Osaka University Knowledge Archive

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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【9】

氏名・(本籍)	吉本吉彦（もしもとよしひこ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5376 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biphenylylacetic 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。

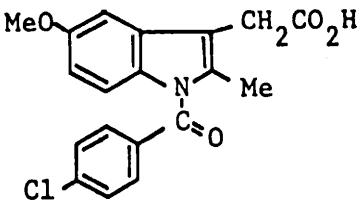
一方cyclohexenone類の芳香化にはハロゲン化剤と反応させるphenol誘導体の合成法,[3] oximeとした後酸性条件下で反応させるaniline誘導体の生成[4] (Semmler-Wolff Aromatization) が知られているが共に種々副反応があり，合成法としては使いにくい欠点がある。そこでこれら芳香化反応を確実な一般性ある反応とすることを目的に検討しハロゲン化剤Br_2，NBS及びヨードを用いるAnisole類の合成法及びketeneを用いる一般性の高いSemmler-Wolff Aromatizationの反応条件を確立することができた。更にこれらの反応を応用し3-biphenylylacetic acidsを中心に種々のbiphenylylacetic 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い4′-chloro-5-methoxy-3-biphenylylacetic 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

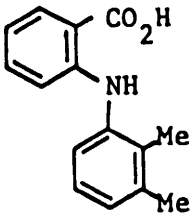
1-1. methyl 3-methoxyphenylacetate及び3-methoxyphenylacetonitrileの簡易合成法の開発[5]

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と，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。

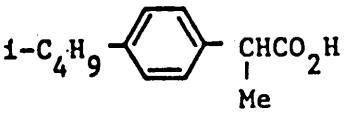
著者はresorcinを還元して得られるcyclohexane-1, 3-dione(**5**)を出発原料としてScheme 1に示



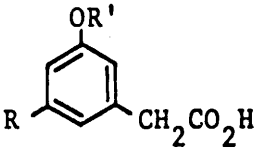
Indomethacin



Mefenamic acid

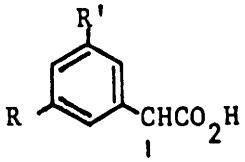


Ibuprofen



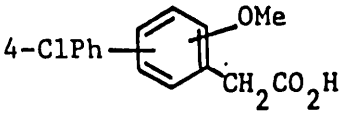
1

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

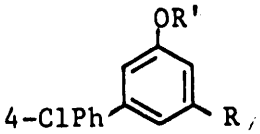


2

[R=Ph, 4-MeOPh, 4-ClPh,
R'=NHAc, NH_2, H, Cl, F
R''=H, Me]



3

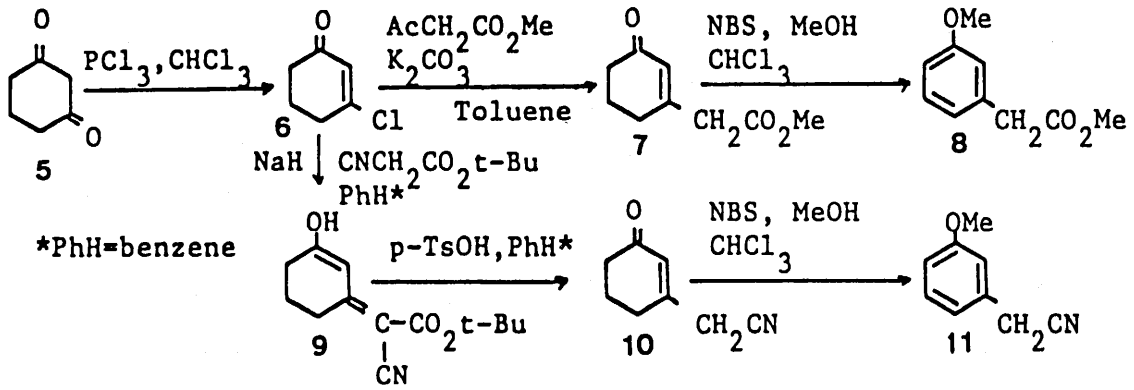


4

[R=CO_2H, $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CH_2OH
CH_2CO_2Me, CH_2CO_2Et, CH_2CONH_2
$CH_2CONHOH$
R'=H, Me, Ac, SO_2Me]

