

명세서

발명의 명칭: 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-F]크로멘 유도체 및 이의 광학 이성질체 합성 방법

기술분야

- [1] 본 명세서는 2016년 10월 4일에 한국특허청에 제출된 한국 특허 출원 제 10-2016-0127805호의 출원일의 이익을 주장하며, 그 내용 전부는 본 발명에 포함된다.
- [2] 본 발명은 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체와 이의 광학 이성질체 합성 방법 및 상기 방법에 이용될 수 있는 중간체 화합물에 관한 것이다.

[3]

배경기술

- [4] 인체 내에는 약 200억 개 이상의 지방 세포가 존재하며, 인체에 에너지의 공급이 에너지의 수요보다 월등히 많을 경우에는 인체 내 지방세포에 중성지방으로 저장되었다가, 에너지가 고갈될 경우에 유리 지방산과 포도당으로 분해되어 에너지원으로 이용된다. 현대인의 약 30 내지 40% 정도가 가지고 있는 비만은 이러한 과정의 불균형으로 인해 과도한 에너지의 축적이 일어날 때 발생되며, 지방 세포의 크기가 커지거나 그 수가 증가하는 현상으로 나타난다.
- [5] 대사 증후군(metabolic syndrome)은 각종 심혈관 질환과 제2형 당뇨병의 위험 요인들이 서로 군집을 이루는 현상을 한 가지 질환군으로 개념화시킨 것이다. 이는 인슐린 저항성 및 이와 관련된 복잡하고 다양한 여러 대사 이상과 임상 양상을 모두 포괄하여 설명할 수 있는 개념으로서, 비만, 당뇨병, 지방간, 및 고중성 지방혈증(hypertriglyceridemia)과 같은 위험 인자가 함께 증가하는 증후군을 지칭한다. 따라서, 대사증후군이 있는 경우 심혈관 질환 혹은 제2형 당뇨병의 발병 위험도가 증가된다.
- [6] 인슐린 저항성은 인슐린이 체내에서 정상적으로 분비됨에도 불구하고 인슐린이 수행하는 포도당의 세포 내 공급작용이 정상적으로 발생하지 않는 현상을 의미한다. 혈액 중의 포도당이 세포 내로 들어가지 못해 고혈당 증세를 보이게 되고, 세포는 포도당이 부족해 정상 기능을 수행하지 못하므로, 결국 대사 증후군 증상이 나타나게 된다.
- [7] 이렇게 발병하는 당뇨 증상은 인슐린 부족에서 비롯된 제1형 당뇨병(인슐린 의존성 당뇨)과 구분하여 제2형 당뇨병(인슐린 비의존성 당뇨: NIDDM)이라 부른다. 이런 이유로, 제2형 당뇨병을 치료하는 가장 바람직한 방법은 인슐린 저항성을 개선하여 인슐린이 정상적인 기능을 수행할 수 있도록 유도하는 것이다. 그럼에도 불구하고, 아직까지는 인슐린 저항성을 개선하는 치료제는

- 거의 개발되지 않은 실정이다.
- [8] 현재 사용되거나 개발되고 있는 대부분의 제2형 당뇨병 치료제는 인슐린 저항성으로 인하여 상실된 인슐린 기능을 보충하기 위해서 인슐린 분비량을 늘리는 것을 목표로 하고 있다. 그러나 우리 몸에서 인슐린 분비량이 늘어나면 비만 및 염증을 유발하는 것은 물론이고, 압 발생율이 증가하는 등 다양한 부작용을 수반하기 때문에 근본적으로 인슐린 저항성 문제를 개선하지 않으면 일시적인 혈당 정상화는 기대할 수 있으나 건강은 점점 더 악화될 뿐이다. 이런 이유로, 인슐린 저항성을 개선하여 혈당을 정상화시킬 수 있는 제2형 당뇨병 치료제에 대한 사회적 요구는 점점 더 절실한 실정이다.
- [9] 한편, 특허문헌 1은 피라노크로메닐페놀 유도체가 고지혈증, 지방간, 당대사 이상, 당뇨병 및 비만을 포함한 대사증후군의 예방 및 치료에 효과적이며, 항염증 작용 등의 효과가 있는 것을 개시하고 있다.
- [10] 따라서 이들 피라노크로메닐페놀 유도체를 효율적, 경제적으로 합성하는 방법은 대단히 유용함에도 불구하고, 본 발명자가 개발한 (±)-글라브리딘의 합성 방법(비특허문헌 1)에 기초하여 확립한 방법을 제외하면 아직까지 이들에 대한 합성 방법은 거의 알려져 있지 않다.
- [11] [선행기술문헌]
- [12] [특허문헌]
- [13] 1. 대한민국 공개특허 10-2015-0075030
- [14] [비특허문헌]
- [15] 1. Sang-Ku Yoo, Keehyung Nahm; Bull. Korean Chem. Soc. 2007(28) 481~484
- [16]

발명의 상세한 설명

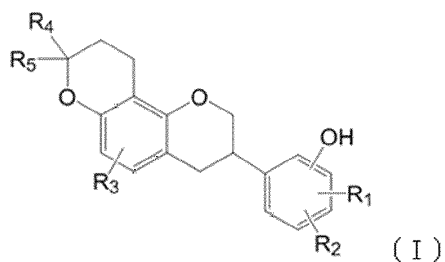
기술적 과제

- [17] 본 발명의 목적은 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체와 이의 광학 이성질체 합성 방법 및 상기 방법에 이용될 수 있는 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체를 제공하는 것이다.
- [18]

과제 해결 수단

- [19] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명의 일 측면에 따르면,
- [20] a) 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 커플링하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
- [21] b) 상기 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [22] c) 상기 화학식 4의 화합물을 고리화하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 합성 방법이 제공된다:

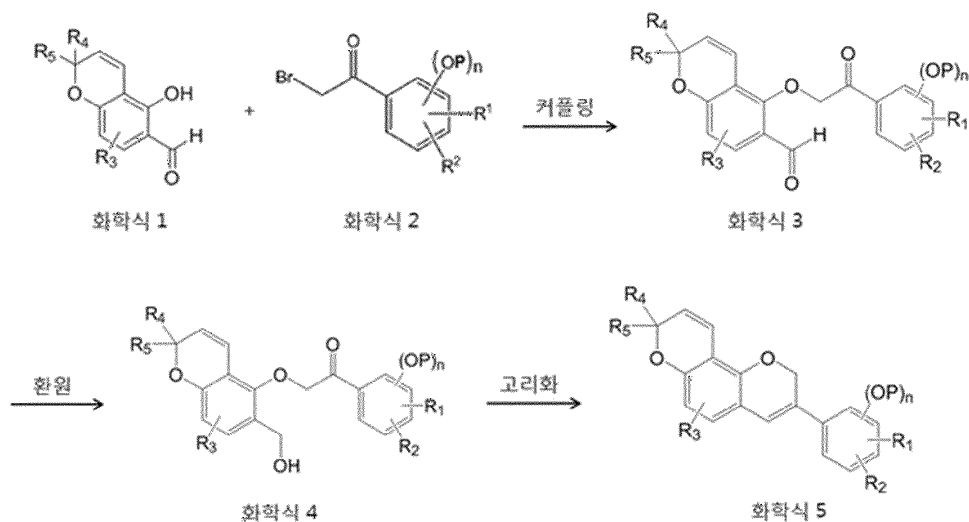
[23]



[24]

[반응식 1]

[25]



[26]

상기 화학식들에서,

[27]

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

[28]

R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

[29]

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

[30]

P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이페닐실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 MeSO_2 , p-TsSO₂의 보호기를 의미하며;

[31]

n은 1 내지 3이고;

[32]

OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

[33]

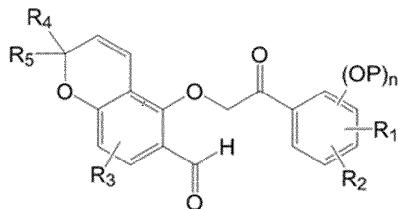
상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 티오알킬기이다.

[34]

[35] 본 발명의 다른 측면에 따르면 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 또는 이의 용매화물이 제공된다:

[36] [화학식 3]

[37]



[38] 상기 화학식 3에서,

[39] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

[40] R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

[41] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

[42] P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이페닐실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 $MeSO_2$, p-Ts SO_2 의 보호기를 의미하며;

[43] n은 1 내지 3이고;

[44] OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

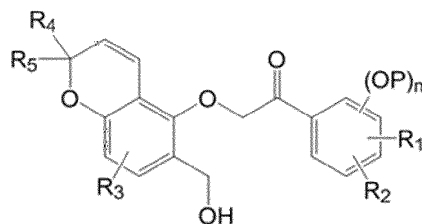
[45] 상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 티오알킬기이다.

[46]

[47] 또한 본 발명의 다른 측면에 따르면 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 용매화물이 제공된다:

[48] [화학식 4]

[49]



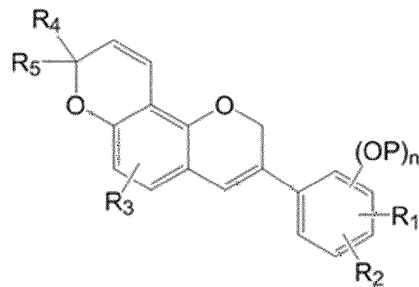
[50] 상기 화학식 4에서 R_1 내지 R_5 , P 및 n은 화학식 3에서 정의한 것과 동일하다.

[51]

[52] 또한 본 발명의 다른 측면에 따르면 하기 화학식 5로 표시되는 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘 화합물 또는 이의 용매화물이 제공된다:

[53] [화학식 5]

[54]



[55] 상기 화학식 5에서 R_1 내지 R_5 , P 및 n은 화학식 3에서 정의한 것과 동일하다.

[56]

[57] 또한, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면,

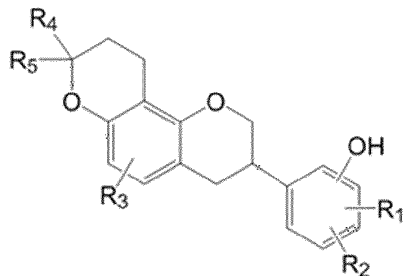
[58] A) 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 커플링하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;

[59] B) 상기 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;

[60] C) 상기 화학식 4의 화합물을 고리화하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
및

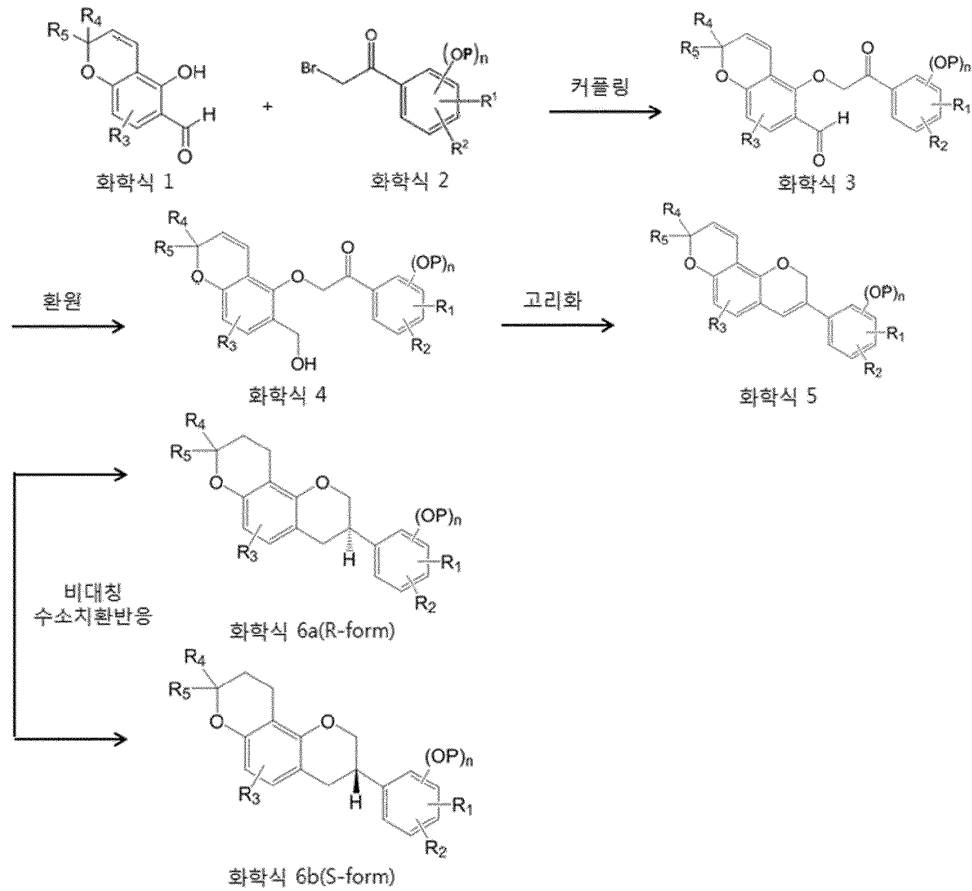
[61] D) 화학식 5로 표시되는 화합물을 비대칭 수소치환반응시켜 화학식 6a(R-form) 또는 6b(S-form)의 광학 이성질체 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법이 제공된다:

[62] (I)



[63] [반응식 2]

[64]

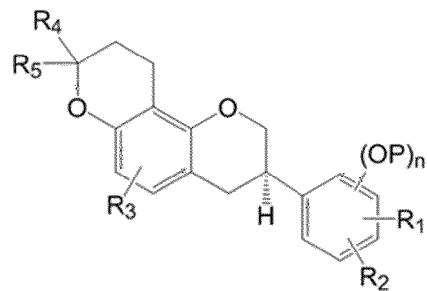
[65] 상기 화학식들에서 R_1 내지 R_5 , P 및 n은 반응식 1에서 정의한 것과 동일하다.

[66]

[67] 또한, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면 하기 화학식 6a(R-form) 또는 6b(S-form)으로 표시되는 광학 이성질체 화합물 또는 이의 용매화물이 제공된다:

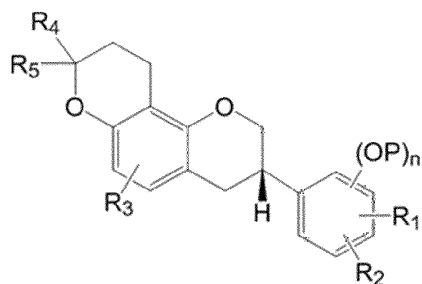
[68] [화학식 6a]

[69]



[70] [화학식 6b]

[71]



[72] 상기 화학식 6a 또는 6b에서 R_1 내지 R_5 , P 및 n은 화학식 3에서 정의한 것과 동일하다.

[73]

발명의 효과

[74] 본 발명의 합성 방법에 따르면 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체를 이용하여 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체 및 이의 광학 이성질체를 효과적으로 합성할 수 있다.

[75]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[76] 이하 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[77] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

[78]

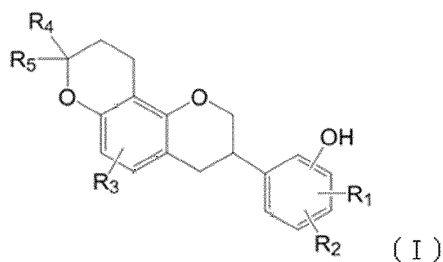
[79] 본 발명의 일 측면에 따르면,

[80] a) 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 커플링하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;

[81] b) 상기 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및

[82] c) 상기 화학식 4의 화합물을 고리화하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법이 제공된다:

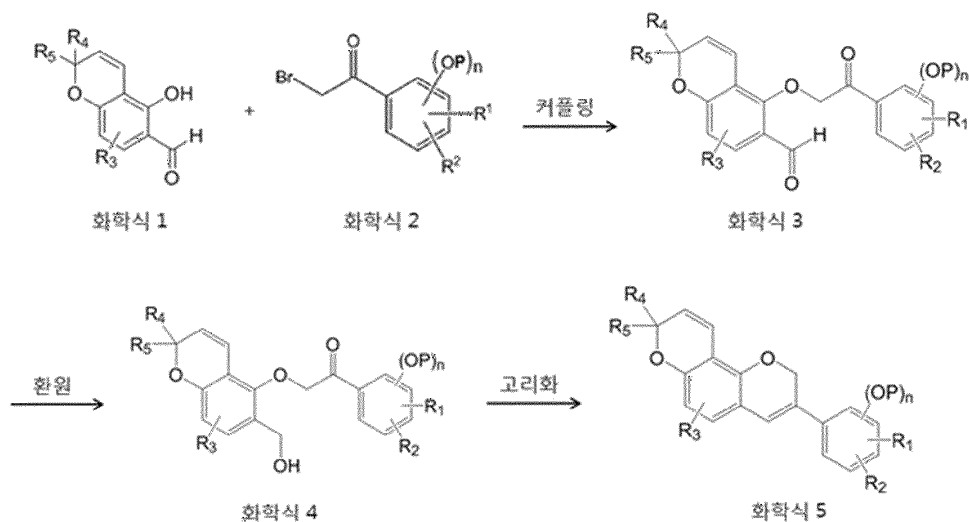
[83]



[84]

[반응식 1]

[85]



[86] 상기 화학식들에서,

[87] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

[88] R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

[89] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

[90] P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이페닐실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 $MeSO_2$, p-Ts SO_2 의 보호기를 의미하며;

[91] n은 1 내지 3이고;

[92] OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

[93] 상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 티오알킬기이다.

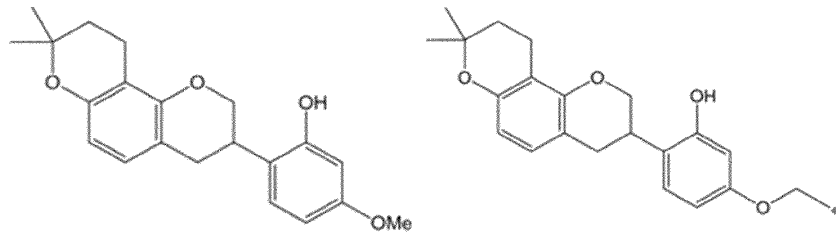
[94] 본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 화학식 (I)의

3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 합성 방법은 상기 화학식 5의 화합물을 환원시키는 과정을 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로 2번의 수소 첨가 반응과 1번의 탈보호기 과정을 통하여 항비만, 항당뇨 및 항염증 효능이 우수한 피라노크로메닐페놀 유도체인 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체를 효과적으로 합성할 수 있다.

[95] 상기 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 예로는 하기의 화합물들이 있다:

[96]

[97]



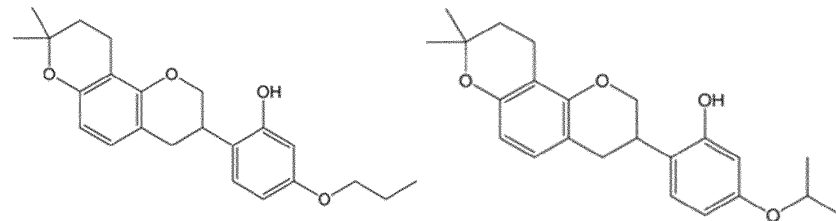
[98]

<화합물 I-1>

<화합물 I-2>

[99]

[100]



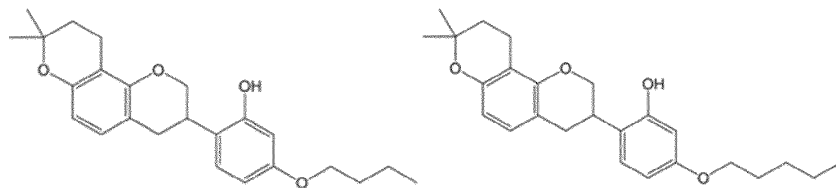
[101]

<화합물 I-3>

<화합물 I-4>

[102]

[103]



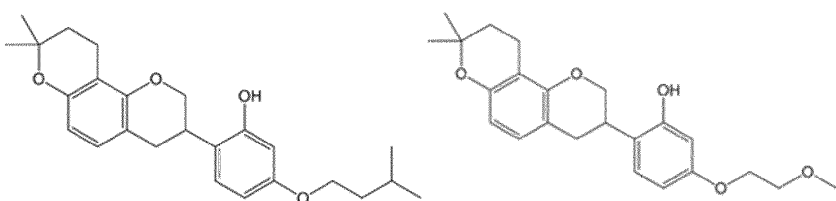
[104]

<화합물 I-5>

<화합물 I-6>

[105]

[106]

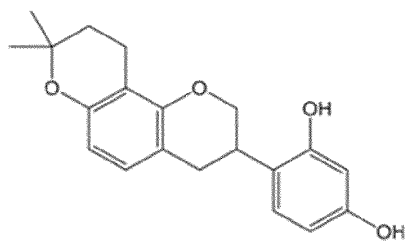


[107]

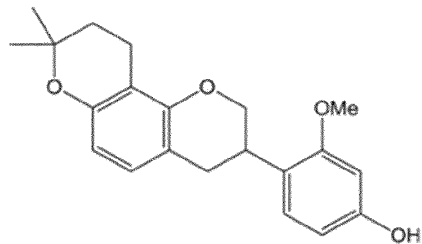
<화합물 I-7>

[108]

[109]



<화합물 I-8>

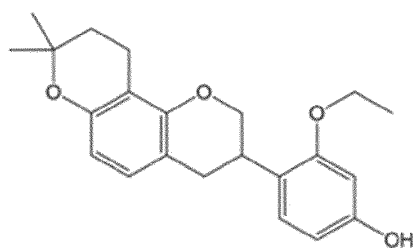


[110]

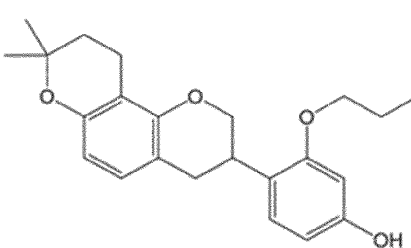
<화합물 I-9>

[111]

[112]



<화합물 I-10>

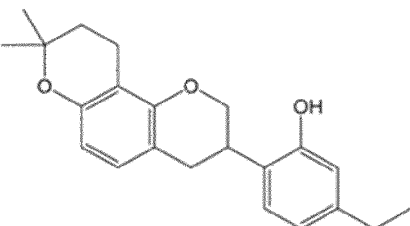


[113]

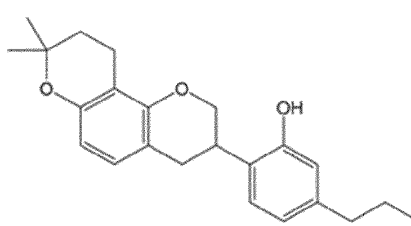
<화합물 I-11>

[114]

[115]



<화합물 I-12>

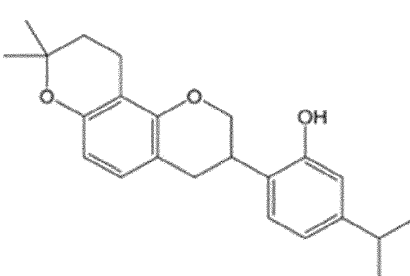


[116]

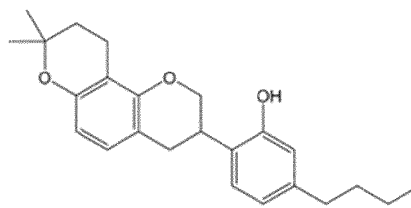
<화합물 I-13>

[117]

[118]



<화합물 I-14>



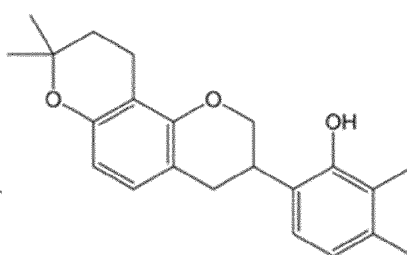
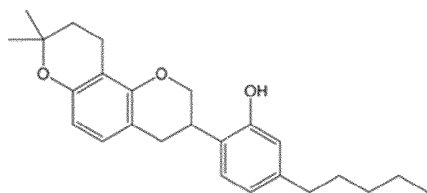
[119]

<화합물 I-15>

[120]

<화합물 I-16>

[121]



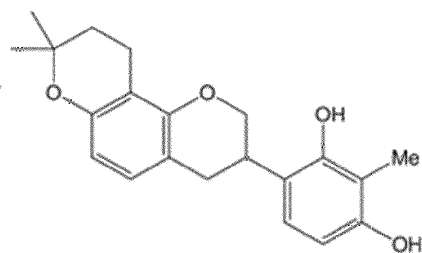
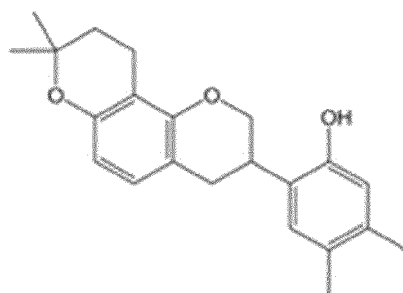
[122]

<화합물 I-17>

<화합물 I-18>

[123]

[124]



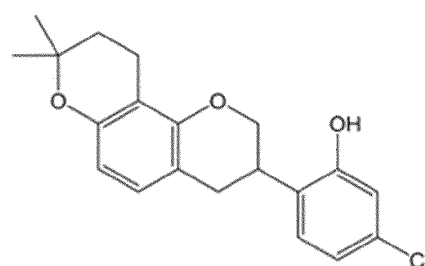
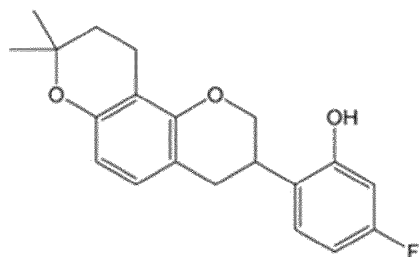
[125]

<화합물 I-19>

<화합물 I-20>

[126]

[127]



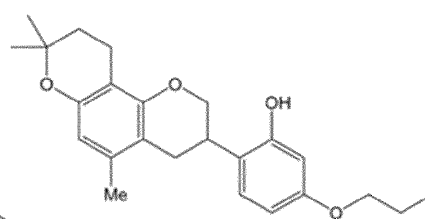
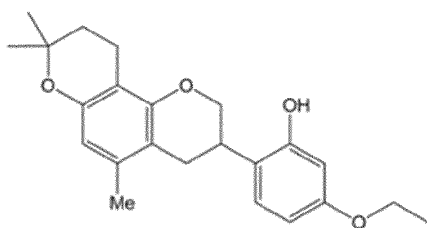
[128]

