi, H. Wakabayashi, T. Kurihara, H. Fukushima, T. Yamada, M. Kawase, Y. Sohara, S. Tani, Y. Shirataki, H. Sakagami, K. Satoh, H. Nakashima, A. Molnár, G. Spengler, N. Gyemant, K. Ugocsai, J. Molnár, Phytother. Res., **2004**, 18, 212-223.
105. Structure-activity Relationship of α , β -Unsaturated Ketones as Assessed by Their Cytotoxicity Against Oral Tumor Cells.
T. Nakayachi, E. Yasumoto, K. Nakano, S. R. Morshed, K. Hashimoto, H. Kikuchi, H. Nishikawa, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2004**, 24, 737-742.
106. Cytotoxic Activity of Deferiprone, Maltol and Related Hydroxyketones Against Human Tumor Cell Lines.
E. Yasumoto, K. Nakano, T. Nakayachi, S. R. Morshed, K. Hashimoto, H. Kikuchi, H. Nishikawa, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2004**, 24, 755-762.
107. Induction of Apoptosis by β -Diketones in Human Tumor Cells.
K. Nakano, T. Nakayachi, E. Yasumoto, S. R. Morshed, K. Hashimoto, H. Kikuchi, H. Nishikawa, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2004**, 24, 711-777.
108. Presence of Anionic Phospholipids Rules the Membrane Localization of Phenothiazine Type Multidrug Resistance Modulator.
O. Wesolowska, A. B. Hendrich, N. Motohashi, M. Kawase, P. Dobryszewski, A. Ozyhar, K. Mickalak, Biophys. Chem., **2004**, 109, 399-412.

109. Inhibitory Action of a New Proton Pump Inhibitor, Trifluoromethyl Ketone Derivative, against the Motility of Clarithromycin-susceptible and -resistant *Helicobacter pylori*.
G. Spengler, A. Molnár, G. Klausz, Y. Mandi, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, Int. J. Antimicrob. Agents, **2004**, 23, 631-633.
110. Relationship between Electronic Structure and Cytotoxic Activity of Dopamine and 3-Benzazepine Derivatives.
T. Kurihara, T. Yamada, A. Yamamoto, M. Kawase, N. Motohashi, H. Sakagami, J. Molnár, In Vivo, **2004**, 18, 443-447.
111. Effect of a Trifluoromethyl Ketone on the Motility of Proton Pump Deleted Mutant of *Escherichia coli* Strain and its Wild Type.
A. Molnár, G. Spengler, K. Wolfart, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, In Vivo, **2004**, 18, 505-507.
112. Biological Activity of an Indian Medical Plant, *Indigofera cordifolia*.
B. K. Rao, M. Kawase, T. Tanaka, S. Tani, N. Motohashi, K. Satoh, H. Sakagami, S. Terakubo, H. Nakashima, K. Wolfard, J. Molnár, Oriental Pharm. Experiment. Med., **2004**, 4, 179-185.
113. Induction of Tumor-specific Cytotoxicity and Apoptosis by Doxorubicin.
F. Suzuki, K. Hashimoto, H. Kikuchi, H. Nishikawa, H. Matsumoto, J. Shimada, M. Kawase, K. Sunaga, T. Tsuda, K. Satoh, H. Sakagami, Anticancer Res., **2005**, 25, 887-894.
114. 3-Arylidene-1-(4-nitrophenylmethylene)-3, 4-dihydro-1*H*-naphthalen-2-ones and Related Compounds Displaying Selective Toxicity and Reversal of Multidrug Resistance in Neoplastic Cells.
J. R. Dimmock, U. Das, H. I. Gul, M. Kawase, H. Sakagami, Z. Baráth, I. Ocsovsky, J. Molnár, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2005**, 15, 1633-1636.
115. Bioactivities of Anastasia Black (Russian Sweet Pepper).
Y. Shirataki, M. Kawase, H. Sakagami, H. Nakashima, S. Tani, T. Tanaka, Y. Sohara, Z. Schelz, J. Molnár, N. Motohashi, Anticancer Res., **2005**, 25, 1991-2000.
116. Tumor-specific Cytotoxicity of 3, 5-Dibenzoyl-1, 4-dihydropyridines.
S. R. M. Morshed, K. Hashimoto, Y. Murotani, M. Kawase, A. Shah, K. Satoh, H. Kikuchi, H. Nishikawa, J. Maki, H. Sakagami, Anticancer Res., **2005**, 25, 2033-2038.
117. Coumarin Derivatives with Tumor-specific Cytotoxicity and Multidrug Resistance Reversal Activity.
M. Kawase, H. Sakagami, N. Motohashi, H. Hauer, S. S. Chatterjee, G. Spengler, A. V. Varadi, A. Molnár, J. Molnár, In Vivo, **2005**, 19, 705-712.
118. Biological Activity of Carotenoids in Red Paprika, *Valencia Orange* and *Golden Delicious* Apple.
P. Molnár, M. Kawase, K. Satoh, Y. Sohara, T. Tanaka, S. Tani, H. Sakagami, H. Nakashima,

