

C,C-Verknüpfungen und Funktionsgruppenumwandlungen an Fettsäuren

Hans J. Schäfer, Organisch-Chemisches Institut der Universität
Münster

1. Einleitung
2. Reaktionen an der Carboxylgruppe
3. Reaktionen an der Doppelbindung
4. Reaktionen an der Dreifachbindung
5. Reaktionen an aktivierten C,H-Bindungen
6. Reaktionen an nicht aktivierten C,H-Bindungen
7. Anwendungen
8. Zusammenfassung

Prinzipien und Methoden der Organischen Synthese

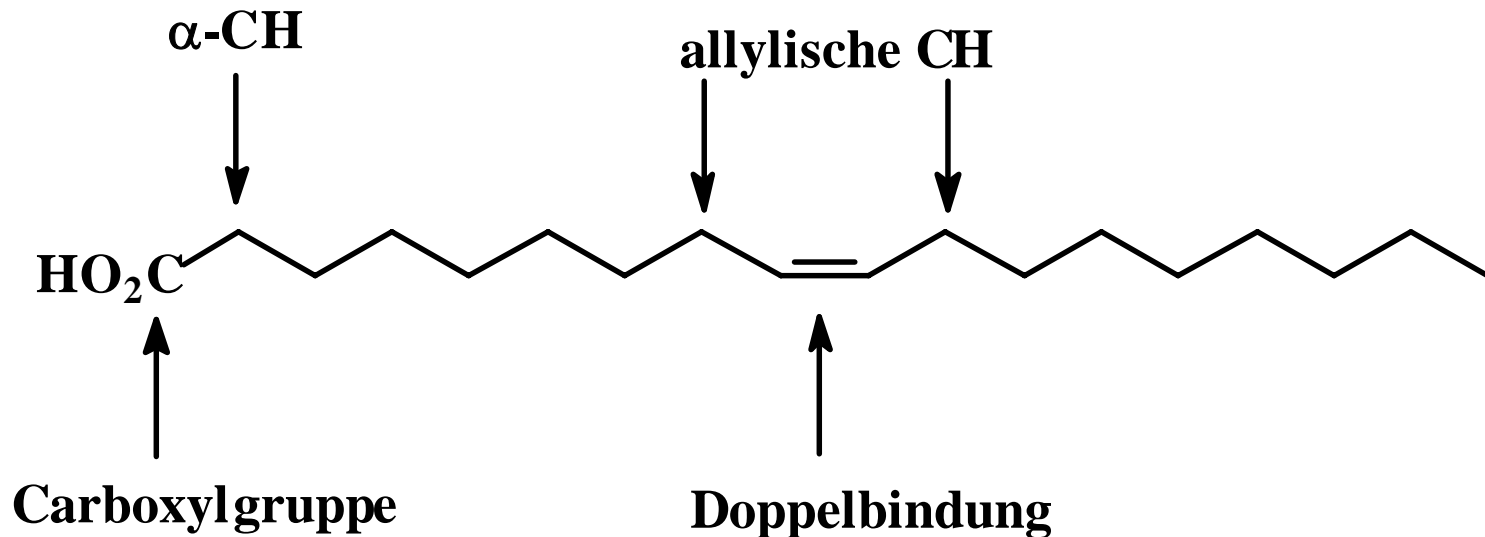
In der organischen Synthese werden höherwertige Verbindungen durch C,C-Verknüpfungen (C,C) und Funktionsgruppenumwandlungen (FGU) hergestellt.

Durch C,C's entstehen aus kleinen Bausteinen große Moleküle, durch FGU's werden Reaktivität und Eigenschaften in das Molekül eingebaut.

C,C's und FGU's umfassen polare, radikalische und konzertierte Reaktionen, Oxidationen, Reduktionen und Übergangsmetall-katalysierte Umsetzungen.

Reaktive Stellen in Fettsäuren

Fettsäuren sind amphiphile Moleküle mit einem polaren Kopf (Carboxylgruppe) und einer unpolaren Alkylkette (i.a. 9 - 23 C-Atome mit 0 - 6 Doppelbindungen) daraus ergeben sich nachstehende reaktive Stellen für Umsetzungen:



Fettsäuren sind wohlfeile, nachwachsende Rohstoffe mit einer hohen Syntheseverleistung der Natur.

Literatur über C,C's und FGU's von Fettsäuren

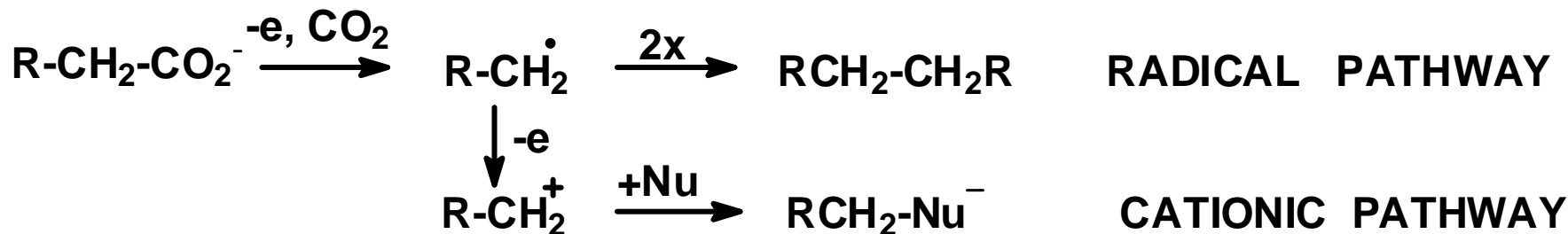
- J.O. Metzger et al., *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2292-2310.
- The Lipid Handbook, F.D. Gunstone, J.L.Harwood, F.B.Padley, Chapman and Hall, **1986**.
- Fatty Acids in Industry, Ed. R.W. Johnson, E. Fritz, M.Dekker, **1989**.
- Fatty Acid and Lipid Chemistry, F. Gunstone, Blachie Academic & Professional, **1996**.
- Recent Developments in the Synthesis of Fatty Acid Derivatives, Ed. G. Knothe, J.T.P. Derksen, AOCS Press, **1999**.
Oleochemical Manufacture and Applications, Ed. F.D. Gunstone, R.J.Hamilton, Sheffield Academic Press, **2001**.

Reaktionen an der Carboxylgruppe



C,C and FGI from carboxylic acids, anode

ANODIC DECARBOXYLATION OF CARBOXYLATES



Conditions that favor:

RADICAL PATHWAY (KOLBE REACTION)

Pt-, glassy carbon anode

high current density

H- or electron withdrawing substituents
in α -position

CATIONIC PATHWAY

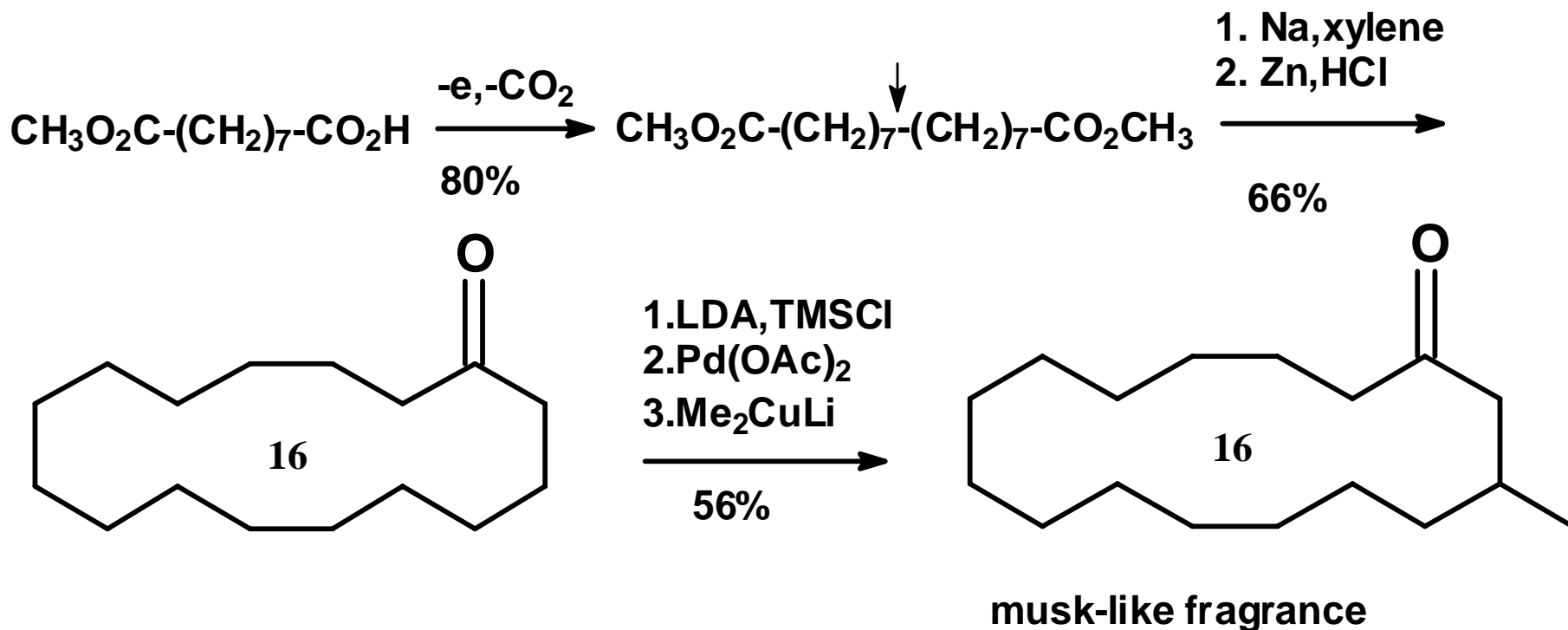
soft graphite anode

low current density

electron-donating groups in
 α -position

C,C; anode; radicals; fatty acids; fragrance

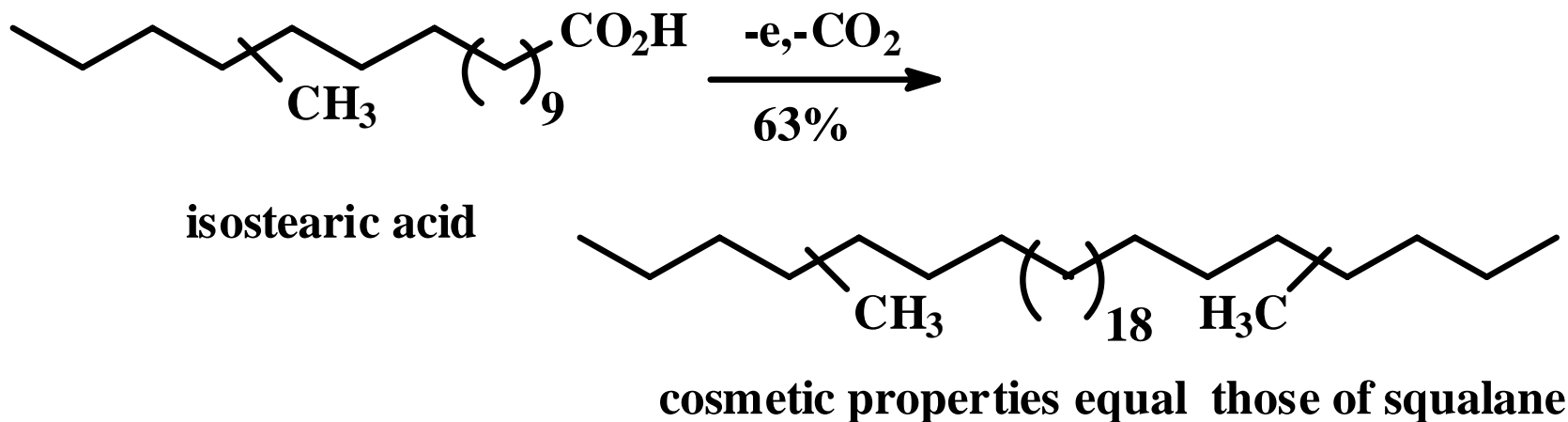
Homocoupling of Kolbe radicals



M. aus dem Kahmen, A. Weiper, H.J. Schäfer, Acta Chem. Scand. 1998, 52, 672-682

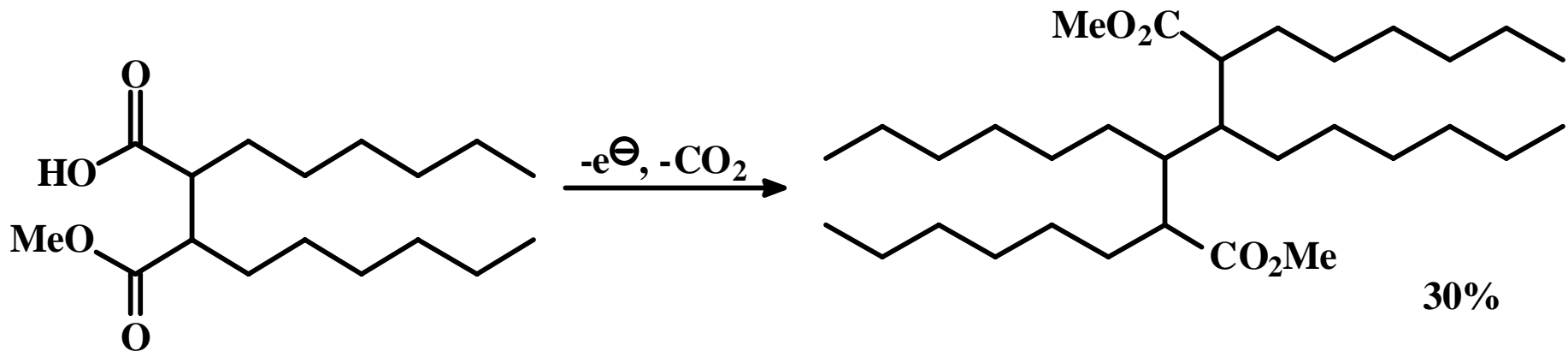
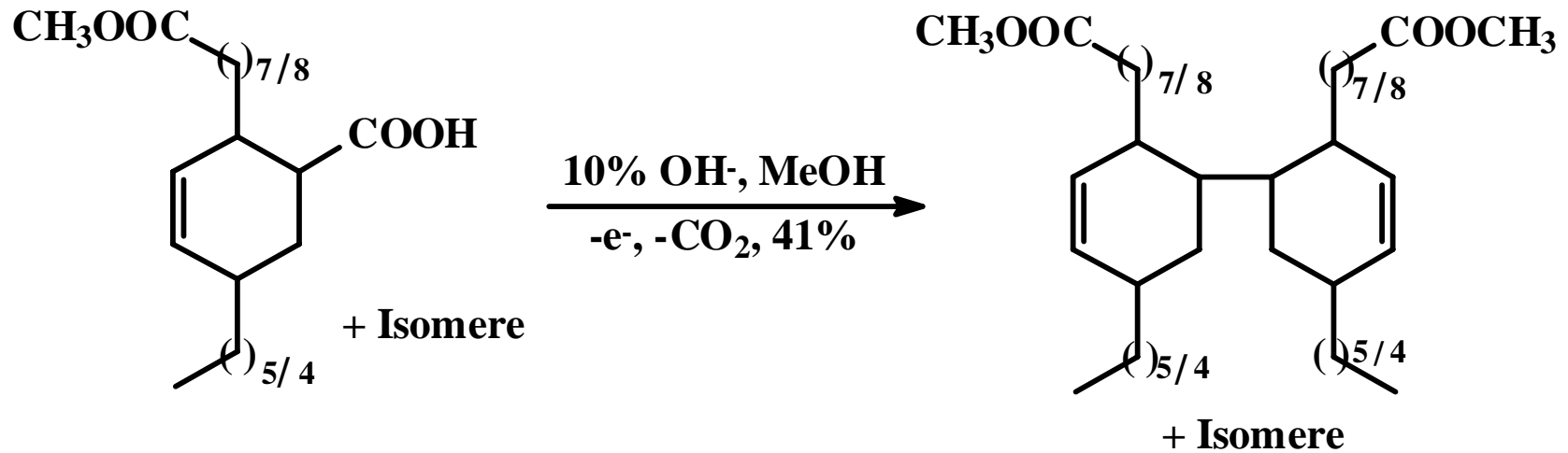
C,C; anode; radicals; fatty acid; speciality chemical

Branched hydrocarbons by Homocoupling



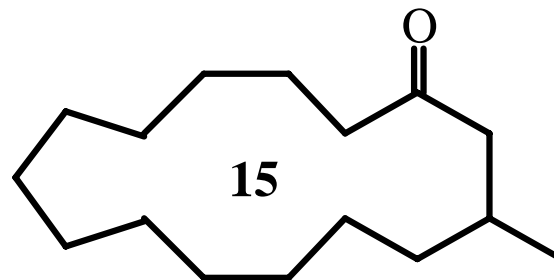
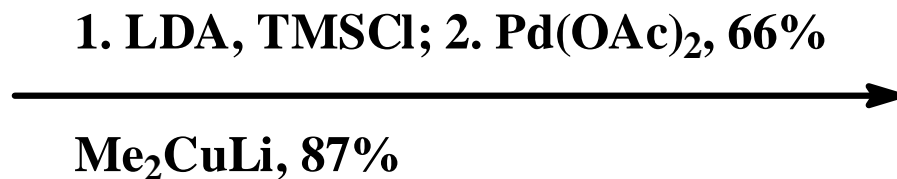
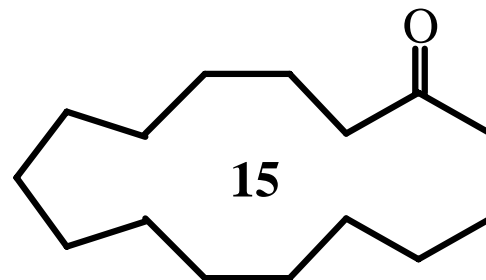
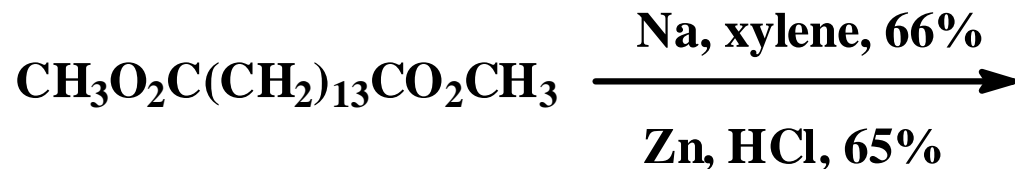
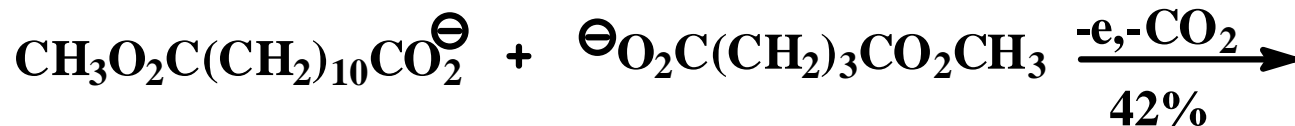
M. aus dem Kahmen, H.J.Schäfer, A.Weiper,
Acta Chem. Scand. Ser.B. 1998, 52, 672-682.

