

새로운 짧은 경로로의 *dl*-Muscone 합성(I)

任大植 · 申大熙 · 朴大圭

朝鮮實藥合資會社 生命科學研究所

(1995. 8. 31 접수)

A Newer Short Synthesis of *dl*-Muscone(I)

D. S. Im, D. H. Shin, and D. K. Park

Cho Seon Pharm. & Trading Co. LTD., The Institute of Life Science Research

1229, Ansan 425-120, Korea

(Received August 31, 1995)

요 약. Cyclopentadecanone(2)으로부터 2-cyclopentadecen-1-one(4)까지의 일반적인 합성경로는 여러 가지가 있을 수 있다. 본 실험에서는 우선 C₂-위치의 선택적인 브롬화반응을 위하여 AlCl₃를 써서 엔올산 염화하여 위치선택성을 증가시켰으며, 브롬화 수소 이탈반응에서의 시약 Li₂CO₃-LiBr-DMF 조건을 적절히 조절함으로써 화합물(4)를 쉽게 얻을 수 있었다. 이 과정에서 생기는 트랜스형 및시스형 화합물(4)를 E. Ether 용매속에서 CH₃MgI-Cu₂Cl₂ 복합체에 적하하여 반응시킬 경우, 모두 1,4-첨가반응되어 *dl*-Muscone(1)를 생성함을 결과로 얻었다. 본 실험에서, cyclopentadecanone(2)으로부터 *dl*-Muscone(1)까지의 3단계 과정을 통해 순수한 *dl*-Muscone(1)을 총 85%의 높은 수율로 얻었으며, 별다른 화학적 분리단계를 거치지 않아, 합성단가를 기존의 어느 방법보다도 현격히 낮출 수 있었다.

ABSTRACT. New routes have been developed for the practical syntheses of *dl*-Muscone(1) employing cyclopentadecanone(2) as the starting material. In this experiment, addition of bromine to cyclopentadecanone in dried E. Ether solution with a trace of AlCl₃ as the catalyst were produced 2-bromocyclopentadecanone(3). This process was enhanced formation of regioselective enolate anion at C₂ position. 2-Bromocyclopentadecanone was put into Li₂CO₃-LiBr-DMF solution at 140~150 °C, were produced *trans*- and *cis*-2-cyclopentadecen-1-one(4) mixture. Other by-products were reduced by control of reaction temperature and time. *Trans*- and *cis*-2-cyclopentadecen-1-one(4) mixture was directly put into dried E. Ether solvent and induce to react dropwise with CH₃MgBr-Cu₂Cl₂ complex, all of them got into 1,4-addition. *dl*-Muscone (I) was formed as the result. Conclusion, through three steps procedure from cyclopentadecanone(2) to *dl*-Muscone(1), the pure *dl*-Muscone was obtained with the high proportion of 85%, and synthetic cost was able to be much lower than any other conventional methods as there were no chemical separating steps.

서 론

사향사슴(*Moschus moschiferus* Linne) 또는 그 밖의 근연동물(사슴과, Cervidae)의 수컷의 사향선분마물에는 주성분¹의 하나로 Muscone(1,3-Methylcyclopentadecanone)이라는 총 탄소수 16개의 거대 고리분자화합물이 있다. 이 물질은 방향성분²으로의 쓰임 뿐 아니라, 우황청심원 등에서 주요 약리작용을

발현하는 성분³으로 사용되고 있다.

Muscone(1)은 1926년 Ruzicka⁴에 의해 처음으로 그 구조가 밝혀진 이래로, 1934년 Ruzicka와 Stroll⁵ 및 Ziegler와 Weber⁶에 의해 독자적인 첫 합성이 시도되었다. 그 이후 70여년간에 걸쳐 많은 연구자들은 Muscone의 합성에 대하여 관심을 가져왔으며,⁷ 현재도 계속해서 새로운 경로로의 합성이 시도되고

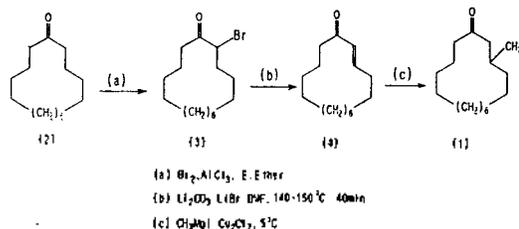


Fig. 1. A newer short synthetic scheme of *dl*-Muscone(1).