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Br_2と反応させると好収率で一連の5-methoxy-3-biphenylylacetates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の芳香化には核ブロム化等の副反応をとも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 Aromatization[9]

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。[4] 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Ac_2O-AcOH-HCl (Beckmann's mixture), conc, HCl PPA, PPA-Ac_2O, H_2SO_4, Ac Cl-AcOH又はAc_2O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-biphenylylacetic Acid (DKA-9) 及び関連誘導体の合成[8]

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

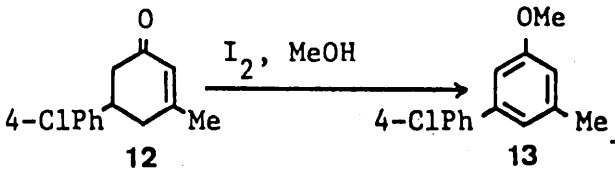
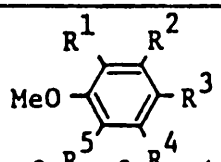


Table 1 Aromatization of 12

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-ClPh	H	86
H	H	H	H	4-ClPh	53
H	H	4-ClPh	H	H	86
H	CH_2CO_2Me	H	H	H	74
H	CH_2CO_2Me	4-ClPh	H	H	62
H	CH_2CO_2Me	H	H	4-ClPh	72
H	CH_2CO_2Me	H	4-ClPh	H	73

*Yields are for isolated products

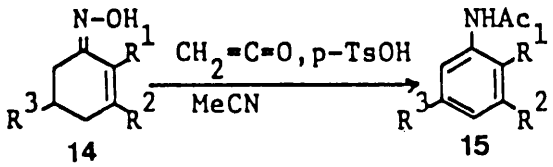


Table 3 Arylacetamides 15 Prepared

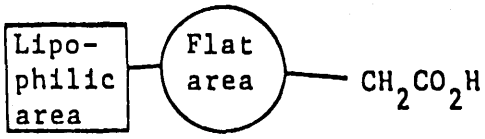
R^1	R^2	R^3	Yield,%	R^1	R^2	R^3	Yield,%
H	Ph	H	85	H	Me	H	61
H	Ph	H	74 (from Z-omime)	H	Me	Me	61
H	Ph	H	72 (from E-oxime)	H	Me	4-ClPh	79
H	H	H		$-CH_2CH_2CONH-$		H	74

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はその後に開発された抗炎症arylacetic acids

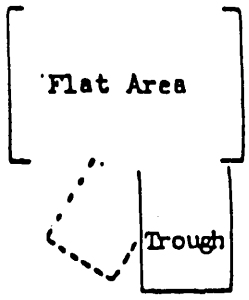
の多くがこのモデルに適合することが知られ広く認められるようになった。(Scheme 3)

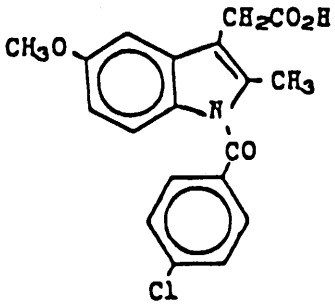
著者はarylacetic acids型抗炎症剤のShen's model及び第1章の合成法の知見を考慮して一連の5-alkoxy-3-biphenylylacetic acids 1をデザインした。