Anodische Decarboxylierung: Homokupplung



C,C; anode; radicals; fatty acids; fragrance

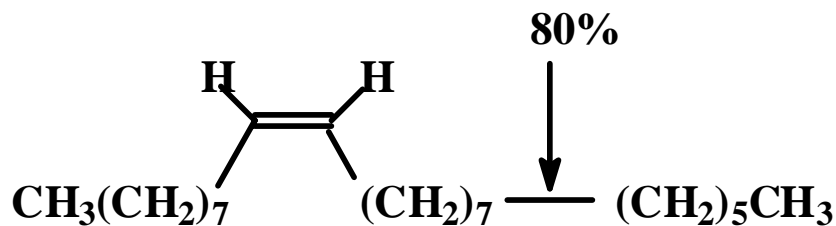
Muscon by Heterocoupling of Methyl Dodecanedioate



M.aus dem Kahmen, Ph. D. thesis, Münster 1993

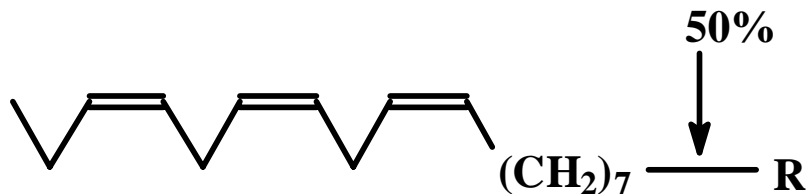
C,C; anode; radicals; fatty acids; pheromones

Pheromone syntheses



Muscalure

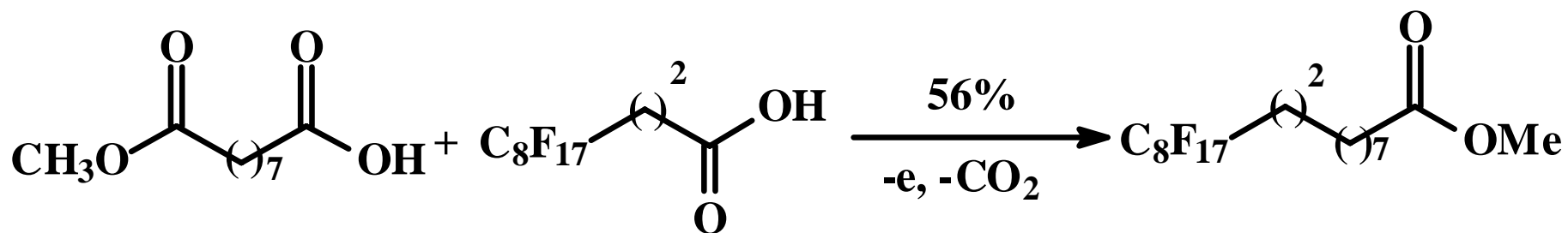
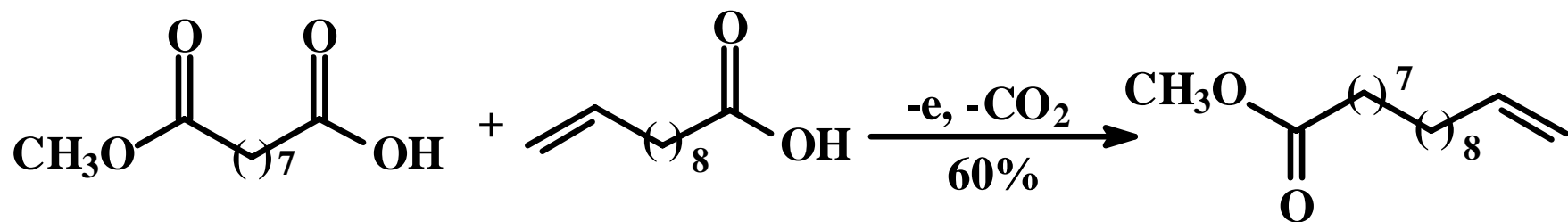
G.W.Gribble,
Chem. Commun. 1973, 735



H.J.Bestmann, H.J.Schäfer
Liebigs Ann. 1987, 417

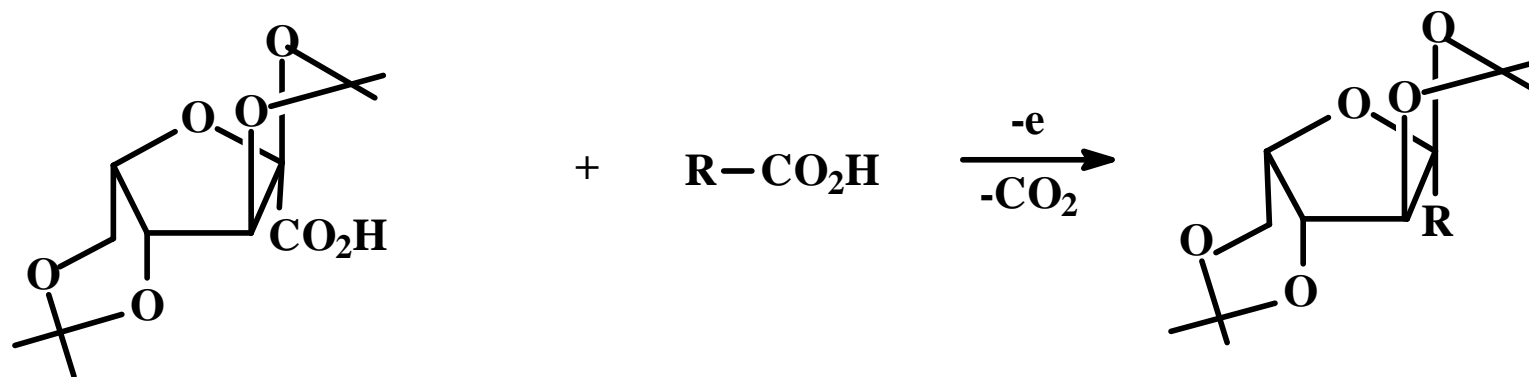
R = C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉

Anodische Decarboxylierung: Heterokupplung



A. Weiper, Diss. Münster 1990

Anodische Decarboxylierung: Heterokupplung



R	%
C_7H_{15}	32
$C_{11}H_{23}$	33
$C_{13}H_{27}$	25
$C_{15}H_{31}$	21
$C_{17}H_{35}$	17

R	%
$CH_2=CH(CH_2)_8$	31
$Br(CH_2)_{10}$	33
$MeO_2C(CH_2)_2$	28

Anodische Decarboxylierung: Heterokupplung

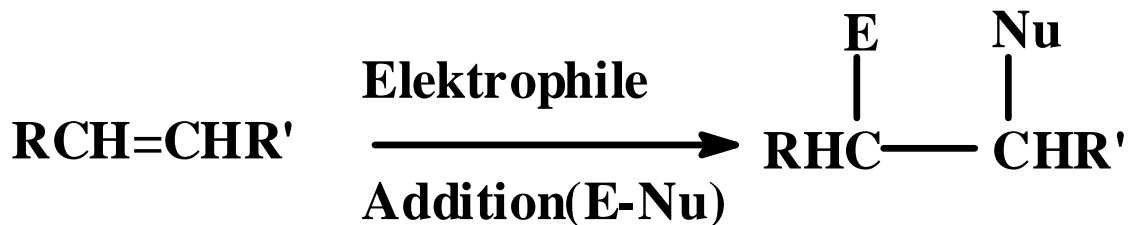
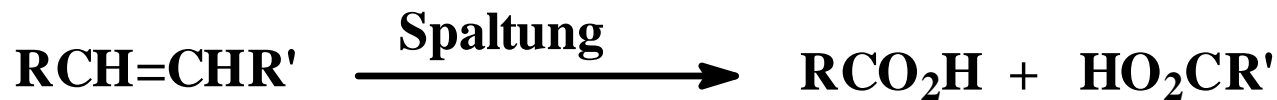
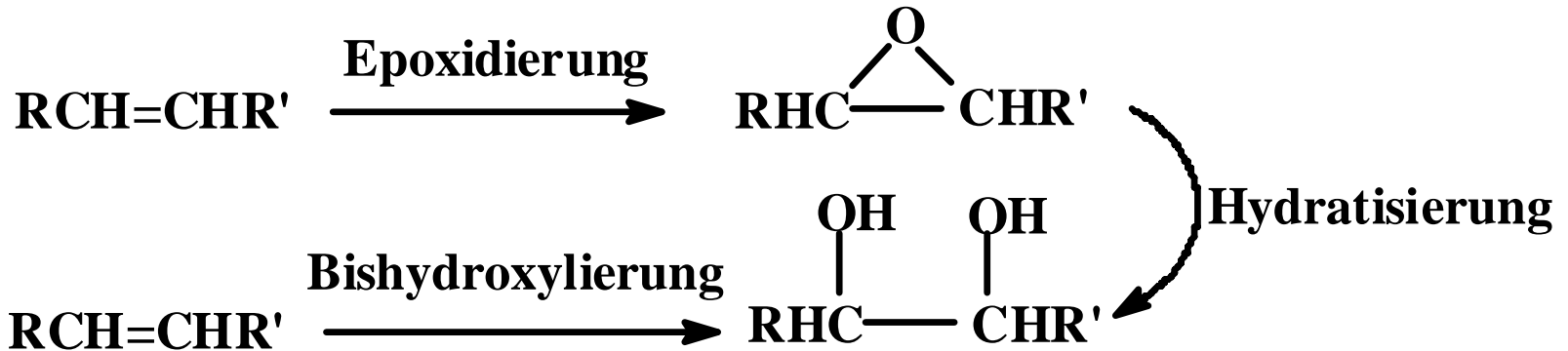


30%

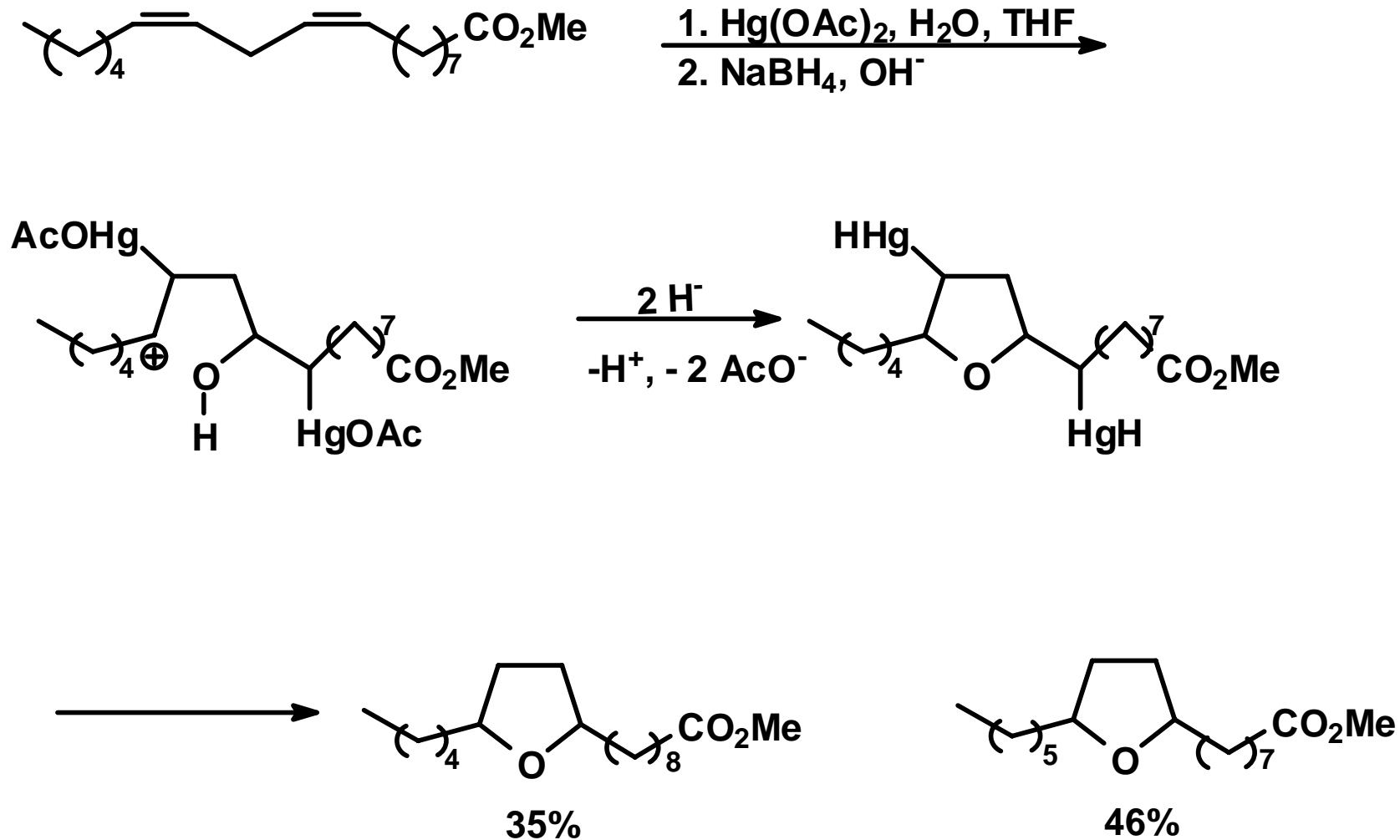
-4 e, -4 CO₂



Reaktionen an der Doppelbindung

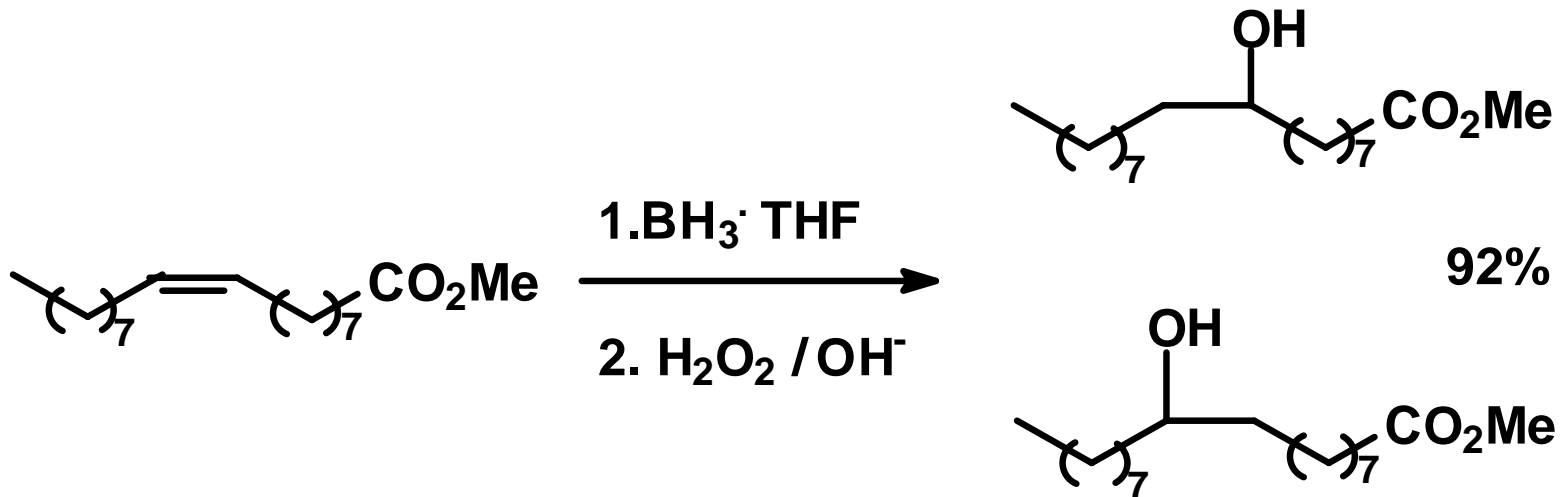
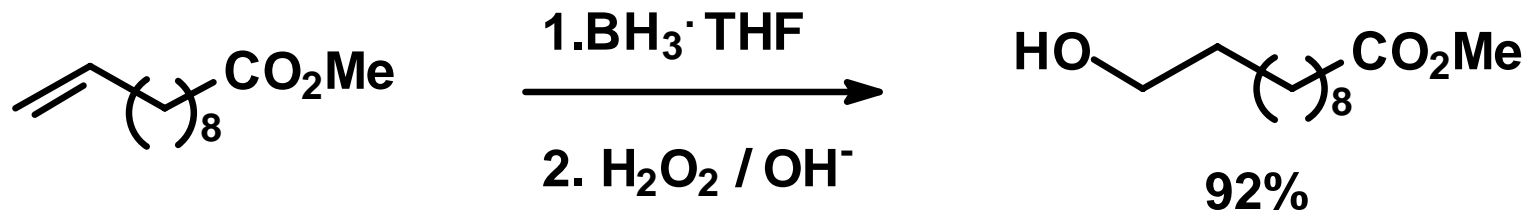