- N. Motohashi, N. Gyemant, J. Molnár, *Phytother. Res.*, **2005**, 19, 700-707.
119. Phenothiazine Maleates Stimulate MRP1 Transport Activity in Human Erythrocytes.
O. Wesolowska, D. Mosiadz, N. Motohashi, M. Kawase, K. Michalak, *Biochim. Biophys. Acta*, **2005**, 1702, 52-58.
120. Effect of Anticancer Agents on Codeinone-induced Apoptosis in Human Cancer Cell Lines.
R. Takeuchi, H. Hoshijima, N. Onuki, H. Nagasaka, S. A. Chowdhury, M. Kawase, H. Sakagami, *Anticancer Res.*, **2005**, 25, 4037-4042.
121. Synergistic Interaction between Proton Pump Inhibitors and Resistance Modifiers : Promoting Effects of Antibiotics and Plasmid Curing.
K. Wolfart, G. Spengler, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, M. Viveiros, L. Amaral, *In Vivo*, **2006**, 20, 367-372.
122. Benzo[*a*]phenoxazines : A New Group of Potent P-glycoprotein Inhibitors.
O. Wesolowska, J. Molnár, G. Westman, K. Samuelsson, M. Kawase, I. Ocsovszki, N. Motohashi, K. Michalak, *In Vivo*, **2006**, 20, 109-114.
123. Multidrug Resistance Reversal by 3-Formylchromones in Human Colon Cancer and Human mdr1 Gene-transfected Mouse Lymphoma Cells.
Z. Barath, R. Radics, G. Spengler, I. Ocsovszki, M. Kawase, N. Motohashi, Y. Shirataki, A. Shah, J. Molnár, *In Vivo*, **2006**, 20, 645-649.
124. A Study on the Perturbation of Model Lipid Membranes by Phenoxazines.
A. B. Hendrich, K. Stanczak, M. Komorowska, N. Motohashi, M. Kawase, K. Michalak, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5948-5954.
125. Cytotoxic 5-aryl-1-(4-nitrophenyl)-3-oxo-1, 4-pentadienes Mounted on Alicyclic Scaffolds.
U. Das, H. I. Gul, J. Alcorn, A. Shrivastav, T. George, R. K. Sharma, K. H. Nienaber, E. De Clercq, J. Balzarini, M. Kawase, N. Kan, T. Tanaka, S. Tani, K. A. Werbovetz, A. J. Yakovich, E. K. Manavathu, J. P. Stables, J. R. Dimmock, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 577-585.
126. Tumor-Specific Cytotoxicity and MDR Reversal Activity of Dihydropyridines.
H. Engi, H. Sakagami, M. Kawase, A. Parecha, D. Manvar, H. Kothari, P. Adlakha, A. Shah, N. Motohashi, I. Ocsovszki, J. Molnár, *In Vivo*, **2006**, 20, 637-643.
127. Induction of Non-apoptotic Cell Death by Morphinone in Human Promyelocytic Leukemia HL-60 Cells.
R. Takeuchi, H. Hoshijima, H. Nagasaka, S. A. Chowdhury, H. Kikuchi, Y. Kanda, S. Kunii, M. Kawase, H. Sakagami, *Anticancer Res.*, **2006**, 26, 3343-3348.
128. Cytotoxic Activity of Selected Trifluoromethyl Ketones against Oral Tumor Cells.
A. Ideo, M. Sasaki, C. Nakamura, K. Mori, J. Shimada, Y. Kanda, S. Kunii, M. Kawase, H. Sakagami, *Anticancer Res.*, **2006**, 26, 4335-4342.
129. 3, 5-Dibenzoyl-4-(3-phenoxyphenyl)-1, 4-dihydro-2, 6-dimethylpyridine (DP7) : A New

- Multidrug Resistance Inhibitor Devoid of Effects on Langendorff-perfused Rat Heart.
S. Saponara, A. Ferrara, B. Gorelli, A. Shah, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, G. Sgaragli, F. Fusi, Eur. J. Pharmacol., **2007**, 563, 160-163.
130. 3-(3, 4, 5-Trimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propene : a Novel Pharmacophore Displaying Potent Multidrug Resistance Reversal and Selective Cytotoxicity.
U. Das, M. Kawase, H. Sakagami, A. Ideo, J. Shimada, J. Molnár, Z. Baráth, Z. Bata, J. R. Dimmock, Bioorg. Med. Chem., **2007**, 15, 3373-3380.
131. Biological Activities of 3-Formylchromones and Related Compounds.
M. Kawase, T. Tanaka, H. Kan, S. Tani, H. Nakashima, H. Sakagami, In Vivo, **2007**, 21, 829-834.
132. Factors that Affect the Type of Cell Death Induced by Chemicals.
H. Sakagami, M. Kawase, H. Wakabayashi, T. Kurihara, Autophagy, **2007**, 3, 493-495.
133. Tumor-specific Cytotoxic Activity and Type of Cell death Induced by 4-Trifluoromethylimidazoles in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Lines.
F. Takekawa, T. Nagymo, S. Shintani, K. Hashimoto, H. Kikuchi, T. Katayama, M. Ishihara, O. Amano, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2007**, 27, 4065-4070.
134. Quantitative Structure-activity Relationship Analysis of 4-Trifluoromethylimidazole Derivatives with the Concept of Absolute Hardness.
M. Ishihara, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2007**, 27, 4047-4052.
135. Tumor-specificity and Type of Cell Death Induced by Phenoxazines.
F. Suzuki, K. Hashimoto, M. Ishihara, G. Westman, K. Samuelsson, M. Kawase, N. Motohashi, H. Sakagami, Anticancer Res., **2007**, 27, 4233-4238.
136. Quantitative Structure-cytotoxicity Relationship Analysis of Phenoxazine Derivatives by Semiempirical Molecular-Orbital Method.
M. Ishihara, M. Kawase, G. Westman, K. Samuelsson, N. Motohashi, H. Sakagami, Anticancer Res., **2007**, 27, 4053-4058.
137. Synthesis of Trifluoromethyl-substituted Pyrazoles and 1, 2, 4-Triazines by Ring Transformation of Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates with Phenylhydrazine.
M. Kawase, H. Koiwai, Chem. Pharm. Bull., **2008**, 56, 433-438.
138. Cytotoxic 3, 5-Bis(benzylidene)piperidin-4-ones and *N*-Acyl Analogs Displaying Selective Toxicity for Malignant Cells.
H. N. Pati, U. Das, J. W. Quail, M. Kawase, H. Sakagami, J. R. Dimmock, Eur. J. Med. Chem., **2008**, 43, 1-7.
139. Design, Synthesis and Antiproliferative Activity of Some 3-Benzylidene-2, 3-dihydro-1-benzopyran-4-ones which Display Selective Toxicity for Malignant Cells.