있다.⁸

본 실험에서는 Fig. 1과 같이 새로운 짧은 경로를 설정하여, cyclopentadecanone(2)으로부터 *dl*-muscone(1)까지의 반응에서 각 단계의 생성물들을 간단한 처리로 crude하게 얻고 다음 단계로 직접 반응시켜서 *dl*-muscone(1)을 total chemical yield 85%로 합성하였다.

실 험

시약 및 기기. 실험에 사용된 시약 중 Cyclopentadecanone(exaltone, 1급)은 Lancaster Synthesis사의 제품을, 다른 필요시약은 고순도의 판매 시약을 구입하여 그대로 또는 기타 용매류와 같이 일반정제법⁹에 의해 재결정 및 재증류하여 사용하였다.

모든 실험의 진행 상황은 기체크로마토그래피를 사용하여 관찰하였으며, 이때 컬럼은 SE-30과 OV-1을 사용하여 초기컬럼온도를 160°C, 운반기체로 N_2 를, 검출기를 FID를 사용하였다. 기체크로마토그래피에 사용된 기종은 Gaskuro사의 GC-9A이다. 합성과정 중의 화합물들은 ^1H NMR과 ^{13}C NMR을 사용하여 구조를 확인하였다. 이때 사용한 기종은 Bruker ACP 200 NMR Spetrometer이다. 모든 화합물은 CDCl_3 동일 용매로 용해하였으며, 화학적이동은 ^1H 스펙트럼의 경우 내부표준물질인 tetramethylsilane(TMS)으로부터의 δ 값(ppm)으로 나타내었으며, ^{13}C 스펙트럼의 경우는 내부표준물질로 CDCl_3 (77.0)를 사용하였으며 δ 값(ppm)으로 나타내었다. GC-MSD(Mass Selective Detector)는 HP 5970 MSD를 사용하였다. 이때 사용한 컬럼은 SE-54(LD: 0.2 mm, Length: 17 m, F.T: 0.33 m)이었다. 측정조건은 운반기체로서 헬륨을 1.0 mL/min의 유속으로

흘려주었으며, 주입구의 온도는 280°C, 검출기의 온도는 300°C이었다. FT-IR 스펙트럼은 oil성 시료를 유리셀에 코팅하여 Perkin-Elmer 1760 Infrared Fourier Transform Spectrometer를 사용하였다.

각 단계에서의 합성에서, 조생성물내의 물질을 분리, 확인하기 위하여 감압증류 혹은 Merck사 실리카겔(70-230 mesh ASTM)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 실시하였다.

2-Bromocyclopentadecan-1-one(3)의 합성

둥근바닥 이구 플라스크(250 mL)에 cyclopentadecanone(2) (11.22 g, 50 mmol)를 무수 E. Ether 100 mL에 녹여 넣고, ice-bath로 냉각하여 촉매로 AlCl_3 소량을 넣는다. Ice-bath하에 적하깔대기를 사용하여 Br_2 (7.99 g, 2.6 mL, 50 mmol)를 30분에 걸쳐 한방울씩 추가하였다. 출발물질이 모두 반응한 후, 용액을 분별깔대기에 옮겨 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, brine 및 H_2O 로 잘 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 수분을 제거하고 감압하에 용매를 날려 조생성물 16 g을 얻고 감압증류(143~145°C/0.3 mm) 및 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hexanen : Benzene = 2 : 1)를 실시하여 순수한 2-bromocyclopentadecanone(3) 14.95 g (98.6%)을 얻었다.

IR(neat, cm^{-1}) 2928, 2856, 1716, 1457, 1407, 1357, 1280, 1194, 1116, 1064, 730

^1H NMR(CDCl_3 , δ) 1.08~1.50(broad m with s at 1.32 and a shoulder at 1.28, 18H), 1.50~1.81(m, 4H), 1.84~2.30(m, 2H), 2.67(t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.27~4.35 (m, 1H, -CHBr-)

^{13}C NMR(CDCl_3 , δ) 23.5~38.1(13 CH_2), 52.5 (-COC*HBr-), 205.1(-C*O-)

