



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142910

DANMARK

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 311/00



(21) Ansøgning nr. 2651/74 (22) Indleveret den 15. maj 1974

(24) Løbedag 15. maj 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og  
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 23. feb. 1981

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den  
15. maj 1973, 23045/73, GB

---

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, Thames House North, Millbank,  
London SW1P 4QG, GB.

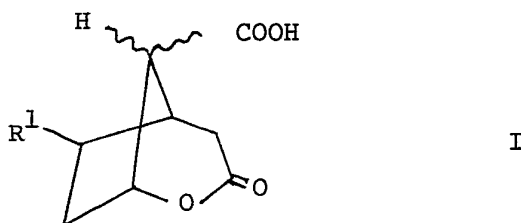
(72) Opfinder: Richard Philip Peel, The Department of Chemistry, University  
of Manchester, Lancashire, GB: James Kenneth Sutherland, The Depart-  
ment of Chemistry, University of Manchester, Lancashire, GB.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:  
Firmaet Chas. Hude.

---

(54) 6-halogen-3-oxo-2-oxabicyklo(3,2,1)octan-8-carboxylsyreforbindelser til  
anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af prostaglandiner og  
prostaglandinlignende forbindelser.

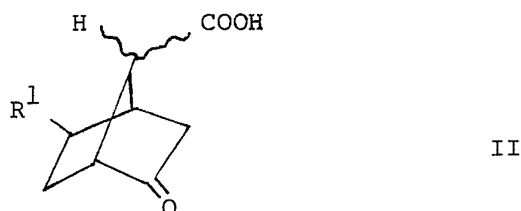
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 6-halogen-  
3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan-8-carboxylsyreforbindelser, der  
skal anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af pro-  
staglandiner og prostaglandinlignende forbindelser, hvilke  
forbindelser er ejendommelige ved, at de har formlen



hvor  $R^1$  er et brom-, chlor- eller jodatom.

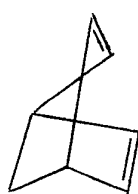
De væsentligste fordele ved at benytte de omhandlede forbindelser med formlen I til fremstilling af prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser sammenlignet med anvendelsen af de udgangsmaterialer, der kendes fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 1775/72, består i, at udgangsmaterialet til fremstilling af forbindelserne med formlen I, dvs. norbornadien med formlen III, er et let tilgængeligt i handelen gående produkt, hvorimod udgangsmaterialet for fremstilling af de fra nævnte danske patentansøgning kendte mellemprodukter er vanskeligere at frem-  
 10 skaffe og normalt skal syntetiseres specielt til formålet via en totrinsproces. Hertil kommer, at man ved at anvende de her omhandlede mellemprodukter med formlen I undgår anvendelsen af " $\alpha$ -halogen-acrylonitril" som reaktant ved omdannelsen af  
 15  $\alpha$ -acetoxifulven til 7-acetoxymethylen-5-chlorbicyclo[2,2,1]hept-2-en-5-carbonitril som nævnt i beskrivelsen til nævnte patentansøgning, hvorved det bemærkes, at  $\alpha$ -halogenacrylonitriler er farlige stoffer med kraftige tårefremkaldende og hudætsende egenskaber, som gør stofferne anvendelige som kamp-  
 20 stoffer. Endelig kræves der færre reaktionstrin til at nå frem til de her omhandlede mellemprodukter med formlen I end til at nå frem til de mellemprodukter, der kendes fra dansk patentansøgning nr. 1775/72.

De omhandlede mellemprodukter med formlen I kan fremstilles  
 25 ved oxidation, f.eks. med pereddikesyre, af en keton med formlen:

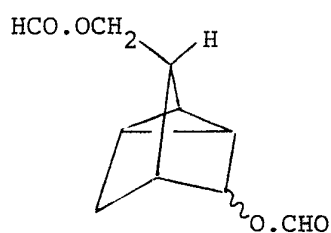


hvor  $R^1$  er et brom-, chlor- eller jodatomb.

