

Title	Cyclohexenone類の芳香化反応とそれを応用した抗炎症・鎮痛剤の合成研究
Author(s)	吉本, 吉彦
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33125
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	吉 本 吉 彦
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 3 7 6 号
学位授与の日付	昭和 56 年 6 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	Cyclohexenone 類の芳香化反応とそれを応用した抗炎症・鎮痛剤の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

非ステロイド型抗炎症・鎮痛剤として種々の化合物が知られているが¹⁾近年とりわけ酢酸基を有する化合物を中心とした酸性の抗炎症・鎮痛剤が注目を集めている²⁾。例えば indomethacin, mefenamic acid 及び ibuprofen は代表的な薬物であり広く用いられている。

著者はこれら薬物より優れた薬物を見出す目的で phenylacetic acid 型化合物で従来ほとんど知られていなかった biphenylacetic acids 誘導体の開発を計画し、それらを cyclohexenon-acetic acid 類から芳香化によって合成することを計画した。

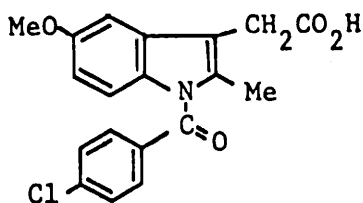
一方 cyclohexenone 類の芳香化にはハロゲン化剤と反応させる phenol 誘導体の合成法³⁾ oxime とした後酸性条件下で反応させる aniline 誘導体の生成⁴⁾ (Semmler-Wolff Aromatization) が知られているが共に種々副反応があり、合成法としては使いにくい欠点がある。そこでこれら芳香化反応を確実な一般性ある反応とすることを目的に検討しハロゲン化剤 Br₂, NBS 及びヨードを用いる Anisole 類の合成法及び ketene を用いる一般性の高い Semmler-Wolff Aromatization の反応条件を確立することができた。更にこれらの反応を応用し 3-biphenylacetic acids を中心に種々の biphenylacetic acids 1, 2, 3 及び関連化合物 4 を合成し新しい非ステロイド型抗炎症・鎮痛剤として従来の化合物に比較して胃腸障害の少ない 4'-chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic Acid 1 (R=4-ClPh, R'=Me) (DKA-9) を見出した。以下に本研究の概要についてのべる。

第 1 章 Cyclohexenone 類の芳香化に関する基礎的検討

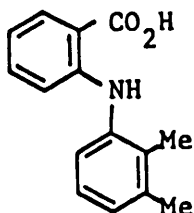
1-1. methyl 3-methoxyphenylacetate 及び 3-methoxyphenylacetone nitrile の簡易合成法の開発⁵⁾

従来methyl 3-methoxyphenylacetate(8)及び3-methoxyphenylacetonitrile(11)の合成法としては3-methoxybenzaldehydeを出発原料とする方法⁶⁾が最も一般的で確実であることが報告されているがこの方法は出発物質が高価なことから、やや工程数が多くその為に収率的に不満な面があるのが欠点である。

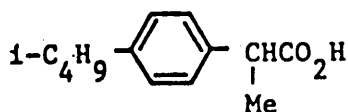
著者はresorcinを還元して得られるcyclohexane-1,3-dione(5)を出発原料としてScheme 1に示



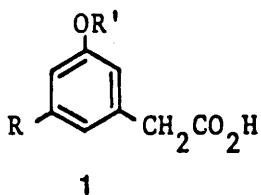
Indomethacin



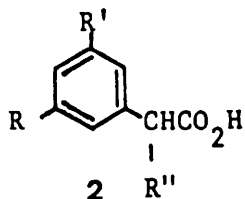
Mefenamic acid



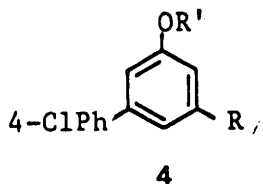
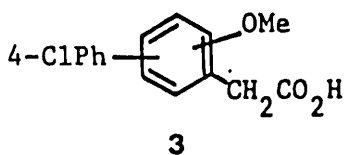
Ibuprofen



[R= Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, substituted Phenyl
R'=Me, Et, n-Pr, n-Bu, i-Bu, n-Pentyl]



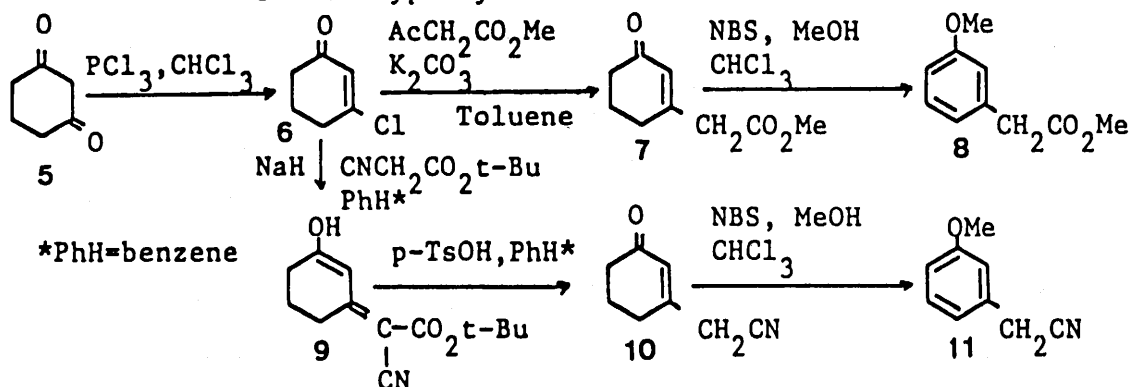
[R=Ph, 4-MeOPh, 4-ClPh,
R'=NHAc, NH₂, H, Cl, F
R''=H, Me]