2-cyclopentadecen-1-one(4)의 합성

2-bromocyclopentadecan-1-one(3) (14.95 g, 49.3 mmol)를 둥근바닥 이구 플라스크(250 mL)에 무수 DMF 100 mL로 녹여 넣는다. LiBr 6.95 g(80 mmol)과 Li_2CO_3 9.24 g(125 mmol)를 넣은 다음, 기름중탕의 온도를 140~150°C로 하여 출발물질이 모두 반응할 때까지 가열교반한다(약 40분소요). 반응 종결 후, 반응용액을 냉각하여 묽은 초산 수용액에 거품이 일어나는 것을 주의하여 부은 다음, 벤젠으로 3회 추출한다. 유기추출액을 brine과 H_2O 로 잘 세척한 후, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 용매를 감압하에 제거

하여 조생성물 11.24 g를 얻었다. 감압증류(115~125°/0.3 mm)와 실리카겔 컬럼 분리(벤젠 단일용매) 하여 기기분석한 결과, Rf 0.28의 *trans*-2-cyclopentadecen-1-one(4)이 68%와 Rf 0.51의 *cis*-2-cyclopentadecen-1-one(4) 및 Rf 0.47의 *trans*-, *cis*-3-cyclopentadecen-1-one(5)이 30%의 혼합물임을 확인하였다. 그 외 부산물은 2% 미만으로 Rf 0.83의 2-bromocyclopentadec-13-en-1-one(7), Rf 0.17의 cyclopentadec-2,13-dien-1-one(8), Rf 0.20의 cyclopentadec-2,4-dien-1-one(9) 및 Rf 0.38의 cyclopentadec-2,12-dien-1-one(10)의 시스, 트랜스형 혼합물이 존재함을 분리확인하였다.

Trans-2-cyclopentadecen-1-one(4). mp 25~27 °C, bp 123~5 °C/0.3 mm. IR(neat, cm⁻¹) 2929, 2857, 1693, 1668, 1458, 1445, 1346, 1287, 1211, 980. ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.10~1.45(broad m with two s at 1.30, 1.31 and a two shoulders at 1.25, 1.28, 16H), 1.45~1.88(m, 4H), 1.18~2.37(m, 2H), 2.50(t, 2H, *J*=6.4 Hz), 6.19(d, 1H, *J*=15.8 Hz and long range coupling *J*=1.2 Hz), 6.82(m, 1H, *J*=15.3 Hz and *J*=7.6 Hz). ¹³C NMR(CDCl₃, δ) 25.3~40.0(12CH₂), 130.7(-COC*H=CH-), 148.0(-COCH=C*H-), 201.8(-C*O-). Mass spectrum(m/e) 222(M⁺), 41(base peak, O=C=CH⁺), 55(⁺O=C-CH=CH₂), 67, 98, 179.

Cis-2-cyclopentadecen-1-one(4). bp 120~3 °C/0.3 mm. IR(neat, cm⁻¹) 2929, 2857, 1693, 1668, 1458, 1445, 1346, 1287, 1211, 980. ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.06~1.39(broad m with two s at 1.23, 1.28 and a two shoulders at 1.25, 1.26, 16H), 1.40~1.76(m, 4H), 2.46(m, 2H), 2.68(m, 2H), 6.01(tt, *J*=11.7 Hz, *J*=7.3 Hz, *J*=7.0 Hz), 6.22(dd, *J*=11.4 Hz, *J*=1.7 Hz). ¹³C NMR(CDCl₃, δ) 24.2(12CH₂), 25.5~28.2(10CH₂), 43.7(CH₂), 127.8(-COCH=C*H-), 148.0(-COC*H=CH-), 203.08(-C*O-). Mass spectrum(m/e) 222(M⁺), 41(base peak, O=C=CH⁺), 55(⁺O=C-CH=CH₂), 67, 98, 179.

Mixture of cis-, trans-3-cyclopentadecen-1-one(5). mp 22.5~24 °C, bp 112~5 °C/0.3 mm. IR(neat, cm⁻¹) 2927, 2857, 1713, 1660, 1623, 1460, 1442, 1353, 1290, 1083, 967. ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.11~

1.50(broad m with s at 1.33 and a two shoulders at 1.28, 1.29, 16H), 1.50~1.72(m, 4H), 1.97~2.18(m, 2H), 2.45(t, 2H, *J*=7.6 Hz), 3.04(d, 1H, *J*=5.8 Hz and long range coupling *J*=1.2 Hz), 5.52(m, 1H, *J*=11.1 Hz and *J*=5.8 Hz). ¹³C NMR(CDCl₃, δ) 22.6~47.8(12CH₂), 122.9(*trans*-, -COCH₂CH=C*H-), 135.7(*trans*-, -COCH₂C*H=CH-), [121.4(*cis*-, -COCH₂CH=C*H-), 133.7(*cis*-, -COCH₂C*H=CH-)], 210.2(-C*O-). Mass spectrum(m/e) 222(M⁺), 41(base peak, O=C=CH⁺), 55(⁺O=C-CH=CH₂), 67, 81, 98, 137.