- P. Perjesi, U. Das, E. De Clercq, J. Balzarini, M. Kawase, H. Sakagami, J. P. Stables, T. Lorand, Z. Rozmer, J. R. Dimmock, Eur. J. Med. Chem., **2008**, 43, 839-845.
140. 1-Aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one Hydrochlorides and Related Adducts: A Quest for Selective Cytotoxicity for Malignant Cells.
H. N. Pati, U. Das, M. Kawase, H. Sakagami, J. Balzarini, E. De Clercq, J. R. Dimmock, Bioorg. Med. Chem., **2008**, 16, 5747-5753.
141. Quantitative Structure-cytotoxicity Relationship Analysis of 5-trifluoromethyloxazole Derivatives by a Semiempirical Molecular-orbital Method with the Concept of Absolute Hardness.
M. Ishihara, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2008**, 28, 997-1004.
142. The Dakin-West Reaction of *N*-Acylprolines in the Presence of Inorganic Bases: Unexpected Formation of Enol Esters.
M. Saeki, Y. Hagimoto, H. Uno, M. Kawase, Heterocycles, **2009**, 79, 821-830.
143. Type of Cell Death Induced by α -Trifluoromethyl Acylolins in Oral Squamous Cell Carcinoma.
A. Ideo, K. Hashimoto, J. Shimada, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2009**, 29, 175-182.
144. 2-(3-Aryl-2-propenoyl)-3-methylquinoxaline-1, 4-dioxides: A Novel Cluster of Tumor-specific Cytotoxins which Reverse Multidrug Resistance.
U. Das, H. N. Pati, A. K. Panda, E. De Clercq, J. Balzarini, J. Molnár, Z. Barath, I. Ocsovzki, M. Kawase, H. Sakagami, J. R. Dimmock, Bioorg. Med. Chem., **2009**, 17, 3909-3915.
145. Estimation of Relationship Between the Structure of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives Determined by a Semiempirical Molecular-Orbital Method and their Cytotoxicity.
M. Ishihara, H. Hatano, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2009**, 29, 2265-2272.
146. Tumor-specific Cytotoxic Activity of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives against Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Lines.
H. Hatano, H. Takekawa, K. Hashimoto, M. Ishihara, M. Kawase, C. Qing, W. Qin-Tao, H. Sakagami, Anticancer Res., **2009**, 29, 3079-3086.
147. Estimation of Relationship Between Descriptors and Cytotoxicity of Newly Synthesized 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives.
M. Ishihara, H. Hatano, F. Takekawa, M. Kawase, H. Sakagami, Anticancer Res., **2009**, 29, 4077-4082.
148. The Cytotoxic Properties and Preferential Toxicity to Tumour Cells Displayed by Some 2, 4-Bis(benzylidene)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ones and 3, 5-bis(benzylidene)-1-methyl-4-piperidones.
H. N. Pati, U. Das, S. Das, B. Bandy, E. De Clercq, J. Balzarini, M. Kawase, H. Sakagami,

- J. W. Quail, J. P. Stables, J. R. Dimmock, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 54-62.
149. Carotenoids with anti-*Helicobacter pylori* Activity from *Golden Delicious Apple*.
P. Molnár, J. Deli, T. Tanaka, Y. Kann, S. Tani, N. Gyémánt, J. Molnár, M. Kawase, *Phytotherapy Res.*, **2010**, 24, 644-648.
150. New Synthesis of 3-Trifluoromethylpyrroles by Condensation of Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates with Phosphorus-ylides.
R. Saijo, Y. Hagimoto, M. Kawase, *Org. Lett.*, **2010**, 14, 4776-4779.
151. 3, 5-Bis (benzylidene) -1 -[4-2 - (morpholin -4 -yl) ethoxyphenylcarbonyl] -4 - piperidone Hydrochloride : A Lead Tumor-specific Cytotoxin Which Induces Apoptosis and Autophagy.
U. Das, H. Sakagami, Q. Chu, Q. Wang, M. Kawase, P. Selvakumar, R. K. Sharma, J. R. Dimmock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 912-917.
152. Cytotoxic 2 - Benzylidene -6 - (nitrobenzylidene) cyclohexanones Which Demonstrate Substantially Greater Toxicity for Neoplasms than Non-malignant Cells.
U. Das, A. Doroudi, H. I. Gul, H. N. Pati, M. Kawase, H. Sakagami, Q. Chu, J. P. Stables, J. R. Dimmock, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 2219-2224.
153. Peptidehelicenes in Solution and Gel : Chiral Discrimination Through Interactions Between Two Types of Helixes.
H. Nakagawa, K. Ohtsuka, K. Sugahara, C. Kobayashi, Y. Masuoka, K. Yamada, M. Kawase, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, 21, 659-664.
154. 1, 3-Diaryl-2-propenones and 2-Benzylidene-1, 3-indandiones : A Quest for Compounds Displaying Greater Toxicity to Neoplasms than Normal Cells.
H. N. Pati, U. Das, H. Sakagami, M. Kawase, Q. Chu, Q. Wang, J. P. Stables, J. R. Dimmock, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2010**, 9, 535-541.
155. Sequential Cytotoxicity : A Theory Examined Using a Series of 3, 5-Bis(benzylidene)-1-diethylphosphono-4-oxopiperidines and Related Phosphonic Acids.
S. Das, U. Das, H. Sakagami, K. Hashimoto, M. Kawase, D. K. J. Gorecki, J. R. Dimmock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 6464-6468.
156. 3, 5-Bis(benzylidene)-1-[3-(2-hydroxyethylthio)propanoyl]-piperidin-4-ones : A Novel Cluster of Potent Tumour-selective Cytotoxins.
U. Das, H. Pati, H. Sakagami, K. Hashimoto, M. Kawase, J. Balzarini, E. De Clercq, J. P. Stables, J. R. Dimmock, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 3445-3449.
157. Quantitative Structure-Activity Relationship(QSAR) Analysis of Tumor-specificity of 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives.
Y. Uesawa, K. Mohri, M. Kawase, M. Ishihara, H. Sakagami, *Anticancer Res.*, **2011**, 31, 4231-4238.
158. The Use of Sulfur Ylides in the Synthesis of 3-Alkyl(aryl)thio-4-trifluoromethylpyrroles