Elektrophile Additionen (A_E) an Fettsäuren

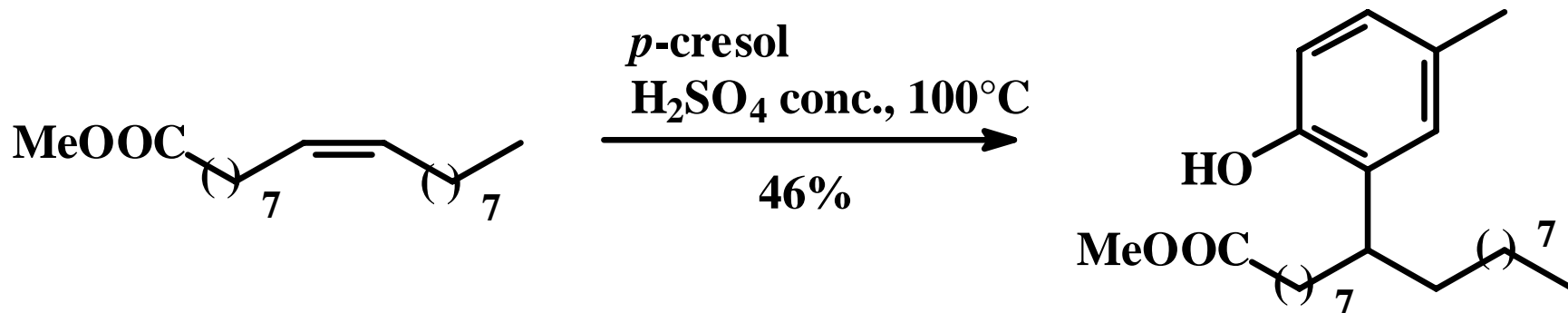


T. Lucas, H.J. Schäfer, Fat Sci. Technol. **93** (1991) 90-96.

Elektrophile Additionen (A_E) an Fettsäuren

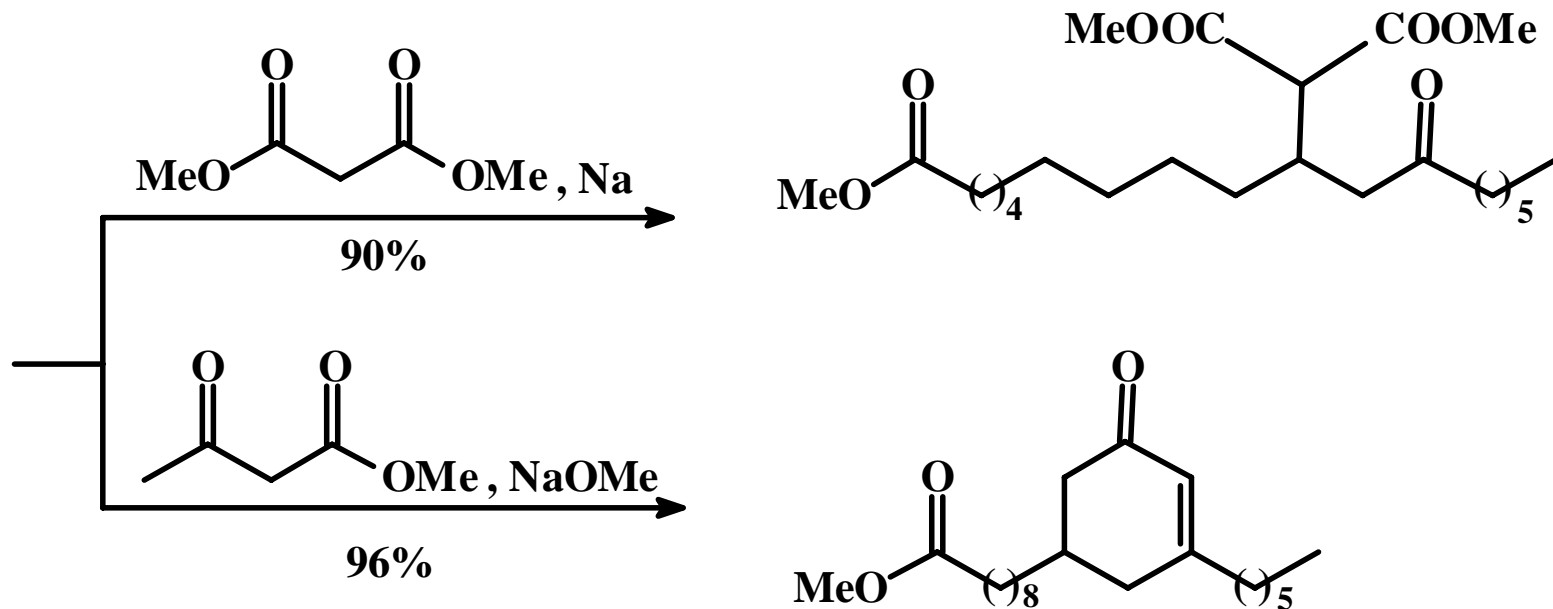
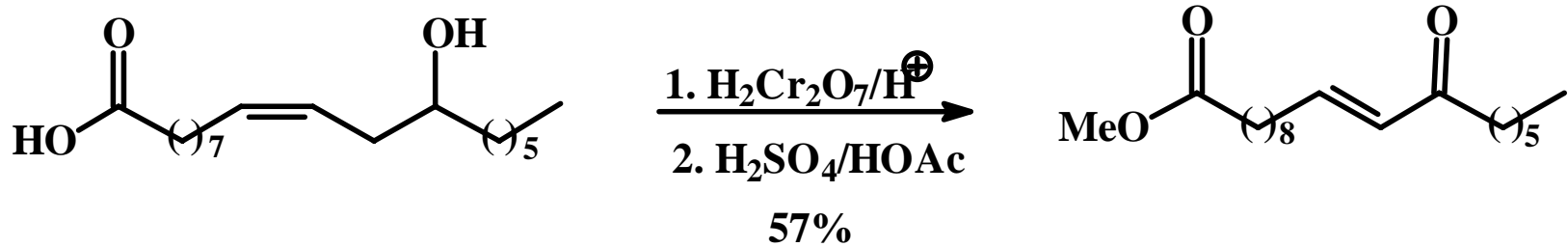


Elektrophile Additionen (A_E) an Fettsäuren



Ch. Kalk, Diss. Münster 2001

Nukleophile Additionen (A_N) an Fettsäuren

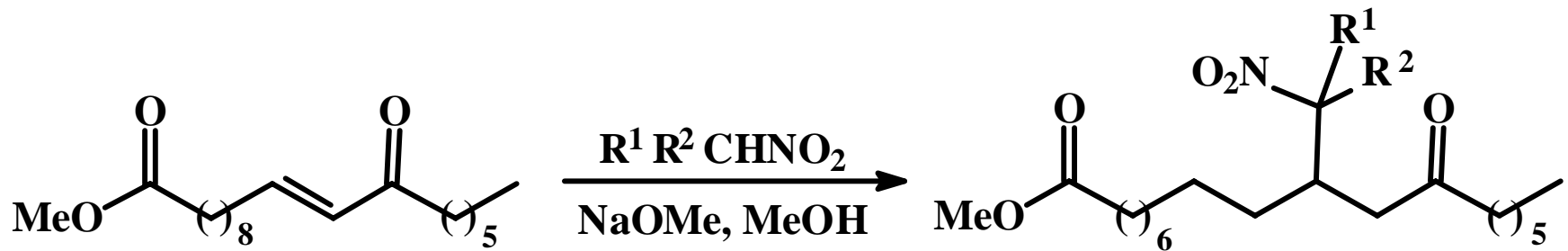


R. Maletz, H.J. Schäfer, R. Quermann, *Fett/Lipid* **1996**, 98, 370-379.

H.J. Schäfer, M. aus dem Kahmen, L. Hinkamp, R. Maletz,

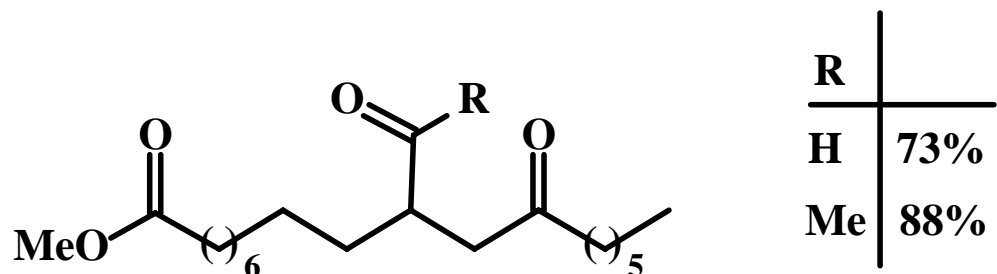
3. Symposium "Nachwachsende Rohstoffe - Perspektiven für die Chemie", Landwirtschaftsverlag Münster, **1994**, 217-234.

Nukleophile Additionen (A_N) an Fettsäuren



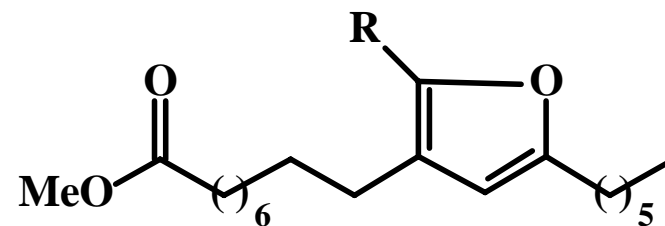
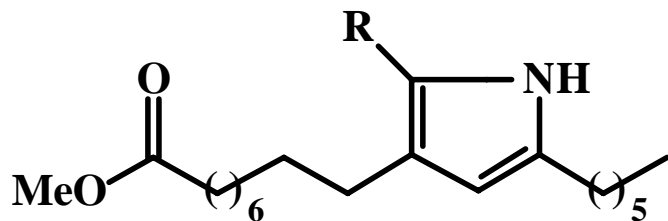
R^1	R^2	Ausbeute
H	H	81%
Me	H	83%
Me	Me	82%

Umwandlung der Nitroalkyl-Addukte



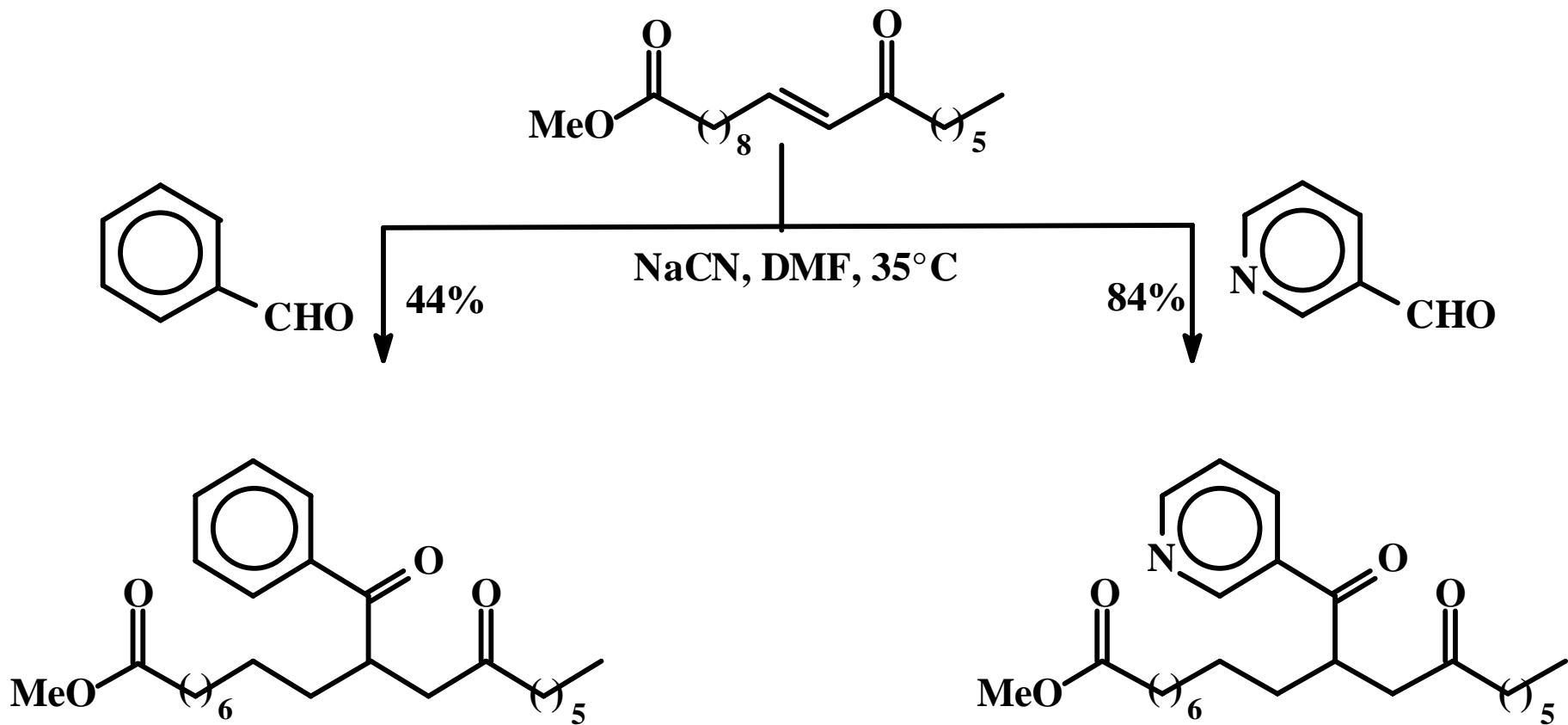
NH_4OAc
 HOAc

H^\oplus



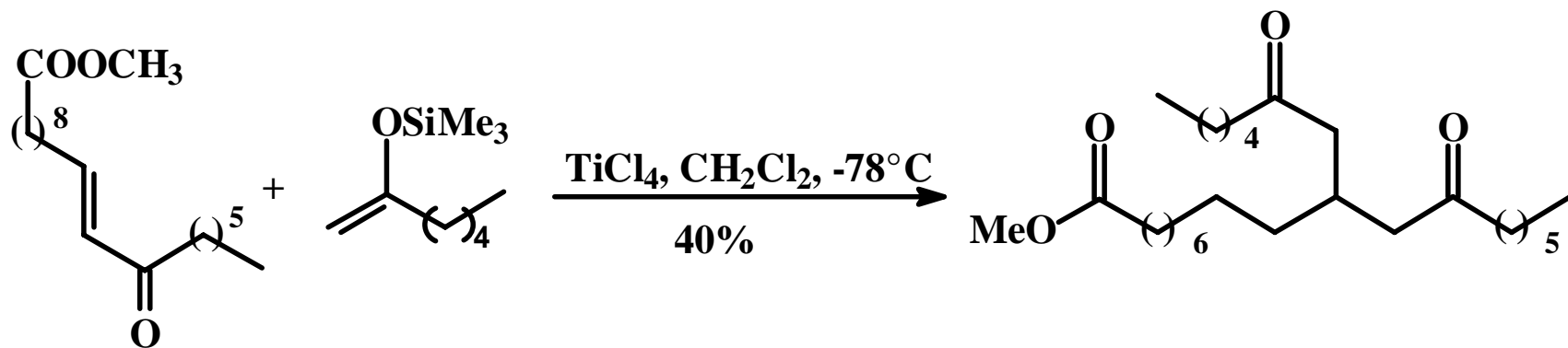
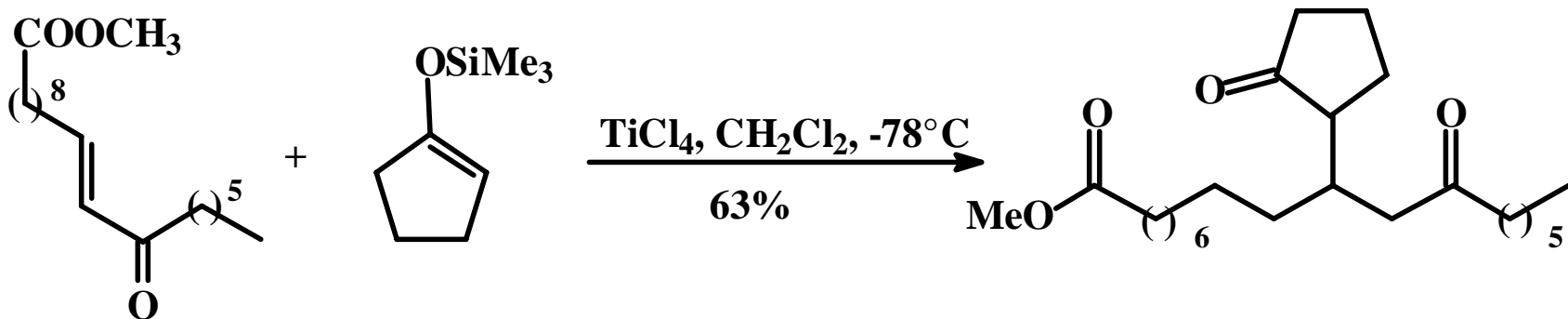
R. Maletz, Diss. Münster 1994

