(19) 대한민국특허청(KR) (12) 특허공보(B1)

(51) Int. CI. 6 CO7D 501/06 (45) 공고일자 1995년 12월 08일

(11) 공고번호 95-014571

C07D 501/22

(21) 출원번호	특 1991-0020505	(65) 공개번호	특 1993−0010043
(22) 출원일자	1991년 11월 18일	(43) 공개일자	1993년06월21일

(71) 출원인 제일제당주식회사 김정순

서울특별시 중구 태평로 2가 150

(72) 발명자 이광혁

경기도 과천시 중앙동 주공아파트 1116-504

고동현

경기도 이천군 마장면 덕평리산 522

김영진

서울특별시 강서구 화곡동 56번지 137호

장명식

서울특별시 동작구 상도 3동 356-69

(74) 대리인 임석재, 김동엽

심사관 : 신동인 (책자공보 제4240호)

(54) 세펨 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

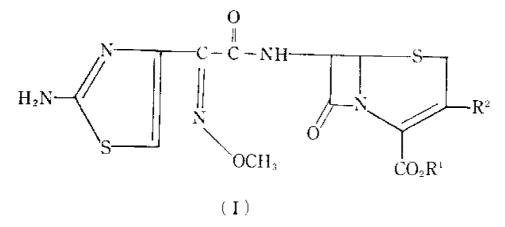
명세서

[발명의 명칭]

세펨 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항생 물질로 유용한 다음 구조식(Ι)의 β-락탐 유도체의 새로운 제조방법에 관한 것이다.



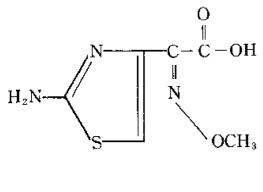
상기 구조식에서 R^1 은 수소 또는 금속염을 의미하며 R^2 는 수소, 아세톡시 메틸,(2,5-디히드로-2-메틸 -6-히드록시-5-옥소-as-트리아진-3-일)티오메틸 또는 (1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오메틸을 의미한다.

지금까지 반 합성 β -락탐 항생제를 제조하기 위한 공지의 제조방법이 많은 문헌에 기재되어 있는 바, 우선, 상기 구조식(I)의 아실화물을 제조하기 위한 기존방법을 알아보면 구조식(II)와 같이 R^3 를 도입하여 아민기를 보호시킨 다음 유기산을 반응성 유도체로 전환하여 7-ADCA(7-아미노데스아세톡시세팔로스포란산), 7-ACA(7-아미노세팔로스포란산) 및 그 유도체와 아실화 반응을 진행시킨 것이 있다.

이러한 반응성 유도체로는 산염화물, 산무수물, 반응성에스테르, 반응성아미드 또는 반응성 아미드 ·용매화물 등의 형태로 구분할 수 있다. 산 염화물을 이용한 예를 보면, 구조식(II)의 유기산을 티오닐클로라이드(SOCI₂), 포스포러스 트리클로라이드(PCI₃), 포스포러스펜타클로라이드(PCI₅) 및 포스포러스옥시클로라이드(POCI₃)등과 반응시켜 유기산(II)의 산염화물을 제조한 후 7-ADCA. 7-ACA 및

그 유도체와 아실화 반응을 시킨 다음 보호기 R³를 제거하여 구조식(1)의 화합물을 합성하였다(일본 공개특허공고 소 52-102,096, 소 53-34,795, 소 53-68,796, 소 54-52,096, 소 54-157,596 및 영국특 허 2.025.933).

그러나, 이들 방법은 반응조건이 까다롭고, 유기산의 아미노기의 보호공정 및 보호기의 제거공정이 필요하기 때문에 반응상 번거로우며, 또한, 산염화물은 불안정하다는 결점을 가지고 있다.



(III)

또한 구조식(III)의 유기산으로부터 그의 2-피리딘티오에스테르, 2-벤조티아솔에스테르 또는 1-히드록시 벤조트리아졸에스테르를 제조한 다음 7-ADCA, 7-ACA 및 그 유도체와 아실화 반응을 시켜 구조식(I)의 화합물을 합성한 예가 보고되었다(일본공개특허공보 소 52-102293, 소 54-95593, 소 56-152488).