2-bromocyclopentadec-13-en-1-one(7). IR(neat, cm⁻¹) 2930, 2857, 1691, 1627, 1455, 1344, 985. ¹H NMR(CDCl₃, δ) 0.74~1.74(broad m with two tops s at 1.23, 1.31 and a shoulder at 1.21, 18H), 1.90~2.50(m, 4H), 4.31(q, 1H, *J*=5.8 Hz), 6.53(d, 1H, *J*=15.2 Hz, long range *J*=1.2 Hz), 7.01(m, 1H, *J*=15.2 Hz, *J*=5.3 Hz). ¹³C NMR(CDCl₃, δ) 24.8~34.9(12CH₂), 52.3(-C*HBr-), 124.9(-COC*H=CH-), 150.8(-COCH=C*H-), 192.8(-C*O-).

Cyclopentadec-2,13-dien-1-one(8). IR(neat, cm⁻¹) 2929, 2857, 1666, 1626, 1456, 1344, 1278, 1211, 978. ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.17~1.45(broad m with three tops s at 1.25, 1.32, 1.38, 12H), 1.47~1.65(m, 4H), 2.22~2.37(m, 4H), 6.37(d/t, 2H, *J*=15.8 Hz, long range *J*=1.2 Hz), 6.71(t/t, 2H, *J*=15.8 Hz, *J*=7.0 Hz). ¹³C NMR(CDCl₃, δ) 23.8~32.3(12CH₂), 130.1(2×-COC*H=CH-), 147.9(2×-COCH=C*H-), 193.2(-C*O-).

Cyclopentadec-2,4-dien-1-one(9). IR(neat, cm⁻¹) 2929, 2858, 1659, 1633, 1454, 1446, 1343, 1228, 998, 912. ¹H NMR(CDCl₃, δ) 1.10~1.45(broad m with two tops s at 1.25, 1.32 and a shoulder at 1.29, 12H), 1.45~1.62(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H), 2.27~2.43(m, 2H, *J*=5.3 Hz), 2.61(t, 2H, *J*=7.0 Hz), 5.86(q, 1H, *J*=10.5 Hz, *J*=8.8 Hz, long range *J*=1.2 Hz), 6.10(d, 1H, *J*=15.8 Hz), 6.26(t, 1H, *J*=11.1 Hz, *J*=10.5 Hz), 7.46(q, 1H, *J*=15.8 Hz, *J*=11.1 Hz). ¹³C NMR(CDCl₃, δ) 25.4~35.0(10CH₂), 128.2(-COCH=CH-CH=C*H-), 132.7(-COCH=CH-C*H=CH-), 139.5(-COC*H=CH-CH=CH-), 141.9

(-COCH=C*H-CH=CH-), 204.0(-C*O-). Mixture of *cis*-, *trans*-cyclopentadec-2,12-dien-1-one(10). IR(neat, cm^{-1}) 2929, 2857, 1667, 1626, 1453, 1345, 1291, 1212, 983. ^1H NMR(CDCl_3 , δ) 1.04-1.46(broad m with two tops s at 1.24, 1.31, 12H), 1.48~1.63(m, 2H), 1.99~2.17(m, 2H), 2.19~2.33(m, 2H), 3.10[(d, *trans*, $J=6.4$ Hz), *cis* 3.22], 5.28~5.86(m, 2H), 6.22(d, 1H, $J=15.5$ Hz, long range $J=1.2$ Hz), 6.70~6.98(m, 1H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , δ). (a) *Trans*-cyclopentadec-2,12-en-1-one(10). 25.6~46.2(10CH₂), 123.0(-COCH-CH=C*H-), 129.0(-COC*H=CH-), 136.0(-COCH-C*H=CH-), 147.7(-COCH=CH*-), 197.8(-C*O-). (b) *Cis*-cyclopentadec-2,12-dien-1-one(10). 25.6~46.2(10CH₂), 122.5(-COCH-CH=C*H-), 129.3(-COC*H=CH-), 133.0(-COCH-C*H=CH-), 148.2(-COCH=CH*-), 198.7(-C*O-).