- from Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates.
R. Saijo, M. Kawase, Tetrahedron Lett., 2012, 53, 2782-2785.
159. Inhibition of Quorum Sensing and Efflux Pump System by Trifluoromethyl Ketone Proton Pump Inhibitors.
V. Zoltan, A. Armada, P. Cerca, L. Amaral, M. A. Savka, E. Szegedi, M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, In Vivo, **2012**, 26, 277-285.
160. Dimeric 3, 5-Bis(benzylidene)-4-piperidones: A Novel Cluster of Tumour-selective Cytotoxins Possessing Multidrug-resistant Properties.
S. Das, U. Das, H. Sakagami, N. Umemura, S. Iwamoto, T. Matsuta, M. Kawase, J. Molnar, J. Serly, D. K. Gorecki, J. R. Dimmock, Eur. J. Med. Chem., **2012**, 51, 193-199.
161. Carotenoid Composition and *in vitro* Pharmacological Activity of Rose Hips.
G. Horváth, P. Molnár, E. Radó-Turcsi, J. Deli, M. Kawase, K. Satoh, T. Tanaka, S. Tani, H. Sakagami, N. Gyémánt, J. Molnár, Acta Biochimica Polonica, **2012**, 59, 129-132.
162. Cyclocondensation Reaction of Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates with Hydroxylamine Affording 6-Trifluoromethyl-5, 6-dihydro-4*H*-1, 2, 4-oxadiazin-6-ols.
R. Saijo, K. Kurihara, K. Akira, M. Kawase, Heterocycles, **2013**, 87, 115-123.
163. Novel Ring Transformation of Mesoionic Oxazoles into 2(1*H*)-Pyrazinones by the Reaction with TosMIC.
R. Saijo, K. Kurihara, K. Akira, H. Uno, M. Kawase, Tetrahedron Lett., **2013**, 54, 4418-4421.
164. 4 - Trifluoroacetyl - 2 - phenyloxazol - 5 - one : Versatile Template for Syntheses of Trifluoromethyl-substituted Heterocycles.
R. Saijo, K. Kurihara, M. Kawase, Heterocycles, **2013**, 87, 2533-2553.
165. Dakin-West Reaction of N-Thioacylprolines Using Trifluoroacetic Anhydride: Novel Access to 5-Trifluoromethylthiazoles.
Y. Hagimoto, R. Saijo, M. Kawase, Heterocycles, **2014**, 89, 709-724.
166. Fluorinated β -Diketo Phosphorus Ylides: Their Cyclocondensation with Amidines Affording 4-Trifluoromethyl- and 4-Perfluoroalkyl-substituted Pyrimidines.
R. Saijo, G. Watanabe, K. Kurihara, M. Kawase, Heterocycles, **2014**, 89, 2334-2345.
167. Fluorinated beta-Diketo Phosphorus Ylides are Novel Inhibitors of the ABCB1 Efflux Pump of Cancer Cells.
G. Spengler, I. Ocsovszki, Á. Szabó Tönki, R. Saijo, G. Watanabe, M. Kawase, J. Molnár, Anticancer Res., **2015**, 35, 5915-5920.
168. 3, 5-Bis(3-alkylaminomethyl-4-hydroxybenzylidene)-4-piperidones: A Novel Class of Potent Tumor-selective Cytotoxins.
S. Karki, U. Das, N. Umemura, H. Sakagami, S. Iwamoto, M. Kawase, J. Balzarini, E. De Clercq, S. Dimmock, J. Dimmock, J. Med. Chem., **2016**, 59, 763-769.

169. Tumour-specific Cytotoxicity and Structure-activity Relationships of Novel 1-[3-(2-methoxyethylthio)-propionyl]-3, 5-bis(benzylidene)-4-piperidones.
M. Hossain, U. Das, N. Umemura, H. Sakagami, J. Balzarini, E. De Clercq, M. Kawase, J. R. Dimmock, *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, 24, 2206-2214.
170. Synthesis and Structures of Stable Phosphorus Zwitterions Derived from Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates.
R. Saijo, H. Uno, S. Mori, M. Kawase, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8006-8009.
171. Niacin Esters of Chalcones with Tumour-selective Properties.
A. Panda, U. Das, P. K. Roayapalley, H. Sakagami, M. Kawase, J. Balzarini, J. R. Dimmock, *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.*, **2016**, 31, 1451-1456.
172. Facile Synthesis of Imidazo[1, 5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones From Mesoionic 1, 3-Oxazolium-5-olates via A Multistep One-pot Transformation.
R. Saijo, H. Uno, M. Kawase, *Heterocycles*, **2016**, 92, 2047-2058.
【Highlighted in *Synfacts*, **13**, 244(2017).】
173. Fluorinated beta-Diketo Phosphorus Ylides are Novel Efflux Pump Inhibitors in Bacteria.
A. Kincses, Á. M. Szabó, R. Saijo, G. Watanabe, M. Kawase, J. Molnár, G. Spengler, *In Vivo.*, **2016**, 30, 813-818.
174. A Novel Methodology for Synthesis of 1, 5, 6-Trisubstituted 2(1*H*)-Pyrazinones of Biological Interest.
R. Saijo, H. Sekiya, E. Tamai, K. Kurihara, J. Maki, H. Sakagami, M. Kawase, *Chem. Pharm. Bull.*, **2017**, 65, 365-375.
175. 6-Benzylidene-2-[4-(pyridin-3-ylcarboxy)benzylidene]cyclohexanones: A Novel Cluster of Tumour-selective Cytotoxins.
A. Panda, U. Das, N. Umemura, H. Sakagami, M. Kawase, J. Balzarini, E. De Clercq, J. R. Dimmock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, 27, 1611-1615.
176. Synthesis and Crystal Structure of 4-Trifluoroacetyl-3-phenylsydnone.
M. Kawase, R. Saijo, S. Mori, H. Uno, *Heterocycles*, **2017**, 94, 2103-2110.
177. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Trifluoroacetylbenzoxazole Ligands and Their Metal Complexes.
G. Watanabe, H. Sekiya, E. Tamai, R. Saijo, H. Uno, S. Mori, T. Tanaka, J. Maki, M. Kawase, *Chem. Pharm. Bull.*, **2018**, 66, 732-740.
【Highlighted paper selected by Editor-in-Chief, Featured Article, Cover picture】
178. Benzoxazole-based Zn(II) and Cu(II) Complexes Overcome Multidrug-resistance in Cancer.
G. Spengler, A. Kincses, B. Rácz, B. Varga, G. Watanabe, R. Saijo, H. Sekiya, E. Tamai, J. Maki, J. Molnár, M. Kawase, *Anticancer Res.*, **2018**, 38, 6181-6187.
179. Cycloaddition Reaction of Mesoionic 4-Trifluoroacetyl-1, 3-oxazolium-5-olates with

Enamines Affording 2-Trifluoroacetylpyrroles.