그러나 이들 방법에서는 반응성 에스테르 제조시 부반응을 동반하므로 수율이 낮고, 아실화 반응시 높은 온도 및 긴 반응시간이 소요되며 부산물을 제거해야 하는 등의 결점이 있다. 이러한 반응성 에 스테르의 결점을 보완시키기 위하여 반응성 아미드·용매화물을 유기용매 중에서 유리시켜 7-ACA 및 그 유도체와 아실학 반응을 하여 구조식(I)의 화합물을 합성한 예가 보고되었다(E.P. 175,814).

그러나 상기 방법에서도 반응성 아미드·용매화물을 유기용매 중에서 유리시키는데 어려움이 있고, 반응성 에스테르 및 반응성 아미드 등을 이용한 경우와 거의 동일한 아실화 반응을 이용하므로 아실 화 반응시 높은 온도 및 긴 반응시간이 소요되는 결점이 있다.

그러므로, 본 발명자들은 기존 제조방법의 결점을 보완시키기 위한 새로운 제조방법을 연구하계 되었다. 본 발명의 목적은 최종 생성물의 수율 및 순도를 높이며 선행기술 보다 경제적이고 간편한 제조공정으로 구조식(I)의 화합물을 제조할 수 있는 새로운 제조방법을 제시함에 있다.

본 발명은 트리페닐포스핀(Ph₃ P)과 핵사클로로에탄(C₂Cl₆)을 유기용매 중에서 구조식(III)의 유기산과 반응시켜 구조식(IV)의 화합물인 아실옥시포스포나움클로라이드를 얻고, 실릴화제 시약을 사용하여 7-ACA 및 그 유도체(V)를 유기용매/중에서 염기 존재하 또는 염기존재 없이 실릴화 반응시킨 후화합물(IV)와 아실화 반응시킴을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 세팜 유도체의 제조방법에 관한것이다.

$$\begin{array}{c|c}
O \\
\parallel \\
C - C - OP^+Ph_3 \\
CI^- \\
OCH_3
\end{array} \qquad (IV)$$

$$\begin{array}{c|c}
H_2N & & & & & & & & & & & \\
\hline
O & & & & & & & & \\
& & & & & & & \\
O & & & & & & & \\
\end{array} \qquad (V)$$

본 발명의 공정을 반응식으로 표시하면 다음과 같다.

Ph₃P+C₂Cl₆

 $[Ph_3\overset{^{\intercal}}{P}Cl]Cl^{-}$

$$H_2N$$
 $C - C - OP \cdot Ph_3$
 $N - CI - OCH_3$
 OCH_3

$$H_2N$$
 N
 R^2
 CO_2H

$$N_{2}II$$
 $N_{2}II$
 $N_{3}II$
 $N_{4}II$
 $N_{5}II$
 $N_{5}II$
 $N_{6}II$
 $N_{7}II$
 N_{7

(I)

상기 식에서 R¹, R²는 전술한 바와 같다. 이들 반응 중에서 구조식(IV)의 화합물을 제조하기 위한 용매로는 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등이 바람직하며 이중 디클로로메탄이 가장 적합하다. 유기산(III)에 대한 트리페닐포스핀 및 핵사클로로메탄 또는 사염화탄소 등의 사용량은 1.0~1.3당량이 적당하며, 이 반응은 0~30℃에서 수행하는데 반응 개시후 0.5~3시간이 경과되면 구조식(IV)의 화합물이 생성물로 생성된다. 구조식(V) 화합물의 실릴화 반응 용매로는 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등이 사용되며 이중 디클로로메탄이 가장 적합하다. 실릴화제 시약으로는 디클로로디메틸실란, 트리메틸클로로실란, 핵사메틸디실라잔, N,0~비스-트리메틸실릴아세트아미드 등이 적당하며 구조식(V)의 화합물에 대하여 2.0~4.0당량으로 사용된다. 적당한 염기로는 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린등이 있다. 실릴화 반응은 10~45℃에서 0.5~2시간 동안 진행시킴이 적당하다.

아실화 반응으로 구조식(I)의 화합물을 제조하기 위한 반응온도는 -5~40℃가 적당하며, 반응시간은 1~3시간이 적당하다. 이 반응은 정량적으로 진행되며, 반응이 종료되면 이어서 반응 혼합물에 트리에틸아민, 탄산수소나트륨 등과 같은 염기와 물을 넣고 교반시킨 후 층을 분리시키고, 물층에 혼합유기용매를 넣어 매를 동전점으로 조정시켜 구조식(I)의 화합물을 참전 상태로 얻을 수 있다.