[R=CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CH₂OH,
CH₂CO₂Me, CH₂CO₂Et, CH₂CONH₂,
CH₂CONHOH
R'=H, Me, Ac, SO₂Me]

した反応で keto ester 7 及び keto nitrile 10 を好収率で合成し、それらを chloroform 中で methanol の存在下に臭素化剤 NBS と反応させ一挙に 8 及び 11 を得る簡便な合成法を確立した。

Scheme 1. Synthetic Route of 3-methoxyphenylacetate and 3-methoxyphenylacetonitrile



1-2. 置換cyclohexenone類を置換anisole類に変換するための一改良法⁷⁾

1-1で述べた keto ester を chloroform 中で methanol の存在下 NBS と反応させて methyl 3-methoxyphenylacetate (8) を得る方法は第 2 章でも述べる様に、工業的な面を考慮して条件を更に一般化した。即ち 7 と同様の keto esters 20 を methanol 存在下 benzene 中で Br₂ と反応させると好収率で一連の 5-methoxy-3-biphenylacetates を与え、これらの方法はこれらの化合物の優れた合成法となった⁸⁾ しかしこの反応条件は例えば 3-methyl-5-(4-chlorophenyl)-2-cyclohexen-1-one (12) の様な cyclohexenone の芳香化には核ブrom化等の副反応をとめない適用できないことがわかった。そこでこれら一般の cyclohexenone の芳香化にも広く応用できる一般法の検討 (Table 1) を行ったところ methanol 中でヨードを反応させると 12 より目的の 4-chloro-3'-methoxy-5'-methylbiphenyl (13) が 86% の収率で得られた。この方法は他の種々の cyclohexenone 類の芳香化に広く応用できる一般性の高い反応であることがわかった。(Table 2)

1-3. Ketene を用いる新しい Semmler-Wolff Aromatization⁹⁾

置換 cyclohexenone oxime を対応する aromatic amino 又は acetylamino 化合物に変換する反応に関しては多くの報告がある⁹⁾ 既知の方法は一般に oxime 又は oxime O-誘導体を種々の酸性条件下、例えば Ac₂O-AcOH-HCl (Beckmann's mixture), conc. HCl PPA, PPA-Ac₂O, H₂SO₄, AcCl-AcOH 又は Ac₂O 中で一般に 100℃ 以上で加熱するという苛酷な条件を必要とし、このために Beckmann 転位、Beckmann 開裂等の副反応がおこり収率は低いか中程度である。この反応は芳香族 amine 誘導体の特殊な合成法として合成化学的に有用でこの反応の緩和で一般性の高い反応条件を見出すことを目的として検討した。その結果 oxime を acetonitrile 中で触媒量の p-TsOH の存在下に ketene と 70° ~ 80℃ で反応させると好収率で対応する Arylacetamides を与えることを見出した。

第 2 章 新規非ステロイド型抗炎症剤 4'-chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic Acid (DKA-9)

及び関連誘導体の合成⁹⁾

非ステロイド抗炎症剤の抗炎症作用と構造との関係については 1964 年 Scherrer らは非ステロイド

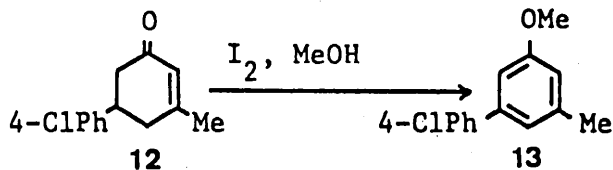


Table 1 Aromatization of 12

Reagents (Molar ratio)	Conditions	Yield of , %
Br ₂ (1.05)	CHCl ₃ -MeOH RT	13
NBS (1.05)	CHCl ₃ -MeOH reflux	13
ICl (2.0)	CHCl ₃ -MeOH RT	74
I ₂ (2.0)	CHCl ₃ -MeOH reflux	66
I ₂ (2.0)	benzene-MeOH reflux	69
I ₂ (2.0)	MeOH, reflux	86

Table 2 Anisoles Prepared

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Yield* %
H	Me	H	4-C1Ph	H	86
H	H	H	H	4-C1Ph	53
H	H	4-C1Ph	H	H	86
H	CH ₂ CO ₂ Me	H	H	H	74
H	CH ₂ CO ₂ Me	4-C1Ph	H	H	62
H	CH ₂ CO ₂ Me	H	H	4-C1Ph	72
H	CH ₂ CO ₂ Me	H	4-C1Ph	H	73