Nukleophile Additionen (A_N) an Fettsäuren



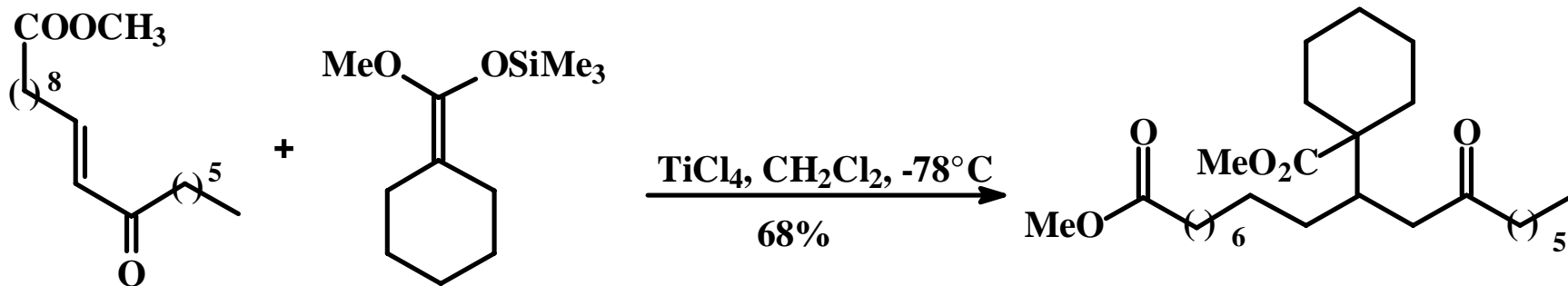
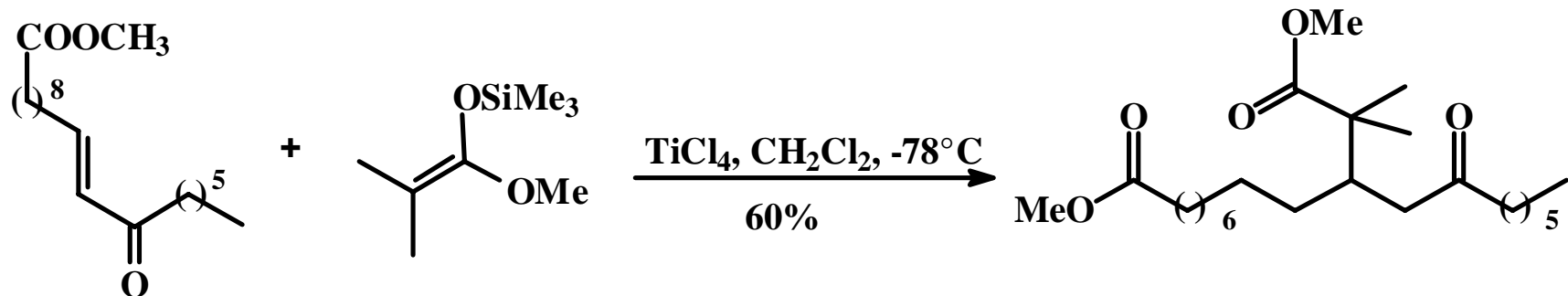
L. Hinkamp, Diss. Münster 1993

Nukleophile Additionen (A_N) an Fettsäuren



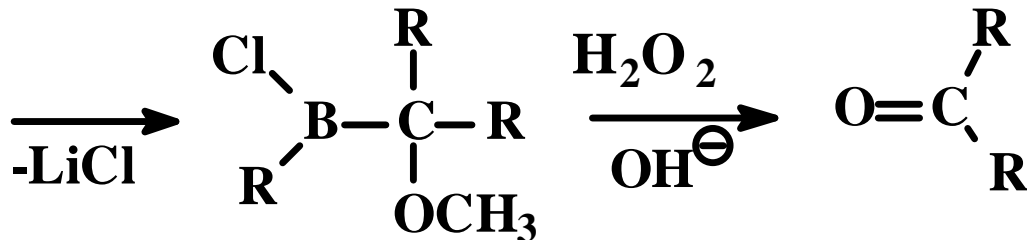
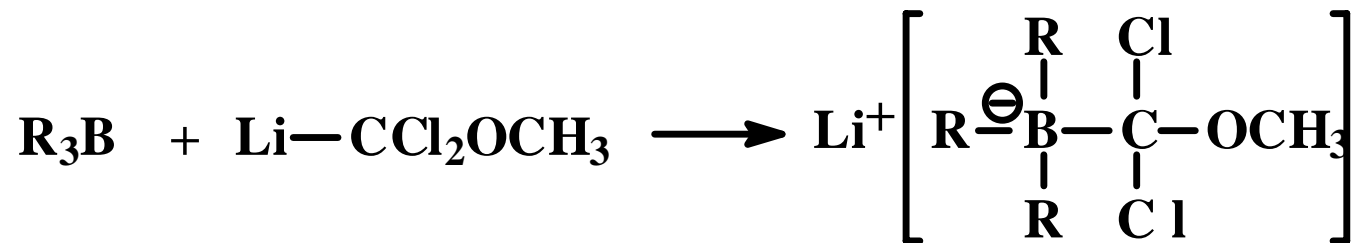
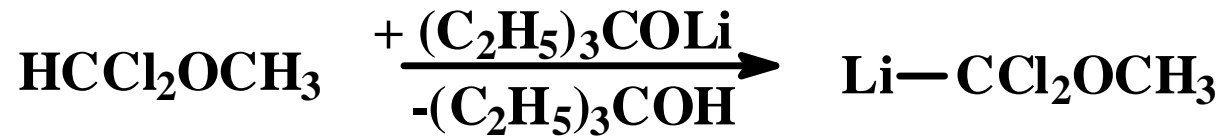
M. Zobel und H.J. Schäfer, *Nachwachsende Rohstoffe Bd. 12*,
Landwirtschaftsverlag Münster, **1998**, S. 75 - 110.

Nukleophile Additionen (A_N) an Fettsäuren

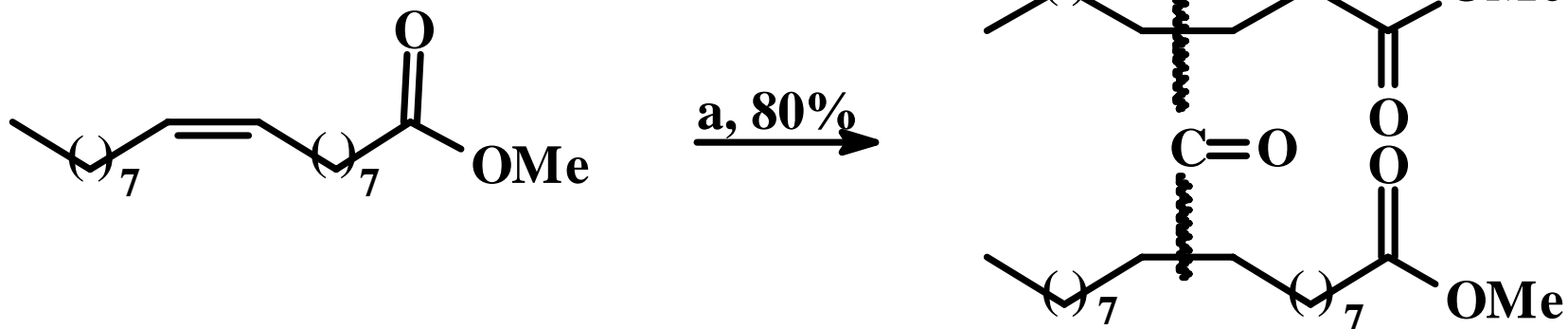


M. Zobel und H.J. Schäfer, *Nachwachsende Rohstoffe Bd. 12*,
Landwirtschaftsverlag Münster, **1998**, S. 75 - 110.

Nukleophile Addition (A_N) einer Carbonylgruppe

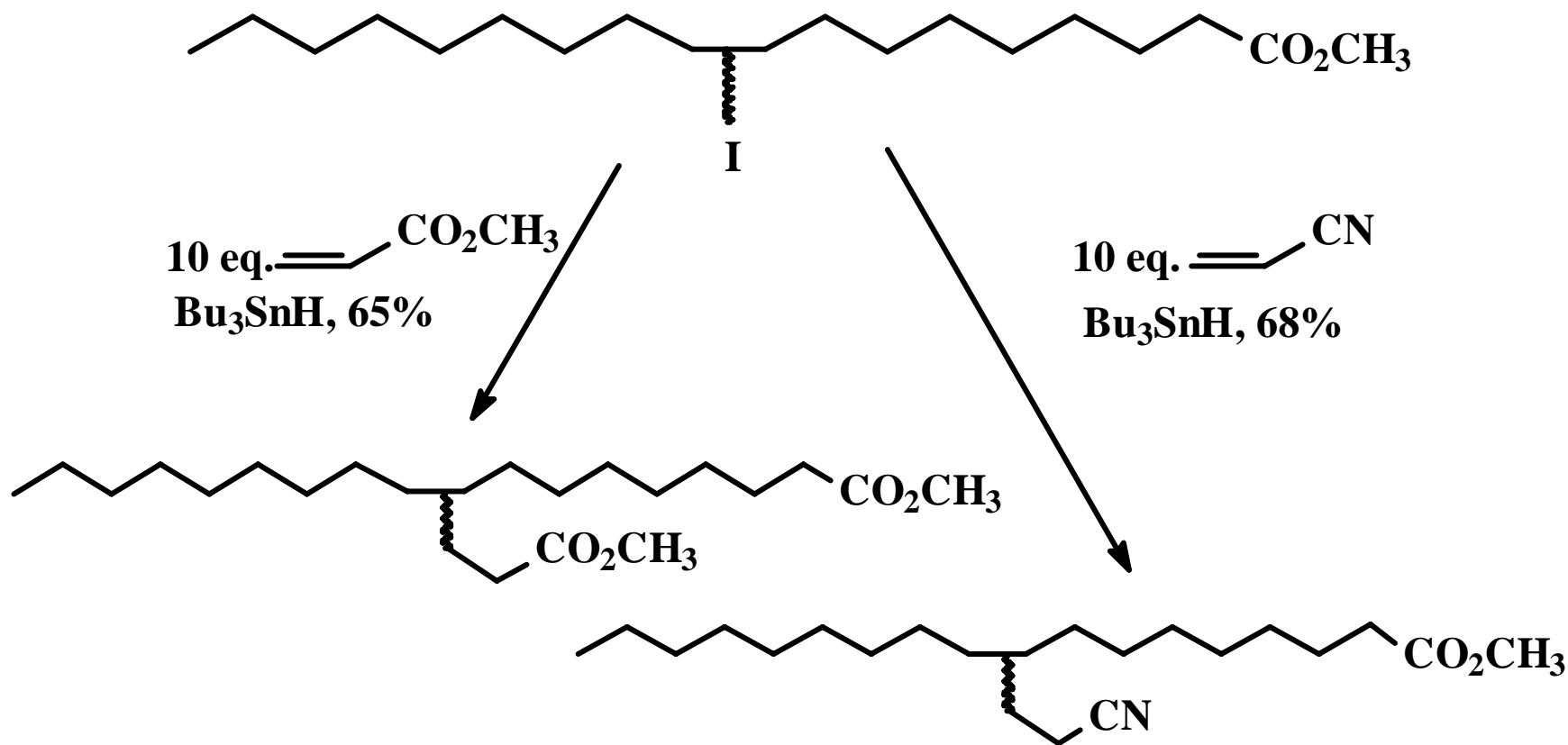


Nukleophile Addition (A_N) einer Carbonylgruppe

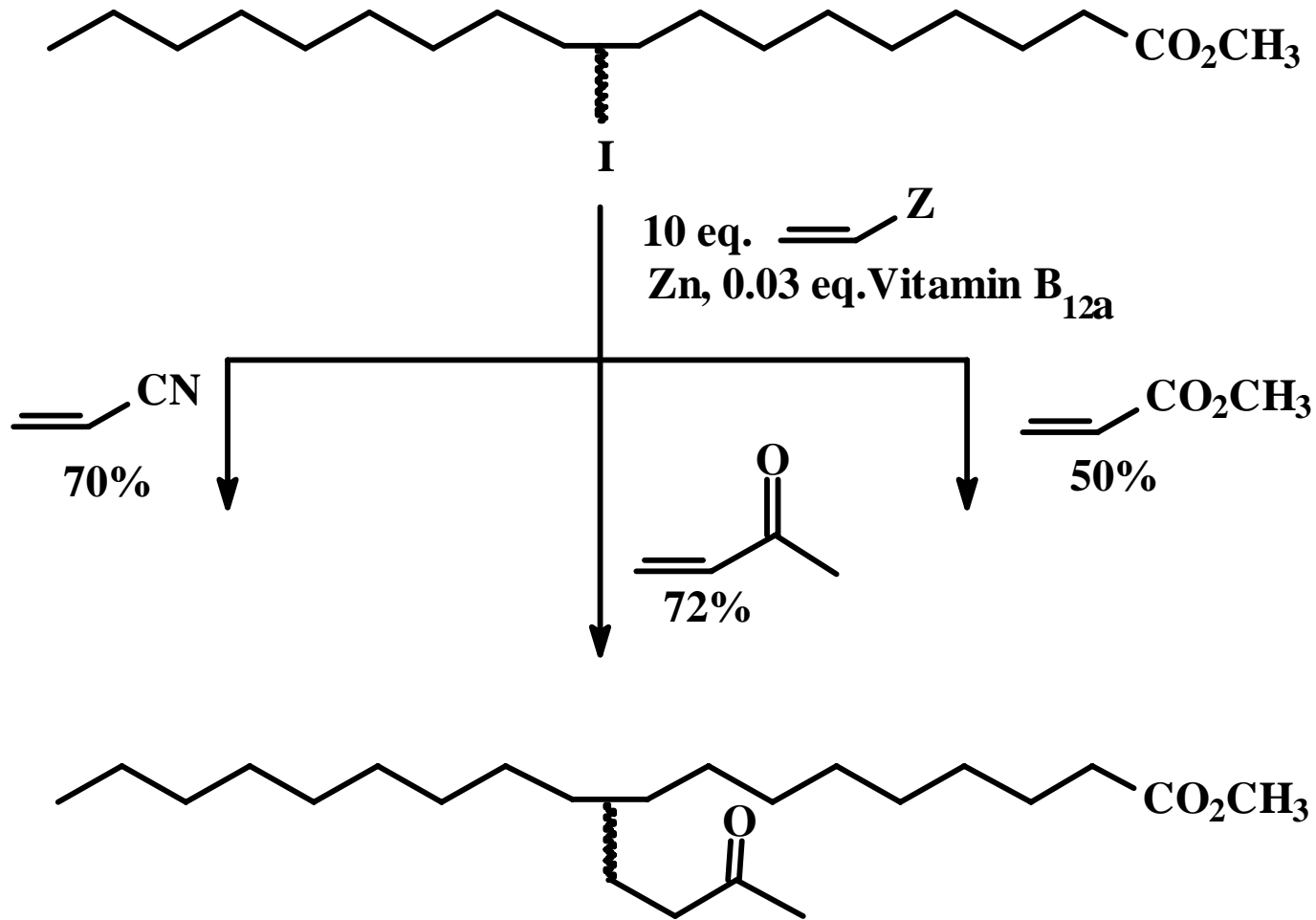


a: 1. BH_3 ; 2. $HCCL_2OCH_3$, Et_3COLi , Diglyme; 3. H_2O_2 , $NaOH$

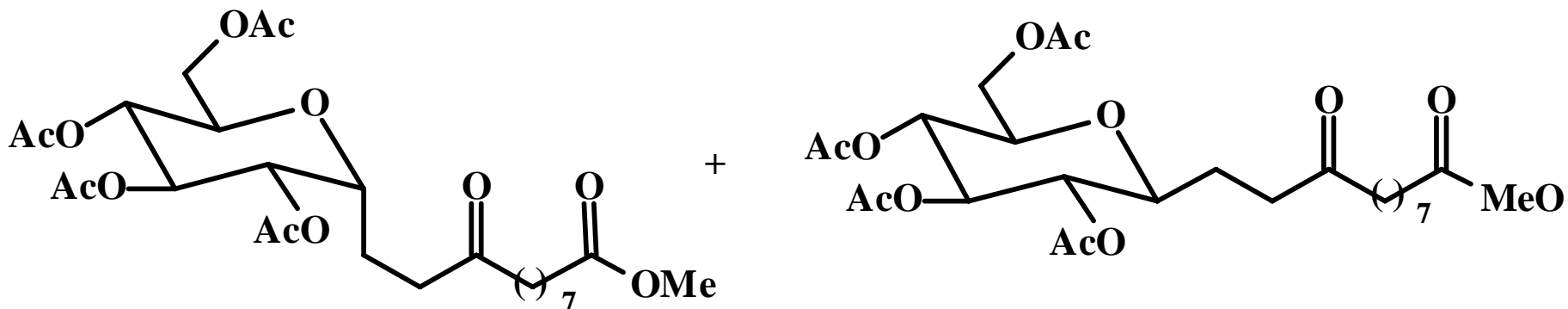
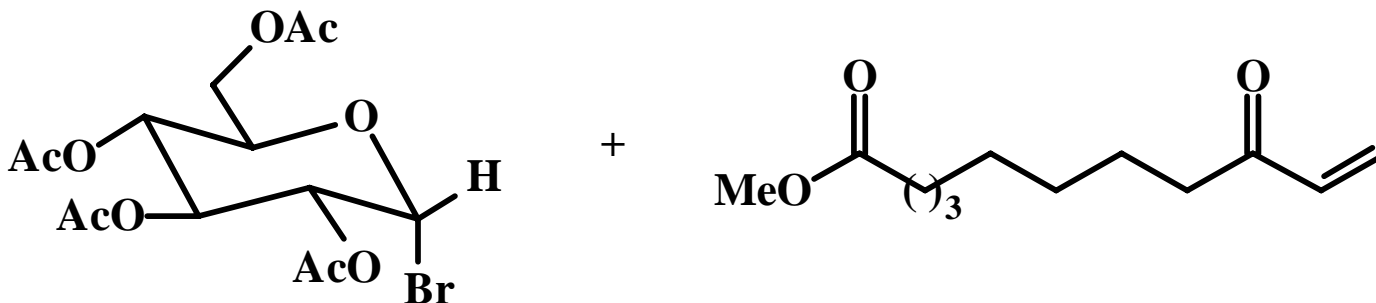
Radikalische Additionen (A_R) an Fettsäuren