<화합물 I-21>

<화합물 I-22>

[129]

[130]



[131]

<화합물 I-23>

<화합물 I-24>

[132]

COc1cc2c(c1)OCC2(C1=CC=C(C=C1)O)OCC3=CC=CC=C3COc1cc2c(c3cc(OC)cc3O2)C(C)(C)OCC1=CC=C(C=C1)OCCO

[136]

CC1(C)CCOC2=C1C=CC3=C2C(=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)O)C5

[138]

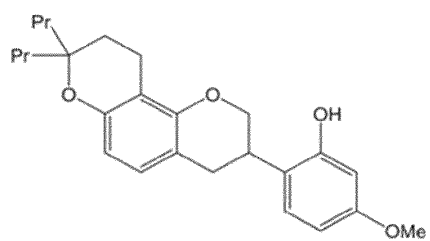
CC1(C)CC2C(C1)OC3=CC=C4C(=C3)OC(C4)Cc5ccc(O)cc5CC1(C)CCOC2=C1C=CC3=C2OCC3Cc4cc(O)cc(OC)c4

[140]

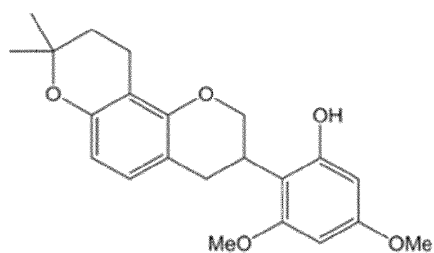
CC1=CC=C(C=C1C2OCC3C(=C(C=C(C=C3)OC4C(C)(C)CCO4)C=C2)OCC1(C)OCC2=C(C1)C3=CC=CC=C3OCC4=C(C2)C(=C(C=C4)O)C(=C5C=CC(OC)=CC=C5)

[143]

[144]



<화합물 I-33>

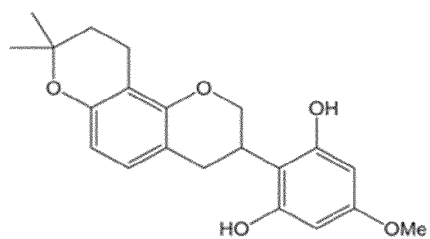


<화합물 I-34>

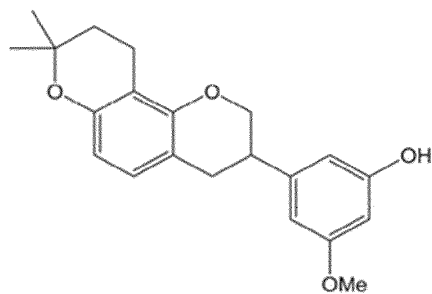
[145]

[146]

[147]



<화합물 I-35>

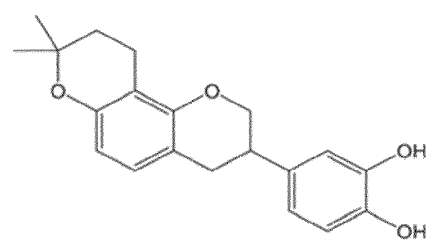


<화합물 I-36>

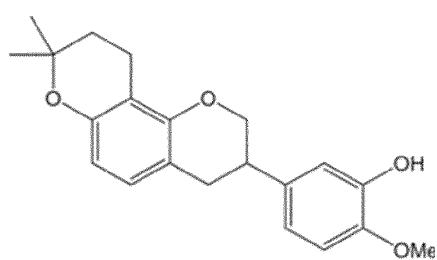
[148]

[149]

[150]



<화합물 I-37>

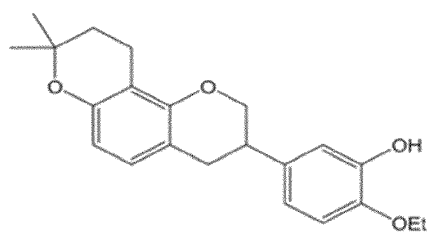


<화합물 I-38>

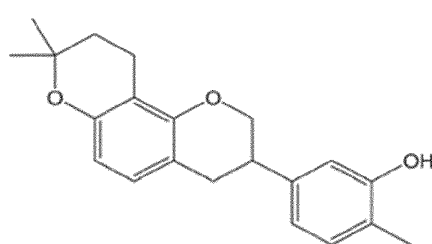
[151]

[152]

[153]



<화합물 I-39>

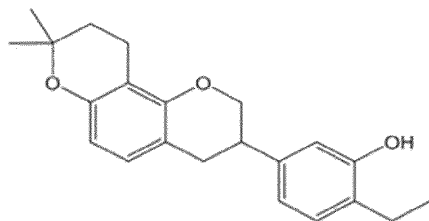


<화합물 I-40>

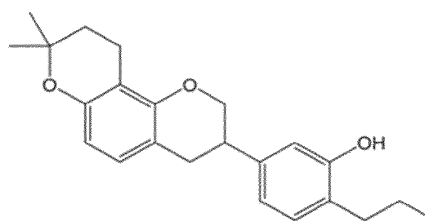
[154]

[155]

[156]



<화합물 I-41>

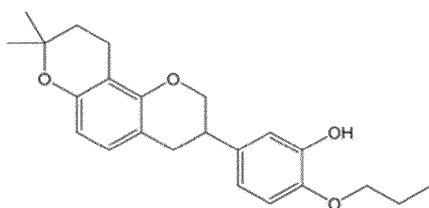


<화합물 I-42>

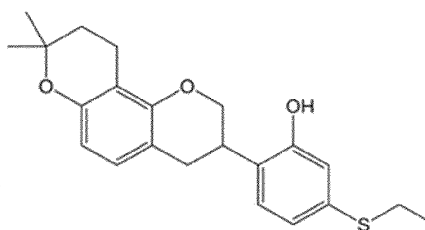
[157]

[158]

[159]



<화합물 I-43>

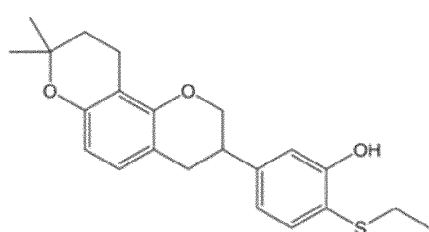


<화합물 I-44>

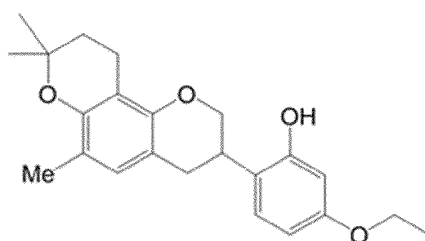
[160]

[161]

[162]



<화합물 I-45>

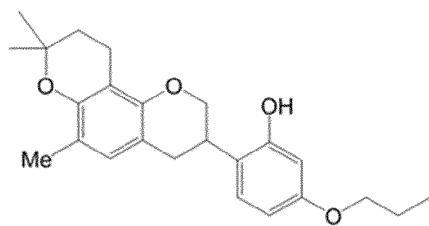


<화합물 I-46>

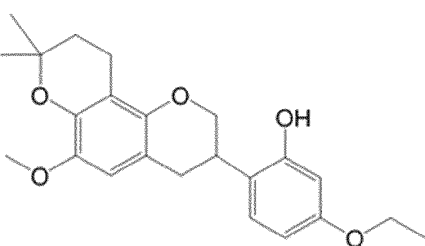
[163]

[164]

[165]



<화합물 I-47>

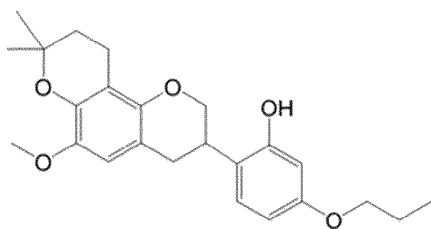


<화합물 I-48>

[166]

[167]

[168]



[169] <화합물 I-49>

[170] 일 구체예에 따르면 상기 a) 단계에서 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 커플링하는 것은 염기 조건에서 진행하는 것이 바람직하며, 약한 염기성 화합물을 촉매로 하여 진행하는 것이 더욱 바람직하다. 이 경우 분자내 알돌 축합 반응(intramolecular aldol condensation)으로 원치 않는 화합물이 합성되는 것을 방지할 수 있다.

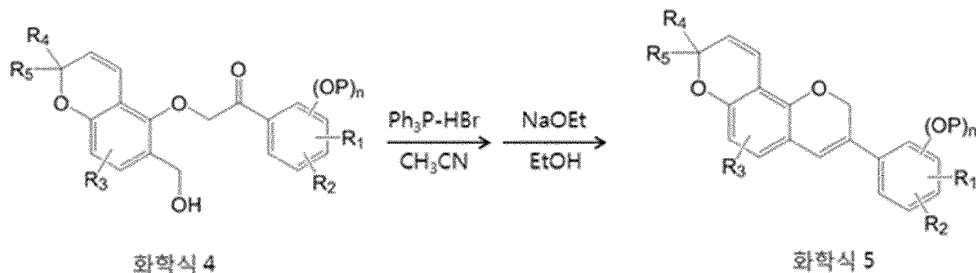
[171] 또한, 일 구체예에 따르면 상기 약한 염기성 화합물은 탄산나트륨(Na_2CO_3), 탄산리튬(Li_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산수소나트륨(NaHCO_3), 탄산수소칼륨(KHCO_3), 트리에틸아민(triethylamine) 및 피리딘(pyridine)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 탄산칼륨이나 탄산나트륨이 것이 바람직하다.

[172] 일 구체예에 따르면 상기 b) 단계에서 화학식 3의 화합물을 환원시키는 단계는 케톤의 카르보닐기($-\text{CO}-$)는 안전하게 유지한 상태로 포밀기($-\text{COH}$)만을 선택적으로 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 선택적 환원은 L-Selectride $\{\text{Li}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]_3\text{BH}\}$, N-Selectride $\{\text{NaB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]_3\text{H}\}$, K-Selectride $\{\text{K}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]_3\text{BH}\}$ 및 LS-Selectride $\{\text{LiB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3\text{H}\}$ 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 환원제를 첨가하여 이루어질 수 있다. 상기 환원 반응은 -10°C 이하에서 이루어지는 것이 바람직하고, -60°C 이하에서 이루어지는 것이 더욱 바람직하며, -78°C 이하에서 이루어지는 것이 가장 바람직하다.

[173] 일 구체예에 따르면 상기 c) 단계의 고리화 반응은 분자내 고리화 반응(intramolecular cyclization)으로서 상기 화학식 4의 화합물을 아세토니트릴(CH_3CN)에 용해시키고, 트리페닐포스포늄 브로마이드($\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{HBr}$)를 첨가하는 단계로 시작할 수 있으며, 이의 결과물을 농축시키는 단계 및 상기 농축액을 용해시키고, 소듐 에톡사이드(NaOEt)를 첨가하는 단계로 이루어질 수 있다:

[174] [반응식 3]

[175]



[176] 일 구체예에 따르면 상기 결과물을 농축시키는 단계 또는 농축액을 용해시키는 단계는 에탄올을 이용하는 것이 바람직하다.

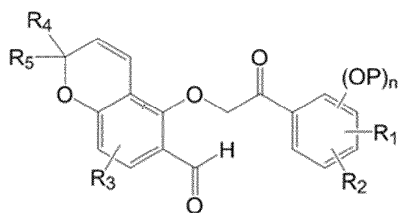
[177] 일 구체예에 따르면 반응식 1 또는 3에서 화학식 5의 화합물의 보호기(P)로 벤질기 또는 그 유사체를 사용한 경우, Pd/C(palladium on carbon)을 촉매로 사용하는 수소첨가 반응을 통하여 이중결합의 환원 과정 및 탈보호 과정을 동시에 진행하여 화학식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다. 필요에 따라서는 보호기를 가지고 있는 상태의 피라노크로메닐페놀 유도체를 합성할 수 있으며, 보호기는 임의의 시점에 제거될 수 있다.

[178]

[179] 또한, 본 발명의 다른 측면에 의하면 하기 화학식 3의 화합물 또는 이의 용매화물이 제공된다:

[180] [화학식 3]

[181]



[182] 상기 화학식 3에서,

[183] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

[184] R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

[185] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

[186] P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이페닐실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 $MeSO_2$, p-Ts SO_2 의 보호기를 의미하며;

[187] n은 1 내지 3이고;

[188] OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

[189] 상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는

할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_3 티오알킬기이다.

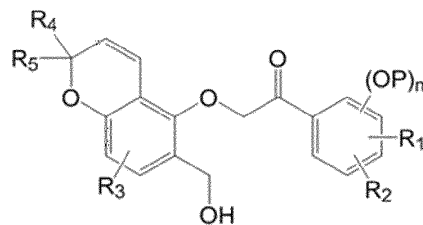
[190] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 3의 화합물을 이용하여 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘유도체를 제조할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 합성하는 단계 및 화학식 4의 화합물을 고리화하는 단계를 포함하는 방법으로 화학식 (I)의 화합물을 합성할 수 있다. 이 경우 화학식 3의 화합물은 화학식 1 및 화학식 2의 화합물을 커플링하여 합성된 것 또는 다른 방법으로 제조된 것을 사용하여도 무방하다.

[191]

[192] 또한, 본 발명의 다른 측면에 의하면 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 그의 용매화물이 제공된다:

[193] [화학식 4]

[194]



[195] 상기 화학식 4에서 R_1 내지 R_5 , P 및 n 은 화학식 3에서 정의한 것과 동일하다.

[196] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 4의 화합물을 이용하여 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘유도체를 제조할 수 있다. 구체적으로, 화학식 4의 화합물을 고리화하는 단계를 포함하는 방법으로 화학식 (I)의 화합물을 합성할 수 있다. 이 경우 화학식 4의 화합물은 화학식 3의 화합물을 환원시켜 합성한 것 또는 다른 방법으로 제조된 것을 사용하여도 무방하다.

[197] 본 발명에 따른 상기 화학식 3 또는 화학식 4의 화합물은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있는 모든 염, 수화물을 포함한 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

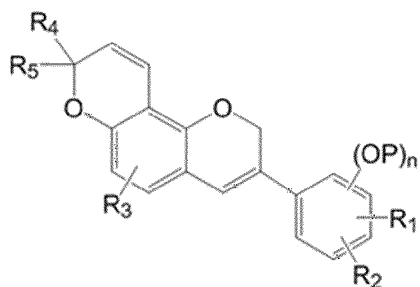
[198]

[199] 또한, 본 발명의 다른 측면에 따르면 하기 화학식 5의

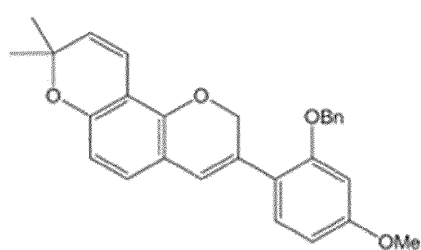
3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 화합물 또는 그의 용매화물이 제공된다:

[200] [화학식 5]

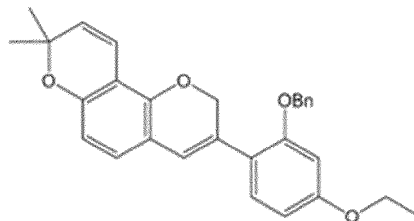
[201]

[202] 상기 화학식 5에서 R_1 내지 R_5 , P 및 n 은 화학식 3에서 정의한 것과 동일하다.[203] 일 구체예에 따르면 상기 화학식 5의 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 화합물은 하기 화합물 중 1종 이상일 수 있다:

[204]



<화합물 5-1>

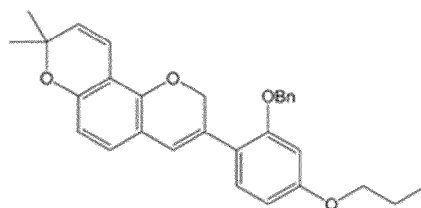


<화합물 5-2>

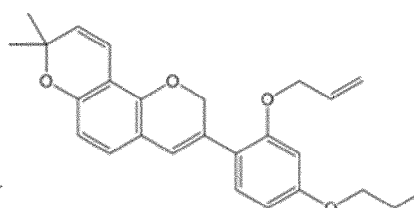
[205]

[206]

[207]



<화합물 5-3>

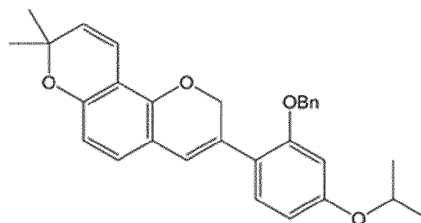


<화합물 5-4>

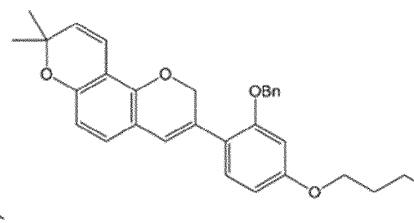
[208]

[209]

[210]



<화합물 5-5>

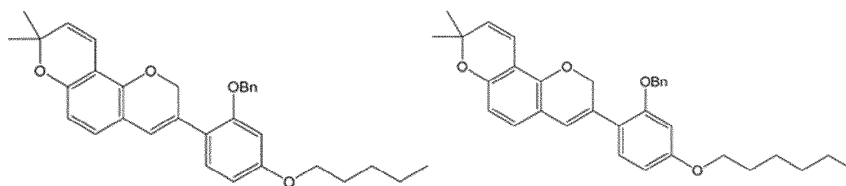


<화합물 5-6>

[211]

[212]

[213]



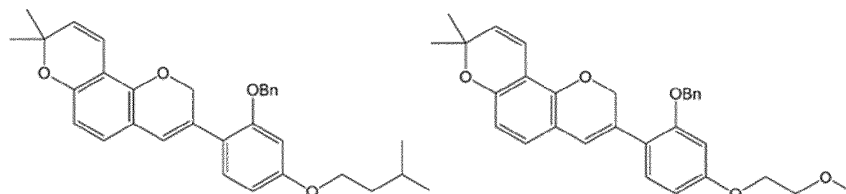
[214]

<화합물 5-7>

<화합물 5-8>

[215]

[216]



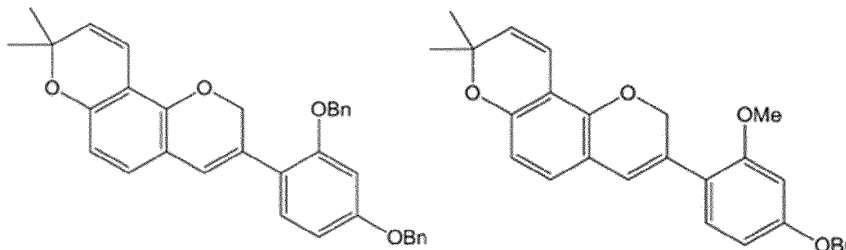
[217]

<화합물 5-9>

<화합물 5-10>

[218]

[219]



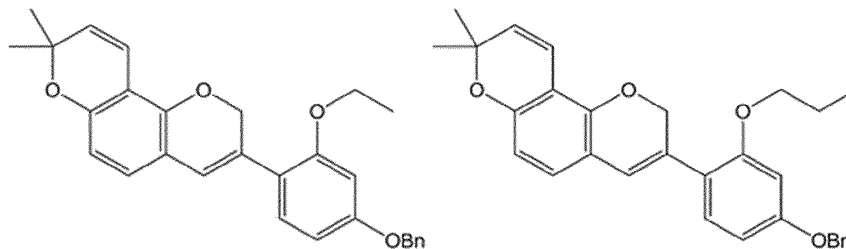
[220]

<화합물 5-11>

<화합물 5-12>

[221]

[222]



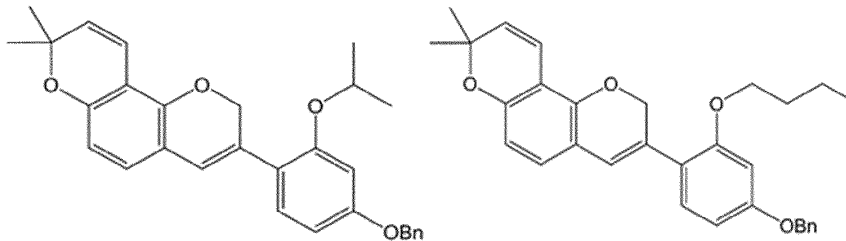
[223]

<화합물 5-13>

<화합물 5-14>

[224]

[225]



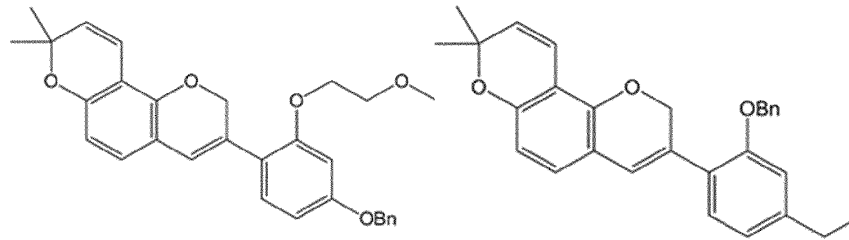
[226]

<화합물 5-15>

<화합물 5-16>

[227]

[228]



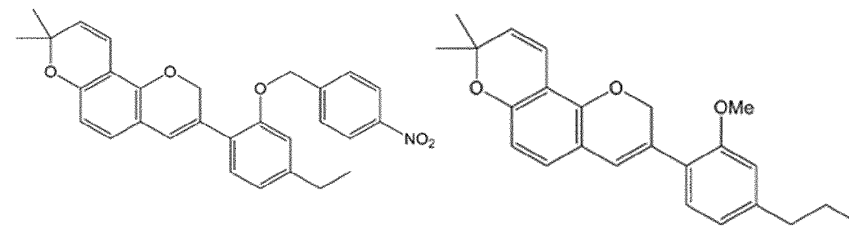
[229]

<화합물 5-17>

<화합물 5-18>

[230]

[231]



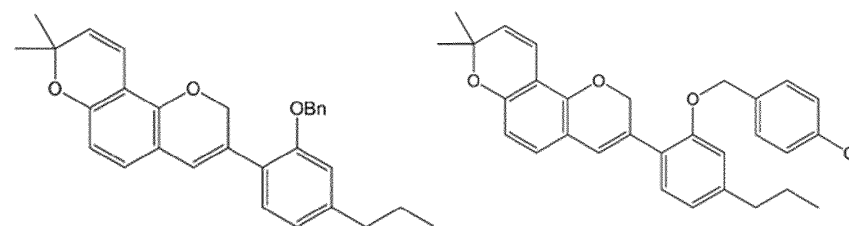
[232]

<화합물 5-19>

<화합물 5-20>

[233]

[234]



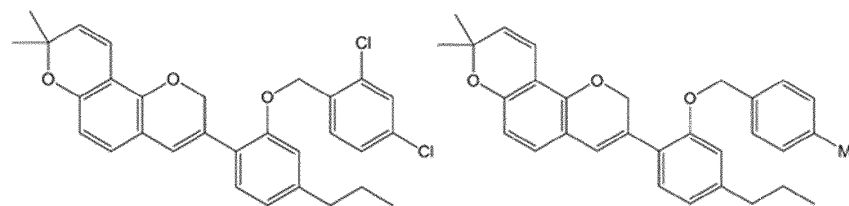
[235]

<화합물 5-21>

<화합물 5-22>

[236]

[237]



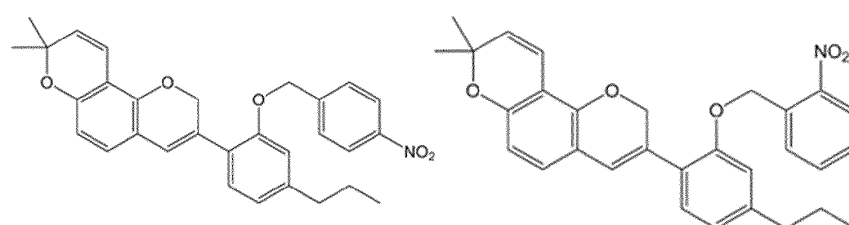
[238]

<화합물 5-23>

<화합물 5-24>

[239]

[240]

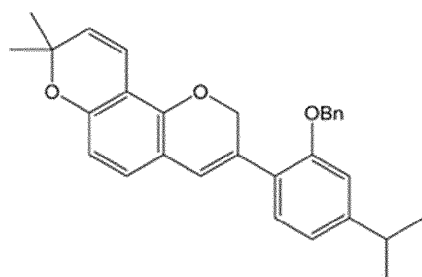


[241]

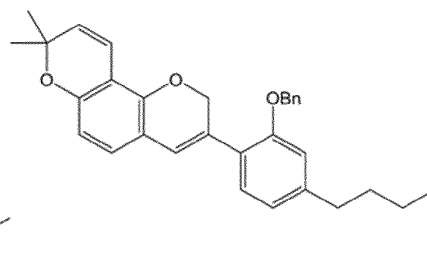
<화합물 5-25>

[242]

[243]



<화합물 5-26>

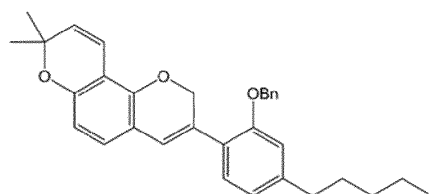


[244]

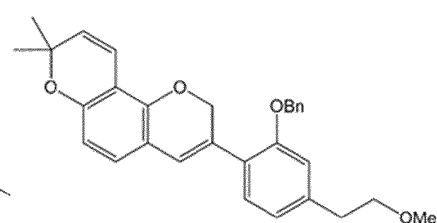
<화합물 5-27>

[245]

[246]



<화합물 5-28>

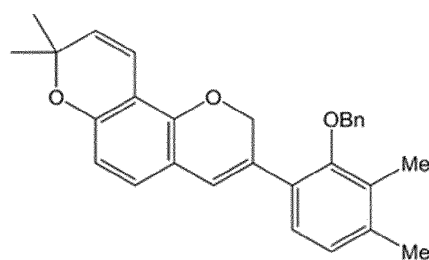


[247]