*Yields are for isolated products

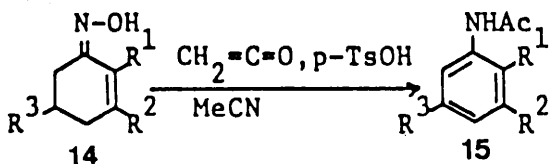


Table 3 Arylacetamides 15 Prepared

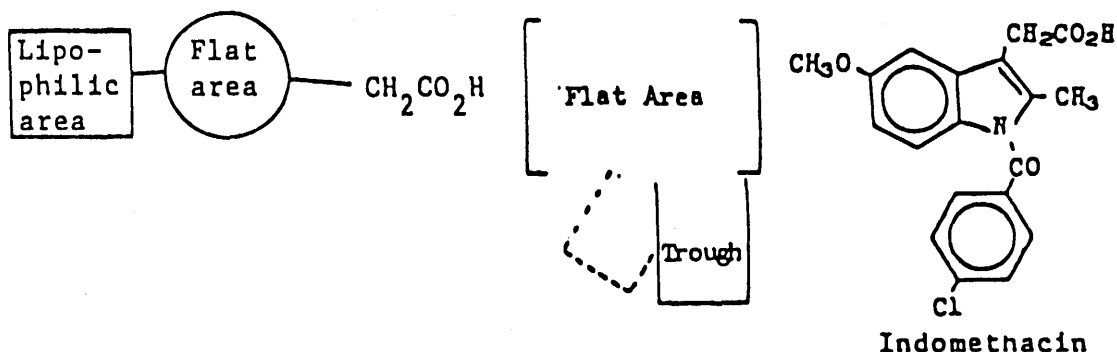
R ¹	R ²	R ³	Yield, %	R ¹	R ²	R ³	Yield, %
H	Ph	H	85	H	Me	H	61
H	Ph	H	74	H	Me	Me	61
H	Ph	H	72	H	Me	4-C1Ph	79
H	H	H		-CH ₂ CH ₂ CONH-		H	74

抗炎症剤は同一の受容体に作用すると仮定して Scherrer's model を、1965年に Shen は indomethacin 及び関連化合物の構造と活性についての詳細な研究から Scheme 3 に示す様な仮説受容体モデル、Shen's model を提唱した¹⁰⁾ とりわけ Shen's model はその後開発された抗炎症 arylacetic acids

の多くがこのモデルに適合することが知られ広く認められるようになった。(Scheme 3)

著者はarylacetic acids型抗炎症剤のShen's model及び第1章の合成法の知見を考慮して一連の5-alkoxy-3-biphenylacetic acids **1**をデザインした。

Scheme 2 Basic Structure of antiinflammatory Arylacetic Acids
Scheme 3 Shen's Model
(x) cationic site



抗炎症作用を有するbiphenylacetic acidsに関する知見は本研究開始時にはまだ少なく3-biphenylacetic acids誘導体としては著者の化合物が最初の例である。一連の5-alkoxy-3-biphenylacetic acids **1**の合成はScheme 4に示したrouteに従って行った。このrouteは基本的には第1章1-1に記載したものであるが工業的製法として応用できる様に芳香化工程をmethanolの存在下で

Scheme 4 Synthetic Route of 5-Alkoxy-3-biphenylacetic Acids

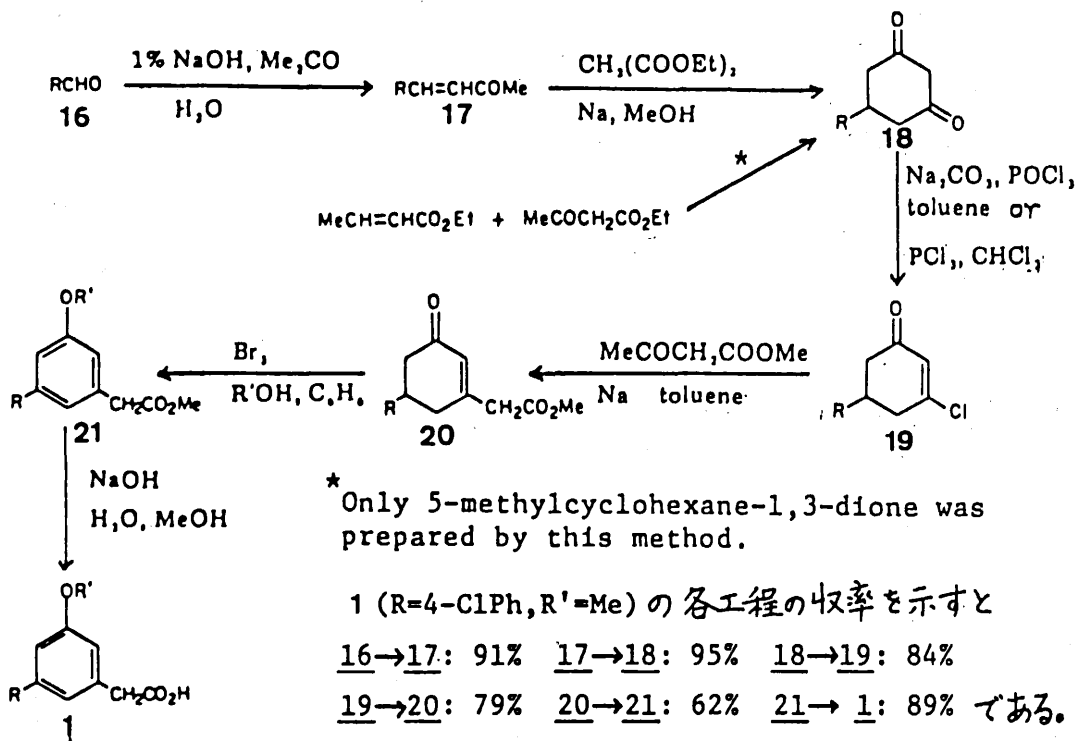


Table 4 5-Alkoxy-3-biphenylacetic Acids and Related Phenylacetic Acids 1

R	R'	R	R'	R	R'	R	R'
Me	Me	Ph	Et	3,4MDPh [*]	Me	4-ClPh	i-Bu
Me	n-Bu	Ph	n-Pr	2-ClPh	Me	4-ClPh	n-Pentyl
Me	i-Bu	Ph	n-Bu	4-ClPh	Me	2,4-Cl ₂ Ph	Me
i-Pr	Me	Ph	n-Pentyl	4-ClPh	Et		
Cyclohexyl	Me	4-MePh	Me	4-ClPh	n-Pr	4-FPh	Me
Ph	Me	4-MeOPh	Me	4-ClPh	n-Bu		