dl-Muscone[(1), 3-Methylcyclopentadecan-1-one]의 합성

동근 바닥 삼구 플라스크(500 mL)에 적하깔대기를 장치하고 무수 E. Ether 150 mL에 무수 Cu_2Cl_2 (4 g, 40 mmol)과 CH_3MgBr (3.0 M in E. Ether soln. 31 mL, 92.5 mmol)를 넣었다.

용액의 온도를 5로 하여, 앞에서 얻은 2-cyclopentadecan-1-one(4)을 포함한 조생성물 11.24 g을 무수 E. Ether 50 mL에 녹여 적하깔대기에 옮겨 넣어 1 시간에 걸쳐 한 방울씩 부가하였다. 부가가 끝나면, 용액의 온도가 서서히 오르도록 하여 10℃에서 2 시간 가량 잘 교반한다. 출발물질이 모두 반응하면, 용액의 온도를 0℃로 하여 찬 10% 염산 100 mL를 거품이 일어나는 것을 주의하여 적가하였다. 검은색 고체는 여과하여 없애고, 유기층을 분리하고 수층을 E. Ether 100 mL로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 , brine 및 H_2O 로 잘 세척하고 무수 MgSO_4 로 수분을 제거한 후, 용매를 날려 약간 노란색의 조생성물 11.45 g을 얻었다. 이것에서 순수한 *dl*-Muscone(1)을 얻기 위하여 감압증류(124~5℃/0.3 mm) 및 실리카겔 컬럼분리(Pet.Ether : E. Ether = 19 : 1)를 하여 순수한 *dl*-Muscone(1) 10.06 g[CPD(2)로부터 총수율 84.5%]을 얻었다. 또한, TLC상 *dl*-Muscone보다 Rf가 작은 위치에 있는 3%의 부생성물은 silica gel내에서 3-methyl-2-cyclopentadecan-1-

methyl ether(11)과 5-methyl-2-cyclopentadecan-1-one(12)으로 변함을 분리확인하였다.

dl-Muscone(1)¹⁰. bp 124~5℃/0.3 mm. IR(neat, cm^{-1}) 2926, 2856, 1711, 1457, 1407, 1367, 1279, 1132, 1061, 719. ^1H NMR(CDCl_3 , δ) 0.93(d, 3H, $J=6.75$ Hz), 1.10~1.45(broad m with s at 1.3 and a shoulder at 1.28, 20H), 1.50~1.82(m, 2H), 2.05(m, 1H), 2.18(dd, 1H, $J=14.9$ Hz, $J=4.9$ Hz), 2.41(t, 2H, $J=6.7$ Hz and dd, 1H, $J=14.9$ Hz, $J=8.2$ Hz). ^{13}C NMR(CDCl_3 , δ) 21.0(-CH₃), 22.9~50.3(13CH₂), 28.9(-C*H[CH₃]), 211.7(-C*O-). Mass spectrum(m/e) 238(M^+), 41($O=C=CH^+$), 55(base peak, $^+O=C-CH=CH_2$), 85, 97, 69($^+O=C-CH=CH-CH_3$), 180, 209(M^+-29), 220(M^+-18), 223(M^+-15).

3-Methyl-2-cyclopentadecan-1-methyl ether (11). IR(neat, cm^{-1}) 2929, 2858, 1715, 1667, 1453, 1371, 1215, 1098, 946, 805. ^1H NMR(CDCl_3 , δ) 0.73~1.50(broad m with s at 1.20 and a two shoulders at 1.25, 1.31, 22H), 1.67(s, 3H, -CH₃), 2.07~2.18(m, 2H), 3.24(s, 3H, -OCH₃), 3.89(d/t, 1H, $J=9.1$ Hz, $J=3.5$ Hz), 5.01(d, 1H, $J=9.1$ Hz, long range $J=1.2$ Hz). ^{13}C NMR(CDCl_3 , δ) 18.3(-CH₃), 23.6~39.0(12CH), 55.4(-OCH₃), 77.4[-CH(-OCH₃-)], 126.9[-C*H=C(CH₃-)], 139.6[quarternary, -CH=C*(OCH₃)].