Scheme 2 Basic Structure of antiinflammatory Arylacetic Acids



Scheme 3 Shen's Model

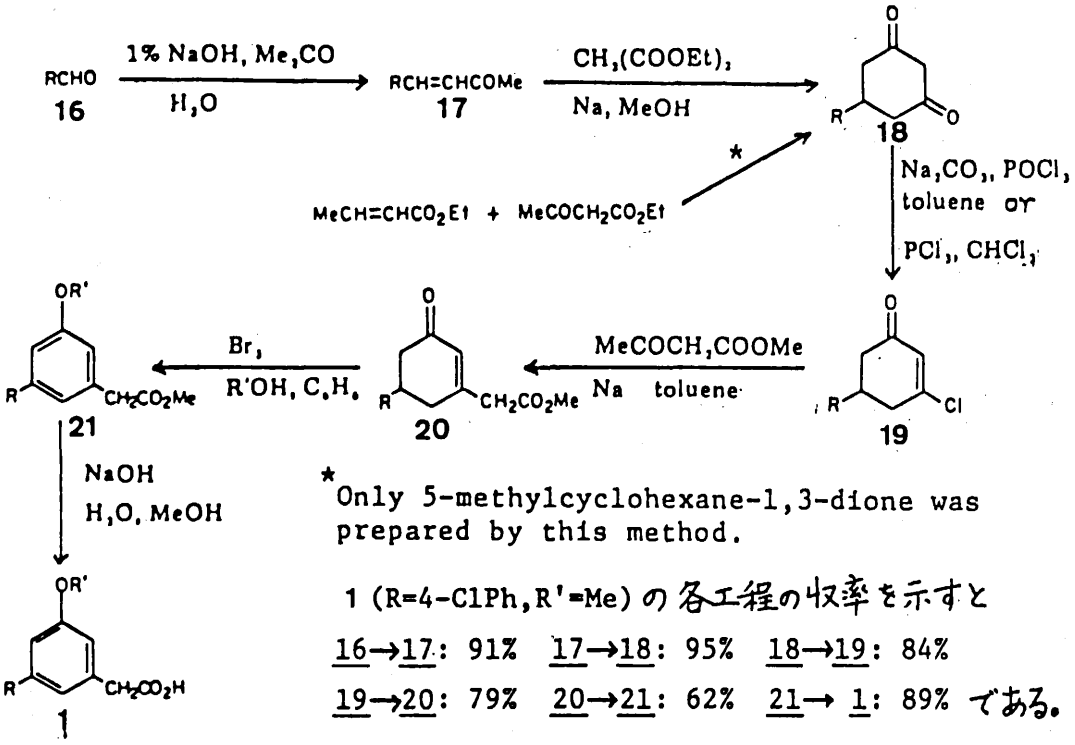




Indomethacin

抗炎症作用を有するbiphenylylacetic acidsに関する知見は本研究開始時にはまだ少なく3-biphenylylacetic 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-biphenylylacetic 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-biphenylylacetic Acids



*Only 5-methylcyclohexane-1,3-dione was prepared by this method.

1 (R=4-ClPh, R'=Me) の各工程の収率を示すと

16→17: 91% 17→18: 95% 18→19: 84%

19→20: 79% 20→21: 62% 21→1: 89% である。

Table 4　5-Alkoxy-3-biphenylylacetic 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_2Ph	Me
i-Pr	Me	Ph	n-Pentyl	4-ClPh	Et		
Cyclo-	Me	4-MePh	Me	4-ClPh	n-Pr	4-FPh	Me
hexyl		4-MeOPh	Me	4-ClPh	n-Bu		
Ph	Me						

* 3,4-methylenedioxyphenyl

benzene中でBr_2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-biphenylylacetic Acidsの合成[11]