R. Saijo, M. Kawase, Eur. J. Org. Chem., **2019**, 1535-1541.

180. On the Electronic Nature of Bis((Z)-1-(benzo[d]oxazol-2-yl)-3,3-trifluoroprop-1-en-2-ate) palladium.

K. L. May, G. Watanabe, R. Saijo, M. Kawase, R. A. Gossage, Chem. Pharm. Bull., **2019**, 67, 498-500.

Review

1. Synthesis of Carcinogenic Benz[c]acridines. A Review
N. Motohashi, J. Emrani, R. Meyer, M. Kawase, Org. Prep. Proced. Int., **1993**, 25, 259-292.
2. Synthesis of Carcinogenic Oxygenated Derivatives of Benz[c]acridines. A Review
N. Motohashi, M. Kawase, J. Emrani, Org. Prep. Proced. Int., **1994**, 26, 391-418.
3. Chemistry and Biological Activity of New 3-Benzazepines.
M. Kawase, S. Saito, N. Motohashi, Int. J. Antimicro. Agents, **2000**, 14, 193-201.
4. Anomalous Dakin-West Reactions of Secondary α -Amino Acids with Trifluoroacetic anhydride.
M. Kawase, M. Hirabayashi, S. Saito, in Recent Research Developments in Organic Chemistry, Vol. 4, Transworld Research Network, India, **2000**, pp. 283-293.
5. Antitumor Potential and Possible Targets of Phenothiazine-Related Compounds.
N. Motohashi, M. Kawase, S. Saito, H. Sakagami, Current Drug Targets, **2000**, 1, 237-245.
6. Synthetic and Medicinal Chemistry of Trifluoromethyl Ketones.
M. Kawase, J. Synth. Org. Chem. (in Japanese), **2001**, 59, 755-766.
7. Structure-Activity Relationship of the Immunomodulatory Drugs.
L. Berek, I. B. Petri, J. Molnár, Y. Shoyama, M. Kawase, N. Motohashi, Recent Res. Devel. Chem. Pharm. Sciences, **2002**, 2, 125-135.
8. New Multidrug Resistance Reversal Agents.
M. Kawase, N. Motohashi, Current Drug Targets, **2003**, 4, 31-43.
9. Plant-derived Leading Compounds for Eradication of *Helicobacter pylori*.
M. Kawase, N. Motohashi, Current Med. Chem. -Anti-Infective Agents, **2004**, 3, 89-100.
10. Relationship between Electronic Structure and Cytotoxic Activity of 3-Benzazepine-Related Compounds.
T. Kurihara, T. Yamada, A. Yamamoto, M. Kawase, N. Motohashi, H. Sakagami, J. Molnár, in Heterocyclic Chemistry, ed by D. C. Gautam, RBSA Publishers (ISBN 81-7611-211-9), India, **2004**, pp. 16-25.
11. Structure-cytotoxicity Relationship of Selected Dietary Phenols and the Related Compounds in Tumor Cells.

- M. Kawase, N. Motohashi, J. Molnár, H. Sakagami, Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, pp. 83-109.
12. Isolation, Crystallization and Handling of Carotenoids and (*E/Z*)-Isomerization of Carotenoids.
P. Molnár, M. Kawase, N. Motohashi, Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, pp. 111-131.
13. Antitumor Potential of Polyphenols : Possible Application to Oral Cancer Phytochemotherapy.
H. Sakagami, H. Hatano, H. Takekawa, K. Satoh, M. Kanno, M. Kawase, N. Motohashi, in Chem. Pharmaceutical Sciences, ed by N. Motohashi, RSFLASH, India, **2005**, pp. 63-82.
14. Tumor-specific Cytotoxic Activity of Polyphenols, Terpenoids, Ketones and Other Synthetic Compounds.
H. Sakagami, C. S. Ali, F. Suzuki, K. Hashimoto, H. Hatano, H. Takekawa, M. Ishihara, H. Kikuchi, H. Nishikawa, S. Taniguchi, H. Ito, T. Hatano, T. Yoshida, T. Fukai, Y. Shirataki, M. Kawase, K. Watanabe, Y. Mimaki, K. Itoh, A. Horiuchi, W. Chai, C. A. Horiuchi, N. Motohashi, Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, pp. 133-176.
15. Total Antioxidant Capacity of Phytochemicals : Part 1. Carotenoids.
N. Motohashi, M. Kawase, K. Michalak, Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, pp. 1-24.
16. Total Antioxidant Capacity of Phytochemicals : Part 2. Polyphenols.
N. Motohashi, M. Kawase, K. Michalak, Functional Polyphenols and Carotenes with Antioxidative Action, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, pp. 25-42.
17. Cytotoxic Potential of Phenothiazines.
N. Motohashi, M. Kawase, K. Satoh, H. Sakagami, Current Drug Targets, **2006**, *7*, 1055-1066.
18. Prevention of age-related diseases by lutein and zeaxanthin.
N. Motohashi, M. Kawase, H. Sakagami, K. Busia, The Lutein-Prevention and Treatment for Age-related Diseases, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2006**, pp. 1-35.
19. Physicochemical Properties of Lutein and Zeaxanthin.
M. Kawase, N. Motohashi, The Lutein-Prevention and Treatment for Age-related Diseases, ed by N. Motohashi, Research Signpost, Trivandrum, India, **2006**, pp. 37-47.
20. Cancer Cell Permeability-glycoprotein as a Target of MDR Reverters : Possible Role of Novel Dihydropyridine Derivatives.

- F. Fusi, S. Saponara, M. Valoti, S. Dragoni, P. D'Elia, T. Sgaragli, D. Alderighi, M. Kawase, A. Shah, N. Motohashi, G. Sgaragli, Current Drug Targets, **2006**, 7, 949-959.
21. Selective Toxicity and Type of Cell Death Induced by Various Natural and Synthetic Compounds in Oral Squamous Cell Carcinoma.
H. Sakagami, M. Kobayashi, C-H. Chien, H. Kanegae, M. Kawase, In Vivo, **2007**, 21, 311-320.
22. Multidrug Resistance reversal on Cancer Cells by Selected Carotenoids, Flavonoids and Anthocyanins.
J. Molnar, H. Engi, N. Gyemant, Z. Schelz, G. Spengler, I. Ocsovski, M. Szucs, J. Hohmann, M. Szabo, L. Tanacs, P. Molnar, J. Deli, L. Krenn, M. Kawase, H. Wakabayashi, T. Kurihara, Y. Shirataki, H. Sakagami, N. Motohashi, R. Didiziapetris, Top. Heterocycl. Chem. (Bioactive Heterocycles VI), Springer-Verlag, **2008**, 15, 133-159.
23. Changes in Polyamine Levels During Cell Death Induced by Heterocycles.
M. Kobayashi, H. Sakagami, M. Kawase, N. Motohashi, Top. Heterocycl. Chem. (Bioactive Heterocycles VI), Springer-Verlag, **2008**, 15, 161-171.
24. Tumor Specificity and the Type of Cell Death Induced by Heterocycles.
H. Sakagami, M. Kobayashi, M. Ishihara, H. Kikuchi, Y. Nakamura, M. Kawase, N. Motohashi, Top. Heterocycl. Chem. (Bioactive Heterocycles VI), Springer-Verlag, **2008**, 15, 173-199.
25. Advanced Dihydropyridines as Novel Multidrug Resistance Modifiers and Reversing Agents.
A. Shah, J. Bariwal, J. Molnar, M. Kawase, N. Motohashi, Top. Heterocycl. Chem. (Bioactive Heterocycles VI), Springer-Verlag, **2008**, 15, 201-252.
26. The Chemistry of Bioactive Mesoionic Heterocycles.
M. Kawase, H. Sakagami, N. Motohashi, Top. Heterocycl. Chem. (Bioactive Heterocycles VII), Springer-Verlag, **2009**, 16, 135-152.
27. Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of Bioactive Heterocycles by the Semi-empirical Molecular Orbital Method with the Concept of Absolute Hardness.
M. Ishihara, H. Sakagami, M. Kawase, N. Motohashi, Top. Heterocycl. Chem. (Bioactive Heterocycles VII), Springer-Verlag, **2009**, 16, 93-133.