* 3,4-methylenedioxyphenyl

benzene中でBr₂を用いる、より一般的な条件としたのをはじめ各工程について反応条件について種々改良を加えたものである。

これらのうち 1 (R=4ClPh, R'=Me) (DKA-9) が臨床試験の候補品となった。(第5章参照) 次に 1 (R=4ClPh, R'=Me) の酢酸基の部分を修飾し構造と活性の関係について検討する目的で Scheme 5 に示した一連の反応によって種々誘導体を合成した。

第3章 4',5-Disubstituted 3-biphenylacetic Acidsの合成¹¹⁾

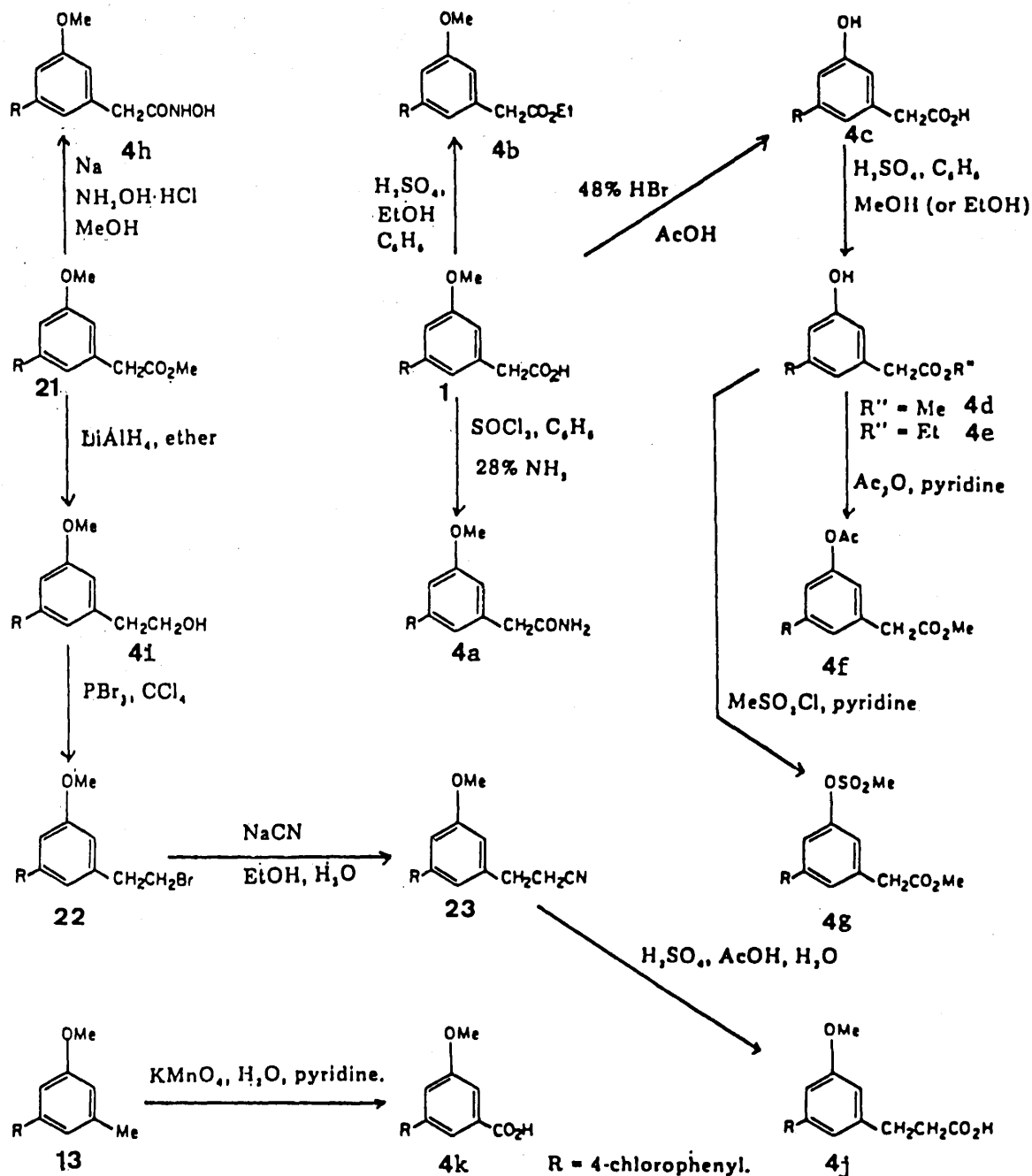
meta位にhalogenを有しているarylacetic acids, 4-allyloxy-3-chlorophenylacetic acid (alchlofenac)¹²⁾ 2-(3-fluoro-4-biphenyl) propionic acid (flurbiprofen)¹³⁾ 及び2-(3-chloro-4-cyclohexylphenyl) propionic acid¹⁴⁾ はすぐれた抗炎症作用を示すことが知られている。そこで著者は 1 の5位のmethoxy基の代りにhalogen (Cl, F) を導入した誘導体及び関連化合物の合成を行った。これら化合物の合成は第2章の 1 の合成中間体 keto esters 20 を出発原料として oximes 24 とし Ac₂O, pyridine 及び AcCl を用いる Semmler-Wolff 反応によって芳香化し 5-acetylamino 体 25 を好収率で得た。