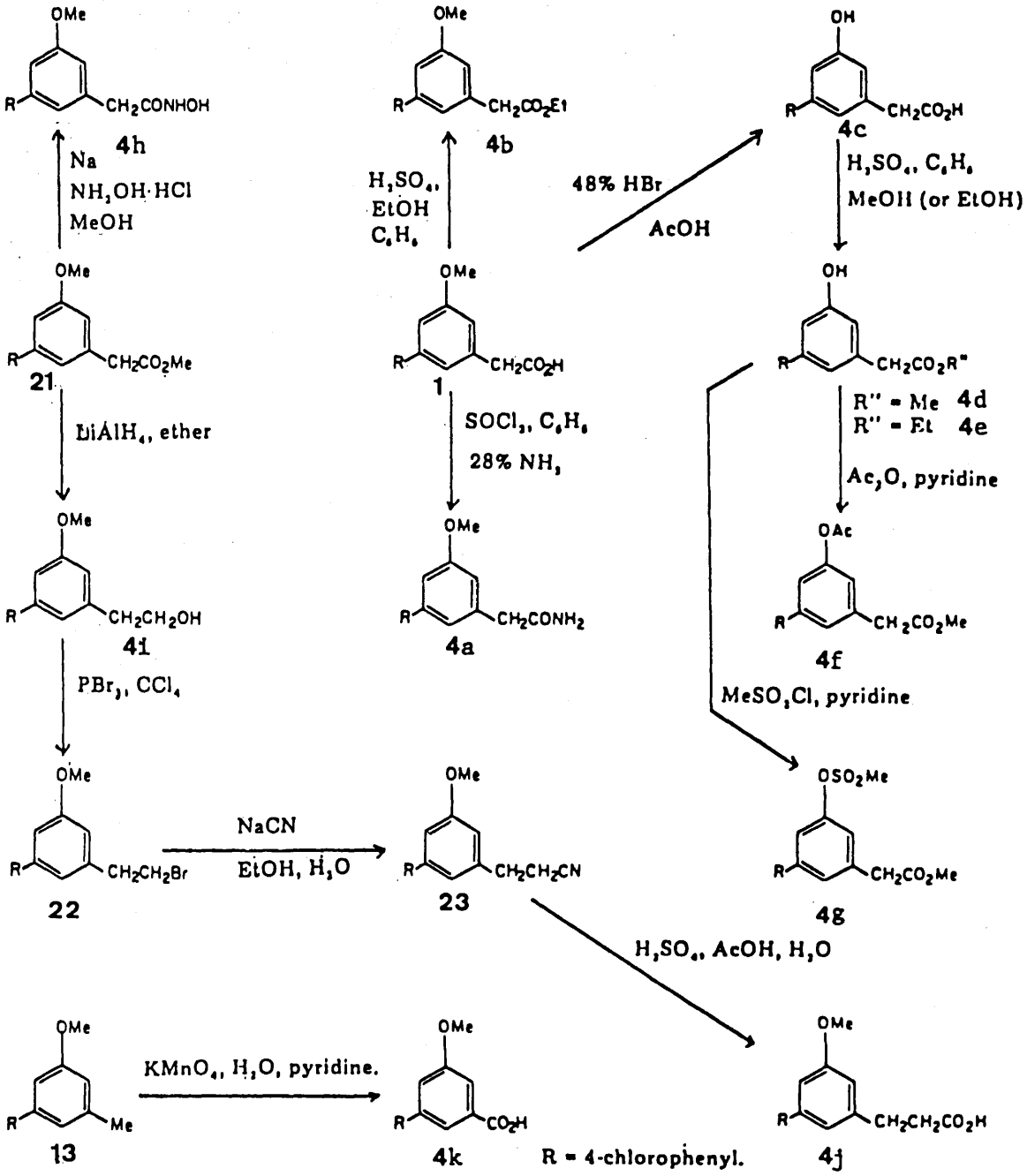
meta位にhalogenを有しているarylacetic acids, 4-allyloxy-3-chlorophenylacetic acid (al (alchlofenac)[12] 2-（3-fluoro-4-biphenylyl）propionic acid (flurbiprofen)i[13] 及び2-(3-chloro-4-cyclohexylphenyl) propionic acid[14] はすぐれた抗炎症作用を示すことが知られている。そこで著者は**1**の5位のmethoxy基の代りにhalogen（Cl, F）を導入した誘導体及び関連化合物の合成を行った。これら化合物の合成は第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Ac_2O, 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-biphenylylacetic Acid（DKA-9）の位置異性体の合成[15]