〈著書〉

1. 現代基礎化学：本橋登, 東裕, 河瀬雅美, 久留正雄, 吉村坦,
学文社 pp. 1-315 (1994).
2. わかりやすい薬学計算：池上勇, 砂田久一, 上田晴久, 河瀬雅美, 松崎久雄,
広川書店 pp. 1-226 (1996).
3. 現代化学演習：本橋登, 吉村坦, 東裕, 河瀬雅美, 山本勝美,
学文社 pp. 1-207 (1996).

〈その他〉

1. Endocyclic Restriction Test－反応機構解明の一手法
河瀬雅美, ファルマシア「トピックス欄」 pp. 270-271 (1992).
2. F の魅力－フッ素化学への招待
河瀬雅美, Hohsen Journal (岐薬東京ジャーナル) pp. 28-33 (1995).
3. Trifluoromethyltrimethylsilane
河瀬雅美, ファルマシア 特集号での試薬の紹介「実用的な有機反応」 pp. 1051-1052 (1996).
4. 食生活と栄養の百科事典
河瀬雅美, 項目解説, 中村丁次 編集, 丸善, pp. 1-1136 (2006).
5. 裂頭条虫 *Diphyllobothrium* spp の感染がもたらす社会・経済損失とその一次・二次予防の対策に関する基盤研究
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 見留英路, 玉井栄治, 明樂一己, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学論集, 第24巻, 第4-1号 (2012年10月) pp. 131-152.
6. 社会・経済損失をもたらす肝吸虫 *Clonorchis sinensis* の感染とその一次・二次予防の対策に関する基盤研究
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 中西雅之, 秋山伸二, 難波弘行, 岩村樹憲, 舟橋達也, 玉井栄治, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学論集, 第24巻, 第4-3号 (2012年10月) pp. 251-273.
7. 社会・経済損失をもたらすアニサキスの感染および一次・二次予防の対策に関する基盤研究
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 玉井栄治, 湯浅 宏, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学論集, 第24巻, 第4-2号 (2012年10月) pp. 521-543.
8. *Metagonimus* 属吸虫類の感染による社会的・経済的損失および一次・二次予防の対策に関する基盤研究
牧 純, 玉井栄治, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 野元 裕, 明樂一己, 岩村樹憲, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学論集, 第24巻, 第5号 (2012年12月) pp. 175-194.
9. 社会・経済損失をもたらすウェステルマン肺吸虫 *Paragonimus westermanii* の感染およびその一次・二次の予防対策に関する基盤研究
牧 純, 玉井栄治, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 野元 裕, 明樂一己, 岩村樹憲, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学論集, 第24巻, 第6号 (2013年2月), pp. 261-281.
10. 薬学・科学に用いられる英単語の接頭語に関する基本的検討
牧 純, 玉井栄治, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 古川美子, 野元 裕, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学 言語文化研究, 第32巻, 第1-2号 (2012年9月).
11. 薬学・科学用語を中心とした接尾語の A から Z (ミニレビュー)
牧 純, 玉井栄治, 関谷洋志, 舟橋達也, 田邊知孝, 坂上 宏, 河瀬雅美, 愛媛県病薬会誌, 112, 21-24 (2013).

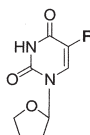
12. 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (9)－現代の日本人でも安心できない回虫の感染 (ノート)－
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 玉井栄治, 河瀬雅美, 坂上 宏, New Food Industry, 55, 43-49 (2013).
13. 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (10)－豚肉の生食のみが感染源でない友鉤条虫に関する総括的認識 (ノート)－
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 舟橋達也, 玉井栄治, 河瀬雅美, 坂上 宏, New Food Industry, 55, 35-43 (2013).
14. 社会・経済損失をもたらす^{ギョウチュウ}蟻 虫の感染およびその一次・二次の予防対策に関する基盤研究
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 中西雅之, 舟橋達也, 玉井栄治, 坂上 宏, 河瀬雅美, 松山大学論集, 第 25 巻, 第 1 号 (2013 年 4 月) pp. 213-220.
15. 文系と理系が同時に受講する講義「薬と健康の歴史」の試み
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 玉井栄治, 舟橋達也, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学創立 90 周年記念論文集, (2013 年 10 月) pp. 411-432.
16. セレンディピティの種－化学反応に魅せられて
河瀬雅美, 機能材料, (2014 年 12 月) pp. 56-58.
17. 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (11)－“勇氣”では防げないマンソン弧虫の感染と驚愕の結末－
牧 純, 関谷洋志, 田邊知孝, 畑 晶之, 舟橋達也, 玉井栄治, 河瀬雅美, 坂上 宏, New Food Industry, 56, 59-65 (2014).
18. 寄生線虫類の感染で予測される社会・経済損失の軽減と一次・二次予防対策に関する基礎研究, 特に回虫と旋毛虫の感染に関して
牧 純, 関谷洋志, 相良英憲, 渡邊元喜, 山口 巧, 難波弘行, 玉井栄治, 河瀬雅美, 坂上 宏, 松山大学論集, 第 28 巻, 第 4 号 (2016 年 10 月) pp. 529-560.
19. 健康サポート薬局の地域保健への貢献に関する基本研究
牧 純, 関谷洋志, 西條亮介, 河瀬雅美, 中西雅之, 野元 裕, 明樂一己, 湯浅 宏, 岩村樹憲, 柴田和彦, 難波弘行, 玉井栄治, 坂上 宏, 松山大学論集, 第 29 巻, 第 5 号 (2017 年 12 月) pp. 157-188.
20. 現代の日本および国際社会が警戒すべき寄生虫の学名・和名・英名に関する言語文化的理解の試み
牧 純, 関谷洋志, 河瀬雅美, 中西雅之, 野元 裕, 明樂一己, 坂上 宏, 松山大学言語文化研究, 第 37 巻, 第 2 号 (2018 年 3 月).
21. 頭字語から入る薬学部学生の英単語学修資料作成の試み (ノート)
牧 純, 畑 晶之, 明樂一己, 河瀬雅美, 松山大学 言語文化研究, 第 38 巻, 第 2 号 (2019 年 3 月).