5-Methyl-2-cyclopentadecan-1-one(12). IR(neat, cm^{-1}) 2930, 2858, 1692, 1666, 1623, 1458, 1350, 1293, 985. ^1H NMR(CDCl_3 , δ) 0.97(d, 3H, $J=6.46$ Hz, -CH₃), 1.01~1.79(broad m with a two s at 1.29, 1.32, 18H), 2.02(m, 1H), 2.12~2.72(m, 4H), 6.19(d, t, 1H, $J=15.5$ Hz, long range $J=1.2$ Hz), 6.82(m, 1H, $J=15.5$ Hz, $J=6.4$ Hz). ^{13}C NMR(CDCl_3 , δ) 20.4(-CH₃), 30.4[-C*H(CH₃-)], 24.4~49.0(11 CH), 130.8(-COC*H=CH-), 147.9(-COCH=C*H-), 201.0(-C*O-).

결과 및 고찰

Cyclopentadecanone(2)의 2-위치에 대한 선택적 브롬화반응에 대한 실험은 여러 관점에서 시도되어 왔다.¹¹ 본 실험에서는 촉매로 무수 Aluminum chlo-

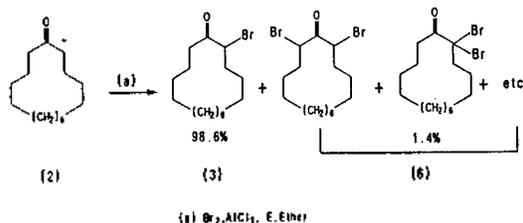


Fig. 2. Regioselective bromination of cyclopentadecanone(2).

ride를 사용하여 엔올산 염을 형성시킴으로써, 대칭적 케톤 화합물의 브롬화반응에 대한 위치선택성을 증가시켜 Fig. 2에서와 같이 2-Bromocyclopentadecan-1-one(3)을 수율 98.6%로 얻었다. 화합물(6)의 물질들은 GC-MSD와 NMR 분석결과, 그림과 같은 구조를 갖는 2,2-dibromocyclopentadecanone과 2,14-dibromocyclopentadecanone 등의 혼합물로 총 수율의 2% 미만이다.

2-Bromocyclopentadecan-1-one(3)의 브롬화수소 이탈반응에 의한 2-cyclopentadecen-1-one(4)의 합성반응 역시 여러 각도에서 수행되어 왔다. 본 실험에서는 $E1cB$ 메카니즘 의한 제거반응을 유도하기 위하여 DMF 용매하 $LiBr$ 과 Li_2CO_3 의 혼합촉매하에 $140 \sim 150^\circ C$ 로 가열중탕하였다.¹² Fig. 3에서 나타나 있듯이 흰고체성 oil(mp 25°) 혼합물 *trans*-2-cyclopentadecen-1-one(4)와 *cis*-2-cyclopentadecen-1-one(4) 및 *cis*-, *trans*-3-cyclopentadecen-1-one(5) 등의 혼합물을 총수율 98%로 얻었다.

실험결과, DMF 용매하 Li_2CO_3 단독 조건보다, Li_2CO_3-LiBr 혼합조건하에서 목적화합물이 월등히 높은 수율로 얻어진다는 사실과 수분함유나 반응온도 및 시간이 수율에 상당한 영향을 끼친다는 사실을 알 수 있었다.

Cyclopentadecanone(2)로부터 2-bromocyclopentadecan-1-one(3)의 합성과정 중 2% 미만의 부생성물(6)을 따로 분리하여 위와 같은 $Li_2CO_3-LiBr-DMF$ 조건으로 실행하였을 때, Fig. 4에서와 같은 화합물들이 생성됨을 알 수 있었다.

(7)~(10)의 화합물들은 본 브롬화수소이탈반응과정 중에 약 2%에 해당하는 것으로, 반응 중 해리된 HBr 에 의해 생성되는 것으로 사료된다. 시스형태의 화합물들은 분리과정 중에 깨지는 것으로 보여 이

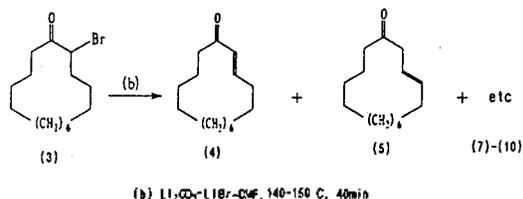


Fig. 3. Dehydrobromination of crude 2-bromocyclopentadecan-1-one(3).