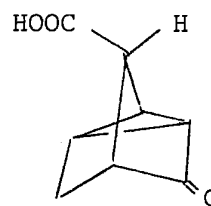
Den som udgangsmateriale ved ovennævnte fremgangsmåde benyttede keton II kan fremstilles ved omsætning af norbornadien III med formaldehyd i myresyre (Prins reaktionen) til opnåelse af forbindelse IV sammen med en mindre mængde af den tilsvarende 5-syn<sup>\*</sup>-(formyloxymethyl)-forbindelse, som kan fraskilles ved destillation af reaktionsproduktet. 5-anti-(formyloxymethyl)-forbindelsen IV oxideres, f.eks. med Jones' reagens (chromsyre i acetone) til opnåelse af 3-oxotricyklo[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]heptan-5-anti-carboxylsyre, V (COOH anti). Forbindelsen V omsættes derefter med et hydrobromerende, hydrochlørende eller hydrojoderende middel, f.eks. hydrogenbromid/eddisyre eller koncentreret saltsyre, til opnåelse af udgangsmaterialet II, hvori  $R^1$  er brom, chlor eller jod.



III



IV



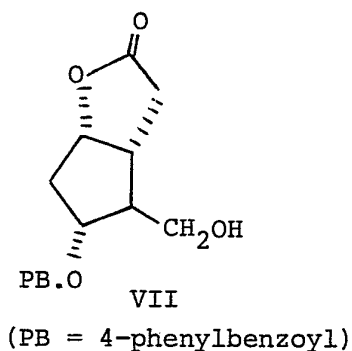
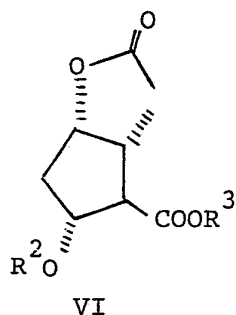
V

En forbindelse ifølge opfindelsen og med formlen I, hvori  $R^1$  er et brom-, chlor- eller jodatomb, skal benyttes til fremstilling af kendte prostanglandinmellemprodukter, f.eks. neden-

\* Anti referer til en substituent på den modsatte side af 3-oxygenfunktionens brohoved, og syn refererer til en substituent på samme side af brohovedet som 3-oxygensubstituenten.

stående forbindelse med formlen VII som følger:

Omsætning af forbindelsen I med hydroxylamin i nærværelse af en tertiær base, f.eks. collidin, eller med hydrogenbromid i eddikesyre efterfulgt af natriumhydroxid resulterer i en lacton VI ( $R^2 = R^3 = \text{hydrogen}$ ). Lactonen VI ( $R^2 = R^3 = \text{hydrogen}$ ) behandles med phenacylbromid til opnåelse af lactonen VI ( $R^2 = \text{hydrogen}$ ,  $R^3 = \text{phenacyl}$ ), der omsættes med 4-phenylbenzoylchlorid til opnåelse af lactonen VI ( $R^2 = 4\text{-phenylbenzoyl}$ ,  $R^3 = \text{phenacyl}$ ). Phenacylgruppen fraspaltes derpå selektivt, f.eks. med zink og eddikesyre, til opnåelse af en lacton VI ( $R^2 = 4\text{-phenylbenzoyl}$ ,  $R^3 = \text{hydrogen}$ ), som reduceres, f.eks. med diboran, til alkoholen VII, hvis  $4\beta$ -hydroxymethylform er et kendt prostaglandinmellemprodukt.



Den tilsvarende forbindelse VII, hvori 4-hydroxymethylsubstituenten befinder sig i  $\alpha$ -konfiguration, kan omdannes til prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser tilhørende 12-epi-rækken på nøjagtig samme måde, som det er kendt at omdanne  $4\beta$ -forbindelserne VII til prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser tilhørende 12-naturlig-rækken.

Alternativt kan lactonen VI ( $R^2 = 4\text{-phenylbenzoyl}$ ,  $R^3 = \text{hydrogen}$ ) opnås direkte ud fra lactonen VI ( $R^2 = R^3 = \text{hydrogen}$ ) ved omsætning deraf med 4-phenylbenzoylchlorid.