Radikalische Additionen (A_R) an Fettsäuren



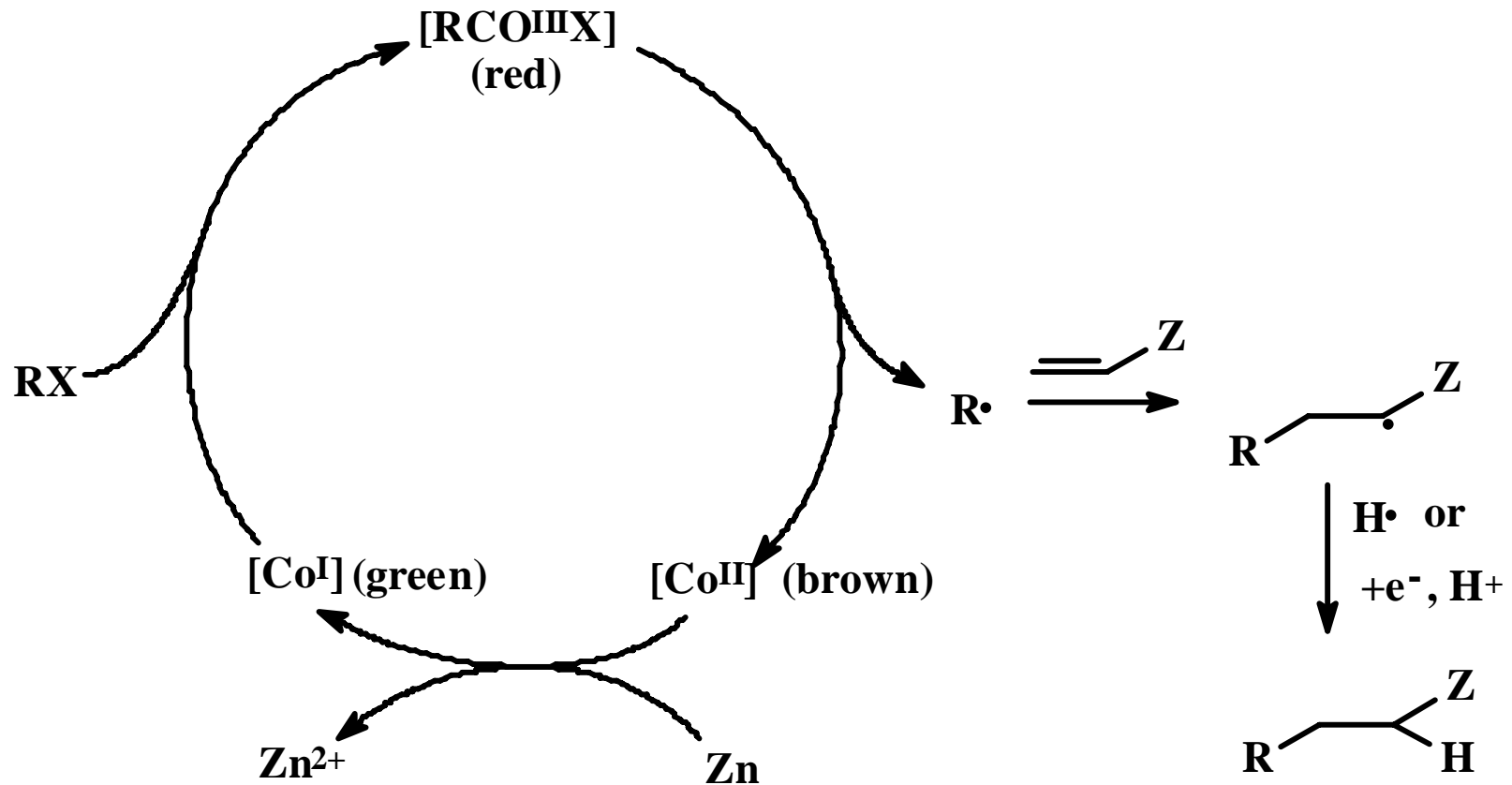
Radikalische Additionen (A_R) an Fettsäuren



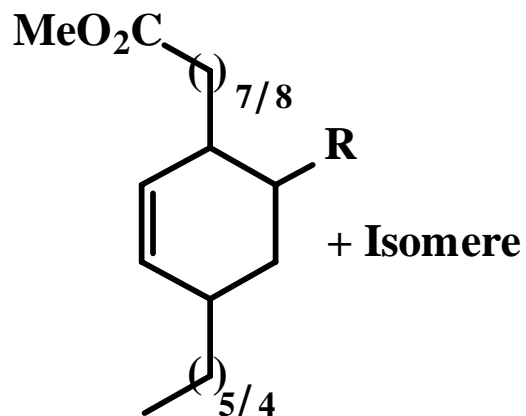
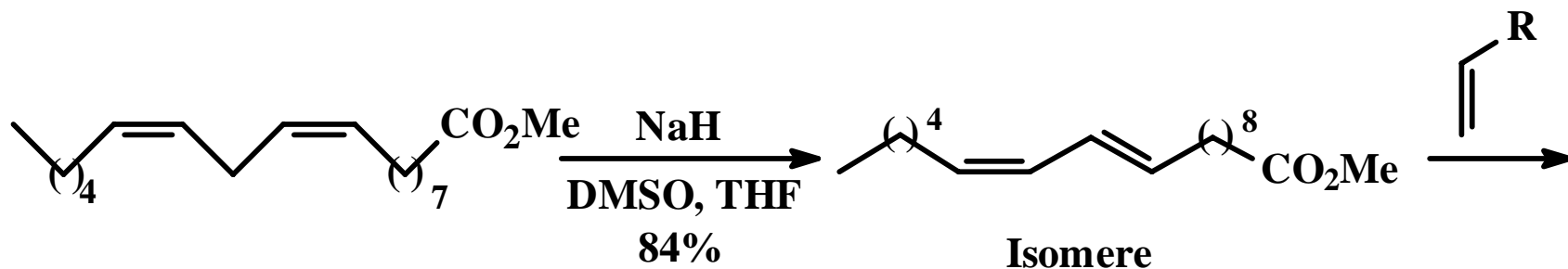
13:1

Radikalische Additionen (A_R) an Fettsäuren

Mechanism



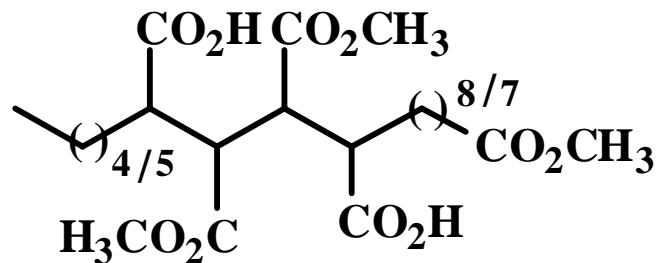
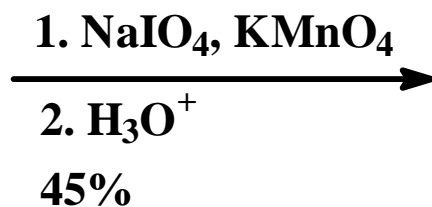
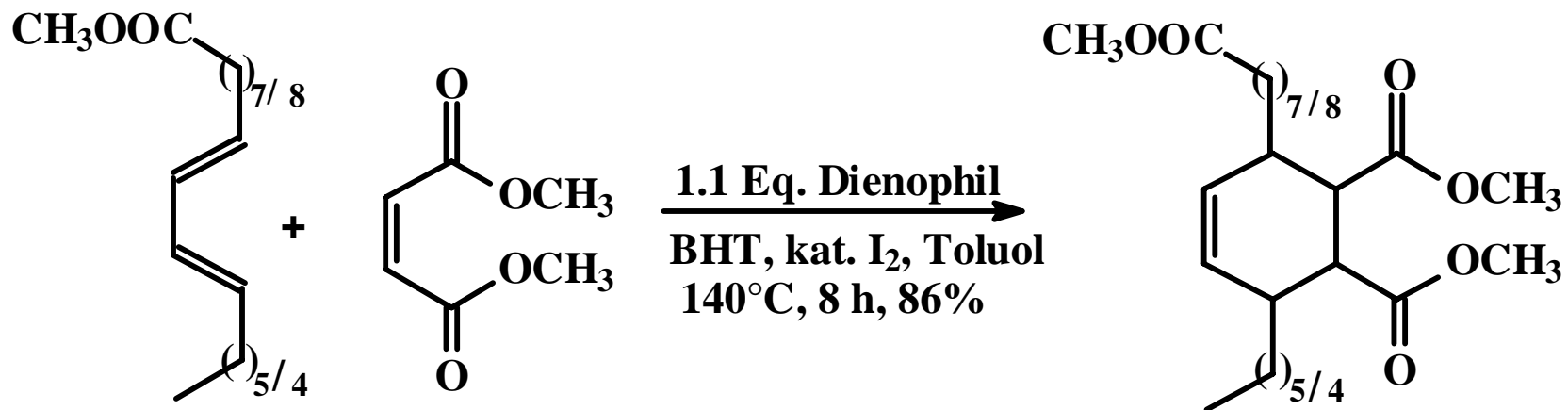
[4+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



R	Bedingungen	Ausbeute (%)
CN	1Eq. BCl_3 , I_2 , 6h, RT	70
CO_2CH_3	1Eq. BCl_3 , I_2 , 6h, RT	68
COCH_3	1 Eq. SnCl_4 5 H_2O , I_2 , RT	94
CHO	1 Eq. SnCl_4 5 H_2O , I_2 , RT	86

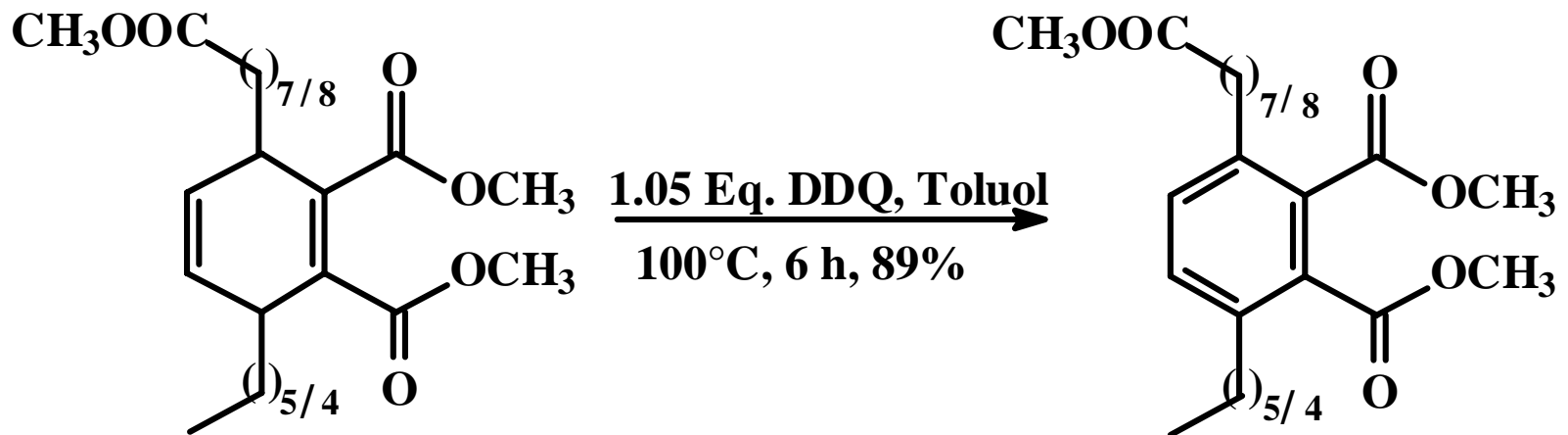
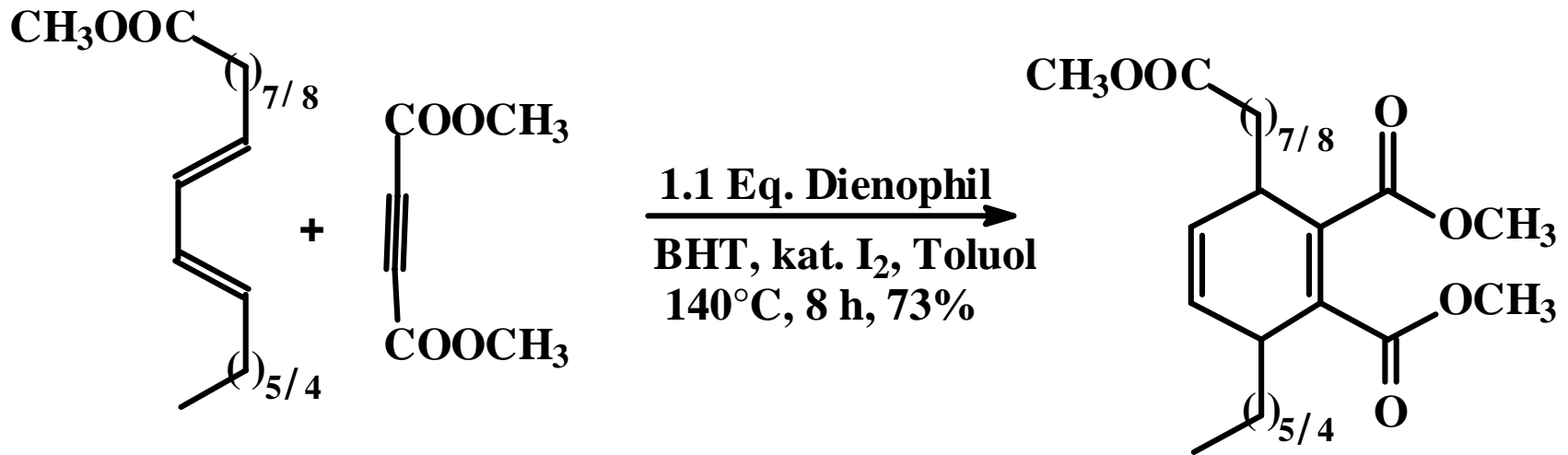
M. aus dem Kahmen, H.J.Schäfer, *Fat/Lipid*, **1998**, 100 (6), 227-235