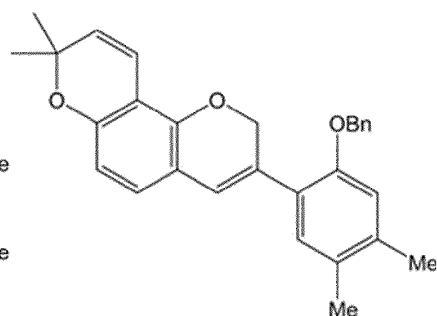
<화합물 5-29>

[248]

[249]



<화합물 5-30>

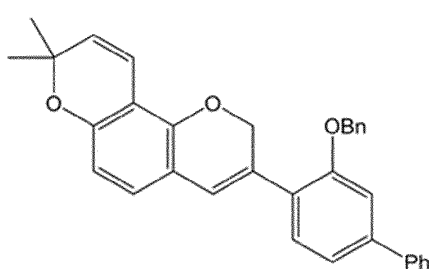


[250]

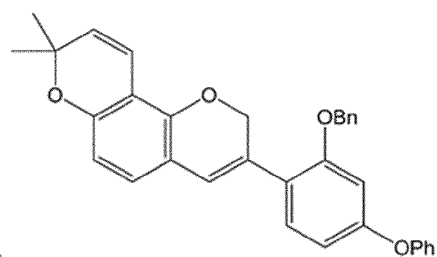
<화합물 5-31>

[251]

[252]



<화합물 5-32>



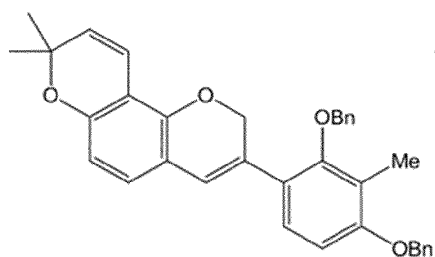
[253]

<화합물 5-33>

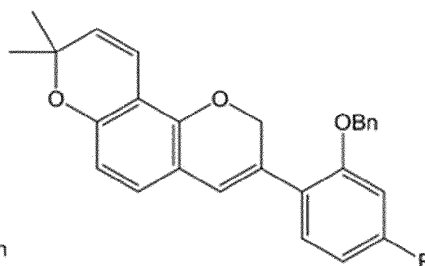
[254]

<화합물 5-34>

[255]



<화합물 5-35>

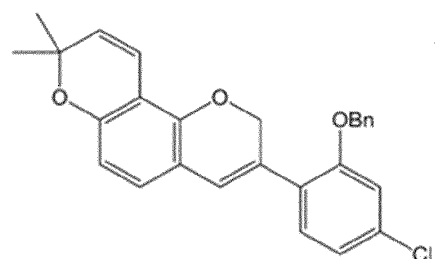


<화합물 5-36>

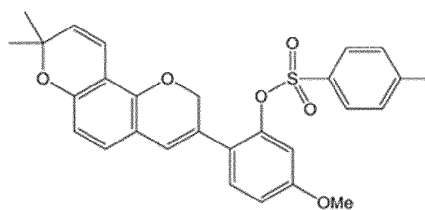
[256]

[257]

[258]



<화합물 5-37>

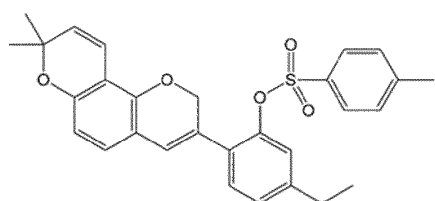


<화합물 5-38>

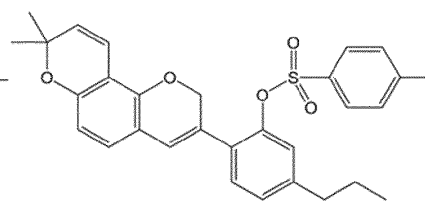
[259]

[260]

[261]



<화합물 5-39>

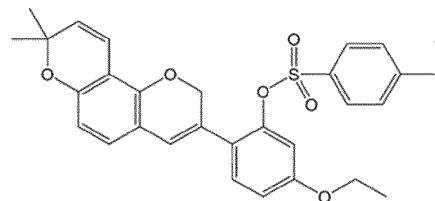


<화합물 5-40>

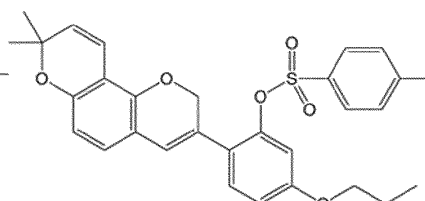
[262]

[263]

[264]



<화합물 5-41>

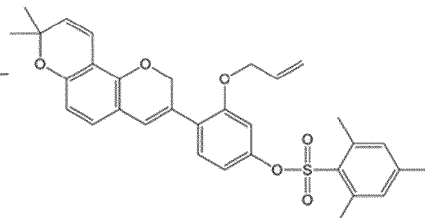
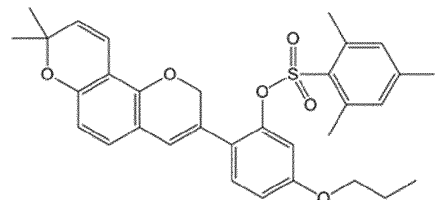


<화합물 5-42>

[265]

[266]

[267]



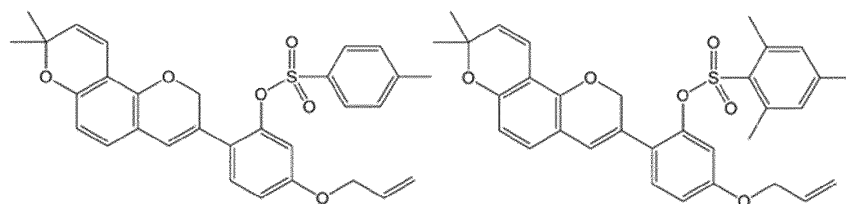
[268]

<화합물 5-43>

<화합물 5-44>

[269]

[270]



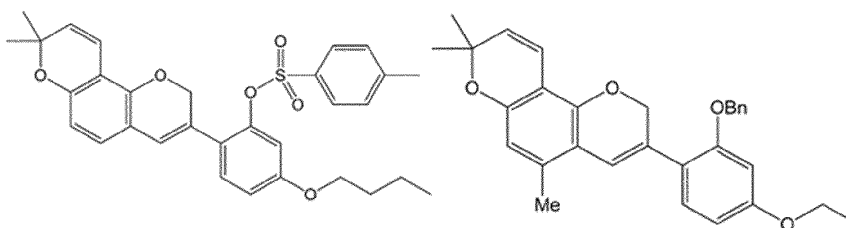
[271]

<화합물 5-45>

<화합물 5-46>

[272]

[273]



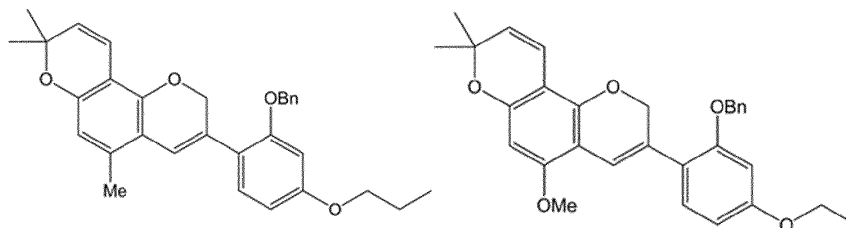
[274]

<화합물 5-47>

<화합물 5-48>

[275]

[276]



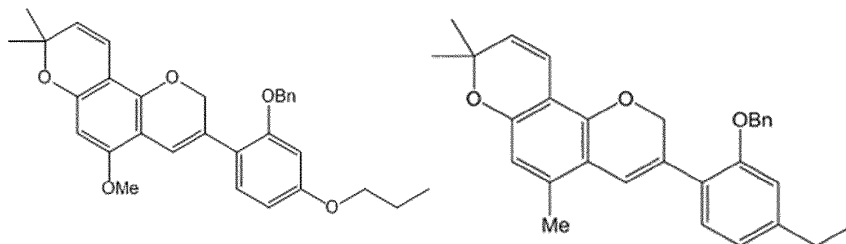
[277]

<화합물 5-49>

<화합물 5-50>

[278]

[279]



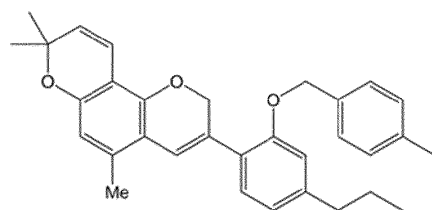
[280]

<화합물 5-51>

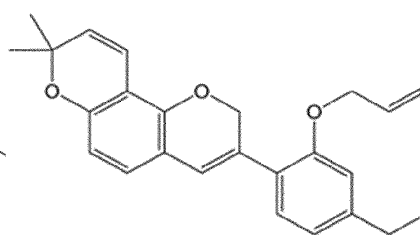
<화합물 5-52>

[281]

[282]



<화합물 5-53>

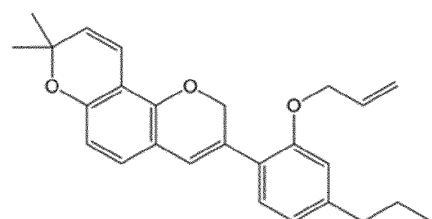


<화합물 5-54>

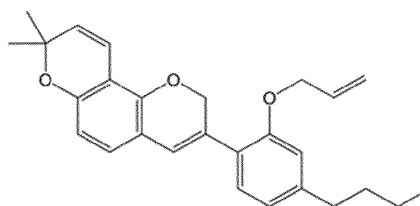
[283]

[284]

[285]



<화합물 5-55>

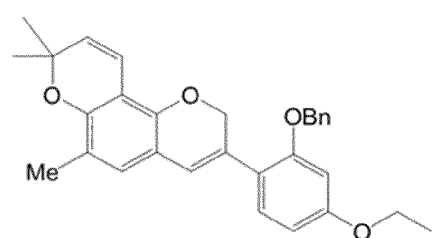


<화합물 5-56>

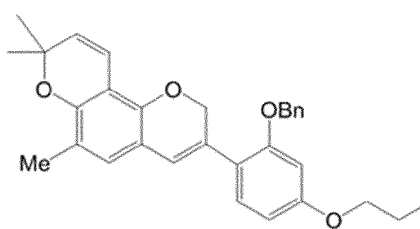
[286]

[287]

[288]



<화합물 5-57>

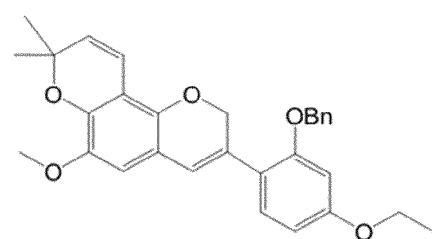


<화합물 5-58>

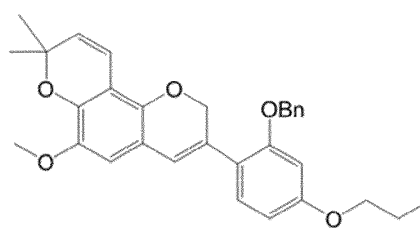
[289]

[290]

[291]



<화합물 5-59>

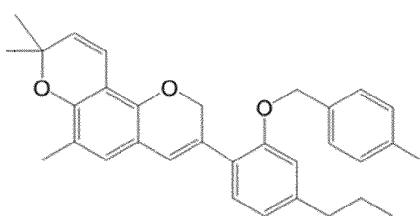
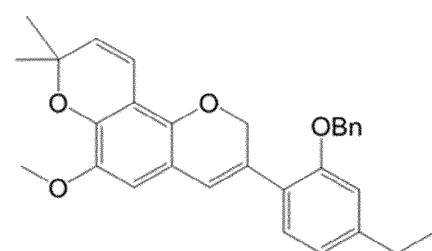


<화합물 5-60>

[292]

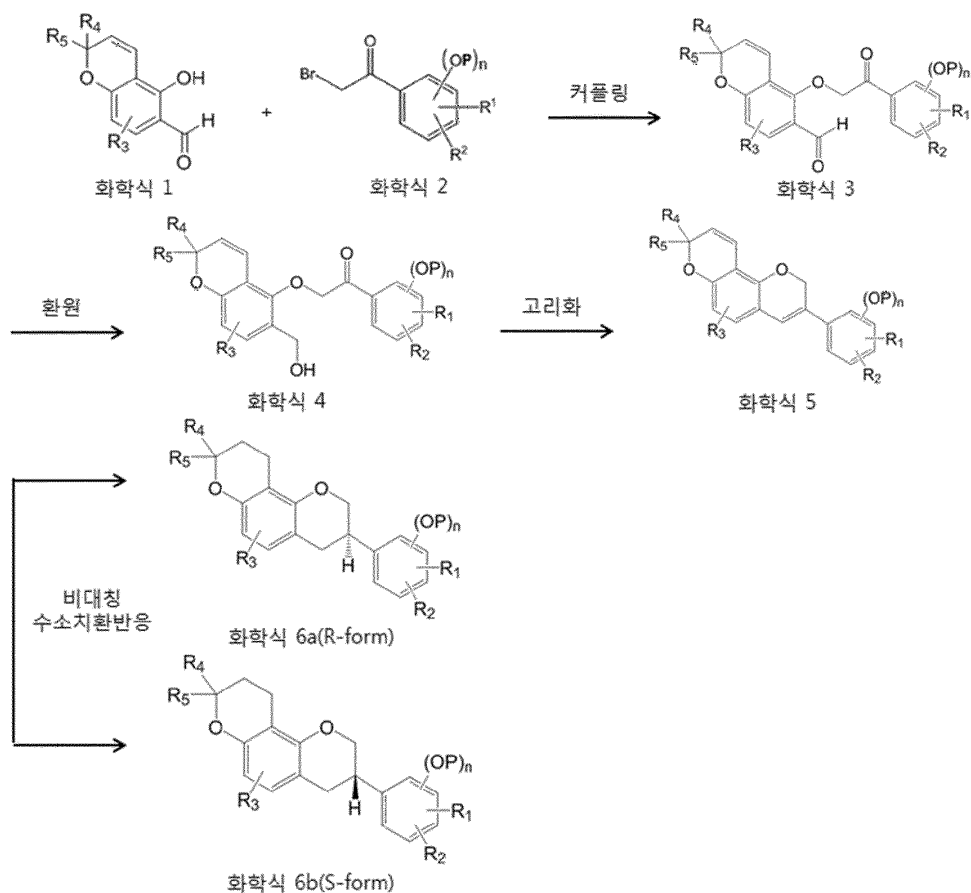
[293]

[294]



- [295] <화합물 5-61> <화합물 5-62>
- [296]
- [297] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 5의 화합물을 이용하여 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체를 제조할 수 있다. 구체적으로, 화학식 5의 화합물에서 이중결합을 환원시키고, 보호기를 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 합성할 수 있다. 이 경우 화학식 5의 화합물은 상기 반응식 1의 방법에 의하여 합성된 것 또는 다른 방법으로 제조된 것을 사용하여도 무방하다.
- [298] 본 발명에 따른 상기 화학식 5의 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 화합물은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있는 모든 염, 수화물을 포함한 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [299]
- [300] 또한, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면,
- [301] A) 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 커플링하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
- [302] B) 상기 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
- [303] C) 상기 화학식 4의 화합물을 고리화하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [304] D) 화학식 5로 표시되는 화합물을 비대칭 수소치환반응시켜 화학식 6a(R-form) 또는 6b(S-form)의 광학 이성질체 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법이 제공된다:
- [305]
- (I)
- [306] [반응식 2]

[307]

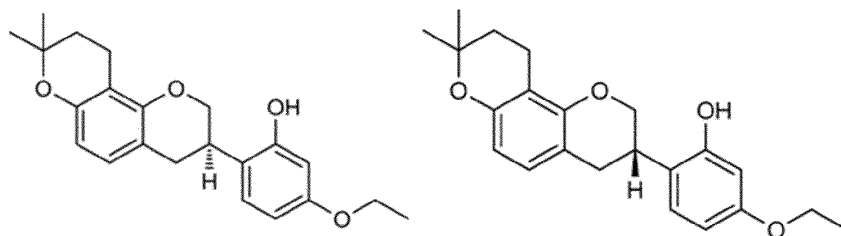
[308] 상기 화학식들에서 R₁ 내지 R₅, P 및 n은 반응식 1에서 정의한 것과 동일하다.

[309] 본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 화학식 (I)의

3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체를 합성하는 방법은 상기 화학식 6a 또는 화학식 6b의 화합물에서 보호기를 제거하는 과정을 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로 1번의 탈보호기 과정을 통하여 화학식 6a 또는 화학식 6b의 광학 이성질체 화합물로부터 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체를 효과적으로 합성할 수 있다.

[310] 상기 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체의 예로는 하기의 화합물들이 있다:

[311]



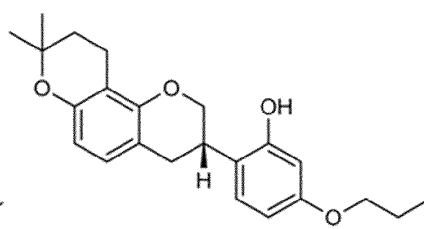
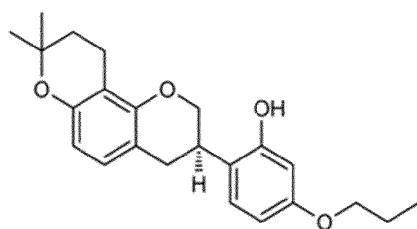
[312]

<화합물 I-1a>

[313]

<화합물 I-1b>

[314]



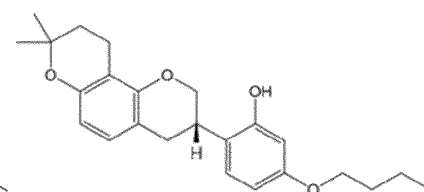
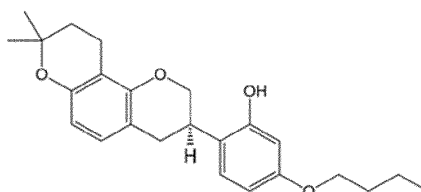
[315]

<화합물 I-3a>

[316]

<화합물 I-3b>

[317]



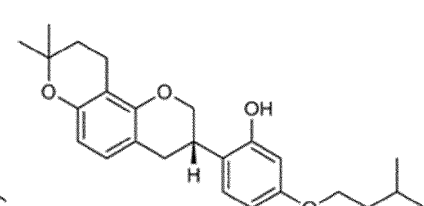
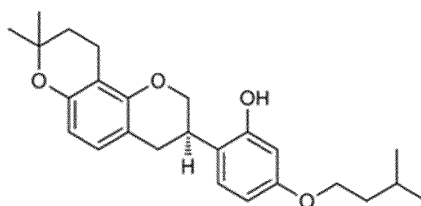
[318]

<화합물 I-5a>

[319]

<화합물 I-5b>

[320]



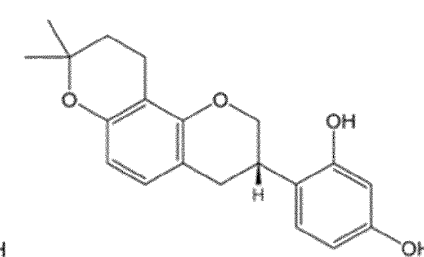
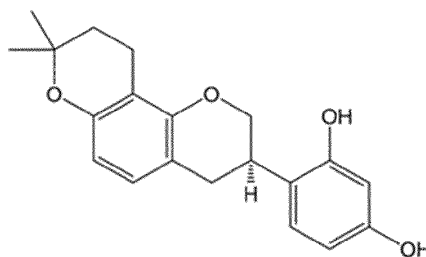
[321]

<화합물 I-7a>

[322]

<화합물 I-7b>

[323]



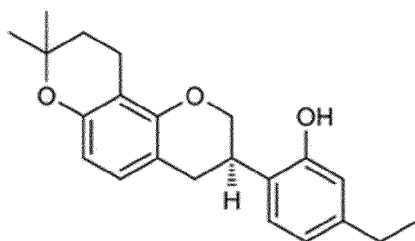
[324]

<화합물 I-9a>

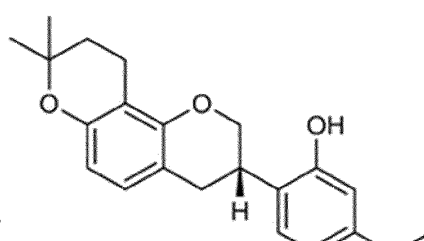
[325]

<화합물 I-9b>

[326]



<화합물 I-13a>

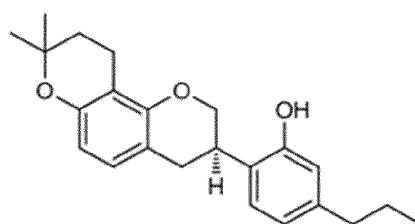


<화합물 I-13b>

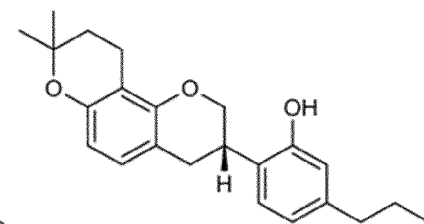
[327]

[328]

[329]



<화합물 I-14a>



<화합물 I-14b>

[330]

[331]

본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 A) 내지 C) 단계의 반응은 상기 반응식 1, 즉 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체 합성과정에서 a) 내지 c) 단계와 동일하다.

[332]

본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 D) 단계의 비대칭 수소치환반응은 촉매 역할을 하는 키랄 리간드(chiral ligand)를 이용하는 것으로, 상기 키랄 리간드와 화학식 5의 화합물 상호간의 입체적인 요인 또는 전자적인 요인 등으로 인하여 반응 위치가 특정되기 때문에 비대칭 수소치환반응이 수행될 수 있다.

[333]

상기 키랄 리간드는 포스폴란(phospholane) 리간드, 심플폭스(SimplePHOX) 리간드, 폭스(PHOX) 리간드 및 우바폭스(Ubaphox)로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하며, 우바폭스인 것이 가장 바람직하다.

[334]

상기 우바폭스는 화학식 (I)의 화합물의 R 이성질체를 합성하는 경우에는 $[(4S,5S)\text{-Cy2-Ubaphox}]\text{Ir(COD)}]\text{BARF}$, 즉, 1,5-Cyclooctadiene{[dibenzyl((4S,5S)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-4-oxazolyl)methyl]dicyclohexylphosphinite $\kappa\text{N}:\kappa\text{P}$ }iridium(I) tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate를 이용하는 것이 바람직하다. 또한, 화학식 (I)의 화합물의 S 이성질체를 합성하는 경우에는 $[(4R,5R)\text{-Cy2-Ubaphox}]\text{Ir(COD)}]\text{BARF}$, 즉, 1,5-Cyclooctadiene{[dibenzyl((4R,5R)-5-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-4-oxazolyl)methyl]dicyclohexylphosphinite $\kappa\text{N}:\kappa\text{P}$ }iridium(I) tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate를 이용하는 것이 바람직하다.

[335]

일 구체예에 따르면 상기 반응식 2에서 화학식 6a 또는 화학식 6b의 광학 이성질체 화합물의 보호기(P)로 벤질기 또는 그 유사체를 사용한 경우,

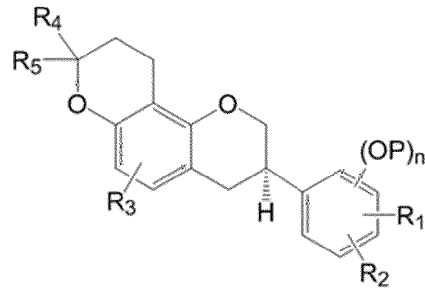
Pd/C(palladium on carbon)을 촉매로 사용하여 보호기를 제거할 수 있다.

[336]

[337] 또한, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면 하기 화학식 6a 또는 6b로 표시되는 광학 이성질체 화합물 또는 이의 용매화물이 제공된다:

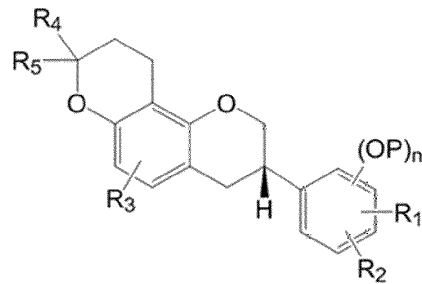
[338] [화학식 6a]

[339]



[340] [화학식 6b]

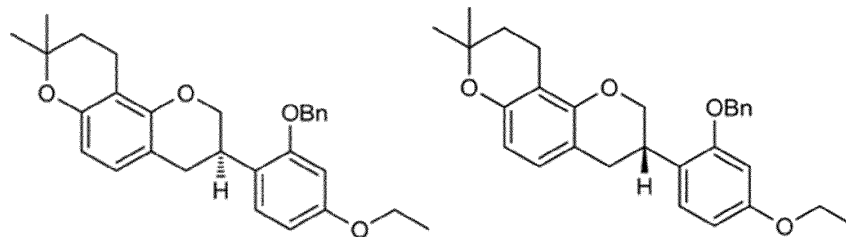
[341]



[342] 상기 화학식 6a 또는 6b에서 R₁ 내지 R₅, P 및 n은 상기 화학식 3에서 정의한 것과 동일하다.