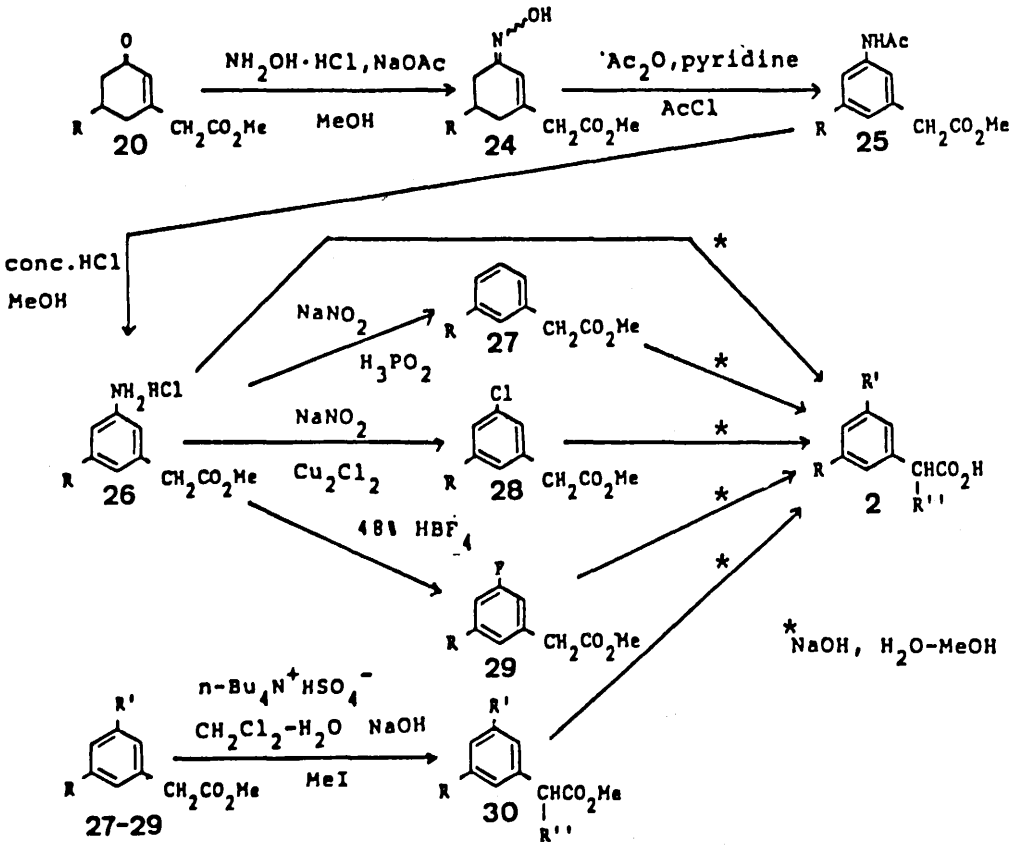
第2章，第3章で合成した一連の5-alkoxy-3-biphenylylacetic acids **1**及び関連化合物，更には4′,5-disubstituted 3-biphenylylacetic acids **2**のうち最も優れた抗炎症・鎮痛作用を有することが明らかになった**1**（R=4-ClPh, R′=Me）には酢酸基を有するベンゼン核上で9種の位置異性体**3**が存在しうる。そこでこれら位置異性体**3**を合成し置換様式と薬理作用の関係について検討し**1**（R=4-ClPh, R′=Me）より優れた作用を有する化合物の存在の有無を確かめることを目的とした。これら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



位置異性体に対応するcyclohexenones **31**a—**31**f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-biphenylylacetic Acids and Their Derivatives



の反応のうちcyclohexenones **31**a, **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ので新しく考察した方法で行った。

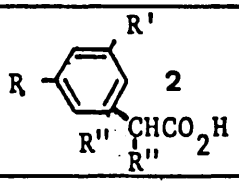
第5章 5-Alkoxy-3-biphenylylacetic Acids及び関連化合物の抗炎症・鎮痛作用

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 test[19]（第2章の化合物）又はAcOH writhing test[20]（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-biphenylylacetic acids及び関連化合物（第2章の化合物）の中では**1**（R＝4-ClPh, R′＝Me）（DKA-9） が抗炎病作用としてED_{50}＝11mg/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ED_{50}＝38mg/kgを示し最も作用が強く比較的低毒性（LD_{50}＝570mg/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-biphenylylacetic Acids及び誘導体（第3章の化合物）の中では**2**（R＝Ph, R′＝F, R″＝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。