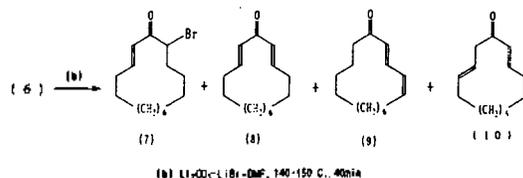
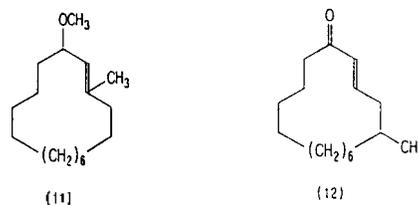


Fig. 4. Dehydrobromination of Brominated compounds(6).

과정에서 얻어진 조생성물은 잘 건조한 후 바로 다음 반응에 사용하였다.

98% 정도로 얻어진 이중결합시크로케톤화합물 (4), (6) 등의 혼합물을 B. D. Mookherjee 등이 보고¹³ 하였던 방법과 같이 $CH_3MgI-Cu_2Cl_2$ 복합체를 사용하여 1,4-첨가반응을 시켜 조생성물 11.45 g을 얻었다. 이것을 기체크로마토그래피분석을 한 결과, *dl*-Muscone이 cyclopentadecanone(2)로부터 총수율이 93%로 합성됨을 정량하였다. 분리하여 순수한 *dl*-Muscone을 얻기 위해 감압증류 및 실리카겔 컬럼 분리를 행하여 순수한 *dl*-Muscone을 10.06 g을 얻었다. 이는 cyclopentadecanone(2)로부터 3단계의 총수율은 85%이고, *dl*-Muscone은 실리카겔 컬럼분리시 상당량(5% 이상) 흡착됨을 알 수 있었다. 또한 3% 미만의 미확인 부생성물은 실리카겔컬럼내에서 아래의 그림과 같이 화합물 3-methyl-2-cyclopentadecen-1-methylether(11)과 5-methyl-2-cyclopentadecen-1-one(12)로 변함을 확인하였다.



인 용 문 헌

1. a) Mookherjee, B. D.; Wilson, R. A. *Fragrance chemistry*, Theimer, E. T., Ed.; Academic Press: New York, 1982; p 433. b) Yin, S.; Dai, W. *Acta Theriologica Sinica* **1991**, *11*, 9. c) Yu, D. *Acta Pharmaceutica Sinica* **1980**, *15*, 306. d) 久保喜一 *ほか 薬誌* **1978**, *98*, 483.
2. Buchi, G. H.; Wuest, H. *Eur. Pat. Appl.* EP15412 800917.
3. a) Tanaka, E.; Kurata, N.; Kohno, M.; Yoshida, T.; Kuroiwa, Y. *Biochem. Pharmacol* **1987**, *36*, 4263. b) Morishita, S. I.; Mishima, Y.; Shoji, M. *Gen. Pharmacol* **1987**, *18*(3), 253. c) Takayama, Y. *J. Exp. Med.* **1930**, *15*, 435. d) 木村正康 *ほか 和漢醫藥會誌* **1986**, *3*, 324.
4. Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 715.
5. Ruzicka, L.; Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 1308.
6. Ziegler, K.; Weber, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *512*, 164.
7. a) Stallberg-Steahagen, S. *Arkiv Kemi* **1951**, *3*, 517. b) Felix, D.; Schreiber, T.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*(8), 2896.
8. a) Tanaka, K.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 101. b) Seiichi, I.; Kikumasa, S.; Hirohito, O. *Jpn. Kokai. Tokko Koho* JP04139 A2. c) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593.
9. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed.; Pergamon Press: 1988.
10. Snowden, R. L.; Rautenstrauch, V. *Fr. Demande* FR2645530 A1 901012.
11. Nelson, K. A.; Mash, E. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2721.
12. Corey, E. J.; Horfmann, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5736.
13. Mookherjee, B. D.; Patal, R. R.; Ledig, W. O. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4124.