[343] 본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 화학식 6a 또는 6b의 광학 이성질체 화합물은 하기 화합물 중 1종 이상일 수 있다:

[344]

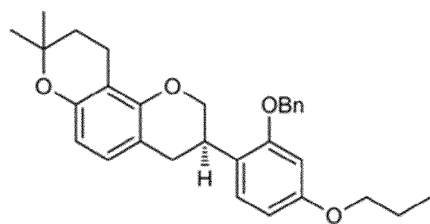


[345] <화합물 6-2a>

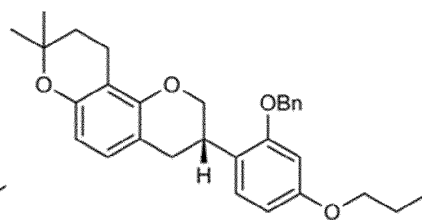
<화합물 6-2b>

[346]

[347]



<화합물 6-3a>

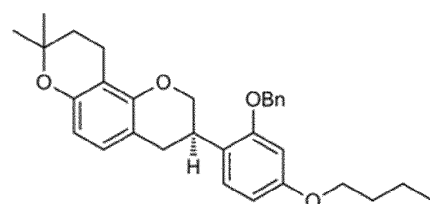


<화합물 6-3b>

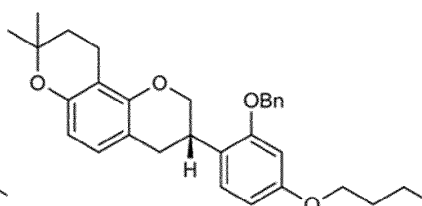
[348]

[349]

[350]



<화합물 6-5a>

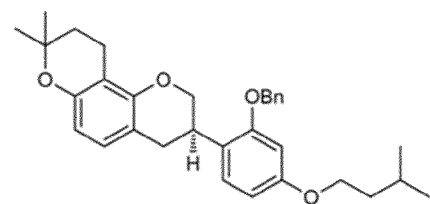


<화합물 6-5b>

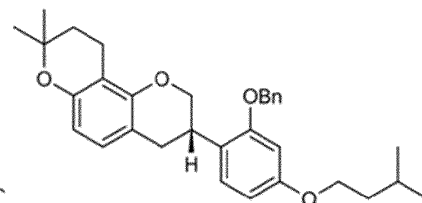
[351]

[352]

[353]



<화합물 6-7a>

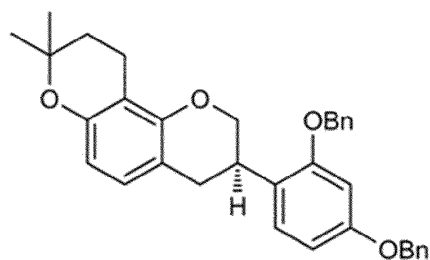


<화합물 6-7b>

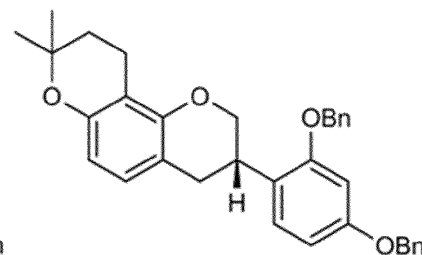
[354]

[355]

[356]



<화합물 6-9a>

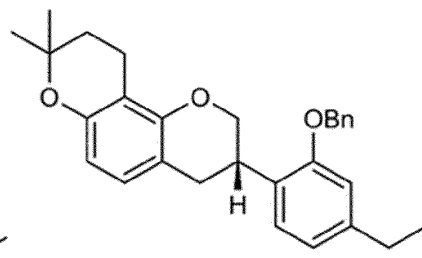
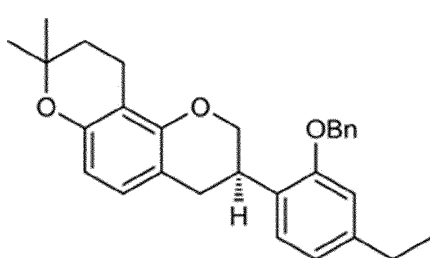


<화합물 6-9b>

[357]

[358]

[359]



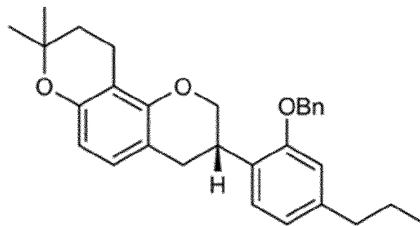
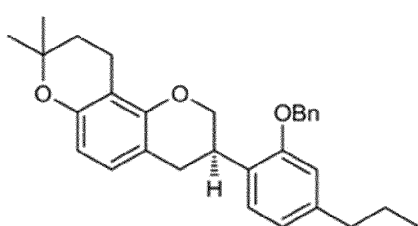
[360]

<화합물 6-13a>

<화합물 6-13b>

[361]

[362]



[363]

<화합물 6-14a>

<화합물 6-14b>

[364]

본 발명의 일 구체예에 따르면 상기 화학식 6a 또는 화학식 6b의 화합물을 이용하여 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 광학 이성질체를 제조할 수 있다. 구체적으로, 화학식 6a 또는 화학식 6b의 화합물에서 보호기를 제거하여 화학식 (I)의 광학 이성질체 화합물을 합성할 수 있다. 이 경우 화학식 6a 또는 화학식 6b의 화합물은 상기 반응식 2의 방법에 의하여 합성된 것 또는 다른 방법으로 제조된 것을 사용하여도 무방하다.

[365]

본 발명에 따른 상기 화학식 6a 또는 화학식 6b의 광학 이성질체 화합물은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있는 모든 염, 수화물을 포함한 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[366]

발명의 실시를 위한 형태

[367]

이하 하나 이상의 구체예를 제조에 및 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 제조에 및 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 제조에 및 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[368]

하기 제조에 및 실시예에서 사용한 시약은 달리 표시하지 않는 한 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich, 미국)에서 구입한 것을 사용하였다.

[369]

[370]

제조예 1: 3-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디하이드로피라노[2,3-f]크로멘 {3-(2-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-f]chromene}(화합물 5-1)의 합성

[371]

[372]

1-1: 5-(2-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소에톡시)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드 {5-(2-(2-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxoethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromene-6-carbaldehyde}의 제조

[373]

5-히드록시-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드 {5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromene-6-carbaldehyde} 4.08g(20.0mmol)과

1-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-브로모에탄온

{1-(2-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-2-bromoethanone} 6.70g(20.0mmol)을 아세톤(CH_3COCH_3) 20ml에 용해시킨다음, 이 용액에 탄산칼륨(K_2CO_3) 2.76g(20.0mmol)을 첨가하여 상온에서 12시간 동안 세차게 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하여 고형성분을 제거한 다음 농축하고, 농축액을 20ml 에틸아세테이트(ethyl acetate; $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$)에 다시 용해시키고, 포화소금물로 세척한 다음 유기용액 층을 분리한 후 황산마그네슘(MgSO_4)으로 건조시켰다. 이후 여과하여 황산마그네슘을 제거한 다음 용액을 농축하고, 이소프로필알코올(isopropyl alcohol, IPA)로 재결정하여

5-(2-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소에톡시)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드 7.46g (16.3mmol)을 수득하였다(Yield: 81.4%). 수득한 화합물에 대한 $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 결과는 하기와 같다.

[374] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.152(s, 1H), 8.066(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.618(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.280(m, 5H), 6.629(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.582(dd, 1H, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.562(d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 6.500(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 5.567(d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 5.084(s, 2H), 5.070(s, 2H), 3.846(s, 3H), 1.406(s, 6H).

[375] $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 192.083, 188.584, 165.281, 160.344, 159.600, 158.640, 135.146, 133.140, 130.319, 129.751, 128.704, 128.574, 127.759, 122.578, 117.958, 116.116, 114.234, 113.234, 106.271, 99.133, 82.035, 77.319, 71.020, 55.632, 28.108.

[376]

[377] **1-2: 1-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-((6-히드록시메틸-2,2-디메틸-2H-크로멘-5-일)옥시)에탄온**

{1-(2-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-2-((6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)oxy)ethanone}의 제조

[378] 질소 분위기에서 상기 제조예 1-1에서 수득한

5-(2-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-옥소에톡시)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드 4.61g(10.0mmol)을 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran, THF) 50ml에 용해시킨 다음, 용액을 -78°C 로 냉각하였다. 냉각시킨 반응용액을 세차게 교반하고, 반응 온도를 -78°C 로 유지한 상태에서 L-Selectride®-THF 1.0M 용액 10ml를 30분 동안 천천히 첨가하였다. 반응용액을 -78°C 에서 30분 동안 추가로 교반한 다음, 천천히 상온으로 가열한 상태에서 30분 동안 추가로 세차게 교반하였다. 이후 반응용액을 0°C 로 냉각한 상태에서 진한 소금물 20ml를 천천히 첨가하여 반응을 종결시키고, 유기용액 층을 분리한 다음 물 층은 에틸아세테이트 20ml를 사용하여 한번 더 추출하여 유기용액 층과 혼합하였다. 유기용액 층은 황산마그네슘으로 수분을 제거한 다음, 감압증류하여 농축하였다. 실리카겔로 농축액을 깨끗이 분리하여

1-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-((6-히드록시메틸-2,2-디메틸-2H-크로멘-5-일)옥시)에탄온 3.43g(7.45mmol)을 수득하였다(Yield: 74.5%). 수득한 화합물에 대한 $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 결과는 하기와 같다.

H-NMR 및 ^{13}C -NMR결과는하기와 같다.

- [379] ^1H -NMR (CDCl_3): 8.074(d, 1H, J=8.8Hz), 7.32~7.39(b, 5H), 7.010(d, 1H, J=8.0Hz), 6.599(d, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 6.533(d, 1H, J=8.0Hz), 6.506(d, 1H, J=2.0Hz), 6.384(d, 1H, J=10.0Hz) 5.467(d, 1H, J=10.0Hz), 5.132(s, 2H), 5.097(s, 2H), 4.523(d, 2H, J=6.4Hz), 3.844(s, 3H), 3.520(t, 1H, J=6.4Hz), 1.368(s, 6H).
- [380] ^{13}C -NMR (CDCl_3): 194.139, 165.340, 160.469, 154.230, 153.719, 135.322, 133.295, 130.284, 129.700, 128.760, 128.571, 127.896, 126.099, 117.908, 117.245, 114.330, 112.064, 106.223, 99.169, 80.718, 75.488, 70.941, 61.432, 55.627, 27.528.
- [381]
- [382] **1-3: 3-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘**
{3-(2-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-f]chromene
}의 제조
- [383] 상기제조예 1-2에서 수득한
1-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-((6-히드록시메틸-2,2-디메틸-2H-크로멘-5-일)옥
시)에탄올 3.43g(7.45mmol)을 아세토니트릴(CH_3CN) 25ml에 용해시키고,
상온에서 세차게 교반하면서 트리페닐포스포늄 브로마이드($\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{HBr}$)
2.81g(8.20mmol)을 조금씩 첨가하였다. 상기 준비한 반응용액을 상온에서
10시간 동안 세차게 교반한 다음, 감압증류하여 농축시키고, 농축액에 에탄올
20ml를 첨가하여 용해시켰다. 이후상기 용액을 다시 감압증류하여 농축시키고,
에탄올 20ml를 첨가하여 용해시켰다.
- [384] 다음 단계로 반응용액을 세차게 교반하면서 상온에서 소듐 에톡사이드(NaOEt)
0.24g(35mmol)을첨가한 다음, 35°C로 가열한 상태에서 밤새 동안 교반하여
고체가 침전되도록 하였다. 침전된 고체를 여과한 다음, 다시 에탄올 20ml를
첨가하여 세차게 교반하면서 1시간 동안 환류시키고, 상온까지 냉각시킨
상태에서 1시간 동안 추가로 교반시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 걸러진
고체는 0°C의 차가운 에탄올로 세척하였다.
- [385] 상기 고체를 진공에서 철저히 건조하여
3-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘
2.34g(5.47mmol)을 수득하였다(Yield: 73.5%). 수득한 화합물에 대한 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR결과는하기와 같다.
- [386] ^1H -NMR(CDCl_3): 7.25~7.43(m, 5H), 7.248(d, 2H, J=8.8Hz), 6.807(d, 1H, J=8.0Hz), 6.625(d, 1H, J=10.0Hz), 6.521(s, 1H), 6.520(d, 1H, J=2.4Hz), 6.512(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.364(d, 1H, J=8.0Hz), 5.573(d, 1H, J=10.0Hz), 5.043(s, 2H), 4.991(s, 2H), 3.789(s, 3H), 1.415(s, 6H).
- [387] ^{13}C -NMR(CDCl_3): 160.484, 157.297, 153.356, 149.196, 136.496, 129.335, 129.254, 128.603, 128.559, 127.994, 127.410, 126.520, 121.591, 121.314, 116.947, 116.641, 109.521, 109.211, 105.064, 99.963, 76.038, 70.414, 68.490, 55.402, 27.826.
- [388]

- [389] 제조예 2: 3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘 {3-(2-(benzyloxy)-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-f]chromene}(화합물 5-2)의 합성
- [390]
- [391] 2-1: 5-(2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-옥소에톡시)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드
{5-(2-(2-(benzyloxy)-4-ethoxyphenyl)-2-oxoethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromene-6-carbaldehyde}의 제조
- [392] 상기 제조예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 5-히드록시-2,2-디메틸-2H-6-카발데히드 {5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-6-carbaldehyde}와 1-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-브로모에탄온 {1-(2-(benzyloxy)-4-ethoxyphenyl)-2-bromoethanone}을 반응시켜 5-(2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-옥소에톡시)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드를수득하였다.수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR결과는하기와 같다.
- [393] ¹H-NMR(CDCl₃): 10.151(s, 1H), 8.053(d, 1H, J=8.8Hz), 7.617(d, 1H, J=8.8Hz), 7.30(m, 5H), 6.627(d, 1H, J=8.8Hz), 6.585(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.562(d, 1H, J=10.0Hz), 6.495(d, 1H, J=2.4Hz), 6.556(d, 1H, J=10.0Hz), 5.566(d, 1H, J=10.0Hz), 5.082(s, 2H), 5.062(s, 2H), 4.077(q, 2H, J=7.2Hz), 1.421(t, 3H, J=7.2Hz), 1.404(s, 6H).
- [394] ¹³C-NMR(CDCl₃): 192.036, 188.581, 164.708, 160.366, 159.592, 158.671, 135.191, 133.108, 130.304, 129.706, 128.690, 128.550, 127.742, 122.585, 117.759, 116.122, 114.235, 113.226, 106.728, 99.482, 82.060, 77.320, 70.986, 63.973, 28.105, 14.578.
- [395]
- [396] 2-2: 1-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-((6-히드록시메틸-2,2-디메틸-2H-크로멘-5-일)옥시)에탄온
{1-(2-(benzyloxy)-4-ethoxyphenyl)-2-((6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)oxy)ethanone}의 제조
- [397] 상기 제조예 1-2와 동일한 방법을 이용하여 상기 제조예 2-1에서 수득한 5-(2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-옥소에톡시)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카발데히드를 반응시켜 1-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-((6-히드록시메틸-2,2-디메틸-2H-크로멘-5-일)옥시)에탄온을 수득하였다.수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR결과는하기와 같다.
- [398] ¹H-NMR(CDCl₃): 8.063(d, 1H, J=8.8Hz), 7.28~7.42(b, 5H), 7.008(d, 1H, J=8.0Hz), 6.586(d, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 6.532(d, 1H, J=8.0Hz), 6.503(d, 1H, J=2.0Hz), 6.383(d, 1H, J=10.0Hz) 5.464(d, 1H, J=10.0Hz), 5.130(s, 2H), 5.092(s, 2H), 4.522(s, 2H), 4.078(q, 2H, J=6.8Hz), 3.502(b, 1H), 1.424(t, 3H, J=6.8Hz), 1.367(s, 6H).
- [399] ¹³C-NMR(CDCl₃): 194.136, 164.785, 160.506, 154.276, 153.734, 135.384, 133.298,

130.280, 129.713, 128.772, 128.570, 127.905, 126.120, 117.735, 117.273, 114.343, 112.067, 106.684, 99.536, 80.734, 75.497, 70.927, 63.988, 61.479, 27.543, 14.594.

[400]

[401] **2-3: 3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘**
{3-(2-(benzyloxy)-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-*f*]chromene}
의 제조

[402] 상기 제조예 1-3과 동일한 방법을 이용하여 상기 제조예 2-2에서 수득한
1-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-2-((6-히드록시메틸-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-5-일)옥
시)에탄올을 반응시켜
3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을
얻었다.

[403] 수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 결과는 하기와 같다.

[404] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.25~7.43(m, 5H), 7.236(d, 1H, J=8.8Hz), 6.807(d, 1H, J=8.0Hz),
6.625(d, 1H, J=10.0Hz), 6.48~6.55(m, 3H), 6.363(d, 1H, J=8.0Hz), 5.575(d, 1H,
J=10.0Hz), 5.045(s, 2H), 4.990(s, 2H), 4.023(q, 2H, J=6.8Hz), 1.417(s, 6H), 1.408(t,
3H, J=6.8Hz).

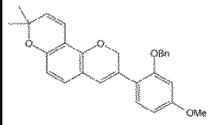
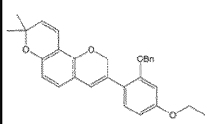
[405] ¹³C-NMR(CDCl₃): 159.850, 157.304, 153.334, 149.196, 136.543, 129.306, 129.250,
128.615, 128.602, 127.980, 127.406, 126.503, 121.516, 121.140, 116.980, 116.655,
109.523, 109.199, 105.670, 100.370, 76.037, 70.391, 68.508, 63.596, 27.829, 14.790.

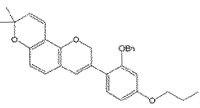
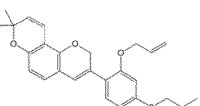
[406]

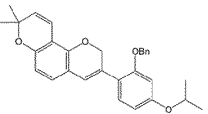
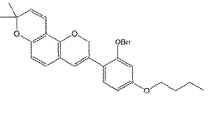
[407] 이하, 상기 제조예 1과 동일한 방법을 이용하여 하기 [표 1]과 같은 각종
3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체를 합성하였다.

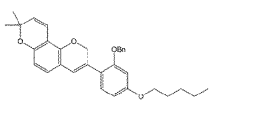
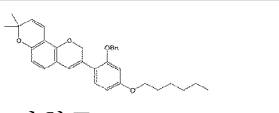
[408]

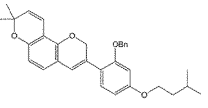
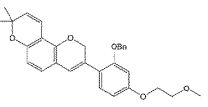
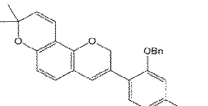
[409] [표1]

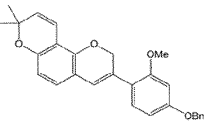
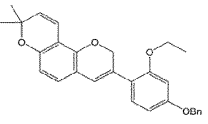
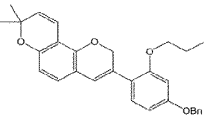
제조예 번호	화학 구조	$^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3, δ)
1	 (화합물 5-1)	7.25~7.43(m, 5H), 7.248(d, 1H, J=8.8Hz), 6.807(d, 1H, J=8.0Hz), 6.625(d, 1H, J=10.0Hz), 6.521(s, 1H), 6.520(d, 1H, J=2.4Hz), 6.512(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.364(d, 1H, J=8.0Hz), 5.573(d, 1H, J=10.0Hz), 5.043(s, 2H), 4.991(s, 2H), 3.789(s, 3H), 1.415(s, 6H).
		160.484, 157.297, 153.356, 149.196, 136.496, 129.335, 129.254, 128.603, 128.559, 127.994, 127.410, 126.520, 121.591, 121.314, 116.947, 116.641, 109.521, 109.211, 105.064, 99.963, 76.038, 70.414, 68.490, 55.402, 27.826.
2	 (화합물 5-2)	7.25~7.43(m, 5H), 7.236(d, 1H, J=8.8Hz), 6.807(d, 1H, J=8.0Hz), 6.625(d, 1H, J=10.0Hz), 6.48~6.55(m, 3H), 6.363(d, 1H, J=8.0Hz), 5.575(d, 1H, J=10.0Hz), 5.045(s, 2H), 4.990(s, 2H), 4.023(q, 2H, J=6.8Hz), 1.417(s, 6H), 1.408(t, 3H, J=6.8Hz).
		159.850, 157.304, 153.334, 149.196, 136.543, 129.306, 129.250, 128.615, 128.602, 127.980, 127.406, 126.503, 121.516, 121.140, 116.980, 116.655, 109.523, 109.199, 105.670, 100.370, 76.037, 70.391, 68.508, 63.596, 27.829, 14.790.

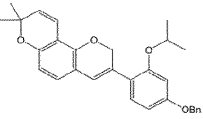
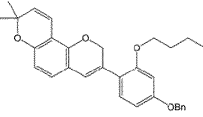
3	 (화합물 5-3)	7.25~7.43(m, 5H), 7.233(d, 1H, J=8.8Hz), 6.805(d, 1H, J=8.0Hz), 6.624(d, 1H, J=10.0Hz), 6.523(d, 1H, J=2.4Hz), 6.516(s, 1H), 6.505(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.362(d, 1H, J=8.0Hz), 5.573(d, 1H, J=10.0Hz), 5.043(s, 2H), 4.987(s, 2H), 3.908(t, 2H, J=6.4Hz), 1.798(m, 2H), 1.415(s, 6H), 1.032(t, 3H, J=7.2Hz). 160.064, 157.309, 153.326, 149.193, 136.551, 129.292, 129.241, 128.629, 128.593, 127.975, 127.427, 126.500, 121.489, 121.085, 116.984, 116.658, 109.518, 109.194, 105.749, 100.360, 76.032, 70.407, 69.656, 68.517, 27.829, 22.535, 10.512.
4	 (화합물 5-4)	7.216(d, 1H, J=8.0Hz), 6.825(d, 1H, J=8.0Hz), 6.653(d, 1H, J=10.0Hz), 6.498(s, 1H), 6.486(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.453(d, 1H, J=2.4Hz), 6.372(d, 1H, J=8.0Hz), 6.026(m, 1H), 5.589(d, 1H, J=10.0Hz), 5.395(m, 1H, J=17.2Hz, 1.6Hz), 5.272(m, 1H, J=14.8, 1.6Hz), 5.028(s, 2H), 4.523(m, 2H, J=5.2, 1.6Hz), 3.918(t, 2H, J=6.4Hz), 1.810(m, 2H), 1.425(s, 6H), 1.040(t, 3H, J=7.2Hz). 160.051, 157.161, 153.327, 149.178, 132.919, 129.275, 128.859, 126.494, 121.412, 120.975, 117.754, 116.993, 116.680, 109.562, 109.212, 105.663, 100.250, 76.029, 69.644, 69.184, 68.492, 27.813, 22.557, 10.514.

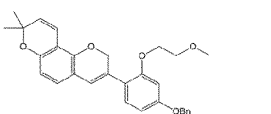
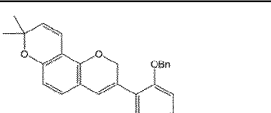
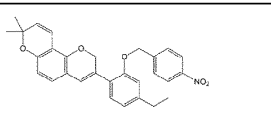
5	 (화합물 5-5)	7.25~7.43(m, 5H), 7.227(d, 1H, J=8.8Hz), 6.805(d, 1H, J=8.0Hz), 6.626(d, 1H, J=10.0Hz), 6.519(d, 1H, J=2.4Hz), 6.509(s, 1H), 6.500(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.362(d, 1H, J=8.0Hz), 5.573(d, 1H, J=10.0Hz), 5.035(s, 2H), 4.991(s, 2H), 4.526(m, 1H, J=6.0Hz), 1.415(s, 6H), 1.327(d, 6H, J=6.0Hz). 158.785, 157.373, 153.323, 149.193, 136.580, 129.256, 129.229, 128.632, 128.585, 127.957, 127.399, 126.492, 121.475, 120.365, 116.986, 116.661, 109.513, 109.184, 106.974, 101.569, 76.025, 70.400, 69.997, 27.826, 22.021.
6	 (화합물 5-6)	7.25~7.43(m, 5H), 7.231(d, 1H, J=8.8Hz), 6.803(d, 1H, J=8.0Hz), 6.627(d, 1H, J=10.0Hz), 6.520(d, 1H, J=2.4Hz), 6.514(s, 1H), 6.510(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.361(d, 1H, J=8.0Hz), 5.570(d, 1H, J=10.0Hz), 5.040(s, 2H), 4.985(s, 2H), 3.947(t, 2H, J=8.4Hz), 1.744(m, 2H), 1.483(m, 2H), 1.435(s, 6H), 0.973(t, 3H, J=7.4Hz). 160.078, 157.305, 153.323, 149.192, 136.552, 129.290, 129.245, 128.638, 128.596, 127.977, 127.429, 126.499, 121.486, 121.074, 116.988, 116.659, 109.520, 109.197, 105.728, 100.344, 76.036, 70.401, 68.518, 67.837, 31.261, 27.830, 19.224, 13.841.

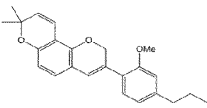
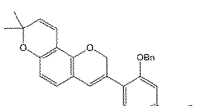
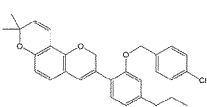
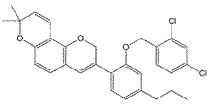
7	 (화합물 5-7)	7.25~7.43(m, 5H), 7.246(d, 1H, J=8.8Hz), 6.819(d, 1H, J=8.0Hz), 6.638(d, 1H, J=10.0Hz), 6.535(d, 1H, J=2.4Hz), 6.529(s, 1H), 6.518(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.377(d, 1H, J=8.0Hz), 5.586(d, 1H, J=10.0Hz), 5.058(s, 2H), 5.002(s, 2H), 3.955(t, 2H, J=8.4Hz), 1.790(m, 2H), 1.37~1.44(m, 4H), 1.430(s, 6H), 0.949(t, 3H, J=7.4Hz). 160.062, 157.296, 153.316, 149.183, 136.544, 129.276, 129.225, 128.616, 128.578, 127.961, 127.412, 126.491, 121.472, 121.052, 116.976, 116.651, 109.505, 109.184, 105.732, 100.346, 76.018, 70.393, 68.506, 68.133, 28.906, 28.156, 27.819, 22.430, 14.008.
8	 (화합물 5-8)	7.25~7.43(m, 5H), 7.231(d, 1H, J=8.8Hz), 6.803(d, 1H, J=8.0Hz), 6.623(d, 1H, J=10.0Hz), 6.520(d, 1H, J=2.4Hz), 6.514(s, 1H), 6.503(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 6.361(d, 1H, J=8.0Hz), 5.561(d, 1H, J=10.0Hz), 5.041(s, 2H), 4.986(s, 2H), 3.939(t, 2H, J=8.4Hz), 1.766(m, 2H), 1.37~1.50(m, 2H), 1.415(s, 6H), 1.30~1.40(m, 4H), 0.910(t, 3H, J=7.4Hz). 160.062, 157.296, 153.316, 149.183, 136.544, 129.276, 129.225, 128.616, 128.578, 127.961, 127.412, 126.491, 121.472, 121.052, 116.976, 116.651, 109.505, 109.184, 105.732, 100.346, 76.018, 70.393, 68.506, 68.133, 28.906, 28.156, 27.819, 22.430, 14.008.