이상에서 보는 바와같이 본 발명은 유기산(III)의 아미노기를 보호한 다음 다시 보호기를 제거할 필요가 없으며, 구조식(IV)의 화합물을 유리시키지 않고 직접 다음 반응을 진행시키며, 모든 반응이실은 근처에서 진행되며 반응시간이 비교적 짧다. 또한 반응이 완료되면 수용액 중에 혼합 유기용매를 넣어 목적 생성물을 쉽게 분리해 낼 수 있는 등의 장점이 있다. 따라서, 본 발명의 제조 방법은 기존의 제조방법에 비하여 제조공정이 간단하고 경제적인 제조공정이라 할 수 있다.

다음의 실시예에서 본 발명을 좀더 구제적으로 설명한다.

[실시예 1]

A단계 : 3구 플라스크에 트리페닐포스핀 12.14g, 헥사클로로에탄 10.96g 및 디클로로메탄 150.0ml를 넣고 20℃정도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노초산8.88g을 넣고 20℃에서 1.5시간 동안 교반시킨다.

B단계 : 3구 플라스크에 7-아미노세팔로스포란산 10.0g, 디클로로메탄 150.0ml 및 N,0-비스-트리메 틸실릴아제트아미드 12.32g을 넣고 30℃정도에서 1시간 동안 교반시킨다. A 단계에서 얻어진 반응 혼합물을 B단계에서 얻어진 반응 혼합물에 20℃에서 적가시킨 다음 1시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면 탄산수소나트륨 및 물 180.0m

l를 넣고 교반시켜 물 층을 분리시킨 다음 에틸 아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 90.0ml를 넣고 PH 2.6정도로 조정하여 백색결정을 석출시킨다. 이를 여과, 건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도]세팔로스포란산 14.44g(90.0%)을 얻는다.

 $IR(KBr, cm^{-1})$: 1780

 $\label{eq:hnmr} $$ \hnmr(DMSO-d_6\ ,\ \partial\ ppm) : 2.0(3H,s), 3.5(2H,q), 3.8(3H,s), 4.7(2H,q), 4.8(2H,d), 5.8(1H,q), 6.8(1H,s), 7.2(2H,s), 9.5(1H,d).$

[실시예 2]

A단계 : 실시예 1과 동일하게 진행한다.

B단계 3구 플라스크에 7-아미노세팔로스포란산 10.0g, 디클로로메탄 150.0ml 및 트리에틸아민 9.28g을 넣은 다음 15℃정도에서 클로로트리메틸실란 9.97g을 적가한 후 1.5시간 동안 교반시킨 다음 A단계에서 얻어진 반응 혼합물을 가한다. 20℃에서 1시간 동안 교반후 반응 혼합물에 탄산수소나트륨및 물 200.0m1를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨 다음 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 100.0ml를 넣고 PH2.6정도로 조정하여 백색 결정을 석출시킨다. 이를 여과, 건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노) 아세트아미도]세팔로스포반산 14.0g(87.2%)을 얻는다.

[실시예 3]

디클로로메탄 대신에 테트라하이드로푸란을 동량 사용하여 실시예 1의 방법으로 반응시킨 후 탄산수소나트륨 및 물 180.0ml를 넣고 교반하면서 소금으로 포화시켜 물층을 분리한 후 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 90.0ml를 넣고 PH 2.6정도로 조정하여 백색결정을 석출시킨다. 이를 여과, 건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미노]세팔로스포탄산 13.43g(83.7%)을 얻는다.

[실시예 4]

디클로로메탄 대신에 아세토니트릴을 동량 사용하여 실시예 1의 방법으로 반응시킨 후 실시예 3과 같이 처리하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도]세팔로스포란산 13.55q(84.5%)을 얻는다.

[실시예 5]

N,O-비스-트리메틸실릴아세트아미드 대신에 핵사메틸디실라잔 9.77g을 사용하여 실시예 1의 방법으로 반응시킨 후 실시예 3과 같이 처리하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도]세팔로스포탄산 13.94g(86.8%)을 얻는다.

[실시예 6]

A단계 : 실시예 1과 동일하게 진행한다.