この反応条件は第1章 1-3の反応条件とは異なるが大量合成が必要なため Beringer らによる既知の反応条件⁴⁾ を改良して利用した。次に Scheme 6 に示した route に従って酢酸 2 (R''=H) 及び α-メチル酢酸 (R''=Me) に誘導した。合成した化合物 2 は Table 5 にまとめた。

第4章 4'-chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic Acid (DKA-9) の位置異性体の合成¹⁵⁾

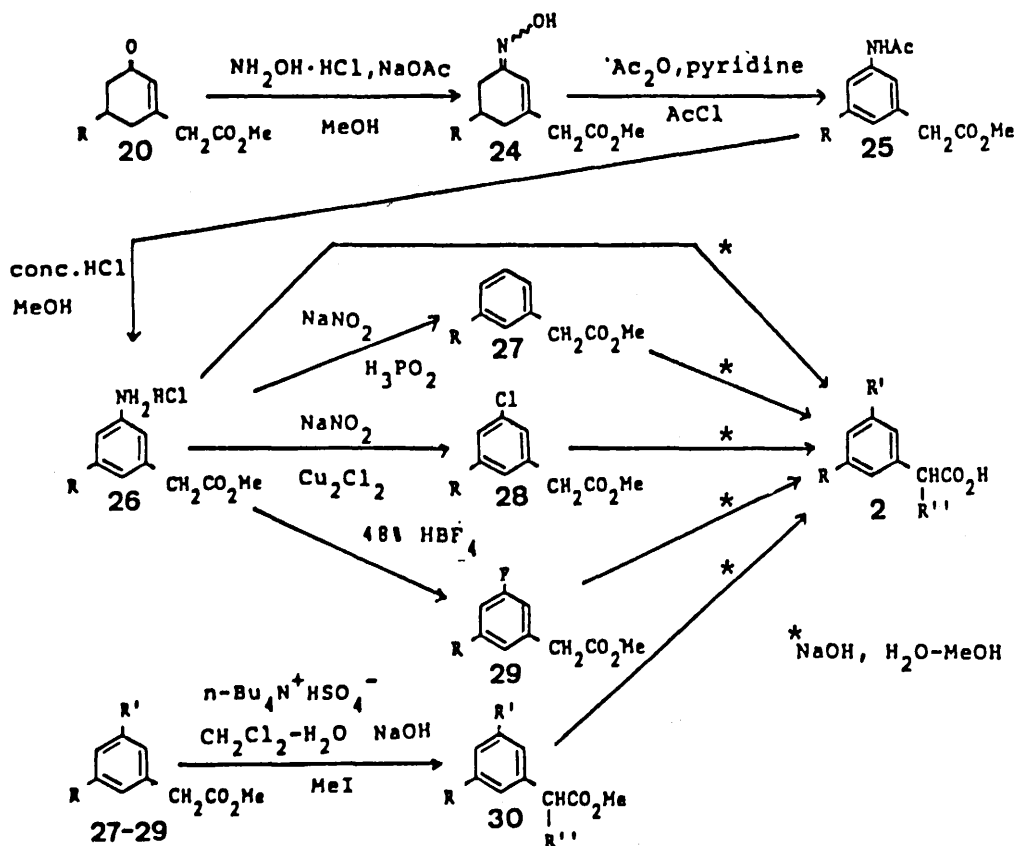
第2章, 第3章で合成した一連の5-alkoxy-3-biphenylacetic acids 1 及び関連化合物, 更には 4',5-disubstituted 3-biphenylacetic acids 2 のうち最も優れた抗炎症・鎮痛作用を有することが明らかになった 1 (R=4-ClPh, R'=Me) には酢酸基を有するベンゼン核上で9種の位置異性体 3 が存在しうる。そこでこれら位置異性体 3 を合成し置換様式と薬理作用の関係について検討し 1 (R=4-ClPh, R'=Me) より優れた作用を有する化合物の存在の有無を確かめることを目的とした。これら位置異性体の合成は Scheme 7 に示した route に従って行った。これらの合成法は目的とする

Scheme 5 Synthetic Route of Derivatives of 4'-Chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic Acid(DKA-9)



位置異性体に対応する cyclohexenones 31a-31f 及び 32, 33 の合成及び第 1 章 1-2 に示したヨード、methanol 法によるそれらの芳香化による biphenyl 骨格の合成と酢酸 3 への誘導から成っている。これらの反応によって可能なすべての位置異性体 3 を合成することができた。(Table 6)。これら一連

Scheme 6 Synthetic Route of 4',5-Disubstituted 3-biphenylacetic Acids and Their Derivatives



の反応のうち cyclohexenones **31a**, **32**の合成は文献既知の反応条件^{16,17)}の応用では目的を達しなかったため新しく考察した方法で行った。

第5章 5-Alkoxy-3-biphenylacetic Acids及び関連化合物の抗炎症・鎮痛作用

第2～第4章で合成した化合物の抗炎症作用はラットの carrageenin浮腫に対する抑制作用を Wi Winterらの方法¹⁸⁾に準じて検討した。一方鎮痛作用は Haffner test¹⁹⁾(第2章の化合物)又は Ac OH writhing test²⁰⁾(第3章, 第4章の化合物)を用いて検討した。以下に結果をまとめる。