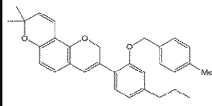
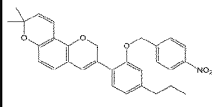
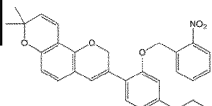
9	 (화합물 5-9)	7.25~7.43(m, 5H), 7.231(d, 1H, J=8.4Hz), 6.802(d, 1H, J=8.0Hz), 6.623(d, 1H, J=10.0Hz), 6.45~6.53(m, 3H), 6.361(d, 1H, J=8.0Hz), 5.578(d, 1H, J=10.0Hz), 5.040(s, 2H), 4.987(s, 2H), 3.971(t, 2H, J=6.4Hz), 1.828(m, 1H), 1.663(m, 2H), 1.414(s, 6H), 0.959(d, 6H, J=6.8Hz). 160.067, 157.311, 153.338, 149.202, 136.560, 129.287, 129.224, 128.620, 128.589, 127.972, 127.427, 126.504, 121.497, 121.088, 116.982, 116.666, 109.517, 109.195, 105.751, 100.389, 76.024, 70.416, 68.518, 66.509, 37.928, 27.834, 25.010, 22.565.
10	 (화합물 5-10)	7.25~7.43(m, 5H), 7.235(d, 1H, J=8.4Hz), 6.806(d, 1H, J=8.0Hz), 6.627(d, 1H, J=10.0Hz), 6.587(d, 1H, J=2.4Hz), 6.520(s, 1H), 6.517(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.362(d, 1H, J=8.0Hz), 5.578(d, 1H, J=10.0Hz), 5.036(s, 2H), 4.986(s, 2H), 4.108(t, 2H, J=4.4Hz), 3.740(t, 2H, J=4.4Hz), 3.447(s, 3H), 1.416(s, 6H). 159.651, 157.280, 153.364, 149.209, 136.493, 129.249, 128.595, 128.520, 127.982, 127.387, 126.524, 121.640, 121.522, 116.945, 116.640, 109.516, 109.205, 105.609, 100.711, 76.041, 70.941, 70.405, 68.477, 67.356, 59.200, 27.830.
11	 (화합물 5-11)	7.28~7.43(m, 10H), 7.241(d, 1H, J=8.0Hz), 6.805(d, 1H, J=8.0Hz), 6.628(d, 1H, J=10.0Hz), 6.600(d, 1H, J=2.0Hz), 6.585(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 6.518(s, 1H), 6.364(d, 1H, J=8.0Hz), 5.573(d, 1H, J=10.0Hz), 5.046(s, 2H), 5.027(s, 2H), 4.988(s, 2H), 1.416(s, 6H). 159.666, 157.308, 153.382, 149.212, 136.727, 136.473, 129.318, 129.262, 128.625, 128.615, 128.518, 128.071, 128.000, 127.519, 127.409, 126.537, 121.678, 121.555, 116.941, 116.647, 109.531, 109.221, 106.077, 100.760, 76.051, 70.421, 70.203, 68.481, 27.836.

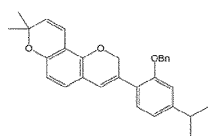
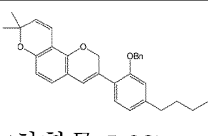
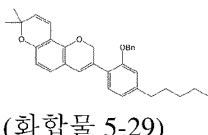
12	 (화합물 5-12)	7.30~7.45(m, 5H), 7.205(d, 2H, J=8.4Hz), 6.817(d, 1H, J=8.4Hz), 6.649(d, 1H, J=10.0Hz), 6.551(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.542(d, 1H, J=2.4Hz), 6.485(s, 1H), 6.370(d, 1H, J=8.4Hz), 5.587(d, 1H, J=10.0Hz), 5.065(s, 3H), 5.004(s, 3H), 3.781(s, 3H), 1.420(s, 6H). 159.793, 158.233, 153.368, 149.135, 136.749, 129.302, 129.223, 128.786, 128.618, 128.064, 127.530, 126.532, 121.573, 121.047, 116.894, 116.659, 109.584, 109.236, 105.488, 99.537, 76.032, 70.185, 68.353, 55.374, 27.786.
13	 (화합물 5-13)	7.30~7.45(m, 5H), 7.215(d, 2H, J=8.4Hz), 6.822(d, 1H, J=8.4Hz), 6.652(d, 1H, J=10.0Hz), 6.547(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.512(d, 1H, J=2.4Hz), 6.490(s, 1H), 6.373(d, 1H, J=8.4Hz), 5.587(d, 1H, J=10.0Hz), 5.053(s, 3H), 5.029(s, 3H), 3.987(q, 2H, J=6.8Hz), 1.423(s, 6H), 1.391(t, 3H, J=6.8Hz). 159.723, 157.565, 153.336, 149.196, 136.787, 129.292, 129.108, 128.970, 128.606, 128.039, 127.517, 126.519, 121.350, 121.326, 116.998, 116.667, 109.553, 109.223, 105.537, 100.155, 76.031, 70.158, 68.443, 63.757, 27.809, 14.730.
14	 (화합물 5-14)	7.30~7.45(m, 5H), 7.222(d, 2H, J=8.4Hz), 6.823(d, 1H, J=8.4Hz), 6.659(d, 1H, J=10.0Hz), 6.546(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.522(d, 1H, J=2.4Hz), 6.498(s, 1H), 6.375(d, 1H, J=8.4Hz), 5.589(d, 1H, J=10.0Hz), 5.058(s, 3H), 5.026(s, 3H), 3.885(t, 2H, J=6.4Hz), 1.794(m, 2H), 1.425(s, 6H), 1.024(t, 3H, J=7.2Hz). 159.732, 157.763, 153.337, 149.218, 136.812, 129.281, 129.105, 128.897, 128.612, 128.043, 127.521, 126.521, 121.357, 121.261, 117.026, 116.683, 109.553, 109.219, 105.449, 100.108, 76.044, 70.167, 69.824, 68.513, 27.832, 22.517, 10.802.

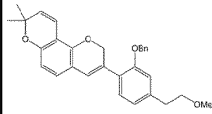
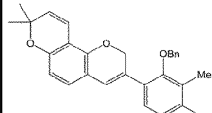
15	 (화합물 5-15)	7.30~7.45(m, 5H), 7.219(d, 2H, J=8.4Hz), 6.824(d, 1H, J=8.4Hz), 6.657(d, 1H, J=10.0Hz), 6.547(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.511(d, 1H, J=2.4Hz), 6.467(s, 1H), 6.374(d, 1H, J=8.4Hz), 5.588(d, 1H, J=10.0Hz), 5.053(s, 3H), 5.013(s, 3H), 4.501(m, 1H, J=6.0Hz), 1.423(s, 6H), 1.307(d, 6H, J=6.0Hz). 159.646, 156.361, 153.301, 149.208, 136.818, 129.350, 129.296, 129.262, 128.618, 128.042, 127.522, 126.478, 122.274, 121.161, 117.059, 116.673, 109.558, 109.213, 105.618, 101.356, 76.025, 70.234, 70.192, 68.537, 27.815, 21.983.
16	 (화합물 5-16)	7.30~7.45(m, 5H), 7.219(d, 2H, J=8.4Hz), 6.823(d, 1H, J=8.4Hz), 6.664(d, 1H, J=10.0Hz), 6.540(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.527(d, 1H, J=2.4Hz), 6.496(s, 1H), 6.375(d, 1H, J=8.4Hz), 5.589(d, 1H, J=10.0Hz), 5.056(s, 3H), 5.016(s, 3H), 3.921(t, 2H, J=6.4Hz), 1.751(m, 2H), 1.467(m, 2H), 1.426(s, 6H), 9.55(t, 3H, J=7.2Hz). 159.721, 157.763, 153.329, 149.217, 136.806, 129.263, 129.088, 128.853, 128.598, 128.029, 127.512, 126.517, 121.339, 121.254, 117.018, 116.678, 109.536, 109.211, 105.409, 100.094, 76.034, 70.158, 68.488, 67.934, 31.204, 27.830, 19.359, 13.808.

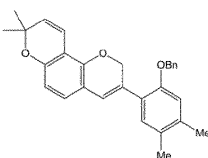
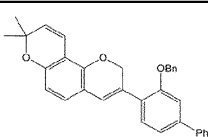
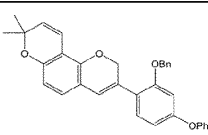
17	 (화합물 5-17)	7.30~7.45(m, 5H), 7.222(d, 2H, J=8.4Hz), 6.820(d, 1H, J=8.4Hz), 6.662(d, 1H, J=10.0Hz), 6.571(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.534(d, 1H, J=2.4Hz), 6.516(s, 1H), 6.372(d, 1H, J=8.4Hz), 5.588(d, 1H, J=10.0Hz), 5.057(s, 3H), 5.030(s, 3H), 4.075(t, 2H, J=4.8Hz), 3.716(t, 2H, J=4.8Hz), 3.417(s, 6H), 1.426(s, 6H). 159.631, 157.399, 153.348, 149.248, 136.737, 129.240, 129.175, 128.634, 128.613, 128.053, 127.506, 126.530, 121.569, 121.476, 117.000, 116.693, 109.534, 109.191, 106.098, 100.507, 76.037, 70.856, 70.180, 68.405, 67.595, 59.105, 27.827.
18	 (화합물 5-18)	7.30~7.45(m, 5H), 7.269(d, 2H, J=7.2Hz), 6.848(d, 1H, J=7.2Hz), 6.831(d, 1H, J=8.0Hz), 6.821(s, 1H), 6.647(d, 1H, J=10.0Hz), 6.582(s, 1H), 6.385(d, 1H, J=8.0Hz), 5.591(d, 1H, J=10.0Hz), 5.091(s, 2H), 5.029(s, 2H), 2.661(q, 2H, J=7.6Hz), 1.437(s, 6H), 1.258(t, 3H, J=7.6Hz). 156.345, 153.498, 149.352, 145.527, 136.824, 129.242, 128.850, 128.721, 128.572, 127.924, 127.459, 126.647, 125.831, 122.230, 120.671, 116.927, 116.664, 112.085, 109.547, 109.230, 76.069, 70.449, 68.484, 28.892, 27.856, 15.468.
19	 (화합물 5-19)	8.241(d, 2H, J=8.8Hz), 7.794(d, 2H, J=8.8Hz), 7.268(d, 1H, J=8.0Hz), 6.882(d, 1H, J=8.0Hz), 6.837(d, 1H, J=8.0Hz), 6.763(s, 1H), 6.635(d, 1H, J=10.0Hz), 6.571(s, 1H), 6.395(d, 1H, J=8.0Hz), 5.605(d, 1H, J=10.0Hz), 5.190(s, 2H), 5.010(s, 2H), 2.650(q, 2H, J=7.6Hz), 1.436(s, 6H), 1.243(t, 3H, J=7.6Hz). 155.619, 153.656, 149.223, 147.562, 145.681, 144.206, 129.448, 129.089, 128.357, 127.662, 126.670, 125.875, 123.867, 122.720, 121.343, 116.696, 116.482, 112.132, 109.596, 109.411, 76.156, 69.267, 68.325, 28.849, 27.860, 15.464.

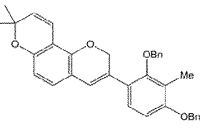
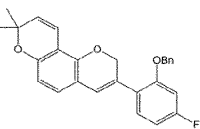
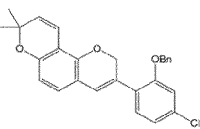
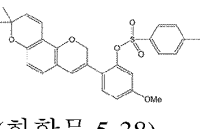
20	 (화합물 5-20)	7.203(d, 1H, J=7.6Hz), 6.827(d, 1H, J=8.4Hz), 6.784(dd, 1H, J=7.6, 1.2Hz), 6.703(d, 1H, J=1.2Hz), 6.653(d, 1H, J=10.0Hz), 6.528(s, 1H), 6.372(d, 1H, J=8.4Hz), 5.588(d, 1H, J=10.0Hz), 5.027(s, 2H), 3.815(s, 3H), 2.588(t, 2H, J=7.6Hz), 1.660(m, 2H, J=7.6Hz), 1.422(s, 6H), 0.965(t, 3H, J=7.6Hz). 157.051, 153.435, 149.241, 144.030, 129.276, 129.163, 128.480, 126.617, 125.217, 122.038, 120.889, 116.882, 116.666, 111.117, 109.585, 109.230, 76.031, 68.337, 55.302, 38.117, 27.784, 24.503, 13.887.
21	 (화합물 5-21)	7.30~7.45(m, 5H), 7.252(d, 1H, J=7.2Hz), 6.825(d, 1H, J=7.2Hz), 6.820(d, 1H, J=8.0Hz), 6.793(s, 1H), 6.642(d, 1H, J=10.0Hz), 6.580(s, 1H), 6.370(d, 1H, J=8.0Hz), 5.587(d, 1H, J=10.0Hz), 5.082(s, 2H), 5.025(s, 2H), 2.589(t, 2H, J=7.6Hz), 1.655(m, 2H, J=7.6Hz), 1.433(s, 6H), 0.958(t, 3H, J=7.6Hz). 156.249, 153.492, 149.357, 143.970, 136.831, 129.235, 128.862, 128.593, 128.565, 127.914, 127.456, 126.642, 125.820, 122.222, 121.337, 116.936, 116.668, 112.668, 109.542, 109.224, 76.066, 70.449, 68.486, 38.060, 27.859, 24.436, 13.828.
22	 (화합물 5-22)	7.343(s, 4H), 7.239(d, 1H, J=8.0Hz), 6.819(d, 2H, J=8.0Hz), 6.745(s, 1H), 6.629(d, 1H, J=10.0Hz), 6.550(s, 1H), 6.374(d, 1H, J=8.0Hz), 5.587(d, 1H, J=10.0Hz), 5.031(s, 2H), 4.981(s, 2H), 2.574(t, 2H, J=7.2Hz), 1.639(m, 2H), 1.425(s, 6H), 0.945(t, 3H, J=7.2Hz).
23	 (화합물 5-23)	7.472(d, 1H, J=8.0Hz), 7.421(d, 1H, J=2.0Hz), 7.250(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 7.238(d, 1H, J=8.0Hz), 6.834(d, 1H, J=8.0Hz), 6.828(d, 1H, J=8.0Hz), 6.744(s, 1H), 6.636(d, 1H, J=10.0Hz), 6.557(s, 1H), 6.381(d, 1H, J=8.0Hz), 5.595(d, 1H,

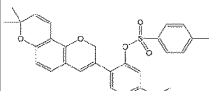
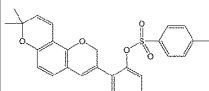
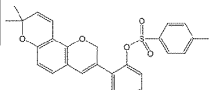
		J=10.0Hz), 5.123(s, 2H), 5.000(s, 2H), 2.582(t, 2H, J=7.2Hz), 1.643(m, 2H), 1.429(s, 6H), 0.948(t, 3H, J=7.2Hz).
24	 (화합물 5-24)	7.289(d, 2H, J=8.0Hz), 7.234(d, 1H, J=8.4Hz), 7.170(d, 2H, J=8.0Hz), 6.809(d, 1H, J=8.4Hz), 6.793(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.778(d, 1H, J=2.0Hz), 6.625(d, 1H, J=10.0Hz), 6.548(s, 1H), 6.362(d, 1H, J=8.4Hz), 5.571(d, 1H, J=10.0Hz), 5.012(s, 2H), 4.993(s, 2H), 2.572(t, 2H, J=7.6Hz), 2.349(s, 3H), 1.642(m, 2H, J=7.6Hz), 1.415(s, 6H), 0.946(t, 3H, J=7.2Hz). 156.286, 153.417, 149.335, 143.948, 137.651, 133.719, 129.221, 128.974, 128.524, 127.591, 126.612, 125.784, 122.081, 121.208, 116.958, 116.667, 112.522, 109.514, 109.186, 76.040, 70.301, 68.478, 38.060, 27.829, 24.468, 13.854.
25	 (화합물 5-25)	8.231(d, 2H, J=8.8Hz), 7.587(d, 2H, J=8.8Hz), 7.250(d, 1H, J=8.0Hz), 6.847(d, 1H, J=8.0Hz), 6.820(d, 1H, J=8.0Hz), 6.728(s, 1H), 6.629(d, 1H, J=10.0Hz), 6.566(s, 1H), 6.387(d, 1H, J=8.0Hz), 5.597(d, 1H, J=10.0Hz), 5.176(s, 2H), 5.003(s, 2H), 2.572(t, 2H, J=7.2Hz), 1.630(m, 2H), 1.428(s, 6H), 0.938(t, 3H, J=7.6Hz). 155.522, 153.649, 149.224, 147.548, 144.214, 144.120, 129.433, 128.954, 128.364, 127.656, 126.663, 125.854, 123.850, 122.705, 121.992, 116.702, 116.485, 112.695, 109.588, 109.399, 76.144, 69.253, 68.321, 37.985, 27.860, 24.427, 13.791.
26	 (화합물 5-26)	8.172(d, 1H, J=8.0Hz), 7.895(d, 1H, J=8.0Hz), 7.658(t, 1H, J=8.0Hz), 7.478(t, 1H, J=8.0Hz), 7.243(d, 1H, J=8.0Hz), 6.848(d, 2H, J=8.0Hz), 6.752(s, 1H), 6.648(d, 1H, J=10.0Hz), 6.586(s, 1H), 6.392(d, 1H, J=8.0Hz), 5.599(d, 1H, J=10.0Hz), 5.510(s, 2H), 5.042(s, 2H), 2.569(t, 2H, J=7.2Hz), 1.625(m, 2H), 1.433(s, 6H), 0.936(t,

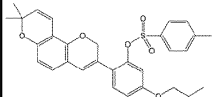
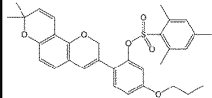
		3H, J=7.6Hz).
		155.504, 153.590, 149.288, 146.781, 144.288, 134.182, 133.766, 129.380, 128.983, 128.630, 128.479, 128.311, 126.677, 125.737, 124.973, 122.756, 121.887, 116.793, 116.543, 112.905, 109.587, 109.346, 76.121, 68.356, 67.312, 37.992, 27.872, 24.480, 13.801.
27	 (화합물 5-27)	7.30~7.45(m, 5H), 7.281(d, 1H, J=7.2Hz), 6.877(d, 1H, J=7.2Hz), 6.843(s, 1H), 6.833(d, 1H, J=8.0Hz), 6.646(d, 1H, J=10.0Hz), 6.582(s, 1H), 6.385(d, 1H, J=8.0Hz), 5.593(d, 1H, J=10.0Hz), 5.096(s, 2H), 5.031(s, 2H), 2.910(m, 1H, J=7.0Hz), 1.436(s, 6H), 1.267(d, 6H, J=7.0Hz). 156.295, 153.471, 150.198, 149.340, 136.814, 129.240, 128.873, 128.691, 128.564, 127.924, 127.501, 126.636, 125.938, 122.224, 119.160, 116.925, 116.659, 110.754, 109.543, 109.216, 76.062, 70.446, 68.453, 34.166, 27.840, 23.914.
28	 (화합물 5-28)	7.30~7.45(m, 5H), 7.264(d, 1H, J=7.2Hz), 6.840(d, 1H, J=7.2Hz), 6.832(d, 1H, J=8.0Hz), 6.804(s, 1H), 6.654(d, 1H, J=10.0Hz), 6.590(s, 1H), 6.394(d, 1H, J=8.0Hz), 5.598(d, 1H, J=10.0Hz), 5.091(s, 2H), 5.036(s, 2H), 2.622(t, 2H, J=7.6Hz), 1.623(m, 2H), 1.444(s, 6H), 1.375(m, 2H), 0.954(t, 3H, J=7.6Hz). 156.212, 153.455, 149.331, 144.180, 136.791, 129.229, 128.867, 128.588, 128.553, 127.902, 127.449, 126.626, 125.728, 122.179, 121.252, 116.929, 116.652, 112.540, 109.529, 109.213, 76.054, 70.380, 68.463, 35.669, 33.512, 27.837, 22.345, 13.954.
29	 (화합물 5-29)	7.30~7.45(m, 5H), 7.250(d, 1H, J=7.2Hz), 6.825(d, 1H, J=7.2Hz), 6.816(d, 1H, J=8.0Hz), 6.787(s, 1H), 6.635(d, 1H, J=10.0Hz), 6.574(s, 1H), 6.375(d, 1H, J=8.0Hz), 5.585(d, 1H, J=10.0Hz), 5.080(s, 2H), 5.018(s, 2H), 2.598(t, 2H, J=7.6Hz),

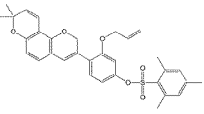
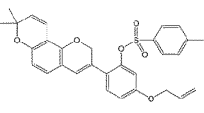
		1.618(m, 2H), 1.428(s, 6H), 1.325(m, 4H), 0.906(t, 3H, J=6.8Hz).
		156.212, 153.449, 149.330, 144.237, 136.793, 129.239, 128.881, 128.595, 128.561, 127.912, 127.452, 126.627, 125.728, 122.179, 121.238, 116.934, 116.651, 112.504, 109.533, 109.215, 76.059, 70.372, 68.464, 35.956, 31.479, 31.068, 27.837, 22.538, 14.036.
30	 (화합물 5-30)	7.30~7.45(m, 5H), 7.271(d, 1H, J=7.2Hz), 6.860(d, 1H, J=7.2Hz), 6.851(s, 1H), 6.833(d, 1H, J=8.0Hz), 6.638(d, 1H, J=10.0Hz), 6.577(s, 1H), 6.383(d, 1H, J=8.0Hz), 5.592(d, 1H, J=10.0Hz), 5.085(s, 2H), 5.016(s, 2H), 3.616(t, 2H, J=6.8Hz), 3.368(s, 3H), 2.887(t, 2H, J=6.8Hz), 1.433(s, 6H).
		156.258, 153.509, 149.343, 140.209, 136.709, 129.253, 128.726, 128.566, 127.931, 127.447, 126.663, 126.362, 122.375, 121.594, 116.867, 116.621, 112.952, 109.534, 109.237, 76.068, 73.341, 70.385, 68.401, 58.694, 36.173, 27.835.
31	 (화합물 5-31)	7.30~7.45(m, 5H), 7.100(d, 1H, J=8.0Hz), 6.981(d, 1H, J=8.0Hz), 6.851(d, 1H, J=8.0Hz), 6.672(d, 1H, J=10.0Hz), 6.643(s, 1H), 6.409(d, 1H, J=8.0Hz), 5.613(d, 1H, J=10.0Hz), 5.078(s, 2H), 4.770(s, 2H), 2.306(s, 3H), 2.230(s, 3H), 1.455(s, 6H).
		154.695, 153.636, 149.312, 138.313, 137.128, 129.312, 128.827, 128.679, 128.498, 128.425, 128.176, 127.986, 126.703, 126.018, 125.858, 122.605, 116.661, 116.609, 109.601, 109.266, 76.131, 74.894, 68.268, 27.878, 20.124, 12.428.

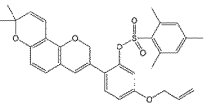
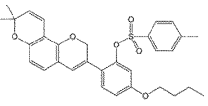
32	 (화합물 5-32)	7.30~7.45(m, 5H), 7.125(s, 1H), 6.838(d, 1H, J=8.0Hz), 6.780(s, 1H), 6.652(d, 1H, J=10.0Hz), 6.581(s, 1H), 6.390(d, 1H, J=8.0Hz), 5.597(d, 1H, J=10.0Hz), 5.061(s, 2H), 5.033(s, 2H), 2.275(s, 3H), 2.237(s, 3H), 1.438(s, 6H). 154.361, 153.428, 149.310, 137.257, 136.995, 129.915, 129.224, 129.077, 128.861, 128.541, 127.843, 127.370, 126.605, 125.653, 122.002, 116.932, 116.666, 114.121, 109.528, 109.200, 76.049, 70.647, 68.528, 27.838, 19.986, 18.803.
33	 (화합물 5-33)	7.598(d, 2H, J=7.2Hz), 7.30~7.50(m, 9H), 7.246(d, 1H, J=7.2Hz), 7.202(s, 1H), 6.875(d, 1H, J=7.2Hz), 6.688(s, 1H), 6.676(d, 1H, J=10.0Hz), 6.422(d, 1H, J=8.0Hz), 5.818(d, 1H, J=10.0Hz), 5.176(s, 2H), 5.091(s, 2H), 1.461(s, 6H). 156.596, 153.662, 149.427, 141.997, 140.685, 136.574, 129.294, 129.086, 128.793, 128.627, 128.339, 128.034, 127.496, 127.344, 127.004, 126.802, 122.871, 120.081, 116.828, 116.601, 111.175, 109.560, 109.334, 76.121, 70.551, 68.363, 27.860.
34	 (화합물 5-34)	7.30~7.45(m, 5H), 7.273(d, 1H, J=7.2Hz), 7.140(t, 1H, J=7.2Hz), 7.030(d, 2H, J=7.2Hz), 6.835(d, 1H, J=8.0Hz), 6.659(d, 1H, J=2.4Hz), 6.641(d, 1H, J=10.0Hz), 6.587(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.562(s, 1H), 6.386(d, 1H, J=8.0Hz), 5.595(d, 1H, J=10.0Hz), 5.021(s, 2H), 5.018(s, 2H), 1.433(s, 6H). 158.032, 157.286, 156.689, 153.527, 149.284, 136.226, 129.791, 129.487, 129.306, 128.620, 128.283, 128.044, 127.691, 127.471, 126.652, 123.538, 123.433, 122.286, 119.085, 116.823, 116.603, 110.737, 109.552, 109.291, 76.098, 70.450, 68.380, 27.846.