B단계 : 3구 플라스크에 7-아미노세팔로스포란산 10.0g, 디클로로메탄 150.0ml 및 디메틸아닐린 9.56g을 넣은 후 15℃에서 디클로로디메틸실란 9.47g을 적가시키고 1.5시간 동안 교반시킨 다음 A단계에서 얻어진 반응 혼합물을 가한다. 20℃에서 1시간 동안 교반한 후 반응 혼합물에 탄산수소나트륨및 물 200.0m1를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨 다음 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 100.0ml를 넣고 PH 2.6정도로 조정하여 백색결정을 석출시킨다. 여과 및 건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일) -2-씬-메톡시 이미노]아세트아미도]세팔로스포란산 13.70g(86.0%)을 얻는다.

[실시예 7]

A단계 : 3구 플라스크에 트리페닐포스핀 12.14g, 헥사클로로에탄 10.96g 및 디클로로메탄 180.0ml를 넣고 20℃정도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노초산 8.88g을 넣고 20℃에서 1.5시간 동안 교반시킨다.

B단계 : 3구 플라스크에 7-아미노-[3-(1-메딜-1H-테트라졸-5-일)티오메틸]-3-세펨-4-카르복실산 12.05g, 디클로로메탄 180.0ml 및 N,0-비스-트리메틸실릴 아세트아미드 12.32g을 넣고 30℃정도에서 1시간 동안 교반시킨다. A단계에서 얻어진 반응 혼합물을 B단계에서 얻어진 반응 혼합물에 20℃에서 적가시킨 다음 1.5시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면 탄산수소나트륨 및 물 180.0ml를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨 다음 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 95.0ml를 넣고 PH 2.8정도로 조정하여 결정을 석출시킨 다음 여과 및 건조하여7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도-3-[(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오메틸)]-3-세펨-4-카르복실산 16.40g(88.4%)을 얻는다.

$IR(KBr, cm^{-1})$: 1780

'HNMR(D₂O/NaHCO₃, ∂ ppm) : 3.84(2H,d), 4.01(3H,s), 4.05(3H,s), 5.18(1H,d), 5.76(1H,d),

7.00(1H,s)

[실시예 8]

디클로로메탄 대신에 아세토니트릴을 동량 사용하여 실시예 7의 방법으로 반응시킨 후 탄산수소나트 륨 및 물 170.0ml를 넣고 교반하면서 소금으로 포화시킨다. 디클로로메탄 150ml로 추출시켜 물층을 분리한 후 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 80.0ml를 넣고 PH를 2.8정도로 조정하여 결정을 석출시킨 다음 여과 및 건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도-3-[(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오메틸]]-3-세펨-4-카르복실산 15.72g(84.7%)을 얻는다.

[실시예 9]

A단계 : 3구 플라스크에 트리페닐포스핀 12.14g, 헥사클로로헥산 10.96g 및 디클로로메탄 170.0ml를 넣고 20℃정도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노초산8.88g을 넣고 20℃에서 1.5시간 동안 교반시킨다.

B단계 : 3구 플라스크에 7-아미노-3-세펨-4-카르복실산 7.35g, 디클로로메탄 170.

0ml 및 피리딘 7.84g을 넣은 다음 10℃에서 디클로로디메틸실란 11.84g을 적가시킨 후 20℃에서 1.5시간 동안 교반시킨 다음 A단계에서 얻어진 반응 혼합물을 가하고 10℃에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 및 물 210.0ml를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨다음 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 100.0ml를 넣고 PH 2.9정도로 조정하여 결정

을 석출시킨 다음 여과 및 건조하여 13.09g(89.6%)을 얻는다.

 $IR(KBr, cm^{-1})$: 1780

1HNMR(DMSO-d₆, ∂ ppm) : 3.58(2H,bs), 3.84(3H,s), 5.12(1H,d), 6.51(1H,s), 6.77(1H,s),

7.26(2H,bs), 9.65(1H,d)

[실시예 10]

A단계 : 3구 플라스크에 트리페닐포스핀 12.14g, 헥사클로로에탄 10.96g 및 디클로로메탄 150.0ml를 넣고 20℃정도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노초산 8.88g을 넣고 20℃에서 1.5시간 동안 교반시킨다.

B단계 : 3구 플라스크에 7-[아미노-3-(2,5-디히드로-2-메틸-6-히드록시-5-옥소-as-트리아진-3-일)티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 13.62g, 디클로로메탄 200.0ml 및 N,0-비스-트리메틸실릴아세트아미드 26.13g을 넣고 30℃정도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 A단계에서 얻어진 반응 혼합물을 10℃에서 적가시킨 후 1시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면 탄산수소나트륨 및 물 180.0ml를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨 다음, 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 50.0ml를 넣고 PH 3.1정도로조정하여 결정을 석출시킨 다음 이를 여과 및 건조하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도]-3-[(2,5-디히드로-6-히드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일)티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 18.45g(90.6%)을 얻는다.