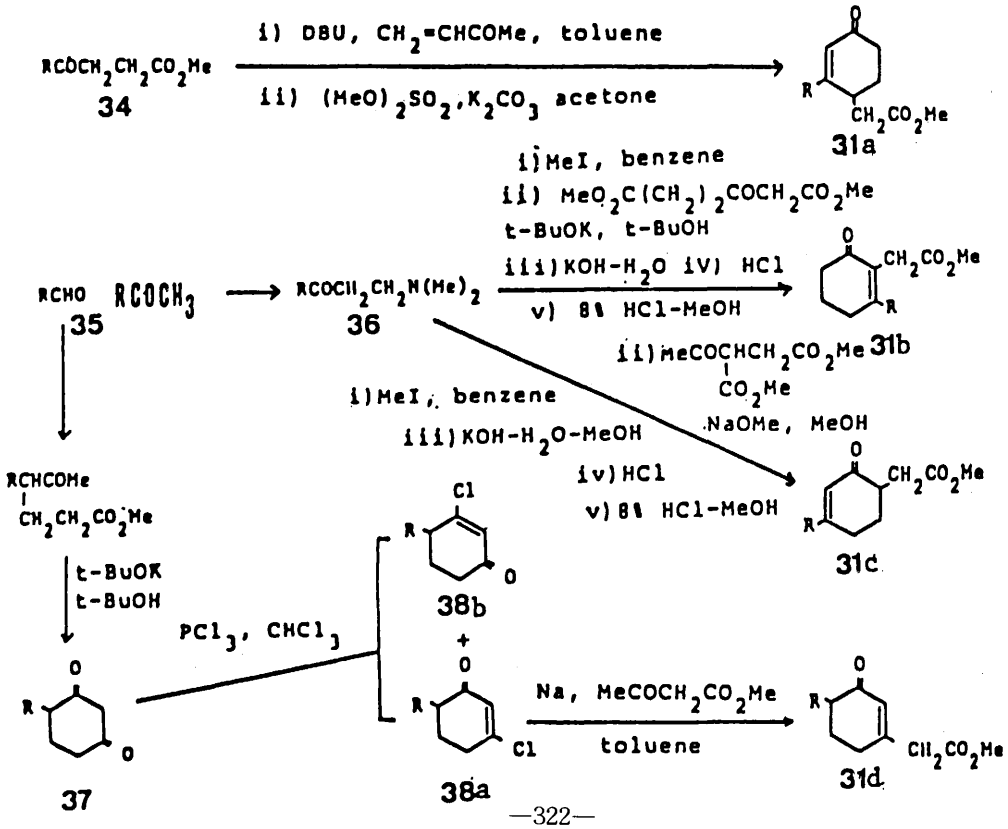
Table 5 4',5-Disubstituted 3-biphenylylacetic Acids and Their Derivatives