[4+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren

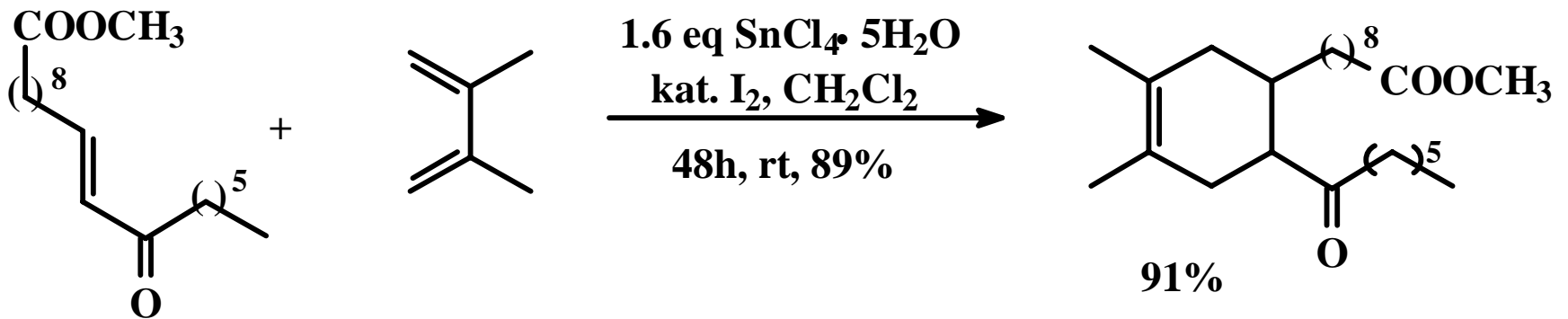
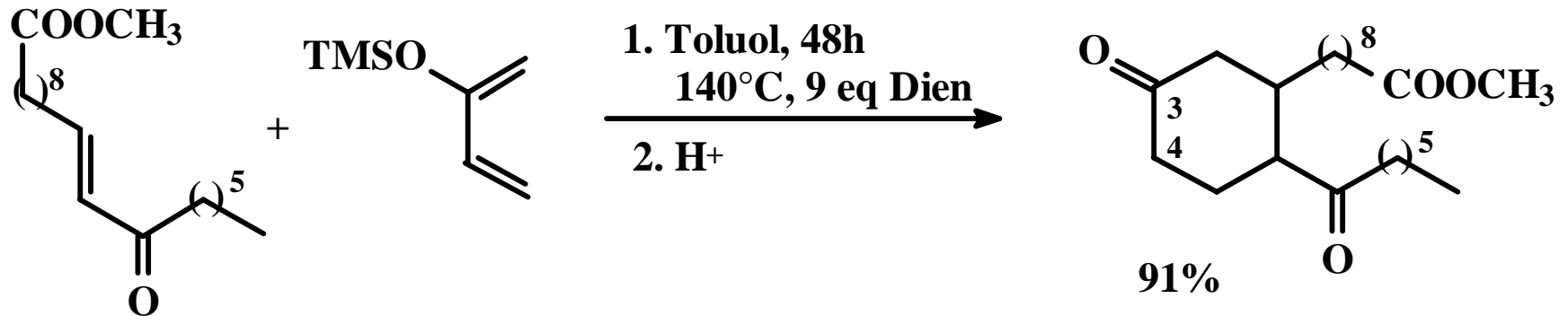


J. Grünwaldt, Staatsarbeit 1998

[4+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren

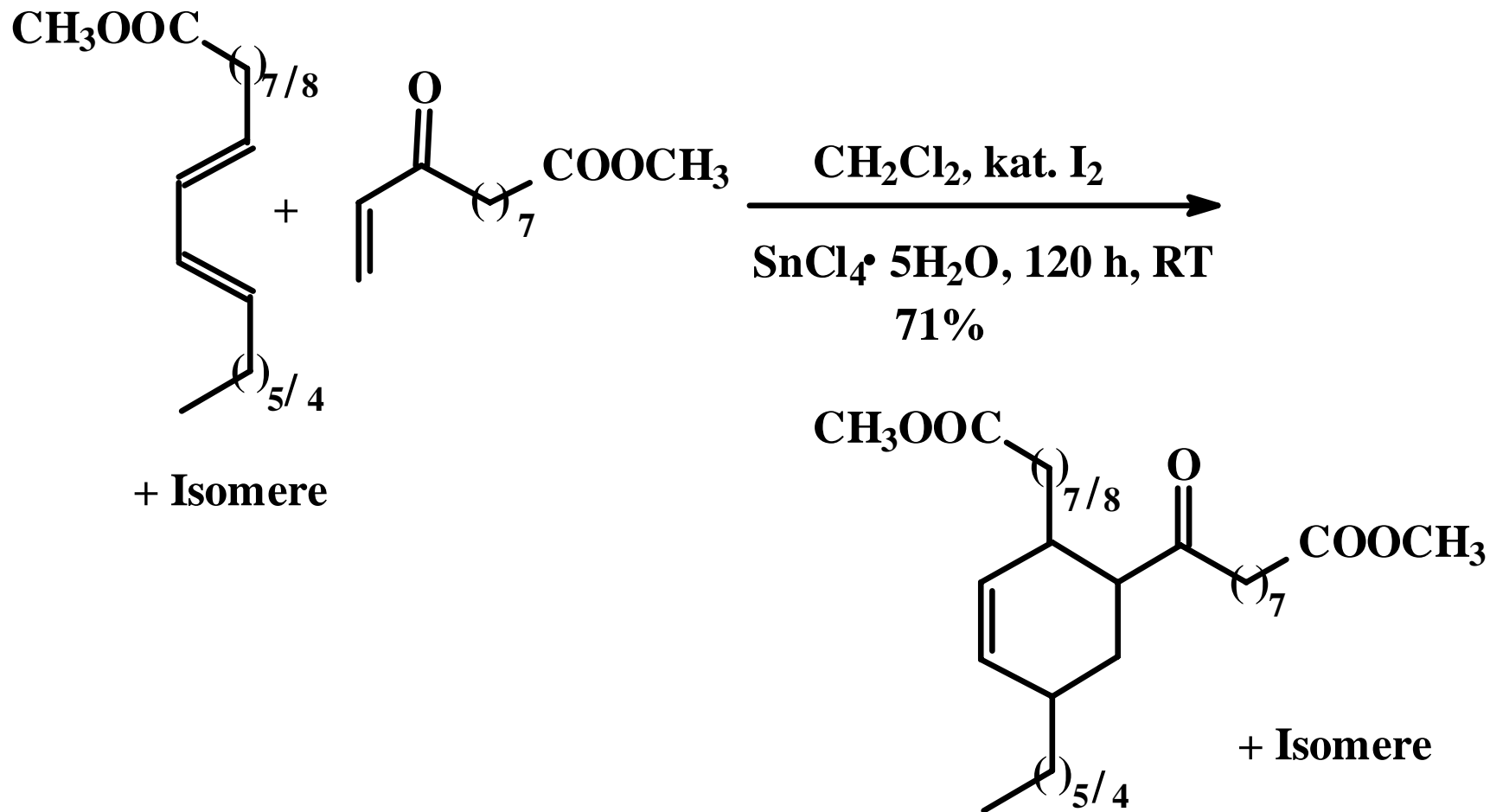


[4+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



M. aus dem Kahmen, H.J.Schäfer, *Fat/Lipid*, **1998**, 100 (6), 227-235;
M. aus dem Kahmen, Diss. Münster 1993.

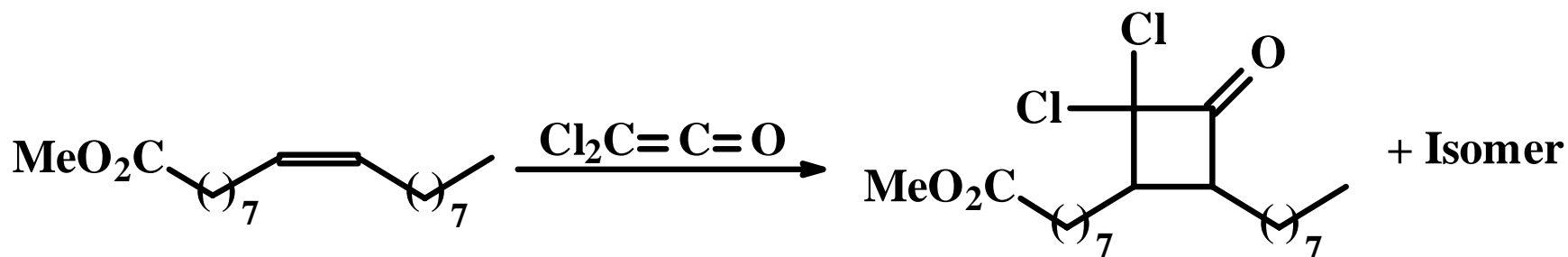
[4+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



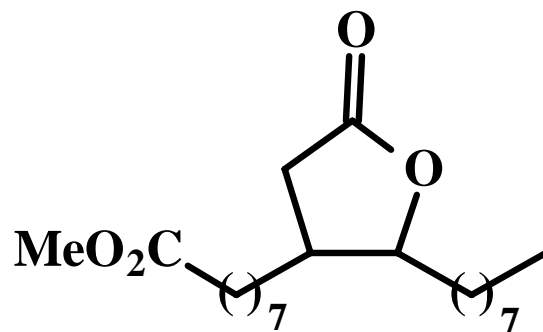
M. aus dem Kahmen, H.J.Schäfer, *Fat/Lipid*, **1998**, 100 (6), 227-235;

M. aus dem Kahmen, Diss. Münster 1993.

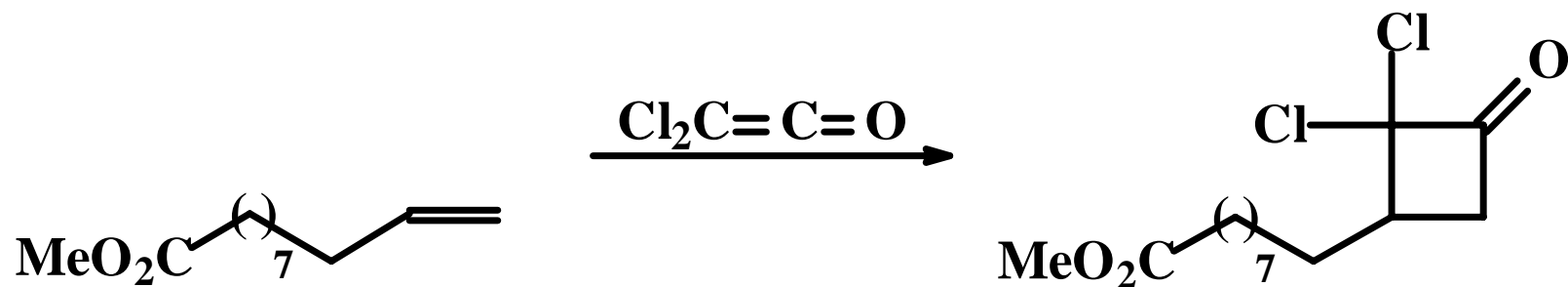
[2+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



1. Zn/ HOAc
2. H₂O₂

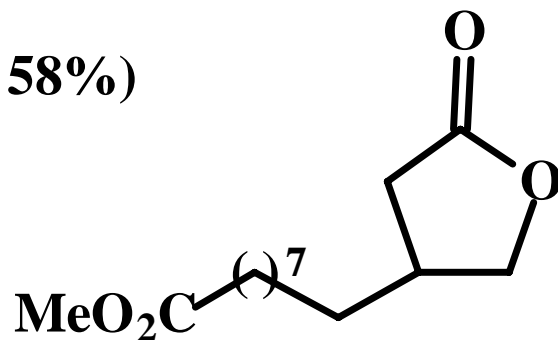


[2+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren

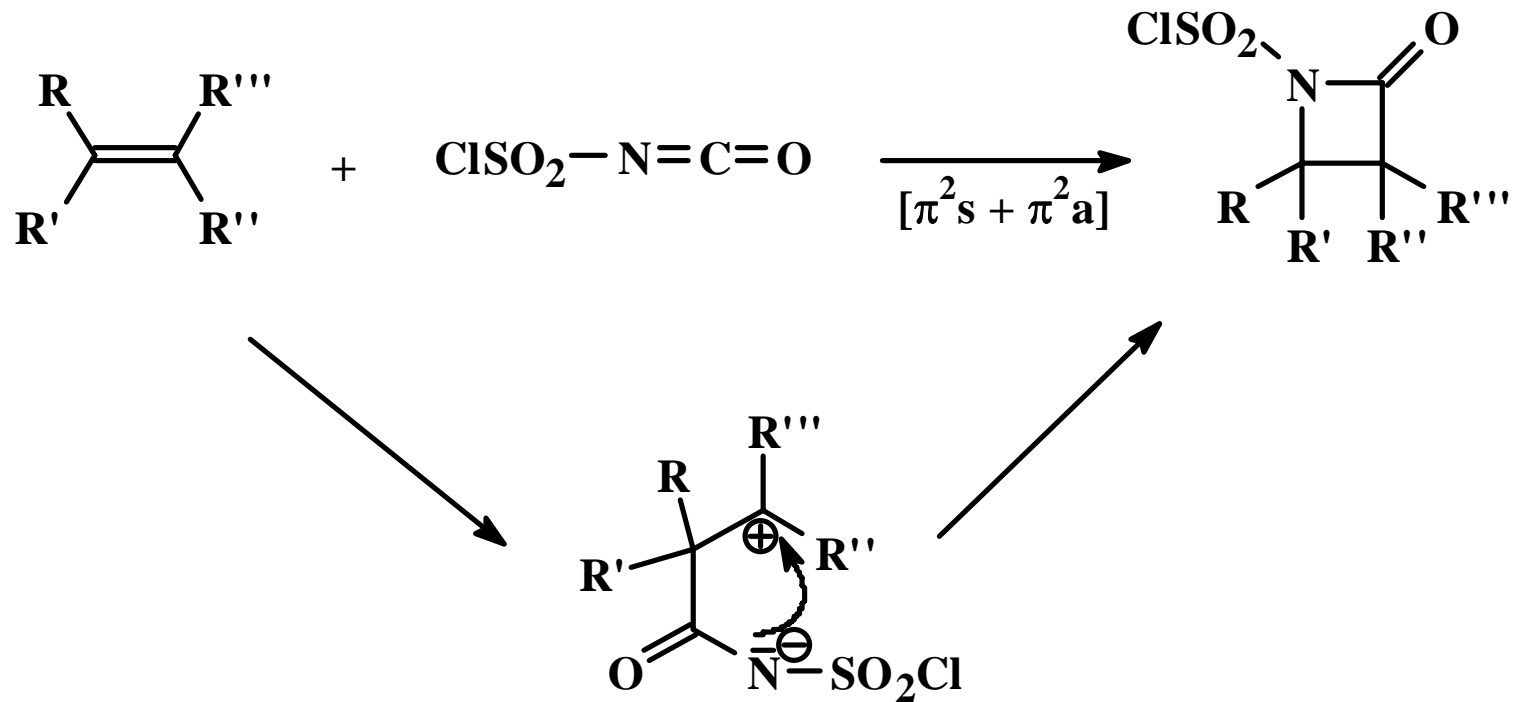


1. Zn/ HOAc (58%)

2. H_2O_2 (88%)



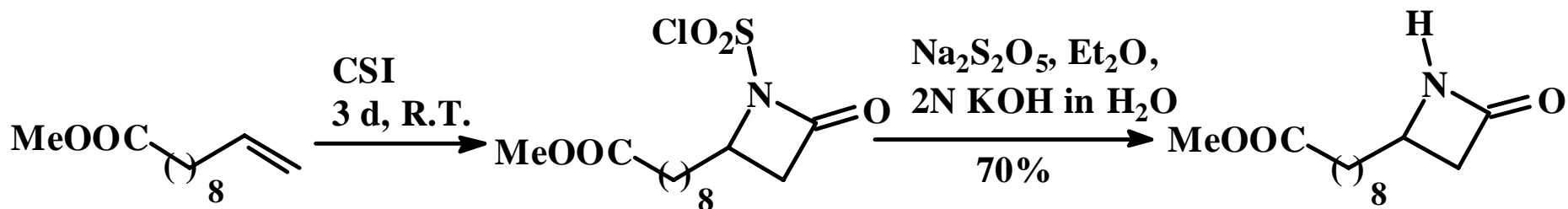
[2+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



R-R''': H, alkyl or vinyl substituents

H. Bestian, Pure Appl. Chem. 1971, 27, 611.

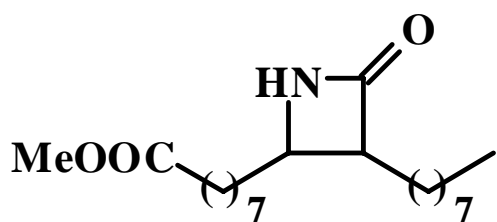
[2+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