Alternativt kan lactonerne I let omdannes til prostaglandiner eller prostaglandinlignende forbindelser tilhørende den naturlige række (gående ud fra lactonen I, hvori  $R^1$  er brom, chlor eller jod, og carboxygruppen er anti) ved hjælp af konventionelle omdannelser, der er velkendte for den træ-  
nede organiske kemiker. Eksempelsvis kan omdannelsen af en sådan lacton ( $R^1$  = brom eller chlor) I til en prostaglandin eller prostaglandinlignende forbindelse opnås ved hjælp af følgende trin:

1. Omlejring til en lacton VI under basiske betingelser.
2. Omdannelse af carboxygruppen til en formylgruppe, enten direkte ved hjælp af selektiv reduktion eller ved hjælp af reduktion til den tilsvarende hydroxymethylforbindelse, f.eks. med diboran, og oxidation af hydroxymethyl til formyl, f.eks. med chromsyre.
3. Omsætning af formylgruppen med et phosphonatreagens  $(CH_3O)_2PO.CH_2.COR^5$ , hvori  $R^5$  er C-16 og opefter i en kendt prostaglandin eller prostaglandinlignende forbindelse, i nærværelse af en stærk base til opnåelse af en enon.
4. Reduktion af enonen til den tilsvarende enol til opnåelse af "bund"-sidekæden  $-CH=CH.CHOH.R^5$  i en kendt prostaglandin eller prostaglandinlignende forbindelse.
5. Hydrolyse af lactonringen til en diolsyre.
6. Beskyttelse af diolsyrens hydroxygrupper.
7. Reduktion af carboxygruppen til en formylgruppe.

8. Omsætning af formylgruppen med (4-carboxybutyl)-triphenylphosphoniumbromid og en stærk base til opnåelse af 6-carboxy-1-cis-hexenyl-"top"-sidekæden i en prostaglandin eller en prostaglandinlignende forbindelse.

5 9. Fjernelse af de hydroxy-beskyttende grupper.

Det vil selvsagt forstås, at trinene kan udføres i forskellig orden, forudsat at trin 3 skal følge efter trin 2, trin 4 skal følge efter trin 3, trin 6 skal følge efter trin 5, trin 8 skal følge efter trin 7, og trin 9 skal være det sidste. Det vil også fremgå for den trænede organiske kemiker, såfremt trinenes orden ændres, at det kan være nødvendigt at beskytte visse reaktive substituentter i udgangsmaterialet over for en bestemt reaktion, og derefter at fjerne beskyttelsesgruppen efter reaktionens afslutning.

15 Det vil forstås, at opfindelsen angår såvel den enantiomere med formlen I, der er mellemprodukt for optisk aktive prostaglandiner tilhørende den naturlige række samt for analoge optisk aktive prostaglandinlignende forbindelser, som den racemiske form, der omfatter ovennævnte enantiomere med formlen I sammen med dens spejlbillede, hvilken racemiske form er mellemprodukt for racemiske prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser, idet det er et spørgsmål om almindelig generel viden, hvorledes racematet skal spaltes.

Opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af de følgende eksempler.

#### Eksempel 1

En 40% opløsning af pereddikesyre (60 ml) blev sat til en opløsning af 5-exo-brom-2-oxobicyclo[2,2,1]heptan-7-anti-carboxylsyre (22,03 g) i iseddikesyre (220 ml), og blandingen blev omrørt indtil tyndtlagskromatografi (på silica, fremkaldt med benzen:ether:eddikesyre, 4:2:1) viste fravær

af udgangsmaterialet (12 timer). En opløsning af natriummetabisulfit blev derpå tilsat til fjernelse af overskuddet af pereddikesyre, og blandingen blev fortyndet med vand og ekstraheret 6 gange med ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under formindsket tryk. Resten blev findelt med ether og kølet i et køleskab til opnåelse af 6-exo-brom-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan-8-anti-carboxylsyre. En prøve, der krystalliserede fra en blanding af acetone og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C), havde smeltepunktet 178-182°C (dekomponering).

5-exo-brom-2-oxotricyklo[2,2,1]heptan-7-anti-carboxylsyren, der blev benyttet som udgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

15 En suspension af paraformaldehyd (60 g) i 98-100% myresyre (900 ml) blev omrørt kraftigt og kølet, medens norbornadien (60 g) blev tilsat dråbevis. Efter afslutning af tilsætningen blev kølingen afbrudt, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 12 til 15 timer. Myresyren blev afdampet under reduceret tryk, og resten blev fortyndet med ether og filtreret gennem "Celite"® til fjernelse af paraformaldehyd. Filtratet blev i rækkefølge vasket med vand, to gange med natriumbicarbonatopløsning og atter med vand samt tørret. Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af en gyldengul væske, som blev destilleret, idet fraktionen med kogepunkt 92-102°C / 0,05 mm Hg tryk er diformylforbindelsen 3-formyloxy-5-anti-(formyloxymethyl)tricyklo[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]-heptan.