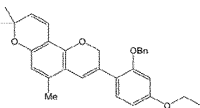
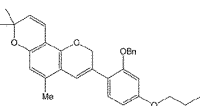
35	 (화합물 5-35)	7.30~7.45(m, 10H), 7.133(d, 2H, J=8.4Hz), 6.840(d, 1H, J=8.0Hz), 6.750(d, 1H, J=8.4Hz), 6.669(d, 1H, 10.0Hz), 6.605(s, 1H), 6.405(d, 1H, J=8.0Hz), 5.613(d, 1H, J=10.0Hz), 5.115(s, 2H), 5.062(s, 2H), 4.796(s, 2H), 2.247(s, 3H), 1.426(s, 6H). 157.621, 155.594, 153.525, 149.214, 137.161, 137.008, 129.322, 128.594, 128.539, 128.435, 128.255, 128.040, 127.844, 127.101, 126.590, 126.327, 125.439, 122.095, 120.918, 116.754, 116.618, 109.597, 109.244, 107.807, 76.116, 74.951, 70.207, 68.309, 27.873, 9.441.
36	 (화합물 5-36)	7.30~7.42(m, 5H), 7.267(dd, 1H, J=8.8, 6.8Hz), 6.821(d, 1H, J=8.4Hz), 6.65~6.71(m, 2H), 6.619(d, 1H, J=10.0Hz), 6.524(s, 1H), 6.375(d, 1H, J=8.4Hz), 5.581(d, 1H, J=10.0Hz), 5.041(s, 2H), 4.972(s, 2H), 1.419(s, 6H). 163.801, 162.400, 157.261, 153.659, 149.306, 135.951, 129.599, 129.346, 128.695, 128.191, 127.898, 127.405, 126.733, 124.477, 122.747, 116.650, 116.545, 109.455, 107.590, 100.416, 76.129, 70.638, 68.260, 27.729.
37	 (화합물 5-37)	7.30~7.42(m, 5H), 7.244(d, 1H, J=8.0Hz), 6.961(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 6.943(d, 1H, J=2.0Hz), 6.822(d, 1H, J=8.4Hz), 6.611(d, 1H, J=10.0Hz), 6.564(s, 1H), 6.372(d, 1H, J=8.4Hz), 5.581(d, 1H, J=10.0Hz), 5.050(s, 2H), 4.962(s, 2H), 1.419(s, 6H). 156.753, 153.804, 149.400, 135.940, 134.044, 129.483, 129.371, 128.700, 128.225, 127.620, 127.483, 127.015, 126.856, 123.236, 121.313, 116.580, 116.509, 112.791, 109.567, 109.421, 76.177, 70.718, 68.140, 27.871.
38	 (화합물 5-38)	7.556(d, 2H, J=8.0Hz), 7.068(d, 1H, J=8.0Hz), 7.029(d, 2H, J=8.0Hz), 6.943(d, 1H, J=2.8Hz), 6.805(dd, 1H, J=8.0, 2.8Hz), 6.632(d, 1H,

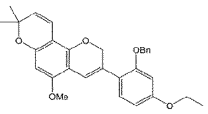
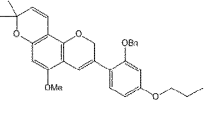
		J=8.0Hz), 6.602(d, 1H, J=10.0Hz), 6.353(d, 1H, J=8.0Hz), 5.954(s, 1H), 5.612(d, 1H, J=10.0Hz), 4.716(s, 2H), 3.822(s, 3H), 2.277(s, 3H), 1.450(s, 6H).
		159.744, 153.799, 148.644, 147.537, 145.335, 132.181, 129.582, 129.482, 129.462, 128.463, 126.541, 125.429, 124.620, 123.330, 116.449, 116.134, 113.703, 109.478, 109.368, 109.202, 76.191, 67.578, 55.652, 27.851, 21.610.
39	 (화합물 5-39)	7.544(d, 2H, J=8.0Hz), 7.202(s, 1H), 7.079(s, 2H), 7.026(d, 2H, J=8.0Hz), 6.644(d, 1H, J=8.0Hz), 6.603(d, 1H, J=10.0Hz), 6.356(d, 1H, J=8.0Hz), 6.015(s, 1H), 5.618(d, 1H, J=10.0Hz), 4.743(s, 2H), 2.669(q, 2H, J=7.6Hz), 2.277(s, 3H), 1.451(s, 6H), 1.240(t, 3H, J=7.6Hz).
		153.897, 148.748, 146.776, 145.591, 145.213, 132.320, 129.511, 129.444, 128.889, 128.441, 126.962, 126.666, 125.673, 123.839, 123.339, 116.440, 116.090, 109.485, 109.223, 76.209, 67.526, 28.311, 27.853, 21.604, 15.134.
40	 (화합물 5-40)	7.535(d, 2H, J=8.0Hz), 7.188(s, 1H), 7.061(s, 2H), 7.023(d, 2H, J=8.0Hz), 6.644(d, 1H, J=8.0Hz), 6.606(d, 1H, J=10.0Hz), 6.357(d, 1H, J=8.0Hz), 6.012(s, 1H), 5.618(d, 1H, J=10.0Hz), 4.746(s, 2H), 2.601(t, 2H, J=7.6Hz), 2.277(s, 3H), 1.643(m, 2H, J=7.6Hz), 1.451(s, 6H), 0.948(t, 3H, J=7.6Hz).
		153.900, 148.761, 146.696, 145.202, 144.065, 132.281, 129.525, 129.439, 128.779, 128.446, 127.572, 126.667, 125.683, 123.889, 123.846, 116.445, 116.103, 109.489, 109.227, 76.217, 67.528, 37.349, 27.857, 24.165, 21.605, 13.654.
41	 (화합물 5-41)	7.546(d, 2H, J=8.0Hz), 7.042(d, 1H, J=8.0Hz), 7.020(d, 2H, J=8.0Hz), 6.943(d, 1H, J=2.4Hz), 6.787(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.625(d, 1H, J=8.0Hz), 6.602(d, 1H, J=10.0Hz), 6.351(d, 1H,

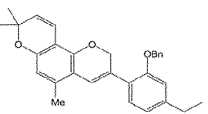
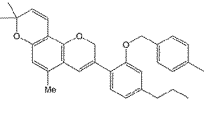
		J=8.0Hz), 5.937(s, 1H), 5.617(d, 1H, J=10.0Hz), 4.707(s, 2H), 4.042(q, 2H, J=6.8Hz), 2.273(s, 3H), 1.450(s, 6H), 1.429(t, 3H, J=6.8Hz).
		159.115, 153.775, 148.633, 147.492, 145.304, 132.172, 129.524, 129.465, 128.455, 126.521, 125.478, 124.390, 123.236, 116.461, 116.161, 114.219, 109.834, 109.475, 109.187, 76.185, 67.579, 63.966, 27.849, 21.607, 14.617.
42	 (화합물 5-42)	7.551(d, 2H, J=8.0Hz), 7.042(d, 1H, J=8.0Hz), 7.022(d, 2H, J=8.0Hz), 6.936(d, 1H, J=2.4Hz), 6.794(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.625(d, 1H, J=8.0Hz), 6.602(d, 1H, J=10.0Hz), 6.350(d, 1H, J=8.0Hz), 5.941(s, 1H), 5.616(d, 1H, J=10.0Hz), 4.708(s, 2H), 3.920(t, 2H, J=6.4Hz), 2.272(s, 3H), 1.819(m, 2H), 1.449(s, 6H), 1.046(t, 3H, J=7.6Hz).
		159.301, 153.744, 148.610, 147.462, 145.303, 132.136, 129.498, 129.456, 128.454, 126.507, 125.487, 124.322, 123.190, 116.452, 116.161, 114.236, 109.818, 109.464, 109.175, 76.176, 69.927, 67.570, 27.834, 22.387, 21.602, 10.442.
43	 (화합물 5-43)	7.119(d, 1H, J=8.0Hz), 6.787(m, 1H), 6.785(s, 2H), 6.63~6.68(m, 2H), 6.587(d, 1H, J=10.0Hz), 6.332(d, 1H, J=8.0Hz), 6.180(s, 1H), 5.602(d, 1H, J=10.0Hz), 4.765(s, 2H), 3.817(t, 2H, J=6.4Hz), 2.447(s, 6H), 2.180(s, 3H), 1.758(m, 2H), 1.442(s, 6H), 1.006(t, 3H, J=7.2Hz).
		159.117, 153.685, 148.693, 147.612, 143.784, 140.248, 131.765, 131.454, 129.671, 129.324, 126.718, 125.536, 124.557, 123.119, 116.515, 115.959, 114.058, 109.507, 109.369, 109.032, 76.093, 69.855, 67.793, 27.823, 23.048, 22.325, 21.013, 10.367.

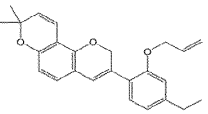
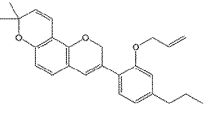
44	 (화합물 5-44)	7.162(d, 1H, J=8.0Hz), 6.989(s, 2H), 6.818(d, 1H, J=8.0Hz), 6.626(d, 1H, J=10.0Hz), 6.528(d, 1H, J=2.0Hz), 6.511(s, 1H), 6.501(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 6.371(d, 1H, J=8.0Hz), 5.934(m, 1H), 5.588(d, 1H, J=10.0Hz), 5.327(m, 1H, J=17.2Hz, 1.6Hz), 5.253(m, 1H, J=14.8, 1.6Hz), 4.969(s, 2H), 4.381(m, 2H, J=5.2, 1.6Hz), 2.580(s, 6H), 2.329(s, 3H), 1.420(s, 6H). 156.543, 153.818, 149.550, 149.364, 143.871, 140.470, 132.189, 131.753, 130.643, 129.398, 129.020, 127.631, 127.065, 126.838, 123.321, 118.251, 116.521, 116.479, 114.280, 109.575, 109.422, 106.804, 76.165, 69.363, 68.043, 27.844, 22.755, 21.072.
45	 (화합물 5-45)	7.543(d, 2H, J=8.0Hz), 7.052(d, 1H, J=8.0Hz), 7.025(d, 2H, J=8.0Hz), 6.963(d, 1H, J=2.4Hz), 6.818(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.630(d, 1H, J=8.0Hz), 6.601(d, 1H, J=10.0Hz), 6.353(d, 1H, J=8.0Hz), 6.045(m, 1H), 5.946(s, 1H), 5.617(d, 1H, J=10.0Hz), 5.434(m, 1H, J=17.2Hz, 1.6Hz), 5.376(m, 1H, J=14.8, 1.6Hz), 4.713(s, 2H), 4.544(m, 2H, J=5.2, 1.6Hz), 2.276(s, 3H), 1.449(s, 6H). 158.672, 153.796, 148.639, 147.442, 145.329, 132.481, 132.124, 129.546, 129.474, 129.458, 128.454, 126.539, 125.393, 124.751, 123.351, 118.220, 116.441, 116.126, 114.418, 110.139, 109.475, 109.200, 76.191, 69.158, 67.551, 27.844, 21.609.

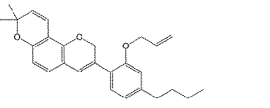
46	 (화합물 5-46)	7.128(d, 1H, J=8.4Hz), 6.812(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.791(s, 2H), 6.681(d, 1H, J=2.4Hz), 6.662(d, 1H, J=8.4Hz), 6.588(d, 1H, J=10.0Hz), 6.333(d, 1H, J=8.4Hz), 6.186(s, 1H), 5.985(m, 1H), 5.601(s, 1H, J=10.0Hz), 5.368(m, 1H, J=17.2Hz, 1.6Hz), 5.287(m, 1H, J=14.8, 1.6Hz), 4.771(s, 2H), 4.448(m, 1H, J=2H, J=5.2, 1.6Hz), 2.444(s, 6H), 2.185(s, 3H), 1.442(s, 6H). 158.518, 153.742, 148.727, 147.604, 143.833, 140.268, 132.498, 131.794, 131.426, 129.731, 129.348, 126.758, 125.455, 125.018, 123.273, 118.102, 116.513, 115.943, 114.200, 109.880, 109.392, 109.065, 76.122, 69.078, 67.777, 27.832, 23.048, 21.023.
47	 (화합물 5-47)	7.552(d, 2H, J=8.0Hz), 7.042(d, 1H, J=8.0Hz), 7.022(d, 2H, J=8.0Hz), 6.931(d, 1H, J=2.4Hz), 6.789(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.625(d, 1H, J=8.0Hz), 6.601(d, 1H, J=10.0Hz), 6.349(d, 1H, J=8.0Hz), 5.945(s, 1H), 5.614(d, 1H, J=10.0Hz), 4.709(s, 2H), 3.959(t, 2H, J=6.4Hz), 2.273(s, 3H), 1.774(m, 2H), 1.499(m, 2H), 1.448(s, 6H), 0.989(t, 3H, J=7.2Hz). 159.334, 153.764, 148.632, 147.487, 145.299, 132.196, 129.504, 129.464, 128.470, 126.522, 125.508, 124.334, 123.219, 116.464, 116.170, 114.247, 109.824, 109.477, 109.185, 76.186, 68.179, 67.595, 31.094, 27.848, 21.603, 19.162, 13.817.

48	 (화합물 5-48)	7.29~7.45(m, 5H), 7.251(d, 1H, J=8.4Hz), 6.687(d, 1H, J=8.0Hz), 6.598(d, 1H, J=10.0Hz), 6.542(d, 1H, J=2.0Hz), 6.509(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.244(s, 1H), 5.510(d, 1H, J=10.0Hz), 5.035(s, 2H), 4.926(s, 2H), 4.025(q, 2H, J=6.8Hz), 2.206(s, 3H), 1.408(t, 3H, J=6.8Hz), 1.402(s, 6H). 159.787, 157.312, 152.757, 149.379, 136.481, 134.884, 129.198, 128.588, 128.214, 128.026, 128.003, 127.527, 121.428, 118.980, 116.758, 115.624, 110.796, 107.503, 105.609, 100.286, 76.000, 70.387, 68.069, 63.599, 27.859, 18.734, 14.787.
49	 (화합물 5-49)	7.29~7.45(m, 5H), 7.253(d, 1H, J=8.4Hz), 6.685(d, 1H, J=8.0Hz), 6.597(d, 1H, J=10.0Hz), 6.540(d, 1H, J=2.0Hz), 6.506(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.245(s, 1H), 5.511(d, 1H, J=10.0Hz), 5.038(s, 2H), 4.923(s, 2H), 3.918(t, 2H, J=6.8Hz), 2.207(s, 3H), 1.804(m, 2H, J=6.8Hz), 1.402(s, 6H), 1.037(t, 3H, J=7.2Hz). 160.015, 157.339, 152.768, 149.394, 136.516, 134.887, 129.196, 128.588, 128.212, 128.049, 128.005, 127.553, 121.404, 118.975, 116.775, 115.638, 110.803, 107.510, 105.733, 100.320, 76.005, 70.432, 68.093, 64.405, 27.873, 22.546, 18.726, 10.509.

50	 (화합물 5-50)	7.29~7.48(m, 5H), 7.269(d, 1H, J=8.4Hz), 6.824(s, 1H), 6.553(d, 1H, J=10.0Hz), 6.513(d, 1H, J=2.0Hz), 6.489(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.011(s, 1H), 5.431(d, 1H, J=10.0Hz), 5.028(s, 2H), 4.941(s, 2H), 4.015(q, 2H, J=6.8Hz), 3.776(s, 3H), 1.415(s, 6H), 1.401(t, 3H, J=6.8Hz). 159.676, 157.284, 155.986, 154.098, 150.056, 136.637, 129.408, 128.549, 127.899, 127.423, 126.678, 126.154, 121.687, 116.663, 116.373, 106.515, 105.675, 103.168, 100.316, 92.899, 76.547, 70.380, 68.433, 63.576, 55.556, 27.880, 14.798.
51	 (화합물 5-51)	7.29~7.48(m, 5H), 7.266(d, 1H, J=8.4Hz), 6.825(s, 1H), 6.553(d, 1H, J=10.0Hz), 6.522(d, 1H, J=2.4Hz), 6.496(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.010(s, 1H), 5.427(d, 1H, J=10.0Hz), 5.025(s, 2H), 4.940(s, 2H), 3.900(t, 2H, J=6.8Hz), 3.772(s, 3H), 1.791(m, 2H, J=6.8Hz), 1.413(s, 6H), 1.046(t, 3H, J=6.8Hz). 159.876, 157.271, 155.967, 154.077, 150.038, 136.626, 129.378, 128.527, 127.883, 127.430, 126.679, 126.134, 121.603, 116.654, 116.325, 106.506, 105.717, 103.151, 100.276, 92.880, 76.526, 70.367, 69.626, 68.428, 55.534, 27.863, 22.541, 10.502.

52	 (화합물 5-52)	7.29~7.45(m, 5H), 7.270(d, 1H, J=8.0Hz), 6.838(d, 1H, J=8.0Hz), 6.814(s, 1H), 6.734(s, 1H), 6.599(d, 1H, J=10.0Hz), 6.247(s, 1H), 5.509(d, 1H, J=10.0Hz), 5.063(s, 2H), 4.943(s, 2H), 2.630(q, 2H, J=7.6Hz), 2.207(s, 3H), 1.402(s, 6H), 1.244(t, 3H, J=7.6Hz). 154.431, 153.000, 149.650, 145.470, 137.004, 135.040, 128.637, 128.579, 128.313, 128.239, 127.965, 127.583, 126.092, 120.617, 119.729, 116.775, 115.607, 111.892, 110.873, 107.544, 76.049, 70.396, 68.051, 28.925, 27.886, 18.744, 15.559.
53	 (화합물 5-53)	7.294(d, 2H, J=8.0Hz), 7.252(d, 1H, J=9.2Hz), 7.169(d, 2H, J=8.0Hz), 6.801(d, 1H, J=9.2Hz), 6.794(s, 1H), 6.599(d, 1H, J=10.0Hz), 6.243(s, 1H), 5.512(d, 1H, J=10.0Hz), 5.011(s, 2H), 4.928(s, 2H), 2.584(t, 2H, J=7.6Hz), 2.349(s, 3H), 2.208(s, 3H), 1.660(m, 2H, J=7.6Hz), 1.403(s, 6H), 0.954(t, 3H, J=7.6Hz). 156.315, 152.861, 149.545, 143.872, 137.691, 135.012, 133.692, 129.223, 128.443, 128.414, 128.191, 127.707, 126.075, 121.169, 119.601, 116.785, 115.630, 112.406, 110.794, 107.510, 76.021, 70.292, 68.053, 38.082, 27.886, 24.504, 21.181, 18.726, 13.852.

54	 (화합물 5-54)	7.231(d, 1H, J=8.0Hz), 6.832(d, 1H, J=8.0Hz), 6.811(d, 1H, J=8.0Hz), 6.718(s, 1H), 6.656(d, 1H, J=10.0Hz), 6.542(s, 1H), 6.375(d, 1H, J=8.0Hz), 6.037(m, 1H), 5.588(d, 1H, J=10.0Hz), 5.395(m, 1H, J=17.6Hz, 1.6Hz), 5.266(m, 1H, J=9.2, 1.4Hz), 5.050(s, 2H), 4.552(m, 2H), 2.639(q, 2H, J=7.6Hz), 1.425(s, 6H), 1.244(t, 3H, J=7.6Hz). 156.148, 153.464, 149.310, 145.475, 133.165, 129.285, 129.091, 128.681, 126.627, 125.671, 122.101, 120.537, 117.621, 116.929, 116.669, 111.934, 109.581, 109.241, 76.060, 69.182, 68.441, 28.887, 27.822, 15.484.
55	 (화합물 5-55)	7.219(d, 1H, J=8.0Hz), 6.830(d, 1H, J=8.0Hz), 6.786(d, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 6.693(d, 1H, J=1.2Hz), 6.655(d, 1H, J=10.0Hz), 6.544(s, 1H), 6.373(d, 1H, J=8.0Hz), 6.038(m, 1H), 5.588(d, 1H, J=10.0Hz), 5.391(m, 1H, J=17.6Hz, 1.6Hz), 5.261(m, 1H, J=9.2, 1.4Hz), 5.049(s, 2H), 4.545(m, 2H), 2.570(t, 2H, J=7.6Hz), 1.645(m, 2H), 1.424(s, 6H), 0.955(t, 3H, J=7.6Hz). 156.052, 153.450, 149.311, 143.924, 133.160, 129.277, 129.102, 128.548, 126.622, 125.646, 122.087, 121.192, 117.609, 116.940, 116.671, 112.491, 109.576, 109.233, 76.053, 69.170, 68.440, 38.062, 27.820, 24.473, 13.859.

56	 (화합물 5-56)	7.212(d, 1H, J=8.0Hz), 6.823(d, 1H, J=8.0Hz), 6.782(d, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 6.691(d, 1H, J=1.2Hz), 6.654(d, 1H, J=10.0Hz), 6.540(s, 1H), 6.371(d, 1H, J=8.0Hz), 6.032(m, 1H), 5.581(d, 1H, J=10.0Hz), 5.387(m, 1H, J=17.6Hz, 1.6Hz), 5.255(m, 1H, J=9.2, 1.4Hz), 5.047(s, 2H), 4.533(m, 2H), 2.588(t, 2H, J=7.6Hz), 1.598(m, 2H), 1.419(s, 6H), 1.372(m, 2H), 0.932(t, 3H, J=7.6Hz). 155.791, 153.435, 149.293, 144.111, 133.149, 129.238, 129.072, 128.529, 126.603, 125.586, 122.055, 121.128, 117.564, 116.922, 116.658, 112.450, 109.551, 109.213, 76.031, 69.156, 68.421, 35.653, 33.457, 27.799, 22.348, 13.836.
----	---	--

[410]

[411] 실시예 1: 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {3-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene}(화합물 I-1)의 제조

[412] 상기 제조예 1에서 수득한

3-(2-벤질옥시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 5-1) 6.98g(16.4mmol)을 THF 20mℓ에 용해시켜 고압 반응기에 충전하고 10% Pd/C(palladium on carbon)500mg을 첨가하였다. 반응기의 온도를 50°C로 유지한 상태에서 5기압의 수소를 가한 다음, 48시간 동안 세차게 교반하였다. 이후 고압 반응기에서 수소를 제거하고 질소 분위기(nitrogen atmosphere)로 교체한 다음, 셀라이트 패드로 반응용액을 여과하여 Pd/C 촉매를 제거하였다. 여과한 용액을 감압증류하여 철저히 농축한 다음, IPA로 재결정하여 흰색 분말의 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 5.27g (15.5mol)을 수득하였다(Yield: 94.5%).

[413] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.022(d, 1H, J=8.8Hz), 6.838(d, 1H, J=8.4Hz), 6.488(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.388(d, 1H, J=8.8Hz), 6.364(d, 1H, J=2.4Hz), 5.059(s, 1H), 4.392(m, 1H, J=10.4, 2.4, 0.8Hz), 4.024(t, 1H, J=10.4Hz), 3.768(s, 1H), 3.488(m, 1H), 3.017(dd, 1H, J=15.6, 10.4Hz), 2.875(ddd, 1H, J=15.6, 5.2, 2.4Hz), 2.646(m, 2H), 1.778(t, 2H, J=5.8Hz), 1.335(s, 3H), 1.321(s, 3H).

[414] ¹³C-NMR(CDCl₃): 159.257, 154.516, 152.772, 152.160, 128.184, 127.546, 120.182, 112.994, 109.394, 109.340, 105.957, 102.118, 73.917, 70.069, 55.340, 32.391, 31.811, 30.671, 26.833, 26.459, 17.187.

[415]

[416] 실시예2:

3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘

{3-(2-Hydroxy-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene})(화합물 I-2)의 제조

[417] 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 상기 제조예2에서 수득한

3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 5-2)을 이용하여

3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘을 수득하였다.

[418] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.029(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.834(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.766(dd, 1H, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$), 6.596(d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 6.389(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.909(s, 1H), 4.415(m, 1H, $J=10.4, 3.2, 2.0\text{Hz}$), 4.041(t, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 3.542(m, 1H), 3.034(dd, 1H, $J=15.6, 10.4\text{Hz}$), 2.875(ddd, 1H, $J=15.6, 5.2, 2.0\text{Hz}$), 2.647(m, 2H), 2.574(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.774(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.332(s, 3H), 1.318(s, 3H), 1.208(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$).

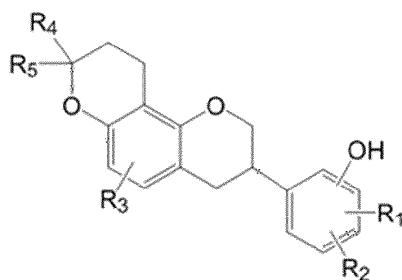
[419] $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 153.373, 152.716, 152.102, 144.205, 127.472, 127.415, 124.773, 120.499, 114.963, 112.898, 109.310, 109.248, 73.795, 69.897, 32.308, 32.054, 30.532, 28.276, 26.784, 26.374, 17.120, 15.308.