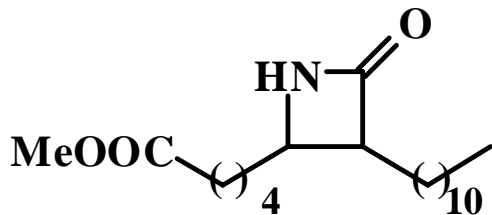
oleic acid

petroselinic acid

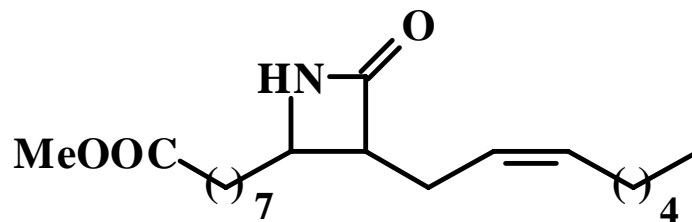
linoleic acid



+ isomer, 71%



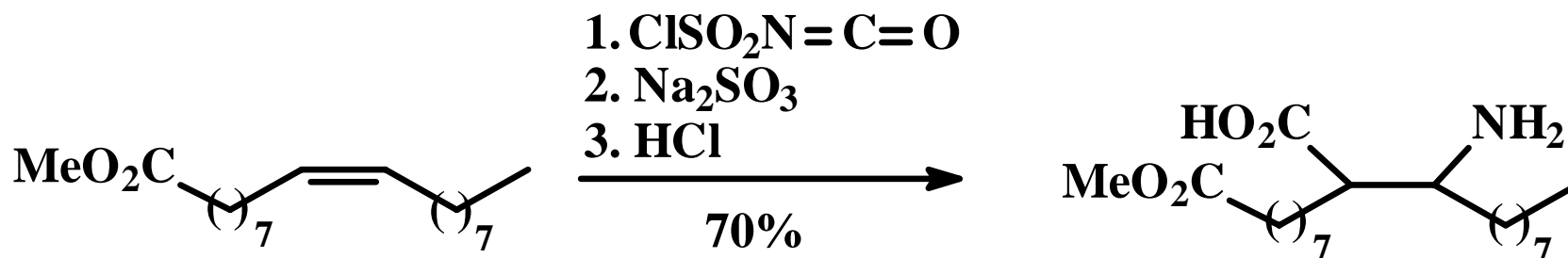
+ isomer, 59%



+ isomers, 72%

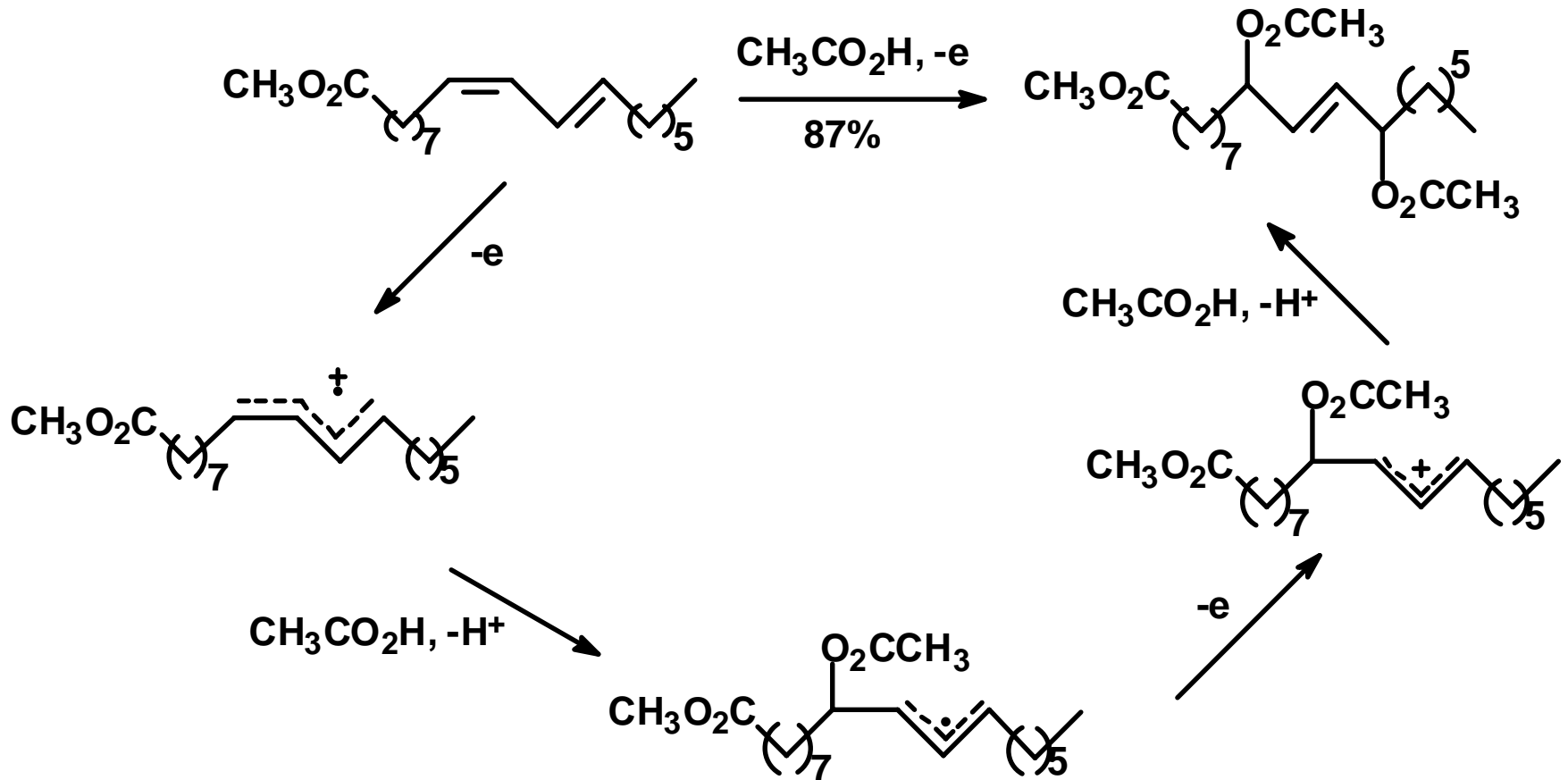
Ch. Kalk, H.J. Schäfer, Nachwachsende Rohstoffe für die Chemie –
7. Symposium Dresden 2001, Tagungsband, Landwirtschaftsverlag,
Münster **2001**, S. 772-777.

[2+2]-Cycloadditionen mit ungesättigten Fettsäuren



Ch. Kalk, H.J. Schäfer, Nachwachsende Rohstoffe für die Chemie –
7. Symposium Dresden 2001, Tagungsband, Landwirtschaftsverlag,
Münster **2001**, S. 772-777.

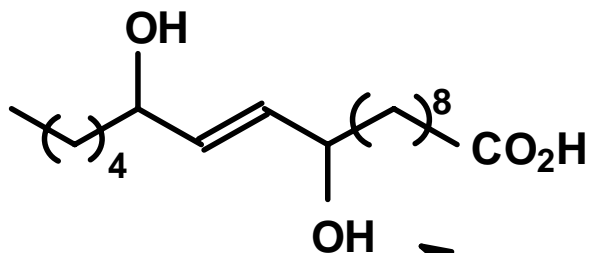
Anodische Addition, Radikalkation



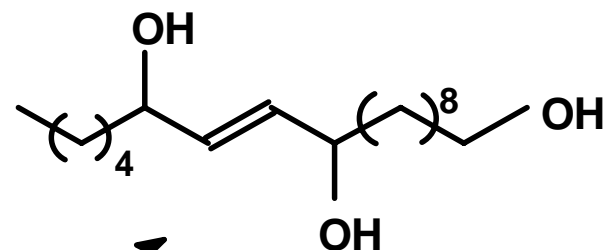
M. Plate, H.J. Schäfer und M. aus dem Kahmen, *Nachwachsende Rohstoffe Bd. 12*, Abschlußkolloquium des BML, Landwirtschaftsverlag Münster, **1998**, S. 50. - 74.- H.J.Schäfer, J.O. Metzger et al., *Angew. Chem.* 39, 2000, 2206.

Further conversions of diacetoxystyrene adduct

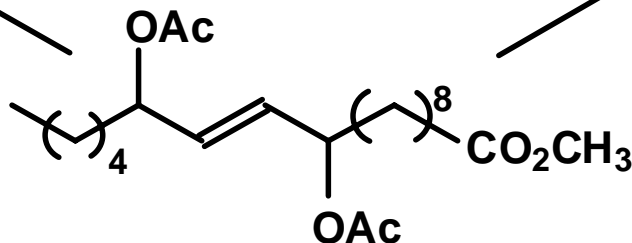
polyester monomer



polyurethane component



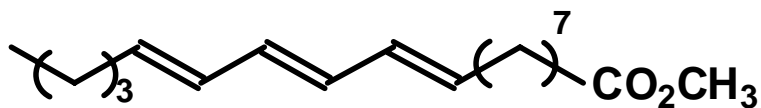
KOH, H₂O (95%)



LiAlH₄ (90%)

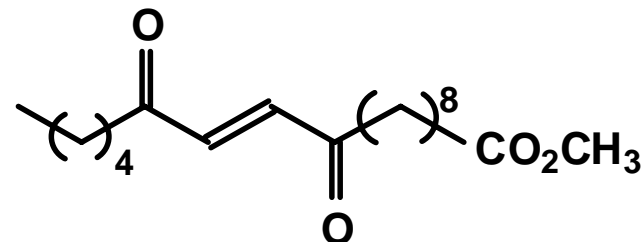
plasticizer

H⁺, heat (85%)



water proof, hard paint (boats)

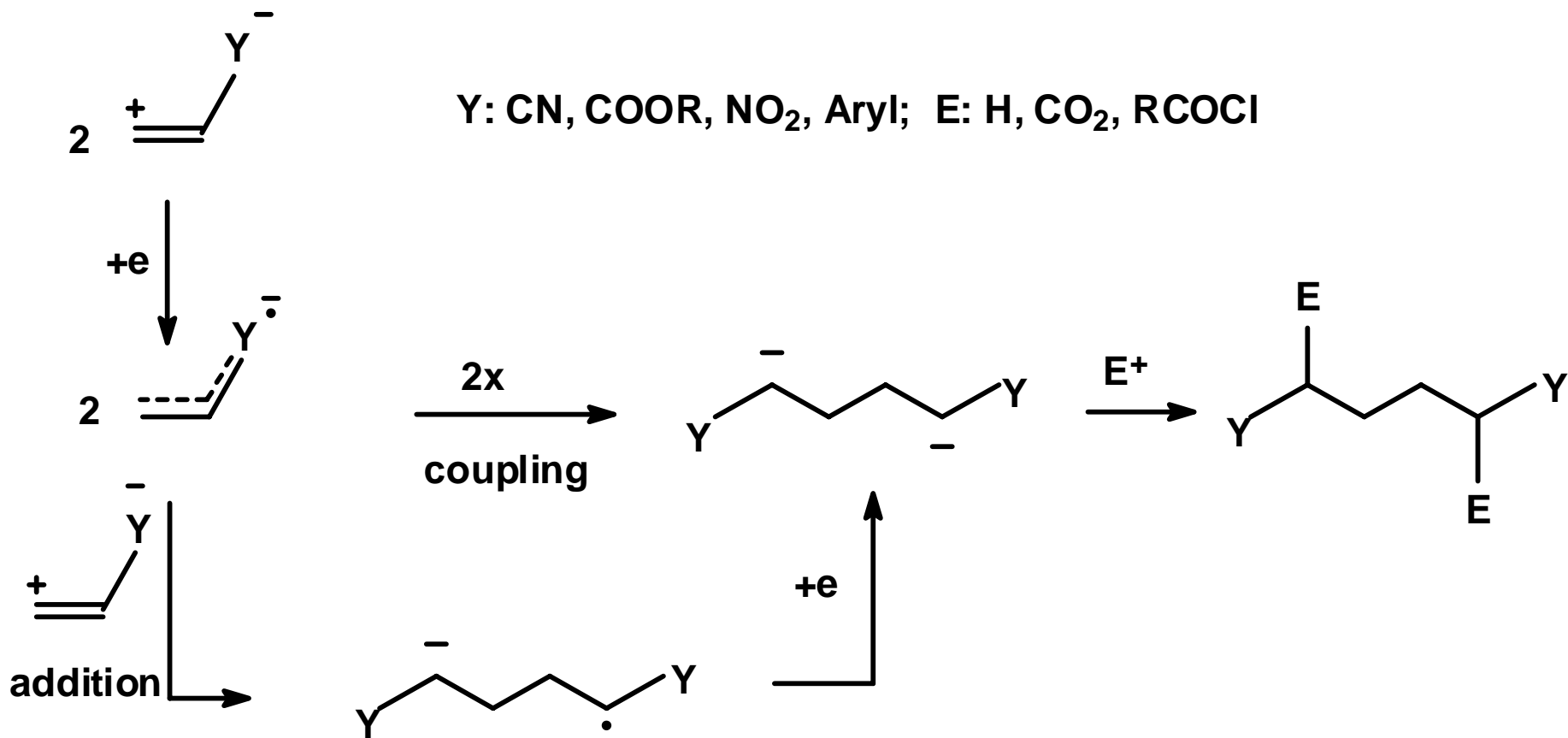
1. KOH, MeOH (60%)
2. PDC (45%)



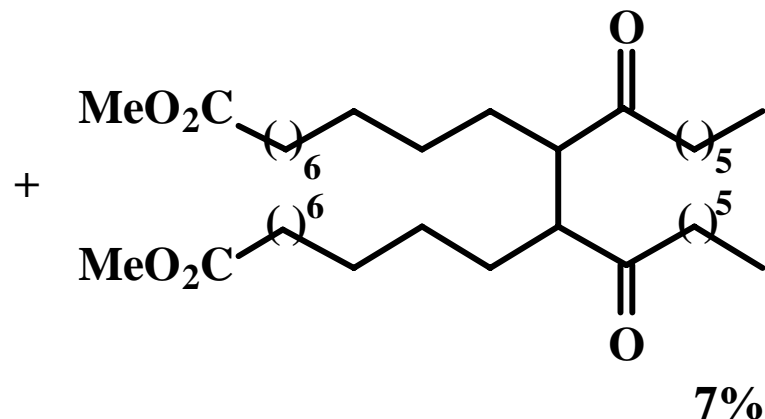
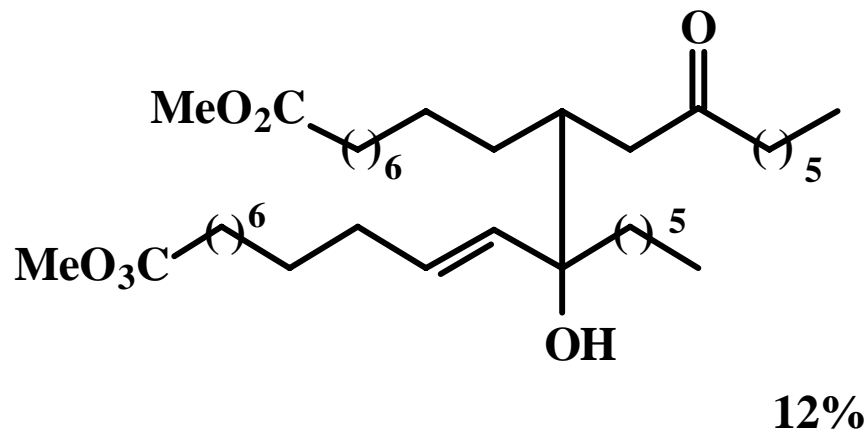
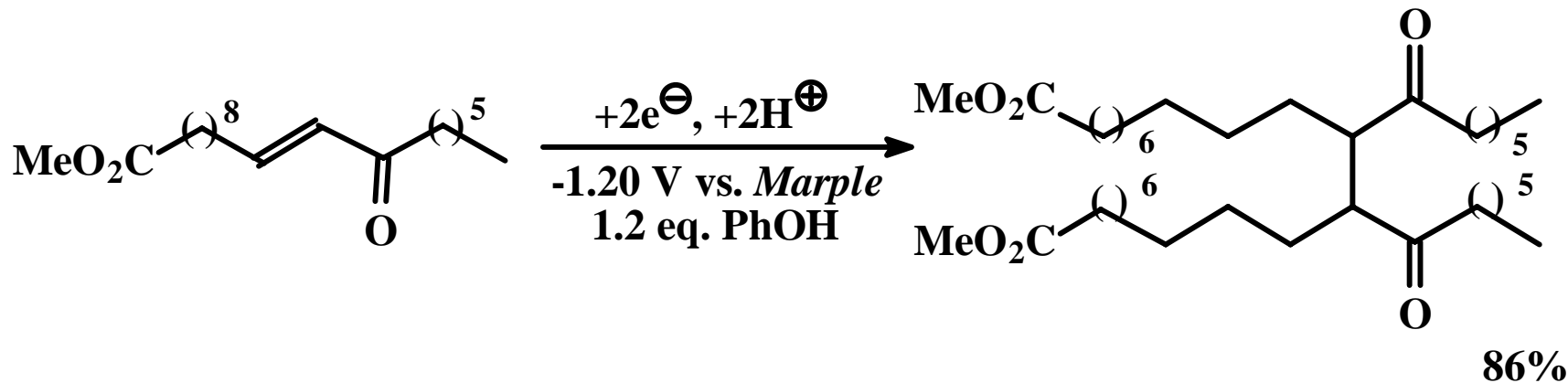
fine chemical (dienophile,
Michael acceptor)