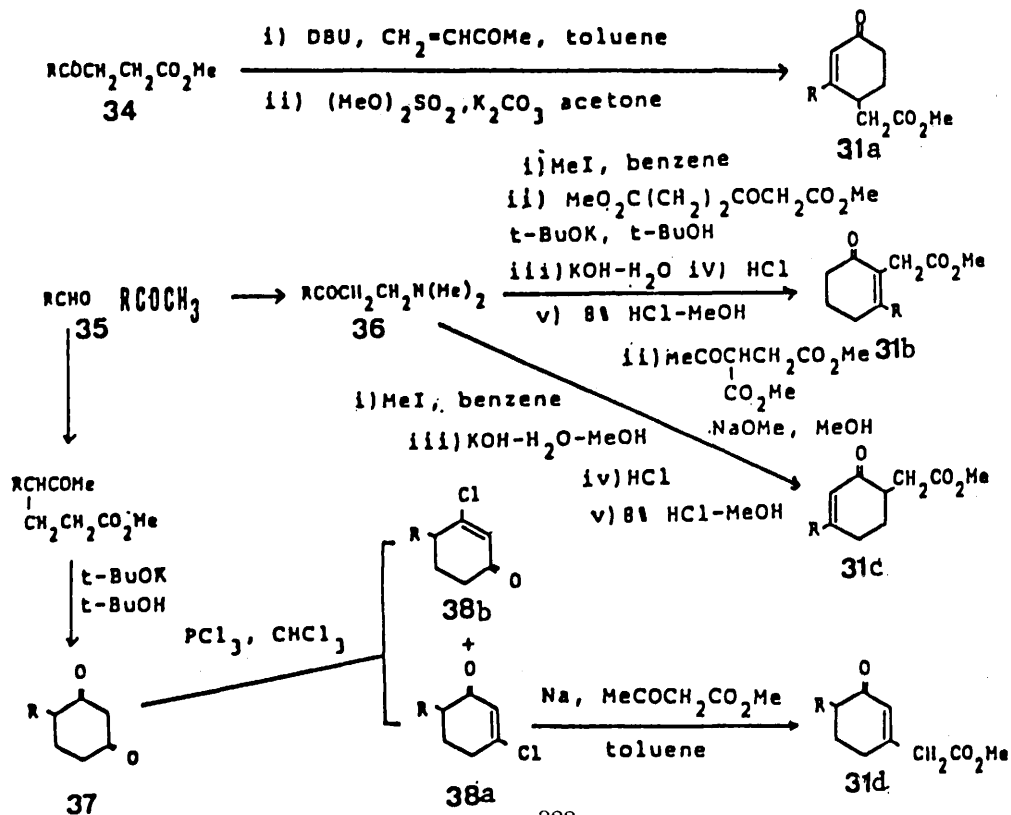
1) 5-Alkoxy-3-biphenylacetic acids及び関連化合物(第2章の化合物)の中では **1** ($\text{R} = 4\text{-ClPh}$, $\text{R}' = \text{Me}$) (DKA-9) が抗炎症作用として $\text{ED}_{50} = 11\text{mg/kg}$ を示し最も作用が強く, この値は indomethacinの1/2, ibuprofenの約2位の強さを示すものであった。鎮痛作用についても $\text{ED}_{50} = 38\text{mg/kg}$ を示し最も作用が強く比較的低毒性 ($\text{LD}_{50} = 570\text{mg/kg}$)で胃腸障害も indomethacin, ibuprofen, fulfenamic acidに比較して弱く²¹⁾臨床候補品となった。

2) 4',5-Disubstituted 3-biphenylacetic Acids及び誘導体(第3章の化合物)の中では **2** ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}' = \text{F}$, $\text{R}'' = \text{H}$) が最も強い抗炎症作用を示したがその強さはDKA-9の2/3で鎮痛作用も弱かった。

Table 5 4',5-Disubstituted 3-biphenylacetic Acids and Their Derivatives

R	R'	R''	R	R'	R''	
Ph	NHAc	H	Ph	F	H	
4-MeOPh	NHAc	H	4-ClPh	F	H	
4-ClPh	NHAc	H	Ph	H	Me	
Ph	NH ₂	H	4-MeOPh	H	Me	
4-MeOPh	NH ₂	H	4-ClPh	H	Me	
4-ClPh	NH ₂	H	Ph	Cl	Me	
Ph	H	H	4-MeOPh	Cl	Me	
4-MeOPh	H	H	4-ClPh	Cl	Me	
4-ClPh	H	H	Ph	F	Me	
Ph	Cl	H	4-ClPh	F	Me	
4-MeOPh	Cl	H				
4-MePh	Cl	H				

Scheme 7 Synthetic Route of the Positional Isomers of 4'-Chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic Acid (DKA-9)