[420]

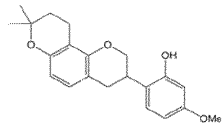
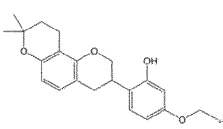
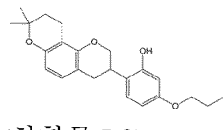
[421] 상기 실시예 1의 방법에 준하여 상기 표 1의 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체들을 이용하여 하기 표 2에 나타난

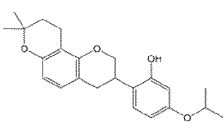
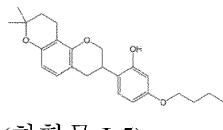
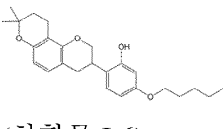
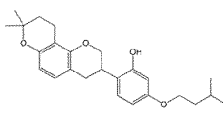
3-페닐-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {3-phenyl-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene} 유도체들을 합성하였다:

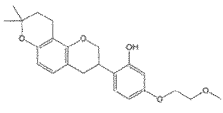
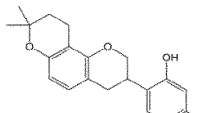
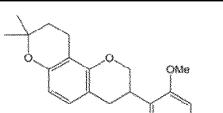
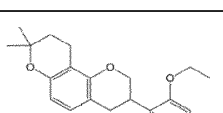
[422]

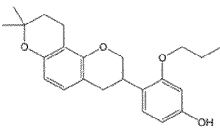
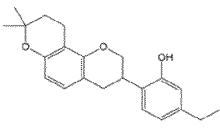
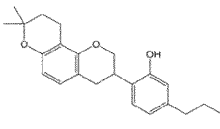
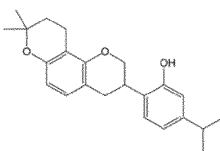


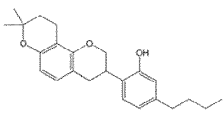
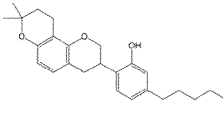
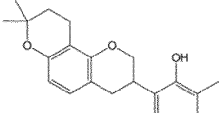
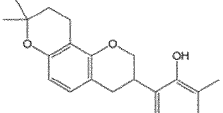
[423] [표2]

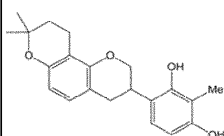
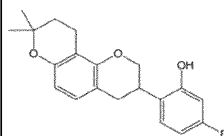
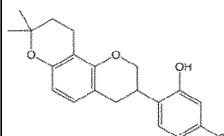
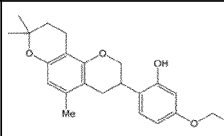
실시에 번호(사용 반응물질에 해당하는 제조예의 번호)	화학 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
1(제조예 1)	 (화합물 I-1)	7.022(d, 1H, J=8.8Hz), 6.838(d, 1H, J=8.4Hz), 6.488(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.388(d, 1H, J=8.8Hz), 6.364(d, 1H, J=2.4Hz), 5.059(s, 1H), 4.392(m, 1H, J=10.4, 2.4, 0.8Hz), 4.024(t, 1H, J=10.4Hz), 3.768(s, 1H), 3.488(m, 1H), 3.017(dd, 1H, J=15.6, 10.4Hz), 2.875(ddd, 1H, J=15.6, 5.2, 2.4Hz), 2.646(m, 2H), 1.778(t, 2H, J=5.8Hz), 1.335(s, 3H), 1.321(s, 3H).
2(제조예 2)	 (화합물 I-2)	6.989(d, 1H, J=8.4Hz), 6.825(d, 1H, J=8.0Hz), 6.458(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.387(d, 1H, J=8.4Hz), 6.324(d, 1H, J=2.4Hz), 5.355(s, 1H), 4.386(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.007(t, 1H, J=10.4Hz), 3.954(q, 2H, J=7.2Hz), 3.484(m, 1H), 3.006(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.852(m, 1H, J=15.6, 4.8, 1.6Hz), 2.641(m, 2H), 1.770(t, 2H, J=6.8Hz), 1.378(t, 2H, J=6.8Hz), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H).
3(제조예 3)	 (화합물 I-3)	6.976(d, 1H, J=8.4Hz), 6.817(d, 1H, J=8.4Hz), 6.452(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.391(d, 1H, J=8.4Hz), 6.316(d, 1H, J=2.0Hz), 5.600(s, 1H), 4.385(d, 1H, J=10.0Hz), 4.000(t, 1H, J=10.0Hz), 3.812(t, 2H, J=6.4Hz), 3.488(m, 1H), 2.997(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.837(dd, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.640(m, 2H), 1.782(t, 2H, J=6.8Hz), 1.765(m, 2H), 1.329(s, 3H), 1.314(s, 3H), 0.994(t, 3H, J=7.2Hz).

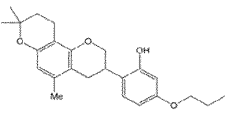
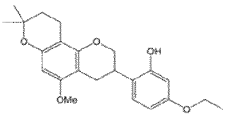
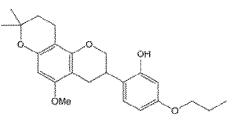
4(제조예 5)	 (화합물 I-4)	7.000(d, 1H, J=8.4Hz), 6.845(d, 1H, J=8.0Hz), 6.472(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.404(d, 1H, J=8.4Hz), 6.344(d, 1H, J=2.4Hz), 5.333(s, 1H), 4.450(m, 1H, J=6.0Hz), 4.409(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.026(t, 1H, J=10.4Hz), 3.498(m, 1H), 3.026(dd, 1H, J=15.2, 11.2Hz), 2.871(m, 1H, J=15.2, 4.8, 1.6Hz), 2.669(m, 2H), 1.789(t, 2H, J=6.8Hz), 1.378(t, 2H, J=6.8Hz), 1.349(s, 3H), 1.331(s, 3H), 1.324(d, 6H, J=6.0Hz).
5(제조예 6)	 (화합물 I-5)	6.995(d, 1H, J=8.0Hz), 6.831(d, 1H, J=8.0Hz), 6.469(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.384(d, 1H, J=8.0Hz), 6.342(d, 1H, J=2.4Hz), 5.029(s, 1H), 4.387(m, 1H, J=10.4Hz), 4.011(t, 1H, J=10.4Hz), 3.901(t, 2H, J=6.4Hz), 3.478(m, 1H), 3.012(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.879(m, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.642(m, 2H), 1.68~1.81(m, 4H), 1.468(m, 2H), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H), 0.962(t, 3H, J=7.2Hz).
6(제조예 7)	 (화합물 I-6)	7.008(d, 1H, J=8.0Hz), 6.846(d, 1H, J=8.0Hz), 6.482(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.408(d, 1H, J=8.0Hz), 6.355(d, 1H, J=2.4Hz), 5.313(s, 1H), 4.406(m, 1H, J=10.4Hz), 4.027(t, 1H, J=10.4Hz), 3.906(t, 2H, J=6.4Hz), 3.503(m, 1H), 3.027(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.874(m, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.662(m, 2H), 1.71~1.81(m, 4H), 1.40~1.87(m, 4H), 1.353(s, 3H), 1.338(s, 3H), 0.941(t, 3H, J=7.2Hz).
7(제조예 9)	 (화합물 I-7)	6.991(d, 1H, J=8.4Hz), 6.827(d, 1H, J=8.4Hz), 6.468(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.385(d, 1H, J=8.4Hz), 6.335(d, 1H, J=2.4Hz), 5.083(s, 1H), 4.387(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.011(t, 1H, J=10.4Hz), 3.918(t, 2H, J=6.4Hz), 3.484(m, 1H), 3.008(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.857(m, 1H, J=15.6, 3.6,

		1.6Hz), 2.642(m, 2H), 1.806(m, 1H), 1.772(t, 2H, J=6.4Hz), 1.643(q, 2H, J=6.4Hz), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H), 0.949(d, 6H, J=6.4Hz).
8(제조예10)	 (화합물 I-8)	6.976(d, 1H, J=8.4Hz), 6.833(d, 1H, J=8.4Hz), 6.489(d, 1H, J=2.4Hz), 6.433(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.386(d, 1H, J=8.4Hz), 6.170(s, 1H), 4.388(m, 1H, J=10.4, 2.4Hz), 4.083(t, 2H, J=4.4Hz), 3.997(t, 1H, J=10.4Hz), 3.784(t, 2H, J=4.4Hz), 3.500(m, 1H), 3.475(s, 3H), 3.006(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.853(m, 1H, J=15.6, 3.6Hz), 2.650(t, 2H), 1.777(t, 2H, J=6.8Hz), 1.336(s, 3H), 1.322(s, 3H).
9(제조예11)	 (화합물 I-9)	6.909(d, 1H, J=8.0Hz), 6.829(d, 1H, J=8.4Hz), 6.395(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.287(d, 1H, J=2.4Hz), 5.597(b, 2H), 4.355(m, 1H), 4.034(t, 1H, J=10.0Hz), 3.478(m, 1H), 2.983(dd, 1H, J=15.6, 10.4Hz), 2.878(ddd, 1H, J=15.6, 4.8, 1.6Hz), 2.634(t, 2H, J=6.8Hz), 1.763(t, 2H, J=6.8Hz), 1.323(s, 3H), 1.314(s, 3H).
10(제조예12)	 (화합물 I-10)	6.939(d, 1H, J=8.4Hz), 6.824(d, 1H, J=8.4Hz), 6.421(d, 1H, 2.4Hz), 6.36~6.40(m, 2H), 5.269(s, 1H), 4.343(m, 1H, J=10.0, 2.0, 0.8Hz), 3.968(t, 1H, J=10.0Hz), 3.762(s, 3H), 3.536(m, 1H), 2.965(dd, 1H, J=15.2, 11.6Hz), 2.821(dd, 1H, J=15.2, 3.2Hz), 2.645(t, 2H, J=6.4Hz), 1.774(t, 2H, J=6.4Hz), 1.334(s, 3H), 1.319(s, 3H).
11(제조예13)	 (화합물 I-11)	6.934(d, 1H, J=8.4Hz), 6.829(d, 1H, J=8.4Hz), 6.412(d, 1H, 2.4Hz), 6.35~6.40(m, 2H), 5.143(s, 1H), 4.341(m, 1H, J=10.0, 2.0, 0.8Hz), 4.012(t, 1H, J=10.0Hz), 3.989(q, 2H, J=6.4Hz), 3.562(m, 1H), 2.961(dd, 1H, J=15.2, 11.6Hz), 2.851(dd, 1H, J=15.2, 3.2Hz), 2.648(t, 2H, J=6.4Hz), 1.776(t, 2H,

		J=6.4Hz), 1.392(t, 2H, J=6.4Hz), 1.334(s, 3H), 1.323(s, 3H).
12(제조예 14)	 (화합물 I-12)	6.937(d, 1H, J=8.4Hz), 6.829(d, 1H, J=8.4Hz), 6.409(d, 1H, 2.4Hz), 6.35~6.40(m, 2H), 4.446(m, 1H, J=10.0, 2.0, 0.8Hz), 3.999(t, 1H, J=10.0Hz), 3.889(q, 2H, J=6.4Hz), 3.572(m, 1H), 2.965(dd, 1H, J=15.2, 11.6Hz), 2.846(dd, 1H, J=15.2, 3.2Hz), 2.646(t, 2H, J=6.4Hz), 1.75~1.87(m, 4H), 1.332(s, 3H), 1.324(s, 3H), 1.023(t, 3H, J=6.4Hz).
13(제조예 18)	 (화합물 I-13)	7.029(d, 1H, J=8.0Hz), 6.834(d, 1H, J=8.0Hz), 6.766(dd, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 6.596(d, 1H, J=1.2Hz), 6.389(d, 1H, J=8.0Hz), 4.909(s, 1H), 4.415(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.041(t, 1H, J=10.4Hz), 3.542(m, 1H), 3.034(dd, 1H, J=15.6, 10.4Hz), 2.875(ddd, 1H, J=15.6, 5.2, 2.0Hz), 2.647(m, 2H), 2.574(q, 2H, J=7.6Hz), 1.774(t, 2H, J=6.8Hz), 1.332(s, 3H), 1.318(s, 3H), 1.208(t, 3H, J=7.6Hz).
14(제조예 21)	 (화합물 I-14)	7.029(d, 1H, J=8.0Hz), 6.842(d, 1H, J=8.0Hz), 6.755(d, 1H, J=8.0Hz), 6.597(s, 1H), 6.390(d, 1H, J=8.4Hz), 4.804(s, 1H), 4.423(m, 1H, J=10.4, 2.4Hz), 4.046(t, 1H, J=10.4Hz), 3.537(m, 1H), 3.042(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.886(m, 1H), 2.652(m, 2H), 2.518(t, 2H, J=7.6Hz), 1.781(t, 2H, J=6.8Hz), 1.612(m, 2H, J=7.2Hz), 1.338(s, 3H), 1.323(s, 3H), 0.947(t, 3H, J=7.2Hz).
15(제조예 27)	 (화합물 I-15)	7.058(d, 1H, J=8.0Hz), 6.853(d, 1H, J=8.0Hz), 6.812(dd, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 6.641(d, 1H, J=1.2Hz), 6.408(d, 1H, J=8.0Hz), 4.973(s, 1H), 4.444(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.060(t, 1H, J=10.4Hz), 3.552(m, 1H), 3.056(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.892(m, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.859(m, 1H, J=6.8Hz), 2.668(m, 2H), 1.794(t, 2H,

		J=6.8Hz), 1.352(s, 3H), 1.337(s, 3H), 1.235(d, 6H, J=6.8Hz).
16(제조예28)	 (화합물 I-16)	7.034(d, 1H, J=8.0Hz), 6.851(d, 1H, J=8.0Hz), 6.756(dd, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 6.595(d, 1H, J=1.2Hz), 6.406(d, 1H, J=8.0Hz), 4.904(s, 1H), 4.426(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.056(t, 1H, J=10.4Hz), 3.549(m, 1H), 3.050(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.892(m, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.667(m, 2H), 2.546(t, 2H, J=4.4H), 1.792(t, 2H, J=6.8Hz), 1.584(m, 2H), 1.375(m, 2H), 1.351(s, 3H), 1.336(s, 3H), 0.939(t, 2H, J=7.4Hz).
17(제조예29)	 (화합물 I-17)	7.033(d, 1H, J=8.0Hz), 6.849(d, 1H, J=8.0Hz), 6.756(dd, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 6.598(d, 1H, J=1.2Hz), 6.403(d, 1H, J=8.0Hz), 4.898(s, 1H), 4.437(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.054(t, 1H, J=10.4Hz), 3.548(m, 1H), 3.048(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.895(m, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.667(m, 2H), 2.536(t, 2H, J=4.4H), 1.790(t, 2H, J=6.8Hz), 1.599(m, 2H), 1.36(m, 4H), 1.348(s, 3H), 1.333(s, 3H), 0.908(t, 2H, J=7.4Hz).
18(제조예31)	 (화합물 I-18)	6.901(d, 1H, J=8.0Hz), 6.857(d, 1H, J=8.4Hz), 6.790(d, 1H, J=8.0Hz), 6.411(d, 1H, J=8.4Hz), 4.834(s, 1H), 4.430(m, 1H, J=10.0, 3.2, 2.0Hz), 4.051(t, 1H, J=10.0Hz), 3.543(m, 1H), 3.036(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.896(m, 1H, J=15.6, 5.2, 2.0Hz), 2.672(m, 2H), 2.297(s, 3H), 2.199(s, 3H), 1.798(t, 2H, J=6.8Hz), 1.357(s, 3H), 1.344(s, 3H).
19(제조예32)	 (화합물 I-19)	6.886(s, 1H), 6.857(d, 1H, J=4.8Hz), 6.579(s, 1H), 6.418(d, 1H, J=4.8Hz), 4.965(s, 1H), 4.433(dd, 1H, J=6.0Hz), 4.053(t, 1H, J=6.0Hz), 3.534(m, 1H), 3.067(dd, 1H, J=8.8, 6.8Hz), 2.873(ddd, 1H, J=8.8, 2.4, 0.8Hz), 2.680(m, 2H), 2.203(s, 6H), 1.803(t, 2H, J=4.0Hz), 1.364(s, 3H), 1.348(s, 3H).

20(제조예35)	 (화합물 I-20)	6.839(d, 1H, J=8.0Hz), 6.819(d, 1H, J=8.0Hz), 6.395(d, 1H, J=8.0Hz), 6.385(d, 1H, J=8.0Hz), 4.927(s, 1H), 4.891(s, 1H), 4.388(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.011(t, 1H, J=10.4Hz), 3.469(m, 1H), 2.997(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.869(ddd, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.653(m, 2H), 2.167(s, 3H), 1.783(t, 2H, J=6.8Hz), 1.341(s, 3H), 1.328(s, 3H).
21(제조예36)	 (화합물 I-21)	7.044(dd, 1H, J=8.4, 6.4Hz), 6.834(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.620(dt, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.501(dd, 1H, J=9.6, 2.4Hz), 6.396(d, 1H, J=8.4Hz), 5.400(s, 1H), 4.379(m, 1H, J=10.0, 3.6, 2.0Hz), 4.039(t, 1H, J=10.0Hz), 3.523(m, 1H), 2.997(dd, 1H, J=15.6, 10.4Hz), 2.892(ddd, 1H, J=15.6, 5.2, 2.0Hz), 2.642(m, 2H), 1.777(t, 2H, J=6.8Hz), 1.335(s, 3H), 1.321(s, 3H).
22(제조예37)	 (화합물 I-22)	7.025(d, 1H, J=8.4Hz), 6.888(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.832(d, 1H, J=8.4Hz), 6.759(d, 1H, J=2.0Hz), 6.397(d, 1H, J=8.4Hz), 5.256(s, 1H), 4.375(m, 1H, J=10.0, 3.6, 2.0Hz), 4.047(t, 1H, J=10.0Hz), 3.532(m, 1H), 2.989(dd, 1H, J=15.6, 10.4Hz), 2.896(ddd, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.637(m, 2H), 1.775(t, 2H, J=6.8Hz), 1.333(s, 3H), 1.320(s, 3H).
23(제조예48)	 (화합물 I-23)	7.010(d, 1H, J=8.4Hz), 6.475(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.341(d, 1H, J=2.4Hz), 6.311(s, 1H), 5.189(s, 1H), 4.352(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.007(t, 1H, J=10.4Hz), 3.966(q, 2H, J=7.2Hz), 3.484(m, 1H), 3.006(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.816(m, 1H), 2.756(m, 1H), 2.621(m, 2H), 2.138(s, 3H), 1.742(t, 2H, J=6.8Hz), 1.385(t, 2H, J=6.8Hz), 1.325(s, 3H), 1.309(s, 3H).

24(제조예49)	 (화합물 I-24)	7.008(d, 1H, J=8.4Hz), 6.476(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.347(d, 1H, J=2.4Hz), 6.312(s, 1H), 5.263(s, 1H), 4.352(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.006(t, 1H, J=10.4Hz), 3.850(t, 2H, J=7.2Hz), 3.593(m, 1H), 2.826(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.756(dd, 1H, J=15.6, 10.0Hz), 2.621 (m, 2H), 2.137(s, 3H), 1.73~1.82(m, 4H), 1.325(s, 3H), 1.309(s, 3H), 1.011(t, 2H, J=6.8Hz).
25(제조예50)	 (화합물 I-25)	7.007(d, 1H, J=8.4Hz), 6.441(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.310(d, 1H, J=2.4Hz), 6.009(s, 1H), 5.439(s, 1H), 4.358(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 3.978(t, 1H, J=10.4Hz), 3.933(q, 2H, J=7.2Hz), 3.735(s, 3H), 3.424(m, 1H), 2.922(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.722(dd, 1H, J=15.6, 10.8), 2.582(m, 2H), 2.621 (m, 2H), 1.756(t, 2H, J=6.8Hz), 1.367(t, 2H, J=6.8Hz), 1.334(s, 3H), 1.321(s, 3H).
26(제조예51)	 (화합물 I-26)	7.022(d, 1H, J=8.4Hz), 6.462(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.344(d, 1H, J=2.4Hz), 6.004(s, 1H), 5.024(s, 1H), 4.360(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 3.978(t, 1H, J=10.4Hz), 3.858(t, 2H, J=6.8Hz), 3.744(s, 3H), 3.412(m, 1H), 2.929(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.721(dd, 1H, J=15.6, 10.8), 2.583(m, 2H), 1.73~1.80 (m, 4H), 1.336(s, 3H), 1.323(s, 3H), 1.014(t, 2H, J=7.2Hz).

[424]

[425] **합성예 1: (R)**

-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahdropyrano[2,3-*f*]chromen} (화합물 I-2a) 및 (S)

-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(S)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahdropyrano[2,3-*f*]chromen} (화합물 I-2b)의 제조

[426]

[427] **1-1: (R)**

-3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-2a) 및 (*S*)

-3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-2b)의 제조

[428] 상기 제조예 2에서 수득한

3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 5-2) 20.0 g (43.8 mmol)을 염화메틸렌(CH_2Cl_2) 50ml에

용해시키고, 우바폭스[$((4S,5S)\text{-Cy2-Ubaphox})\text{Ir}(\text{COD})$]BARF400 mg을

첨가하였다. 다음으로 7기압의 수소를 가한 다음 반응기의 온도를 35°C로 유지한 상태에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결된 후 용매를 농축시켜 (*R*)

-3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 19.68 g(yield 98%)(화합물 6-2a)을 수득하였다.

[429] 같은 방법으로 우바폭스[$((4R,5R)\text{-Cy2-Ubaphox})\text{Ir}(\text{COD})$]BARF를 사용하여 (*S*)

-3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-2b)을 수득하였다. 수득한 화합물에 대한 $^1\text{H-NMR}$ 결과는 하기와 같다.

[430] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30~7.45(m, 5H), 7.026(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.824(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.545(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 6.466(dd, 1H, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 6.373(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.075(s, 2H), 4.371(m, 1H, $J=10.4, 3.6, 2.0\text{Hz}$), 4.002(t, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 3.991(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.652(m, 1H), 2.983(dd, 1H, $J=15.6, 10.8\text{Hz}$), 2.866(m, 1H, $J=15.6, 5.2, 1.6\text{Hz}$), 2.628(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.762(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.388(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.322(s, 3H), 1.313(s, 3H).

[431]

[432] **1-2: (*R*)**

-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 I-2a) 및 (*S*)

-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 I-2b)의 제조

[433] 상기 합성예 1-1에서 수득한 (*R*)

-3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-2a) 19.68 g(42.9 mmol)을 THF 50ml에 용해시킨 후 고압 반응기에 충전하고, 10% Pd/C 400 mg을 첨가하였다. 반응기의 온도를 50°C로 유지한 상태에서 5기압의 수소를 가한 다음, 15시간 동안 세차게 교반시켰다. 이후 고압 반응기에서 수소를 제거하고 질소 분위기로 교체한 다음, 셀라이트 패드(celite pad)로 반응용액을 여과하여 Pd/C 촉매를 제거하였다. 여과한 용액을 감압증류하여 철저히 농축한 다음, IPA로 재결정하여 흰색 분말의 (*R*)

-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 I-2a) 14.96g (40.6 mmol)을 수득하였다(Yield: 94.5%).

- [434] 같은 방법을 이용하여 (*S*)
 -3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-2b)으로부터(*S*)
 -3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 I-2b)을 수득하였다.수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, optical rotation 및 M.P.결과는하기와 같다.
- [435] ¹H-NMR(CDCl₃): 6.989(d, 1H, J=8.4Hz), 6.825(d, 1H, J=8.0Hz), 6.458(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.387(d, 1H, J=8.4Hz), 6.324(d, 1H, J=2.4Hz), 5.355(s, 1H), 4.386(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.007(t, 1H, J=10.4Hz), 3.954(q, 2H, J=7.2Hz), 3.484(m, 1H), 3.006(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.852(m, 1H, J=15.6, 4.8, 1.6Hz), 2.641(m, 2H), 1.770(t, 2H, J=6.8Hz), 1.378(t, 2H, J=6.8Hz), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H).
- [436] ¹³C-NMR(CDCl₃): 158.552, 154.340, 152.719, 152.091, 128.075, 127.465, 119.882, 112.909, 109.305, 109.248, 106.572, 102.504, 73.798, 70.018, 63.450, 32.311, 31.749, 30.614, 26.776, 26.390, 17.116, 14.781.
- [437]
- [438] Optical Rotation data
- [439] R 이성질체 - [α]_D²⁰: -6.2°(c=0.025, 에탄올); 및
- [440] S 이성질체 - [α]_D²⁰: +6.0°(c=0.025, 에탄올).
- [441]
- [442] M. P.
- [443] R 이성질체: 132.5°C; 및
- [444] S 이성질체: 132.0°C.
- [445]
- [446] **합성예2:** (*R*)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromen} (화합물 I-3a) 및 (*S*)
 -3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*S*)
 -3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromen} (화합물 I-3b)의 제조
- [447] 상기 합성예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 상기 제조예 3에서 수득한
 3-(2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 5-3) 20.0 g에서 (*R*)
 -3-(2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-3a) 19.68 g(yield 98%)을 수득하였다. 또한, 상기 합성예 1-1과
 동일한 방법을 사용하여 (*S*)
 -3-(2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-3b)을 수득하였으며, 수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR 및 ¹³

C-NMR 결과는 하기와 같다.