【資料3】

Physical constants of the Fluorine atom

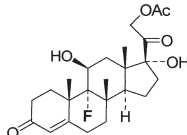
	H	F	O	Cl	Br	I
Van der Waals radius (Å)	1.20	1.35	1.40	1.80	1.95	2.15
Electronegativity (Pauling)	2.1	4.0	3.5	3.0	2.8	2.5
[Properties of C-X bond]						
Bond length (Å)	1.14	1.41	1.43	1.74	1.90	2.12
Bond energy (kcal/mol)	99.5	116	86	78	59	45

(i) Mimic effect

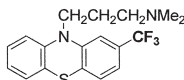


Fltorafur

(ii) Blocking effect (stable to oxidation)

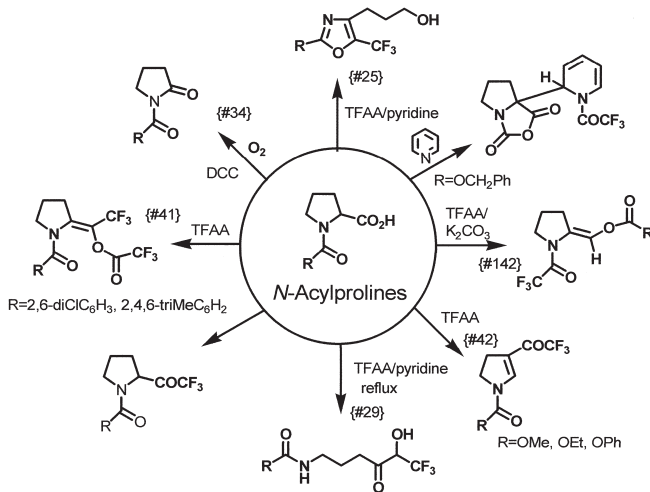
9α-F-Hydrocortisone
acetate

(iii) Lipophilicity



Triflupromazine

【資料4】

Reaction Products of *N*-Acylprolines

#数字は、資料2の論文番号に対応します。

【資料5】

Organic Name Reactions, Merck Index

92. Dakin-West Reaction

H. D. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.* **78**, 91, 745, 757 (1928).

Reaction of α -amino acids with acetic anhydride in the presence of base to give α -acetamido ketones. The reaction occurs *via* the intermediate azlactone:

Mechanism: R. Knorr, R. Huisgen, *Ber.* **103**, 2598 (1970); W. Steglich, *et al.*, *Chem. Ber.* **104**, 3644 (1971); G. Holfe *et al.*, *Chem. Ber.* **105**, 1718 (1972); N. Allinger *et al.*, *J. Org. Chem.* **39**, 1730 (1974); **M. Kawase *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **48**, 114 (2000).**

Synthetic applications: J. R. Casimir *et al.*, *Tetrahedron Letters* **36**, 4797 (1995); T. T. Curran, *J. Fluorine Chem.* **74**, 107 (1995).

Review: G. L. Buchanan, *Chem. Soc. Rev.* **17**, 91 (1988).

Copyright © 2001 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

【資料6】

Organic Syntheses Based on Name Reactions

by Hassner, A.; Stumer, C.; Baldwin, J.E.; Williams, R.M.

DESCRIPTION: Since the publication of *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, as Volume 11 in the *Tetrahedron Organic Chemistry* series, there has been a proliferation of newly discovered Name Reactions in the field of organic chemistry. Hence, this, the second edition of this title has focused on the ongoing development in this area of research. The revised title, *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, reflects the notion whereby many new reagents and reactions are now being referred to by their names. The inclusion of over 155 new stereoselective and regioselective reagents or reactions including asymmetric syntheses, brings the total to over 540. Features that will be invaluable to the reader include over 3000 references, a names index, reagent index, reaction index and a functional group transformation index. The latter of these indexes will allow the reader to search for conversions of one functional group

TABLE OF CONTENTS: Name reactions. Names index. Reagents index. Reactions index. Functional group transformations index.

Examples:

Appel, Halogenation Reagent
Bailey, Crisscross Cycloaddition
Barluenga, Iodination
Barton-McCrombie, Deoxygenation
Bergman, Cycloaromatization
Brandi-Guarna, Rearrangement
Buchwald, Heterocyclization
Chiatgilaloglu, Reducing Agent
G. Enders, Heterocycle Synthesis
Grubbs, Olefin Metathesis
Jacobsen, Asymmetric Epoxidation
Kagan-Modena, Asymmetric Oxidation
Katritzky, Amine Displacement
Kawase, *N*-AcyI Rearrangement
Knochel, Zinc Vinyl Coupling
Kulinkovich, Hydroxycyclopropanation
Nicolaou, Oxidations
O'Donnell, Aminoacid Synthesis
Saegusa, Enone Synthesis
Shibasaki, Catalytic Nitrogenation
Yamamoto, Chiral Transfer