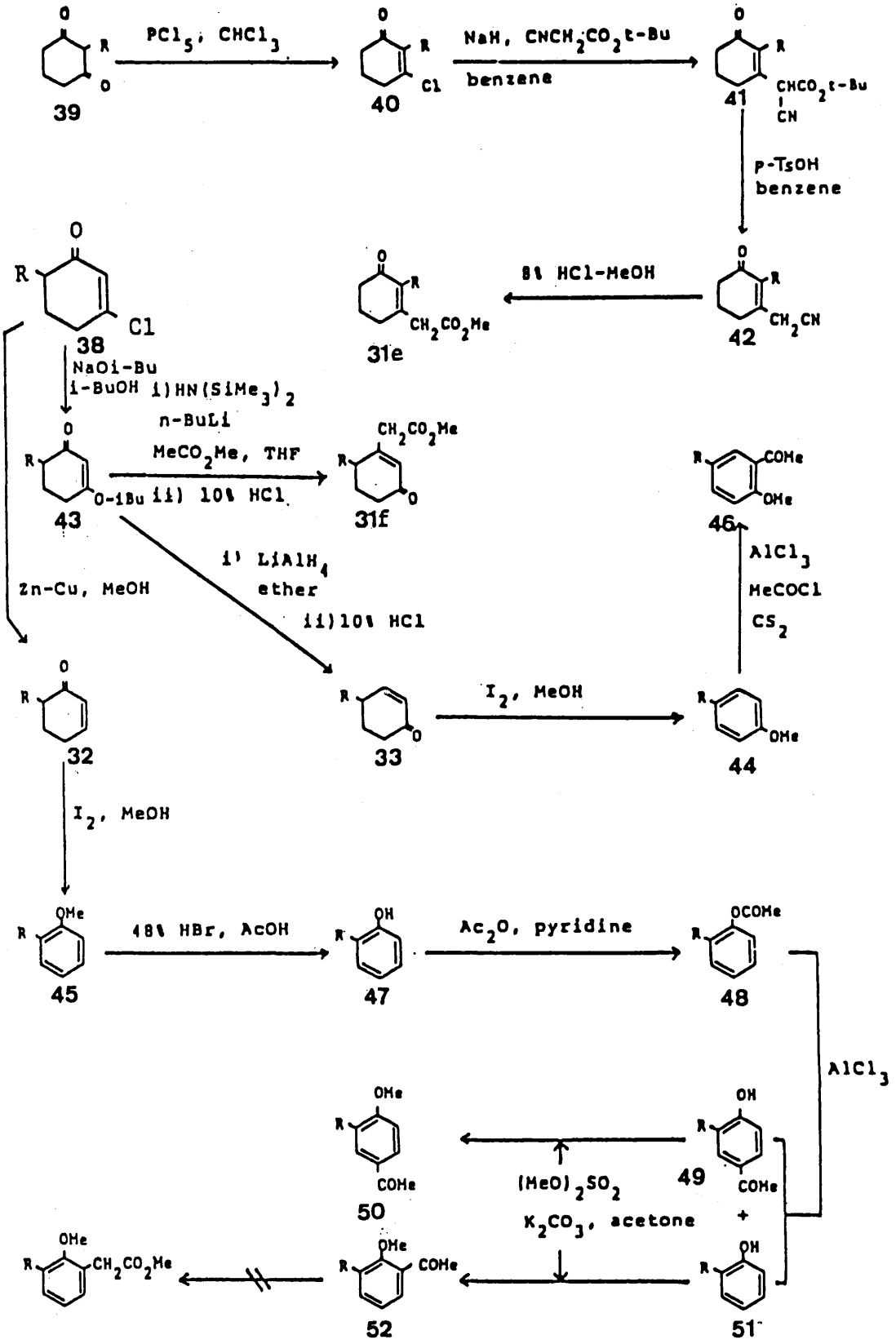


2

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-biphenylylacetic Acid(DKA-9)




PCl5, CHCl3
NaH, CNCH2CO2t-Bu
benzene
p-TsOH
benzene
8% HCl-MeOH
NaOi-Bu
i-BuOH
i) HN(SiMe3)2
n-BuLi
MeCO2Me, THF
ii) 10% HCl
i) LiAlH4
ether
ii) 10% HCl
Zn-Cu, MeOH
I2, MeOH
AlCl3
MeCOCl
CS2
48% HBr, AcOH
Ac2O, pyridine
(MeO)2SO2
K2CO3, acetone
39
40
41
42
31e
38
43
31f
46
32
33
44
45
47
48
49
50
51
52
R=4-ClPh