En opløsning af 3-formyloxy-5-anti-(formyloxymethyl)-tricyklo[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]heptan (10,28 g) i acetone (100 ml) blev omrørt og iskølet, medens Jones' reagens blev tilsat dråbevis under 25°C, indtil tyndtlagskromatografi viste fravær af udgangsdiformylforbindelsen, ca. 4 timer. En opløsning af natriummetabisulfit blev tilsat til fjernelse af overskuddet af oxidationsmiddel, acetonen blev afdampet under

reduceret tryk, og resten blev ekstraheret 4 gange med ethylacetat. Ekstrakterne blev forenet og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af et fast stof, der blev krystalliseret fra en blanding af acetone og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) til opnåelse af keto-  
5 syren, 3-oxotricyklo[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]heptan-5-anti-carboxylsyre med smeltepunkt 146-147,5°C.

3-oxotricyklo[2,2,1,0<sup>2,6</sup>]heptan-5-anti-carboxylsyre (6,86 g) blev opløst i iseddikesyre ved hjælp af opvarmning, og  
10 til opløsningen sættes 45% hydrogenbromid i eddikesyre (20 ml) i en portion. Reaktionsblandingen blev holdt ved 35-40°C, indtil tyndtlagskromatografi på systemet beskrevet ovenfor viste fravær af udgangsketosyren - ca. 2 timer. Reaktionsblandingen blev udholdt i isvand og ekstraheret  
15 4 gange med ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet, idet de sidste spor blev fjernet ved hjælp af co-destillation med toluen, til opnåelse af 5-exo-brom-2-oxobicyklo-[2,2,1]-heptan-7-anti-carboxylsyre. Dette materiale er egnet til  
20 anvendelse som udgangsmateriale ved ovennævnte fremgangsmåde, men kan om ønsket krystalliseres fra en blanding af acetone og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) til opnåelse af et materiale med smeltepunkt 183,5-185,5°C.

6-exo-brom-3-oxo-2-oxabicyklo [3,2,1]octan-8-anti-carboxylsyren kan anvendes til fremstilling af et kendt prostata=  
25 glandinmellemprodukt, som følger:

6-exo-brom-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan-8-anti-carboxylsyre (6,1 g) og hydroxylaminhydrochlorid (6,82 g) blev opløst i 2,4,6-collidin (200 ml), og opløsningen blev  
30 omrørt ved stuetemperatur i 1/2 time og ved 120°C i 2 timer. Reaktionsblandingen blev kølet, syrnet til pH 1 med 50% saltsyre og kontinuerligt ekstraheret med ether i 48



timer. Ekstrakten blev inddampet til tørhed og findelt med en blanding af acetone og chloroform til opnåelse af et råt, fast stof, som blev filtreret fra og krystalliseret fra acetone/let jordolie til opnåelse af 2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -tetrahydro-5 $\alpha$ -hydroxy-2-oxocyklopenteno[b]-furan-4 $\beta$ -carboxylsyre med smeltepunkt 150-152°C.

2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -tetrahydro-5 $\alpha$ -hydroxy-2-oxocyklopenteno[b]-furan (739 mg) blev opløst i vand (10 ml) indeholdende 2 dråber phenolphthaleinindikator, 5% natriumhydroxidopløsning blev tilsat, indtil en permanent lyserød farvning var opnået, hvorefter nogle få milligram af cyklopentenofuranderivatet blev tilsat yderligere til fjernelse af farven. En opløsning af frisk rekrySTALLiseret p-bromphenacylbromid (1,22 g) i methanol blev tilsat sammen med en tilstrækkelig mængde methanol til opnåelse af en opløsning, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 1/4 time. Reaktionsblandingen blev kølet, og det faste materiale, som udkrystalliserede, blev rekrySTALLiseret fra en blanding af methanol og chloroform til opnåelse af 4-bromphenacyl-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -tetrahydro-5 $\alpha$ -hydroxy-2-oxocyklopenteno[b]furan-4 $\beta$ -carboxylat med smeltepunkt 158-160°C. Yderligere rekrySTALLisation fra acetone/petroleumsether fik smeltepunktet til at stige til 159-160,5°C.