- [448] ¹H-NMR (CDCl₃): 7.30~7.45(m, 5H), 7.031(d, 1H, J=8.4Hz), 6.828(d, 1H, J=8.4Hz), 6.558(d, 1H, J=2.4Hz), 6.476(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.373(d, 1H, J=8.4Hz), 5.082(s, 2H), 4.371(m, 1H, J=10.4, 3.6, 2.0Hz), 4.002(t, 1H, J=10.4Hz), 3.886 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.647(m, 1H), 2.949(dd, 1H, J=15.6, 10.8Hz), 2.868(m, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.628(t, 2H, J=6.8Hz), 1.796(t, 2H, J=6.8Hz), 1.764(m, 2H), 1.325(s, 3H), 1.316(s, 3H), 1.024(t, 2H, J=7.6Hz).
- [449] ¹³C-NMR (CDCl₃): 158.989, 157.253, 152.783, 152.207, 136.917, 128.581, 127.827, 127.600, 127.430, 127.132, 122.230, 112.913, 109.236, 109.120, 105.244, 100.336, 73.614, 70.224, 70.004, 69.541, 32.315, 31.317, 30.807, 26.790, 26.482, 22.553, 17.127, 10.536.
- [450]
- [451] 또한, 상기 합성에 1-2와 동일한 방법을 이용하여 (*R*)- 및 (*S*)-3-(2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-3a 및 화합물 6-3b) 각각으로부터 (*R*)- 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 각각을 수득하였다. 수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, optical rotation 및 M.P. 결과는 하기와 같다.
- [452] ¹H-NMR (CDCl₃): 6.976(d, 1H, J=8.4Hz), 6.817(d, 1H, J=8.4Hz), 6.452(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.391(d, 1H, J=8.4Hz), 6.316(d, 1H, J=2.0Hz), 5.600(s, 1H), 4.385(d, 1H, J=10.0Hz), 4.000(t, 1H, J=10.0Hz), 3.812(t, 2H, J=6.4Hz), 3.488(m, 1H), 2.997(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.837(dd, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.640(m, 2H), 1.782(t, 2H, J=6.8Hz), 1.765(m, 2H), 1.329(s, 3H), 1.314(s, 3H), 0.994(t, 3H, J=7.2Hz).
- [453] ¹³C-NMR (CDCl₃): 158.678, 154.412, 152.596, 152.054, 128.015, 127.483, 119.827, 113.016, 109.299, 109.226, 106.588, 102.460, 73.888, 70.014, 69.537, 32.287, 31.702, 30.552, 26.728, 26.349, 22.453, 17.096, 10.458.
- [454]
- [455] Optical Rotation data
- [456] *R* 이성질체 - [α]_D²⁰: -5.3°(c=0.025, 에탄올); 및
- [457] *S* 이성질체 - [α]_D²⁰: +5.8°(c=0.025, 에탄올).
- [458]
- [459] M. P.
- [460] *R* 이성질체: 153.6°C; 및
- [461] *S* 이성질체: 153.4°C.
- [462]
- [463] 합성예 3: (*R*)-3-(2-히드록시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-butoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 I-5a) 및 (*S*)

- 3-(2-히드록시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(S)}
- 3-(2-hydroxy-4-butoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 I-5b)의 제조
- [464] 상기 제조예 6에서 합성한 3-(2-벤질옥시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 5-6)과 상기 합성예 1의 방법을 이용하여 >96 %ee의 (*R*)- 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을 각각 합성하였으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, optical rotation 및 M.P. 결과는 하기와 같다.
- [465] ¹H-NMR (CDCl₃): 6.995(d, 1H, J=8.0Hz), 6.831(d, 1H, J=8.0Hz), 6.469(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.384(d, 1H, J=8.0Hz), 6.342(d, 1H, J=2.4Hz), 5.029(s, 1H), 4.387(m, 1H, J=10.4Hz), 4.011(t, 1H, J=10.4Hz), 3.901(t, 2H, J=6.4Hz), 3.478(m, 1H), 3.012(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.879(m, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.642(m, 2H), 1.68~1.81(m, 4H), 1.468(m, 2H), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H), 0.962(t, 3H, J=7.2Hz).
- [466] ¹³C-NMR (CDCl₃): 158.793, 154.331, 152.721, 152.092, 128.047, 127.461, 119.777, 112.909, 109.299, 109.248, 106.628, 102.511, 73.786, 70.023, 67.738, 32.317, 31.756, 31.227, 30.626, 26.777, 26.390, 19.193, 17.117, 13.807.
- [467]
- [468] Optical Rotation data
- [469] R 이성질체 - [α]_D²⁰: -5.3°(c=0.025, 에탄올); 및
- [470] S 이성질체 - [α]_D²⁰: +5.1°(c=0.025, 에탄올).
- [471]
- [472] M. P.
- [473] R 이성질체: 115.9°C; 및
- [474] S 이성질체: 114.6°C.
- [475]
- [476] 합성예 4: (*R*)-3-(2-히드록시-4-이소펜틸록시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-isopentyloxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 I-7a) 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-이소펜틸록시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*S*)-3-(2-hydroxy-4-isopentyloxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 I-7b)의 제조
- [477] 상기 제조예 9에서 합성한 3-(2-벤질옥시-4-이소펜틸록시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 5-9)과 상기 합성예 1의 방법을 이용하여 >96 %ee의 (*R*)- 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-이소펜틸록시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[

2,3-*f*크로멘을 각각 합성하였으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, optical rotation 및 M.P. 결과는 하기와 같다.

- [478] ¹H-NMR (CDCl₃): 6.991(d, 1H, J=8.4Hz), 6.827(d, 1H, J=8.4Hz), 6.468(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.385(d, 1H, J=8.4Hz), 6.335(d, 1H, J=2.4Hz), 5.083(s, 1H), 4.387(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.011(t, 1H, J=10.4Hz), 3.918(t, 2H, J=6.4Hz), 3.484(m, 1H), 3.008(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.857(m, 1H, J=15.6, 3.6, 1.6Hz), 2.642(m, 2H), 1.806(m, 1H), 1.772(t, 2H, J=6.4Hz), 1.643(q, 2H, J=6.4Hz), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H), 0.949(d, 6H, J=6.4Hz).
- [479] ¹³C-NMR (CDCl₃): 158.881, 154.197, 152.861, 152.137, 128.120, 127.459, 119.736, 112.789, 109.288, 109.284, 106.724, 102.561, 73.700, 70.031, 66.431, 37.940, 32.345, 31.805, 30.710, 26.836, 26.434, 25.031, 22.573, 17.150.
- [480]
- [481] Optical Rotation data
- [482] R 이성질체 - [α]_D²⁰: -1.7° (c=0.001, 염화메틸렌)
- [483] S 이성질체 - [α]_D²⁰: +1.5° (c=0.001, 염화메틸렌).
- [484]
- [485] M. P.
- [486] R 이성질체: 164.7°C;
- [487] S 이성질체: 164.1°C
- [488]
- [489] 합성예 5: (R)-3-(2,4-디히드록시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(R)-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromen} (화합물 I-9a) 및 (S)-3-(2,4-디히드록시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(S)-3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromen} (화합물 I-9b)의 제조
- [490] 상기 제조예 11에서 합성한 3-(2-벤질옥시-4-디히드록시페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 5-11) 및 상기 합성예 1과 동일한 방법을 이용하여 >96 %ee의 (R)- 및 (S)-3-(2,4-디히드록시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을 각각 합성하였으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 및 optical rotation 결과는 하기와 같다.
- [491] ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.372(b, 1H), 9.117(b, 1H), 6.854(d, 1H, J=8.4Hz), 6.774(d, 1H, J=8.4Hz), 6.321(d, 1H, J=2.4Hz), 6.233(d, 1H, J=8.4Hz), 6.183(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 4.226(m, 1H, J=10.4, 2.8, 20Hz), 3.894(t, 1H, J=10.4Hz), 3.288(m, 1H), 2.897(dd, 1H, J=15.6, 11.6Hz), 2.673(ddd, 1H, J=15.6Hz), 2.520(t, 2H, J=6.8Hz), 1.698(t, 2H, J=6.8Hz), 1.233(s, 6H).
- [492] ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 156.832, 155.862, 152.311, 151.702, 127.543, 127.368,

- 117.543, 112.893, 108.621, 108.464, 106.286, 102.499, 73.216, 69.717, 31.705, 30.978, 30.132, 26.442, 26.249, 16.839.
- [493] ^{13}C -NMR (CDCl_3): 155.094, 154.575, 152.696, 152.038, 128.285, 127.498, 120.023, 112.956, 109.343, 107.765, 103.055, 73.881, 70.000, 32.285, 31.619, 30.477, 26.783, 26.403, 17.103.
- [494]
- [495] Optical Rotation data
- [496] R 이성질체 - $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.0° (c=0.025, 에탄올); 및
- [497] S 이성질체 - $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+7.9^\circ$ (c=0.025, 에탄올).
- [498]
- [499] 합성예 6: (R)-3-(2-히드록시-4-에틸페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-ethylphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 I-13a) 및 (S)-3-(2-히드록시-4-에틸페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(S)-3-(2-hydroxy-4-ethylphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 I-13b)의 제조
- [500] 상기 제3예 18에서 합성한 3-(2-벤질옥시-4-에틸페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 5-18)과 상기 합성예 1-1의 방법을 이용하여 (R)- 및 (S)-3-(2-벤질옥시-4-에틸페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 6-13a 및 6-13b) 각각을 수득하였다. 이들에 대한 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 결과는 하기와 같다.
- [501] ^1H -NMR (CDCl_3): 7.28~7.45(m, 5H), 7.063(d, 1H, J=8.0Hz), 6.827(d, 1H, J=8.0Hz), 6.817(s, 1H), 6.906(d, 1H, J=8.0Hz), 6.376(d, 1H, J=8.0Hz), 5.104(s, 2H), 4.395(m, 1H, J=10.4, 3.6, 2.0Hz), 4.024(t, 1H, J=10.4Hz), 3.710(m, 1H), 3.004(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.876(m, 1H, J=15.6, 5.2, 1.6Hz), 2.650(t, 2H, J=7.2Hz), 2.632(t, 2H, J=7.2Hz), 1.763(t, 2H, J=7.2Hz), 1.323(s, 3H), 1.313(s, 3H), 1.226(t, 2H, J=7.6Hz).
- [502] ^{13}C -NMR (CDCl_3): 156.350, 152.801, 152.217, 144.082, 137.160, 128.558, 127.778, 127.436, 127.331, 127.159, 127.107, 120.322, 112.897, 111.702, 109.250, 109.147, 73.611, 70.132, 70.015, 32.328, 31.619, 30.780, 28.802, 26.793, 26.488, 17.133, 15.483..
- [503]
- [504] 또한 상기 합성예 1-2와 동일한 방법을 이용하여 (R)- 및 (S)-3-(2-벤질옥시-4-에틸페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 6-13a 및 6-13b) 각각으로부터 >96 % ee의 (R)- 및 (S)-3-(2-히드록시-4-에틸페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘을 각각 합성하였으며, 이들에 대한 ^1H -NMR, ^{13}C -NMR 및 optical rotation 결과는 하기와 같다.

- [505] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.054(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.860(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.789(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.616(s, 1H), 6.421(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.097(s, 1H), 4.443(m, 1H), 4.069(t, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 3.567(m, 1H), 3.059(dd, 1H, $J=15.6, 11.2\text{Hz}$), 2.901(m, 1H), 2.596(q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.802(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.809(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.362(s, 3H), 1.347(s, 3H), 1.231(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$).
- [506] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 153.373, 152.716, 152.102, 144.205, 127.472, 127.415, 124.773, 120.499, 114.963, 112.898, 109.310, 109.248, 73.795, 69.897, 32.308, 32.054, 30.532, 28.276, 26.784, 26.374, 17.120, 15.308.
- [507]
- [508] Optical Rotation data
- [509] R 이성질체 - $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.9° ($c=0.025$, 에탄올); 및
- [510] S 이성질체 - $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+4.5^\circ$ ($c=0.025$, 에탄올).
- [511]
- [512] 합성예 7: (R)-3-(2-히드록시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-propylphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 I-14a) 및 (S)-3-(2-히드록시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(S)-3-(2-hydroxy-4-propylphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 I-14b)의 제조
- [513] 상기 제조예 21에서 합성한 3-(2-벤질옥시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 5-21) 및 상기 합성예 1-1과 동일한 방법을 이용하여 (R)- 및 (S)-3-(2-벤질옥시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘(화합물 6-14a 및 6-14b)을 각각 합성하였다. 이들에 대한 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ 결과는 하기와 같다.
- [514] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.28~7.45(m, 5H), 7.052(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.828(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.791(s, 1H), 6.784(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.375(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.102(s, 2H), 4.395(m, 1H, $J=10.4, 3.6, 2.0\text{Hz}$), 4.023(t, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 3.713(m, 1H), 3.003(dd, 1H, $J=15.6, 11.2\text{Hz}$), 2.876(m, 1H, $J=15.6, 5.2, 1.6\text{Hz}$), 2.632(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.554(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.766(t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.626(m, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.325(s, 3H), 1.315(s, 3H), 0.937(t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$).
- [515] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 156.242, 152.786, 152.210, 142.542, 137.154, 128.549, 127.766, 127.435, 127.295, 127.154, 126.979, 120.981, 112.917, 112.244, 109.247, 109.128, 73.617, 70.139, 69.992, 38.015, 32.319, 31.605, 30.779, 26.793, 26.481, 24.489, 17.132, 13.892.
- [516]
- [517] 또한 상기 합성예 1-2와 동일한 방법을 이용하여 (R)- 및 (S)-

-3-(2-벤질옥시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘(화합물 6-14a 및 6-14b) 각각으로부터 (*R*)

-3-(2-히드록시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 10 g 및 (*S*)

-3-(2-히드록시-4-프로필페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 10 g(>96 % ee)을 각각 합성하였으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 및 optical rotation 결과는 하기와 같다.

- [518] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.029(d, 1H, J=8.0Hz), 6.842(d, 1H, J=8.0Hz), 6.755(d, 1H, J=8.0Hz), 6.597(s, 1H), 6.390(d, 1H, J=8.4Hz), 4.804(s, 1H), 4.423(m, 1H, J=10.4, 2.4Hz), 4.046(t, 1H, J=10.4Hz), 3.537(m, 1H), 3.042(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.886(m, 1H), 2.652(m, 2H), 2.518(t, 2H, J=7.6Hz), 1.781(t, 2H, J=6.8Hz), 1.612(m, 2H, J=7.2Hz), 1.338(s, 3H), 1.323(s, 3H), 0.947(t, 3H, J=7.2Hz).
- [519] ¹³C-NMR(CDCl₃): 153.296, 152.802, 152.143, 142.679, 127.463, 127.331, 124.838, 121.188, 115.572, 112.888, 109.322, 109.286, 73.749, 69.933, 37.502, 32.366, 32.149, 30.605, 26.809, 26.411, 24.276, 17.141, 13.846.

[520]

[521] Optical Rotation data

[522] *R* 이성질체 - [α]_D²⁰: -3.9°(c=0.025, 에탄올); 및

[523] *S* 이성질체 - [α]_D²⁰: +2.4°(c=0.025, 에탄올).

[524]

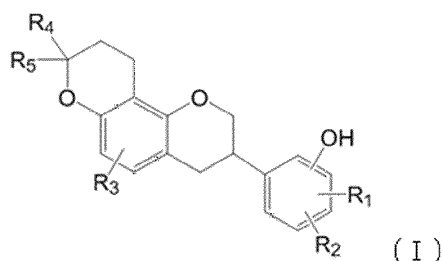
[525] 상기 제조예, 실시예 및 합성예에 개시된 방법을 이용하면 수소 첨가 반응과 탈보호기 과정을 통하여 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체로부터 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체 또는 이의 광학 이성질체를 간단하게 제조할 수 있다.

[526]

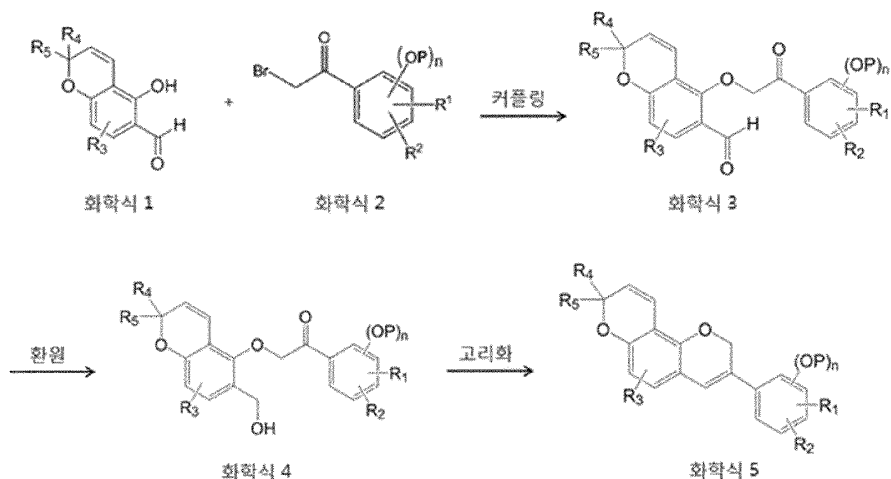
[527] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] a) 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 커플링하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
 b) 상기 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및
 c) 상기 화학식 4의 화합물을 고리화하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법:



[반응식 1]



상기 화학식들에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬기; 할로겐 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

R_3 는 수소 원자 또는 C_1-C_2 알킬기 또는 C_1-C_2 알콕시기이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기이고;

P 는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4 알킬기; 치환 또는

비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이메틸실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 MeSO_2 , p-TsSO₂의 보호기를 의미하며;

n은 1 내지 3이고;

OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

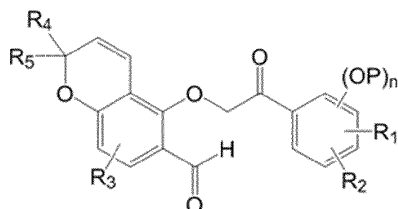
상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₃ 티오알킬기이다.

- [청구항 2] 제1항에 있어서,
화학식 5의 화합물을 환원시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 a) 단계의 커플링은 염기 조건에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 염기 조건은 탄산나트륨(Na_2CO_3), 탄산리튬(Li_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산수소나트륨(NaHCO_3), 탄산수소칼륨(KHCO_3), 트리에틸아민 및 피리딘으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 약한 염기성 화합물의 첨가에 의한 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 b) 단계의 환원 반응은 L-Selectride, N-Selectride, K-Selectride 및 LS-Selectride로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 환원제 첨가에 의한 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 환원제 첨가는 -10°C 이하에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 c) 단계의 고리화 반응은 하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 합성 방법:
i) 화학식 4의 화합물을 아세트니트릴에 용해시키고, 트리페닐포스포늄 브로마이드($\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{HBr}$)를 첨가하는 단계;
ii) 상기 i)의 결과물을 농축시키는 단계; 및

iii) 상기 ii)의 농축액을 용해시키고, 소듐 에톡사이드(NaOEt)를 첨가하는 단계.

[청구항 8] 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 또는 이의 용매화물:

[화학식 3]



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

P 는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; *t*-부틸다이메틸실릴기; *t*-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 $MeSO_2$, $p-TsSO_2$ 의 보호기를 의미하며;

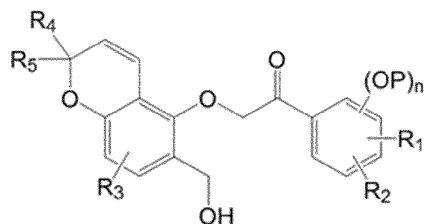
n 은 1 내지 3이고;

OP 가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 티오알킬기이다.

[청구항 9] 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 용매화물:

[화학식 4]



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는

분지쇄 C₁-C₆ 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄ 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

R₃는 수소 원자 또는 C₁-C₂ 알킬기 또는 C₁-C₂ 알콕시기이고;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄ 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이메틸실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 MeSO₂, p-TsSO₂의 보호기를 의미하며;

n은 1 내지 3이고;

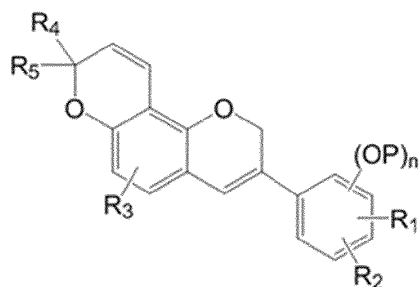
OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₃ 티오알킬기이다.

[청구항 10]

하기 화학식 5로 표시되는 3-페닐-2,8-디히드로피라노[2,3-f]크로멘 화합물 또는 이의 용매화물:

[화학식 5]



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄ 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

R₃는 수소 원자 또는 C₁-C₂ 알킬기 또는 C₁-C₂ 알콕시기이고;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄ 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이메틸실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 MeSO₂, p-TsSO₂의 보호기를 의미하며;

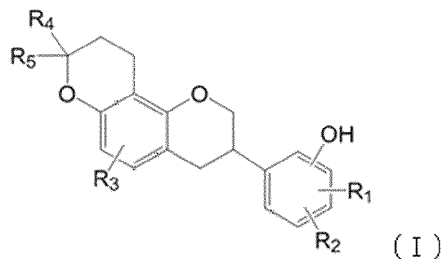
n은 1 내지 3이고;

OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

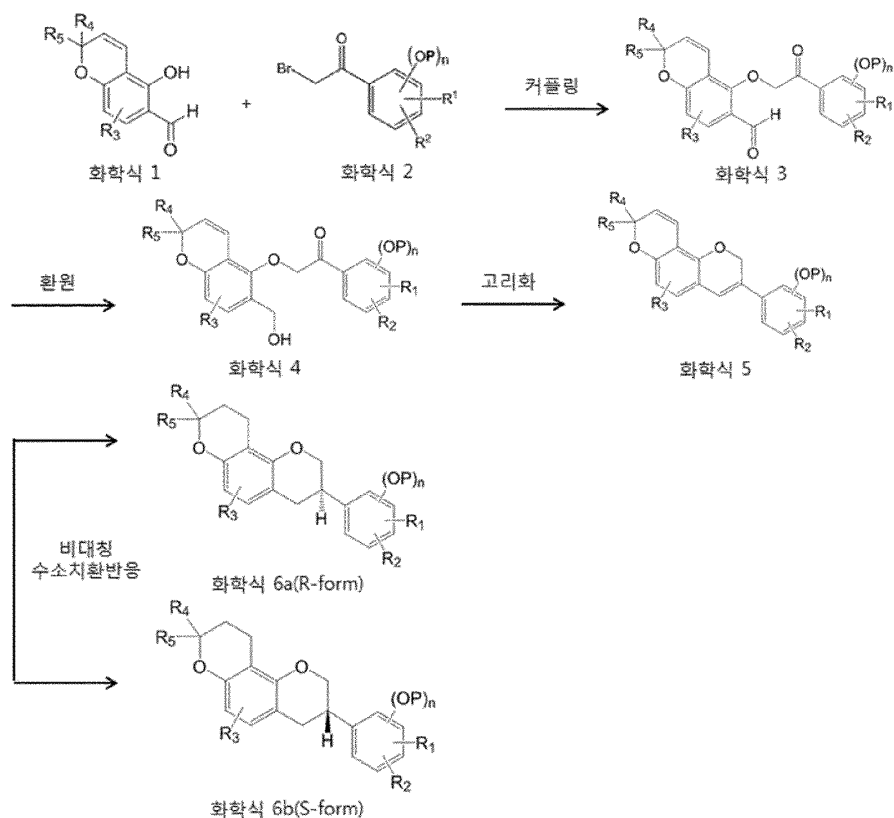
상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₃ 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₃ 티오알킬기이다.

[청구항 11]

- A) 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 커플링하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
 B) 상기 화학식 3의 화합물을 환원시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
 C) 상기 화학식 4의 화합물을 고리화하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 및
 D) 화학식 5로 표시되는 화합물을 비대칭 수소치환반응시켜 화학식 6a(R-form) 또는 화학식 6b(S-form)의 광학 이성질체 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법:



[반응식 2]



상기 화학식들에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로겐 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; t-부틸다이메틸실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 $MeSO_2$, p-Ts SO_2 의 보호기를 의미하며;

n은 1 내지 3이고;

OP가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로겐 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 티오알킬기이다.

[청구항 12] 제11항에 있어서,

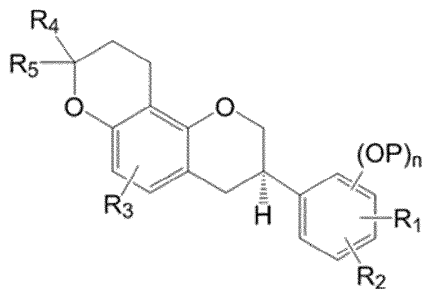
상기 A) 단계의 커플링은 염기 조건에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법.

- [청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 염기 조건은 탄산나트륨(Na_2CO_3), 탄산리튬(Li_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산수소나트륨(NaHCO_3), 탄산수소칼륨(KHCO_3), 트리에틸아민 및 피리딘으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 약한 염기성 화합물의 첨가에 의한 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법.
- [청구항 14] 제11항에 있어서,
상기 B) 단계의 환원 반응은 L-Selectride, N-Selectride, K-Selectride 및 LS-Selectride로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 환원제 첨가에 의한 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법.
- [청구항 15] 제14항에 있어서,
상기 환원제 첨가는 -10°C 이하에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법.
- [청구항 16] 제11항에 있어서,
상기 C) 단계의 고리화 반응은 하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법:
i) 화학식 4의 화합물을 아세토니트릴에 용해시키고, 트리페닐포스포늄 브로마이드($\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{HBr}$)를 첨가하는 단계;
ii) 상기 i)의 결과물을 농축시키는 단계; 및
iii) 상기 ii)의 농축액을 용해시키고, 소듐 에톡사이드(NaOEt)를 첨가하는 단계.
- [청구항 17] 제11항에 있어서,
상기 D) 단계의 비대칭 수소치환반응은 키랄 리간드(chiral ligand)의 첨가에 의한 반응인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-*f*]크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법.
- [청구항 18] 제17항에 있어서,
상기 키랄 리간드는 포스폴란(phospholane) 리간드, 심플폭스(SimplePHOX) 리간드, 폭스(PHOX) 리간드 및 우바폭스(UbaPHOX)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을

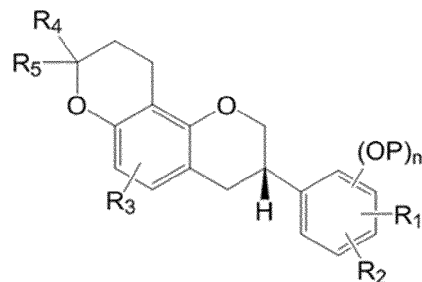
특징으로 하는 화학식 (I)의 3-페닐-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]
크로멘 유도체의 광학 이성질체 합성 방법.

[청구항 19] 하기 화학식 6a(R-form) 또는 화학식 6b(S-form)로 표시되는 광학
이성질체 화합물 또는 이의 용매화물:

[화학식 6a]



[화학식 6b]



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자; 히드록시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알콕시기; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 티오알킬기; 치환 또는 비치환 알릴옥시기; 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시기이고;

R_3 는 수소 원자 또는 C_1 - C_2 알킬기 또는 C_1 - C_2 알콕시기이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

P 는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_4 알킬기; 치환 또는 비치환된 벤질기, 알릴기; *t*-부틸다이메틸실릴기; *t*-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; 또는 $MeSO_2$, $p-TsSO_2$ 의 보호기를 의미하며;

n 은 1 내지 3이고;

OP 가 복수개일 때는 동일 또는 상이하고; 및

상기 치환 알킬기, 치환 알콕시기 및 치환 티오알킬기의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_3 티오알킬기이다.