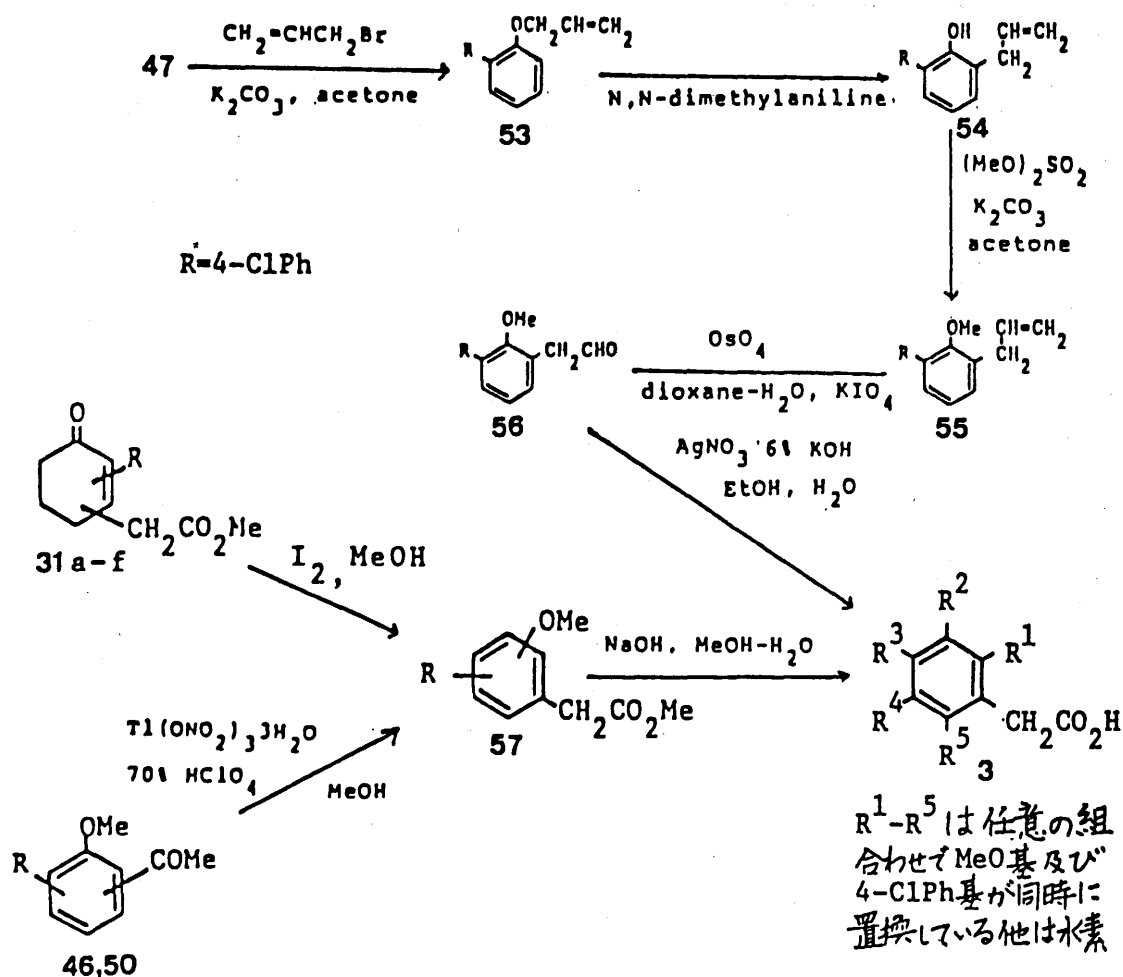


Table 6 Positional Isomers of 4'-Chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic Acid (DKA-9)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	MeO	H	H	4-ClPh
H	H	H	MeO	4-ClPh
H	MeO	4-ClPh	H	H
MeO	H	4-ClPh	H	H
H	H	MeO	H	4-ClPh
H	H	MeO	4-ClPh	H
MeO	H	H	4-ClPh	H
MeO	4-ClPh	H	H	H
MeO	H	H	H	4-ClPh

3) DKA-9の位置異性体 (第4章の化合物) の抗炎症, 鎮痛作用には構造特異性がみられ, 酢酸基の隣接位に methoxy 基をもたない 3-及び 4-biphenylacetic acids 3 [(R¹=R⁴=R⁵=H, R²=

MeO, R³=4-ClPh) 及び (R¹=R⁴=R⁵=H, R²=4-ClPh, R³=MeO)] が強い抗炎症作用, 鎮痛作用を示したがその他の化合物 **3** は不活性であった。しかしこれらの化合物は共にDKA-9より作用がよわく置換様式としてもDKA-9が最もよいことが明らかになった。

結 論

- 1) Cyclohexenone類を対応するAnisole類に変換する方法としてmethanol存在下, chloroform又はbenzene中でNBS又はBr₂を反応させるか, 又はmethanol中でヨードを反応させる一般性の高い方法を確立した。
- 2) Semmler-Wolff Aromatizationの一般性の高い方法を研究しKeteneを用いる緩和で一般性の高い方法を確立した。
- 3) 1) の知見を基に一連の5-Alkoxy-3-biphenylacetic acidsを合成し, 新規非ステロイド型抗炎症剤4'-chloro-5-methoxy-3-biphenylacetic acid (DKA-9)を見出し大量合成法を確立した。またDKA-9の位置異性体の種を合成し, 置換様式と活性の関係についての検討からDKA-9が最も優れていることがわかった。
- 4) 3) で用いた合成中間体methyl 3-oxo-5-substituted phenyl-1-cyclohexen-1-ylacetatesをoximeとしSemmler-Wolff Aromatizationを応用してDKA-9のanalogues 4'5-disubstituted 3-biphenylacetic acids及び関連化合物を合成した。