Dette produkt (344 mg) samt 4-phenylbenzoylchlorid (365 mg) i pyridin (6 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i 2 1/2 time og udhældt i vand, og blandingen blev ekstraheret 3 gange med chloroform. Ekstrakterne blev forenet, vasket med saltvand og tørret. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og resten blev krystalliseret, først fra fra chloroform/let jordolie og derpå fra acetone/let jordolie, til opnåelse af 4-bromphenacyl-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -tetrahydro-2-oxo-5 $\alpha$ -(4-phenyl benzoyloxy)cyklopenteno[b]furan-4 $\beta$ -carboxylat med smeltepunkt 161-163°C.

5 Dette produkt (104 mg) blev opløst i iseddikesyre (10 ml),  
zinkstøv (0,96 g) blev tilsat, og blandingen blev omrørt  
ved stuetemperatur i 1 1/4 time. Blandingen blev fortyndet  
med ether og filtreret, og filtratet blev indampet til  
10 tørhed under reduceret tryk. Resten blev delt mellem na=  
triumbicarbonatopløsning og ether, og etheren blev bort=  
kastet. Den vandige opløsning blev vasket to gange  
med ether, syrnet til pH 1 med fortyndet svovlsyre og  
ekstraheret med 4 gange med methylenchlorid. De forenede  
15 ekstrakter blev tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet  
til opnåelse af et krystallinsk, fast stof. Krystallisa=  
tion fra en blanding af ethylacetat og petroleumsether  
(kogepunkt 60-80°C) resulterede i syren 2,3,3aβ,6aβ-tetra=  
hydro-2-oxo-5α-(4-phenylbenzoyloxy)cyklopenteno[b]furan-  
4β-carboxylsyre med smeltepunkt 174,5-175,5°C.

En opløsning af denne forbindelse (366 mg) i tetrahydrofu=  
ran (5 ml) blev kølet til 0°C, medens diboran, som var dan=  
nøt ved tilsætning af en opløsning af natriumborhydrid  
(50 mg) i diglyme til en omrørt opløsning af bortrifluorid=  
20 etherat i diglyme, bobles gennem i en nitrogenstrøm. Te=  
trahydrofuranopløsningen blev holdt ved 0°C i 3/4 time,  
hvorefter vand blev tilsat, og opløsningen blev ekstrahe=  
ret 6 gange med ethylacetat. Ekstrakterne blev forenet,  
vasket i rækkefølge med natriumbicarbonatopløsning og  
25 vand samt tørret. Opløsningsmidlerne blev afdampet under  
reduceret tryk til opnåelse af en rest, som efterhånden  
størknede, hvorved der opnåedes den kendte 2,3,3aβ,6aβ-tetrahydro-  
4β-hydroxymethyl-2-oxo-5α-(4-phenylbenzoyloxy)cyklopenteno-  
30 [b]furan med smeltepunkt 150-152°C, der efter krystallisa=  
tion fra ethylacetat og blanding med en autentisk prøve  
førte til et blandet smeltepunkt på 149,5-151,5°C.

Som alternativ kan 2,3,3aβ,6aβ-tetrahydro-5α-hydroxy-2-  
oxocyklopenteno[b]furan-4β-carboxylsyre, som er et af  
35 mellemprodukterne ved ovenstående reaktionssekvens, frem=  
stilles som følger:

- En opløsning af 6-exo-brom-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan-8-anti-carboxylsyre (4,58 g), fremstillet som ovenfor anført, iseddike (15 ml) samt 45% hydrogenbromid i eddikesyre (35 ml) blev opvarmet til 75-80°C i 2 timer. Opløsningen blev kølet og udhældt i vand, og blandingen blev ekstraheret 5 gange med ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk til opnåelse af cyklopentanderivatet 3 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -brom-2 $\beta$ -carboxycyklopent-1 $\alpha$ -yleddikesyre som en olie.
- 10 3 $\alpha$ -acetoxy-5 $\beta$ -brom-2 $\beta$ -carboxycyklopent-1 $\alpha$ -yleddikesyre (råt, fra 4,58 g 6-exo-brom-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]-octan-8-anti-carboxylsyre) blev opløst i vand, og 8% natriumhydroxidopløsning blev tilsat under køling til opnåelse af pH-værdien 14. Efter 20 minutter ved stuetemperatur blev opløsningen syrnet til pH 1 med fortyndet salt-  
15 syre, og der blev kontinuerligt ekstraheret med ether i 48 timer. Etherekstrakten blev inddampet til tørhed, og resten blev findelt med ether til opnåelse af cyklopentenofuranderivatet 2,3,3 $\alpha$  $\beta$ ,6 $\alpha$  $\beta$ -tetrahydro-5 $\alpha$ -hydroxy-2-oxo-  
20 cyklopenteno[b]furan-4 $\beta$ -carboxylsyre (enkelt plet ved tyndtlagskromatografi). En prøve blev krystalliseret fra en blanding af acetone og petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) til opnåelse af et materiale med smeltepunkt 150-152°C.
- 25 Som et yderligere alternativ kan 2,3,3 $\alpha$  $\beta$ ,6 $\alpha$  $\beta$ -tetrahydro-2-oxo-5 $\alpha$ -(4-phenylbenzoyloxy)cyklopenteno[b]furan-4 $\beta$ -carboxylsyre, der er et af mellemprodukterne i ovenstående reaktionssekvens, fremstilles ved hjælp af direkte esterificering af den tilsvarende 5 $\alpha$ -hydroxyforbindelse, som  
30 følger:
- 2,3,3 $\alpha$  $\beta$ ,6 $\alpha$  $\beta$ -tetrahydro-5 $\alpha$ -hydroxy-2-oxocyklopenteno[b]furan-4 $\beta$ -carboxylsyre (37 mg) blev opløst i sulfolan (1 ml) i en nitrogenatmosfære. n-butyllithium (0,28 ml af en 1,43 M opløsning i pentan) blev tilsat ved stuetemperatur

efterfulgt 15 minutter senere af en opløsning af 4-phenyl=  
 benzoylchlorid (56 mg) i sulfolan (0,5 ml). Blandingen  
 blev holdt ved stuetemperatur i 1 time, syret med 1 N  
 saltsyre og fortyndet med ethylacetat (10 ml). Den orga-  
 5 niske fase blev fraskilt, vasket med vand og tørret, og  
 opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk. Resten  
 blev rensat ved hjælp af præparativ tyndtlagskromatografi  
 på silicagel, fremkaldt med 3% eddikesyre i ethylacetat,  
 $R_F = 0,5$ .  $R_F$ -værdien og det kernemagnetiske resonansspek-  
 10 trum var i alle henseender identiske med det ovenfor be-  
 skrevne produkt.

#### Eksempel 2

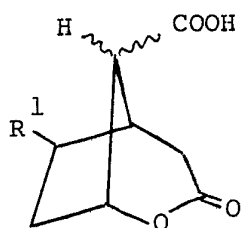
Den i første afsnit i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget  
 15 under anvendelse af 5-exo-chlor-2-oxobicyclo[2,2,1]heptan-  
 7-anti-carboxylsyre i stedet for 5-exo-brom-udgangsmateria-  
 let, hvorved der opnås 6-exo-chlor-3-oxo-2-oxabicyclo-  
 [3,2,1]octan-8-anti-carboxylsyre med smeltepunkt 178,5-  
 182°C efter krystallisation fra acetone/let jordolie.

20 Ved anvendelse af 2-oxobicyclo[2,2,1]-heptan-7-anti-car-  
 boxylsyre i stedet for 5-exo-brom-udgangsmaterialet opnås  
 på lignende måde 3-oxo-2-oxabicyclo[2,2,1]-octan-8-anti-  
 carboxylsyre med smeltepunkt 130-133°C efter krystallisa-  
 tion fra acetone/let jordolie og sublimation under redu-  
 25 ceret tryk.

P a t e n t k r a v.

-----

6-halogen-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxylsyreforbin-  
 delser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af  
 prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser, k e n -  
 30 d e t e g n e t ved, at de har formlen



hvor  $R^1$  er et brom-, chlor- eller jodatom.

Fremdragne publikationer:

Dansk patentansøgning nr. 1775/72.