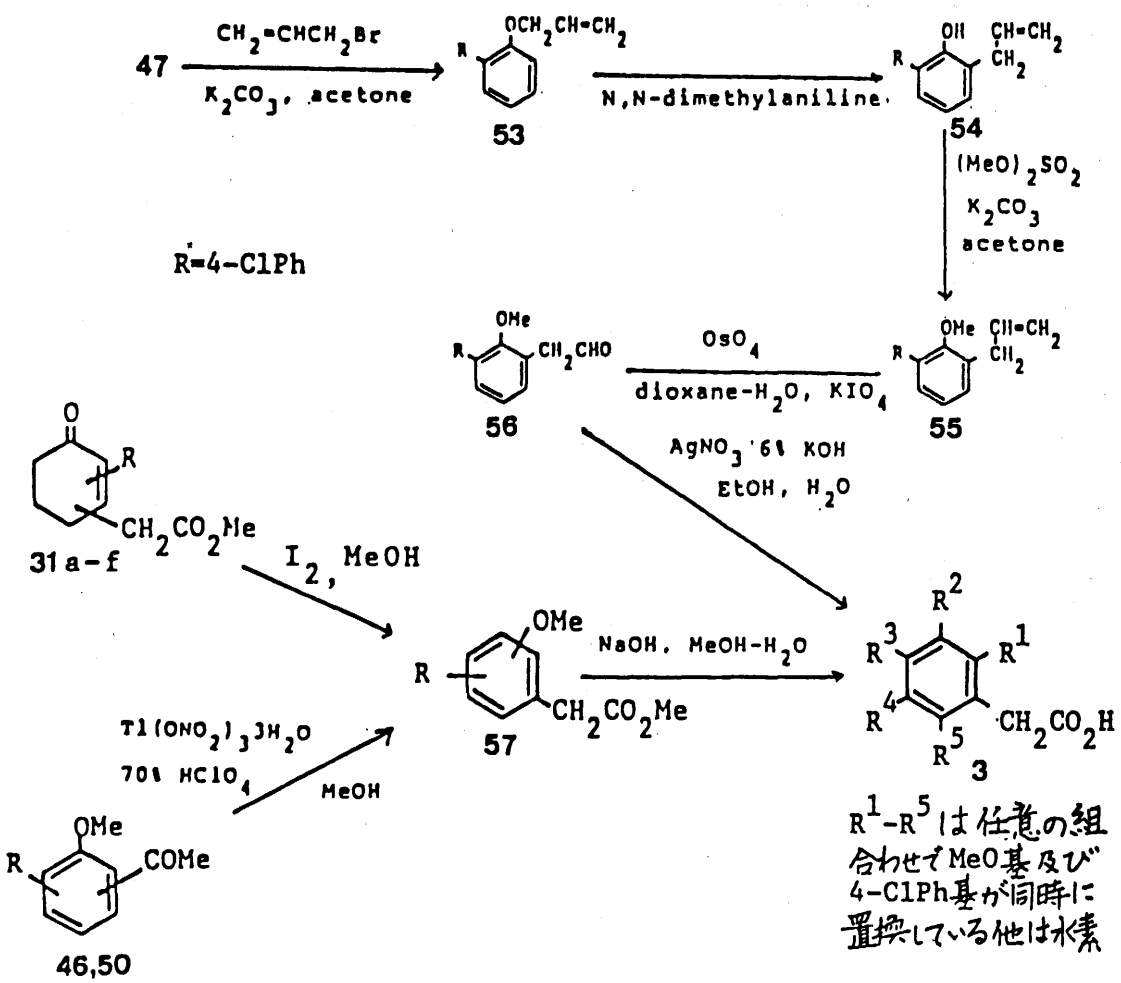


Table 6 Positional Isomers of 4'-Chloro-5-methoxy-3-biphenylylacetic Acid (DKA-9)

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-biphenylylacetic acids **3**〔(R^1=R^4=R^5=H, R^2=

MeO, R^3=4-ClPh) 及び (R^1=R^4=R^5=H, R^2=4-ClPh, R^3=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methonol存在下，chloroform又はbenzene中でNBS又はBr_2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-biphenylylacetic acidsを合成し，新規非ステロイド型抗炎症剤4′-chloro-5-methoxy-3-biphenylylacetic 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-biphenylylacetic 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）Annsal 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, Aszneim.-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-biphenylyl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Br_2，NBSあるいはI_2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-biphenylyl酢酸をはじめ多数のbiphenylyl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-biphenylyl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。