 $IR(KBr.cm^{-1}: 1780)$

 1 HNMR($D_{2}O/NaHCO_{3}$, ∂ppm) : 3.2(2H,d), 3.61(3H,s), 3.95(3H,s), 4.21(2H,d),5.

18(1H,d), 5.72(1H, d), 6.95(1H,s)

[실시예 11]

디클로로메단 대신에 아세토니트릴을 동량 사용하여 실시예 10의 방법으로 반응한 다음 실시예 3과 같이 처리하여 PH 3.1정도로 조정하여 결정을 석출시킨 다음 여과 및

건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노)아세트아미도]-3-[(2,5-디히드로-6-히드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일]티오메틸]3-세펨-4-카르복실산 17.53g(86.1%)을 얻는다.

[실시예 12]

A단계 : 실시예 10과 동일하게 진행한다.

B단계 : 3구 플라스크에 7-[아미노-3-(2.5-디히드로-2-메틸-6-히드록시-5-옥소-as-트리아진-3-일)티오메틸]3-세펨-4-카르복실 13.62g, 디클로로메탄 200.0ml 및 트리에틸아민 14.84g을 넣은 다음 15℃에서 디클로로 디메틸실란 16.58g을 적가시키고 1시간 동안 교반시킨 후 A단계에서 얻어진 반응 혼합물을 가하여 10℃에서 1시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 및물 210.0ml를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨 다음 에틸아세테이트 : n-부탄올=8 : 2인 혼합용매 100.0ml를 넣고 PH 3.1정도로 조정하여 결정을 석출시킨 후 여과 및 건조하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일]-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도]-3-[[2,5-디히드로-6-히드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일)-티오메틸)-3-세펨-4-카르복실산 17.30g(85.0%)을 얻는다.

[실시예 13]

핵사클로로에탄 대신에 사염화탄소를 동 당량 사용하여 실시예 1의 방법으로 반응시킨 후 처리하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일]-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도]세팔로스포란산 14.1g(87.9%)을 얻는다.

[실시예 14]

핵사클로로에탄 대신에 사염화탄소를 동 당량 사용하여 실시예 10의 방법으로 반응시킨 후 처리하여 7-[[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-씬-메톡시이미노]아세트아미도] -3-[(2,5-디히드로-6-히드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일]티오메틸]-3-세펨-4-카르복실산 17.8q(87.4%)을 얻는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

트리페닐포스핀(Ph_3 P)과 헥사클로로에탄(C_2CI_6) 또는 사염화탄소(CCI_4)를 유기용매 중에서 구조식 (III)의 유기산과 반응시켜 얻은 구조식(IV)의 아실옥소포스포니움 클로라이드 화합물을 얻고, 실릴화제 시약을 사용하여 7-ACA 및 그 유도체(V)를 유기용매 중에서 염기 존재하 또는 염기존재 없이 실릴화 반응시킨 후 화합물(IV)와 아실화 반응시킴을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 세펨 유도체의 제조방법.

$$\begin{array}{c|c}
O \\
\downarrow \\
N \\
OCH_3
\end{array}$$
(JII)

$$\begin{array}{c|c} O \\ \parallel \\ C - C - OP^{2}Ph_{3} \\ \hline \\ N & Cl^{2} \end{array} \tag{IV}$$

$$H_2N$$
 CO_2H
 (V)

상기 각 구조식에서 R^2 는 수소, 아세톡시메틸,(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오메틸 또는 (2,5-디히드로-2-메틸-6-히드록시-5-옥소-as-트리아진-3-일)티오 메틸을 의미하며, R^1 은 수소 또는 금속염을 의미한다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 유기용매는 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란으로 구성된 군으로 부터 선택됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 실릴화제 시약은 디클로로디메틸실란, 클로로트리메틸실란, 헥사메틸디실라잔, N,O-비스-트리메틸-실릴아세트아미드로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 염기는 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 아실화 반응은 -5-~40℃ 온도에서 1-3시간 진행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 트리페닐포스핀, 헥사클로로에탄 또는 사염화탄소는 구조식(III)의 유기산에 대하여 $1.0\sim1.3$ 당량으로 사용됨을 특징으로 하는 제조방법.