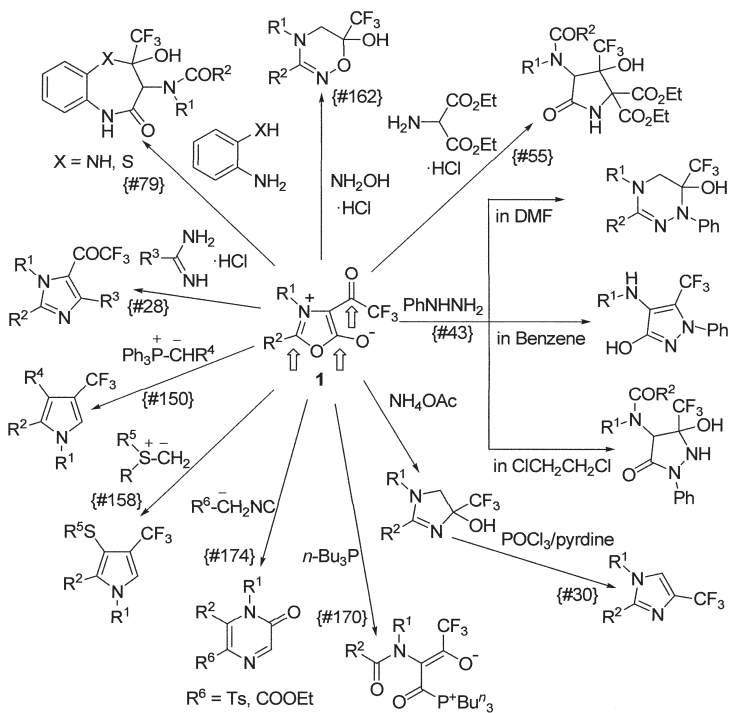
ISBN Number: 0-08-043260-3

USA Book Price: \$131.95

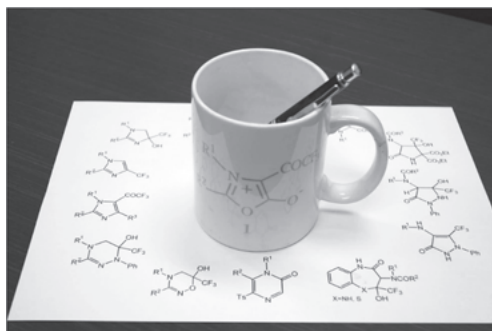
UK Book Price: £87.95

PUBLISH DATE: 01/07/2002

【資料7】



{#数字}は、資料2の論文番号に対応します。



【資料8】

有機化学研究室 (西條亮介助教・河瀬雅美教授) の複素環化学に関する論文を SYNFACTS が Highlight として紹介

▶2017/04/05

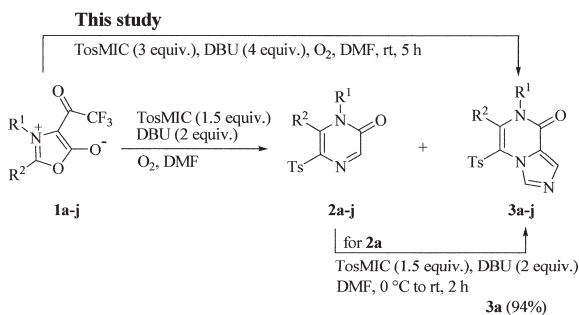
西條亮介助教・河瀬雅美教授らの研究グループの論文 (*Heterocycles*, **2016**, 92, 2047-2058.) が、Thieme 出版社の SYNFACTS (**2017**, 13(3), 244.) において Highlight として紹介されました。「SYNFACTS」は有機化学の研究分野で発表された最新の論文の中から、特に注目される合成反応を選びその技術を紹介する「Thieme 出版社」のレビュー誌です。当該領域で著名な研究者が、複素環化学、有機触媒反応、金属触媒反応、有機金属合成、天然物化学、材料化学、固体担持触媒合成の7部門から、優れた合成反応を特定して誌上で解説しています。今回は複素環化学の分野において紹介されました。

発表題目 : Facile synthesis of imidazo[1,5-*a*]pyrazin-8(7*H*)-ones from mesoionic 1,3-oxazolium-5-olates via a multistep one-pot transformation.
R. Saijo, H. Uno, M. Kawase, *Heterocycles*, **92**, 2047-2058 (2016).

掲載日 : 2017 (平成 29) 年 3 月 22 日

→SYNFACTS ホームページ

→SYNFACTS 該当記事



【資料 9】

Jacob T. Edwards

Baran Group Meeting

3/25/17

Mesoionic Compounds

Definitions:

Mesoionic compounds are “five membered heterocycles which cannot be satisfactorily represented by any one covalent or dipolar structure, but only has hybrids of polar structures...they possess a sextet of electrons.” – Ollis and Stanforth, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 2239.

Betaines are compounds that bear a positively charged cationic functional group (such as a quaternary ammonium group) and a negatively charged functional group (such as a carboxylate).

Mesomeric betaines are neutral conjugated molecules which can be represented by dipolar structures in which both the positive and negative charges are delocalized within the π -system.

Zwitterionic compounds are neutral molecules with both positive and negative charges (amino acids).

Outline:

I. Sydnones: synthesis and reactions

II. Münchnones: synthesis and reactions

III. Isomünchnones: synthesis and reactions

IV. Assorted mesoionic compounds

Topics not covered in great detail or at all:

I. Mesoionic carbene ligands

II. Related mesomeric betaine compounds

Some of the key figures in the chemistry of mesoionic compounds:



Kenneth Turnbull



Masami Kawase



Gordon Gribble



Rolf Huisgen



Manfred Regitz



Albert Padwa



Bruce Arndtsen

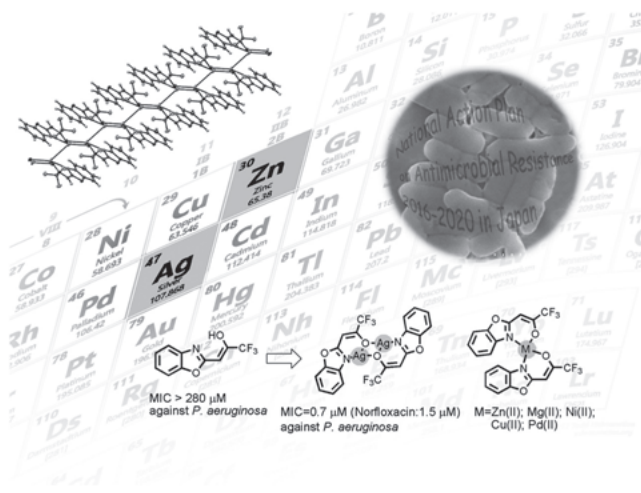
【資料 10】

2018（平成 30）年 7 月 2 日

本学大学院生の論文が日本薬学会学術雑誌の Highlighted Paper selected by Editor-in-Chief*に選ばれました。

大学院医療薬学研究科の大学院生（渡邊元喜さん）および本学教員（関谷洋志助教, 西條亮介准教授, 玉井栄治准教授, 牧純教授, 河瀬雅美教授）の論文が *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 66巻7号(H30年7月1日発行)の *Highlighted Paper selected by Editor-in-Chief* に選ばれ, さらに *Graphical Abstract* が雑誌の表紙イラストとして掲載されました。また, J-stage での *Featured Article* にも選定されました。

*CPB 編集委員会では一般投稿論文を対象に, 独創性, 科学的貢献度, 方法, 論文構成, 表現等を選定基準として特に優れた論文を「Highlighted Paper selected by Editor-in-Chief」として掲載しているものです。



掲載論文は, 以下の通りです。

Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Trifluoroacetylbenzoxazole Ligands and Their Metal Complexes.

G. Watanabe, H. Sekiya, E. Tamai, R. Saijo, H. Uno, S. Mori, T. Tanaka, J. Maki, M. Kawase. *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 732-740 (2018).

近年, 金属錯体の薬理作用が注目されています。本研究では, 新規に合成された金属錯体のうち銀錯体が, 緑膿菌に対し強力な抗菌活性を示すことを明らかにしました。