References

- 1) a: Ati-inflammatory Agents, Vol. I & II, R. A. Scherrer and M. W. Whitehouse, Edition (Vol. 13 of Medicinal Chemistry) Academic Press, New York. (1974).
b: T. Y. Shen, Topics in Medicinal Chemistry, Vol. 1, 29 (1967)
c: T. Y. Shen, Angew. Chem. Internat. Edt. 11, 460 (1972)
d: 水島 裕, 炎症と抗炎症剤, 南江堂 (1967).
e: 医薬品開発講座, 11, 新医薬品の現状とその動向, 地人書館 (1972)
f: 塩川優一, 鶴藤 函, 非ステロイド性抗炎症剤, その基礎と臨床, 中外医学社 (1975)
g: 藤村 一, 抗炎症の薬理, 朝倉書店 (1976).
- 2) Annals Reports in Medicinal Chemistry, 1965—1975, chapters on “Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents,” and 1978. chapter on “Newer Agents for the treatment of Arthritis, and the references cited therein.
- 3) a: C. Djerassi, “Steroid Reactions” An Outline for Organic Chemists Holden-Day, Inc., chapter 9, Selective Aromatization of Steroid
b: E. C. Horing, Chem. Rev., 33, 89 (1943).
c: P. Yates et al, J. Org. Chem., 27, 1401 (1962).
d: B. Pecherer and A. Brossi, Helv. Chim. Acta, 49, 2261 (1966).
e: E. M. Kosower and G. -S. Wu, J. Org. Chem., 28, 633 (1963).
f: A. W. Fort, J. Org. Chem., 26, 765 (1961).

- 4) a: G. Schroether, A. Gluschke, S. Gotzky, J. Huang, G. Irmisch, E. Laves, O. Schrader and G. Stier, *Ber.*, **63**, 1308 (1930).
 b: E. C. Horing, V. L. Stromberg and H. A. Lloyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5153 (1952).
 c: Y. Tamura, Y. Kita, and J. Uraoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 876 (1972)
 d: L. C. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 729 (1945).
 e: M. S. Newmann and W. M. Huang, *J. Org. Chem.*, **38**, 4073 (1973).
 f: A. Fozard, and G. Jones, *J. Chem. Soc.*, 2763 (1964).
 g: E. Hayashi and S. Suzuki, *Yakugaku-Zasshi*, **95**, 1439 (1975).
 h: Z. G. Hajos, D. R. Parrish, M. W. Goldberg, *J. Org. Chem.*, **33**, 882 (1968).
 i: F. M. Beringer and I. Ugelow, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2635 (1953).
- 5) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, M. Suzuki and M. Terashima, *Chem. & Ind.*, 1410 (1970).
 6) H. Tsukamoto, H. Yoshimura and S. Toki, *Chem. Pharm. Bull.*, **3**, 239 (1958).
 7) Y. Tamura and Y. Yoshimoto, *Chem. & Ind.*, 888 (1980).
 8) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Kunimoto, S. Tada, T. Tomita, T. Wada, E. Seto, M. Murayama, Y. Shibata, A. Nomura and K. Ohata, *J. Med. Chem.*, **20**, 709 (1977).
 9) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Sakai and Y. Kita, *Synthesis*, 483, (1980).
 10) see ref. 1) -a Vol. I, p.34 and ref. 2) (1965).
 11) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Kunimoto, S. Tada, S. Matsumura, M. Murayama, Y. Shibata and H. Enomoto, *J. Med. Chem.* **24**, 43 (1981).
 12) G. Lambelin, J. Roba, C. Gillet and N. P. Buu-Hoi, *Arzneim.-Forsch.*, **20**, 610 (1970).
 13) S. S. Adams, K. F. McCullough and J. S. Nicholson, *Arzneim. - Forsch.*, **25**, 1786 (1975).
 14) C. G. Van Arman R. P. Carlson, E. A. Risley, R. H. Thomas and G. W. Nuss, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **175**, 459 (1970).
 15) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, S. Tada, K. Kunimoto, S. Matsumura, M. Murayama, Y. Shibata and H. Enomoto, *J. Med. Chem.*, in press.
 16) D. Nasipuri, S. R. Roy Choudhury and A. Bhattacharya, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1451 (1973).
 17) a: R. L. Frank and H. K. Hall, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1645 (1950)
 b: R. D. Clark and C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **39**, 3658 (1974), *idem, ibid*, **41**, 636 (1976)
 c: R. M. Blankenship, K. A. Burdett and J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **39**, 2300 (1974).
 18) C. A. Winter, E. A. Risley and G. W. Nuss, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962).
 19) F. Haffner, *Dtsch. Med. Wochenschr*, **55**, 731 (1929).
 20) B. A. Whittle, *Brit. J. Pharmac.*, **22**, 246 (1964).
 21) Y. Shibata, *Arzneim.-Forsch.*, **27**, 2299 (1977).

論文の審査結果の要旨

本論文はアリール酢酸系消炎鎮痛剤として新たに5-alkoxy-3-biphenyl酢酸化合物を設計 (drug-design) し、その合成研究を行ったものである。

設計化合物合成の基礎研究として、先ず、2種の一般性の高い合成反応を即ち、1) phenyl置換-cyclohexenone類にBr₂, NBSあるいはI₂を反応させるalkoxy置換-biphenyl類の合成反応及び2) phenyl置換-cyclohexenone類のオキシムのSemmler-Wolff芳香化反応によるacetamino置換-biphenyl類の合成反応をそれぞれ確立した。続いて、これらの反応を用いて4'-chloro-5-methoxy-3-biphenyl酢酸をはじめ多数のbiphenyl酢酸誘導体を合成して、それらの薬理作用を検討した結果、4'-chloro-5-methoxy-3-biphenyl酢酸に極めて優れた抗炎症・鎮痛作用のあることを明らかにした。

以上のように本研究は薬理活性物質を探究する目的で行なった合成研究で、合成化学の分野および医薬品化学の分野に貢献するところ大きく、学位論文として価値あるものと認める。