Anodische Kupplung

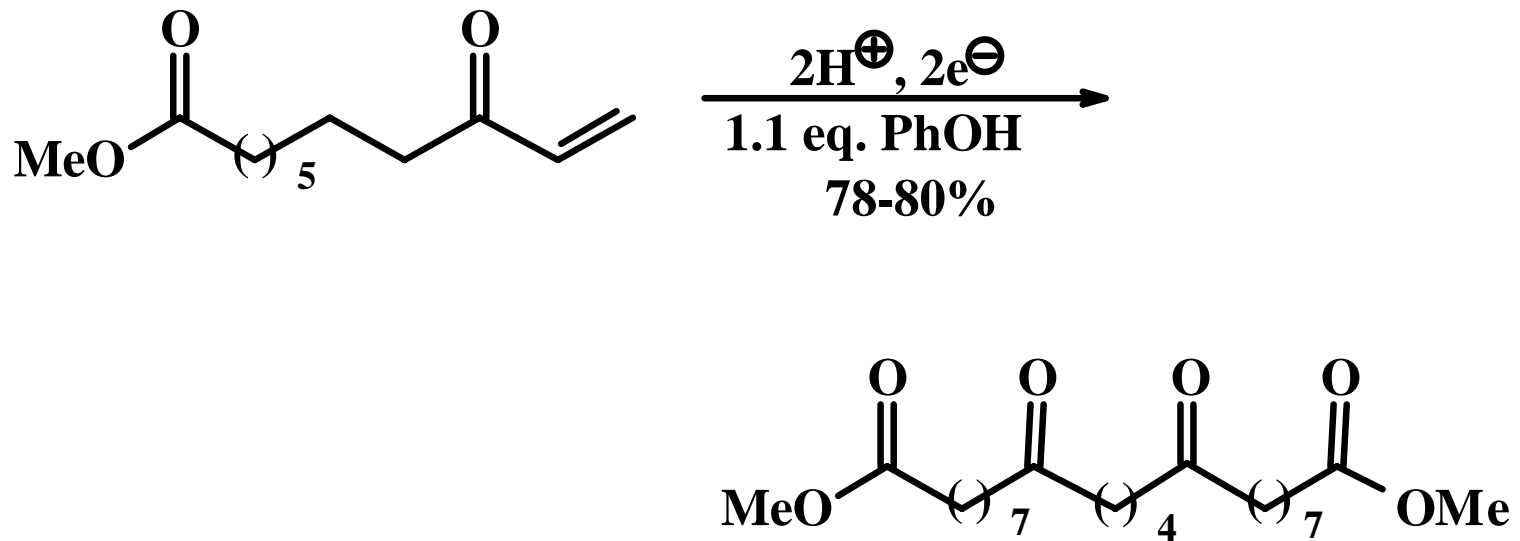
Y: CN, COOR, NO₂, Aryl; E: H, CO₂, RCOCl



Kathodische Hydrodimerisierung



Kathodische Hydrodimerisierung

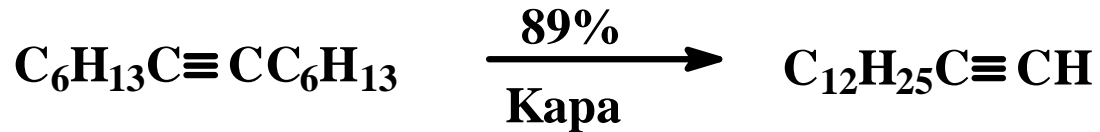


L. Hinkamp, Diss. Münster 1993

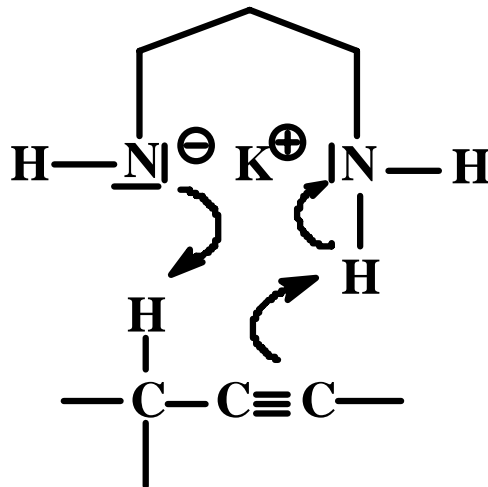
Alkinfettsäuren

Isomerisierung von Alkinen

Kapa: Kalium 3-Aminopropylamid

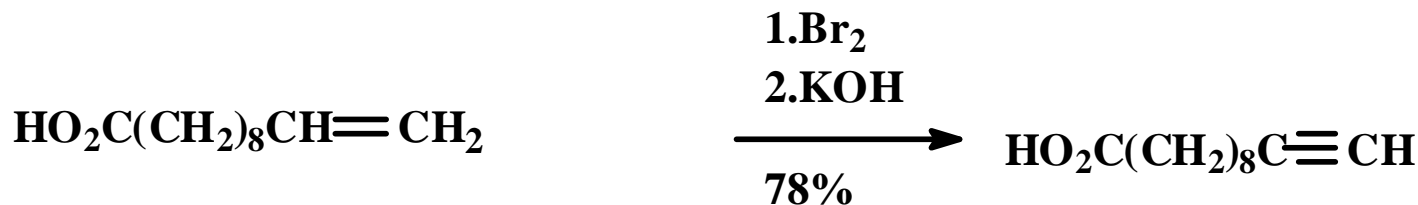
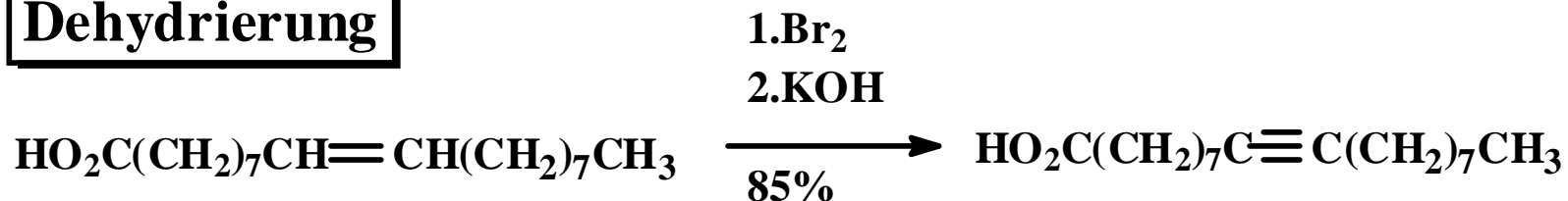


C. A. Brown, A. Yamashita,
J.Am.Chem.Soc. 97(1975) 891

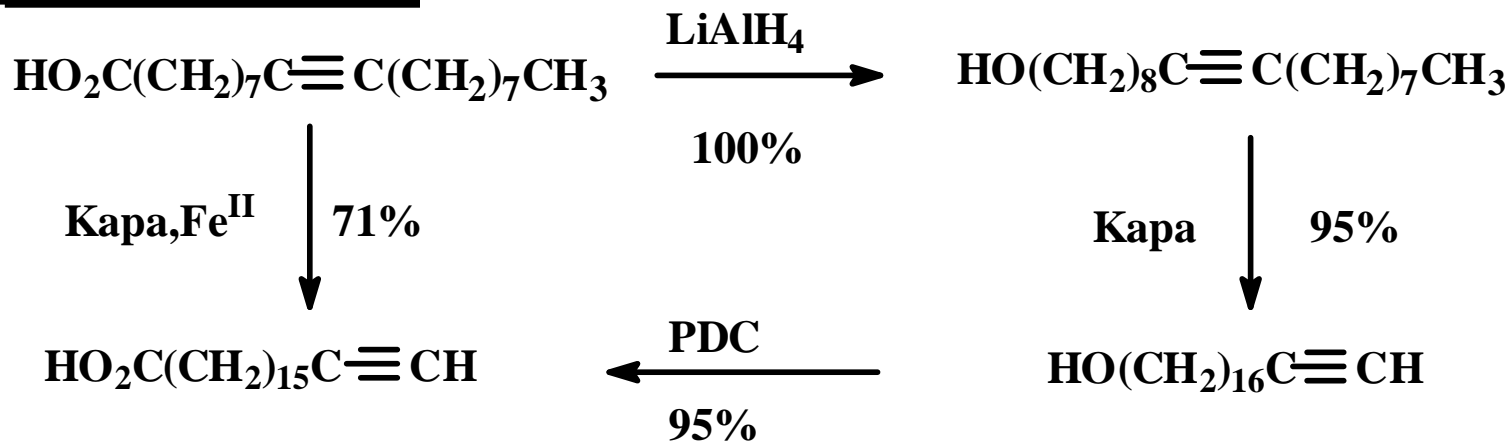


Alkinfettsäuren; Darstellung

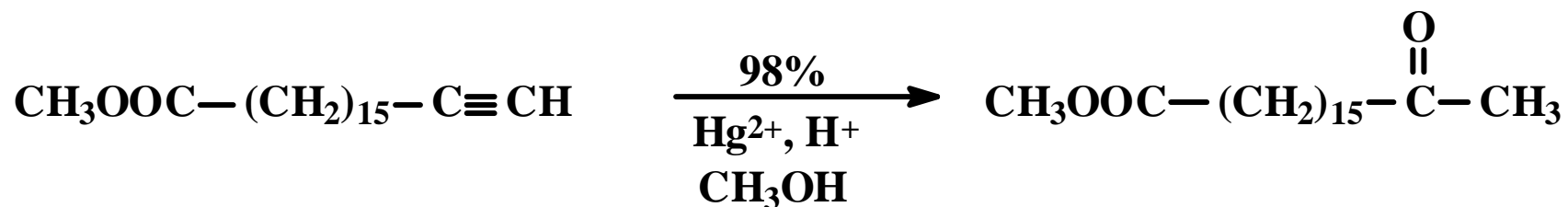
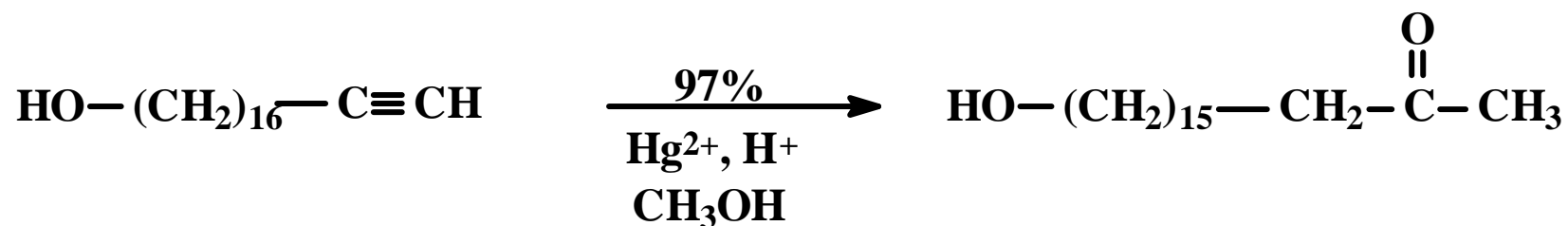
Dehydrierung



Isomerisierung

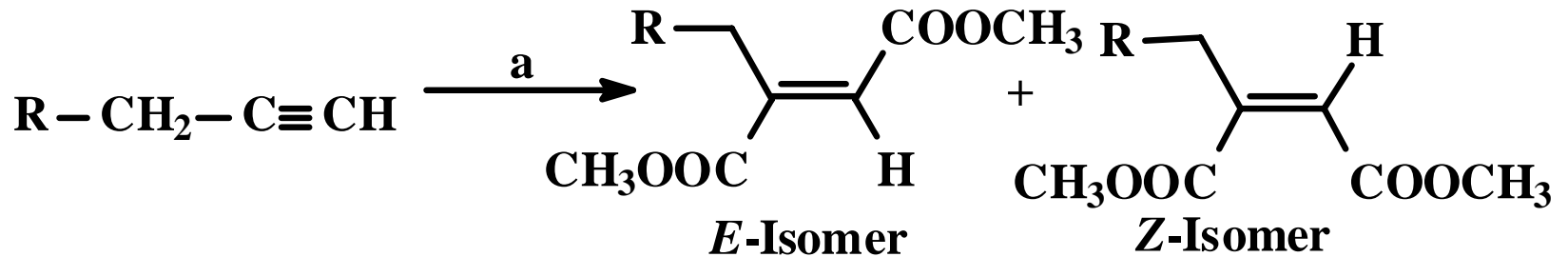


Alkinfettsäuren; Hydratisierung



K.E. Augustin, H.J. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. **1991**, 1037-1040.

Alkinfettsäuren: Methoxy-Carbonylierung

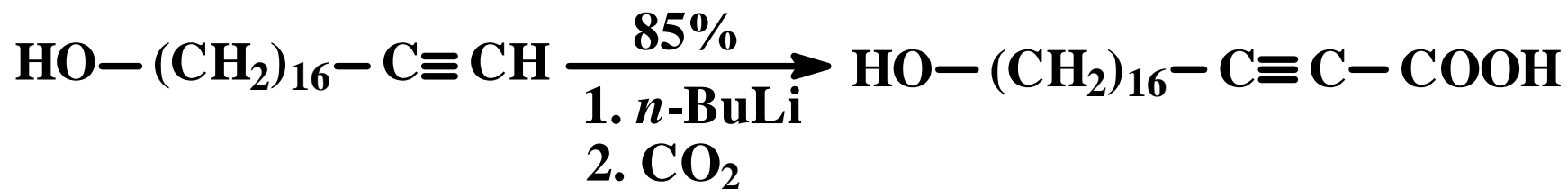


a: CO, CH₃OH, PdCl₂, HCl, CuCl₂, O₂, 1 atm, RT

R	Ausbeute	Verhältnis der <i>E/Z</i> -Isomere
CH ₃ OOC-(CH ₂) ₇	80 %	1.0 : 1.7
HO-(CH ₂) ₁₅	83 %	1.0 : 1.5
CH ₃ OOC-(CH ₂) ₁₄	76 %	1.0 : 1.8

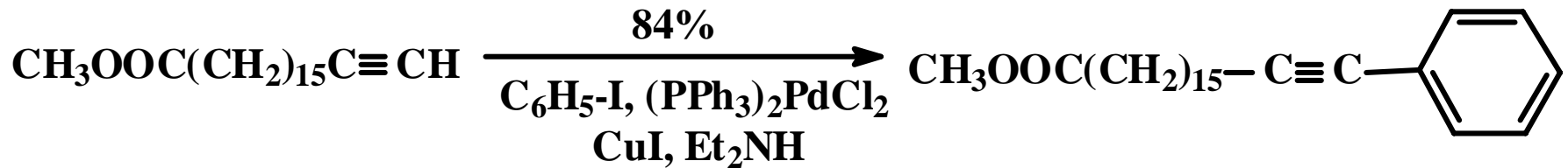
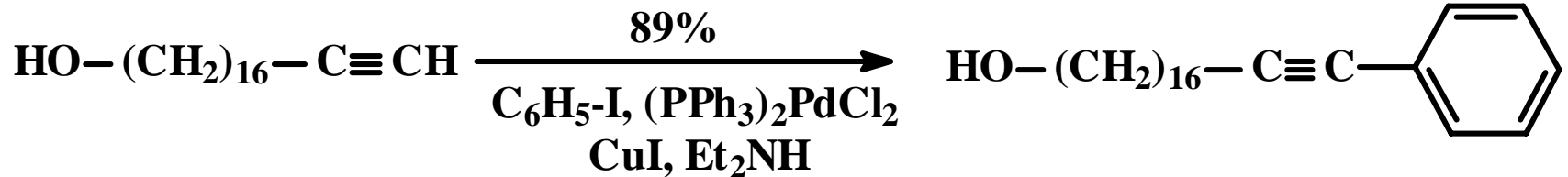
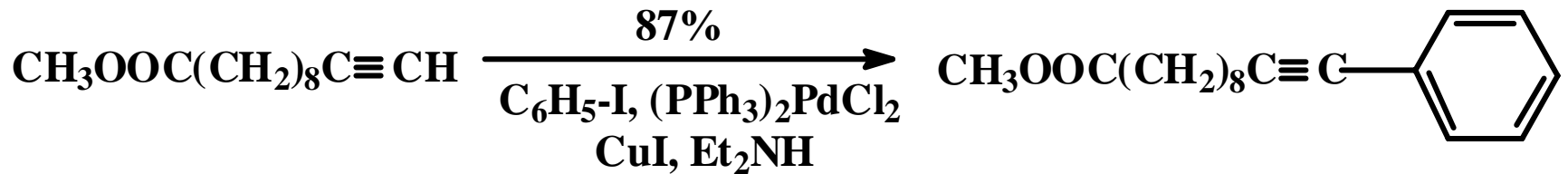
K.E. Augustin, Münster, Diss. 1991

Alkinfettsäuren: Carboxylierung



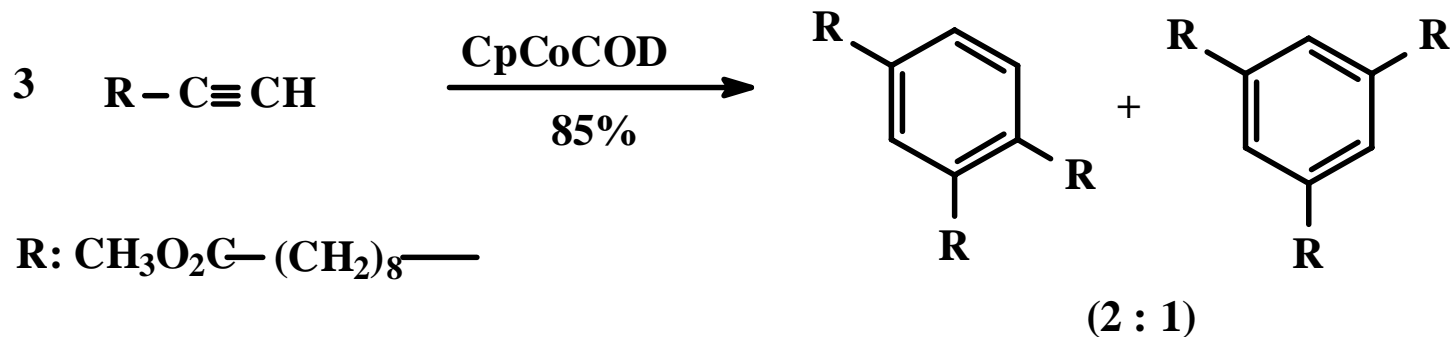
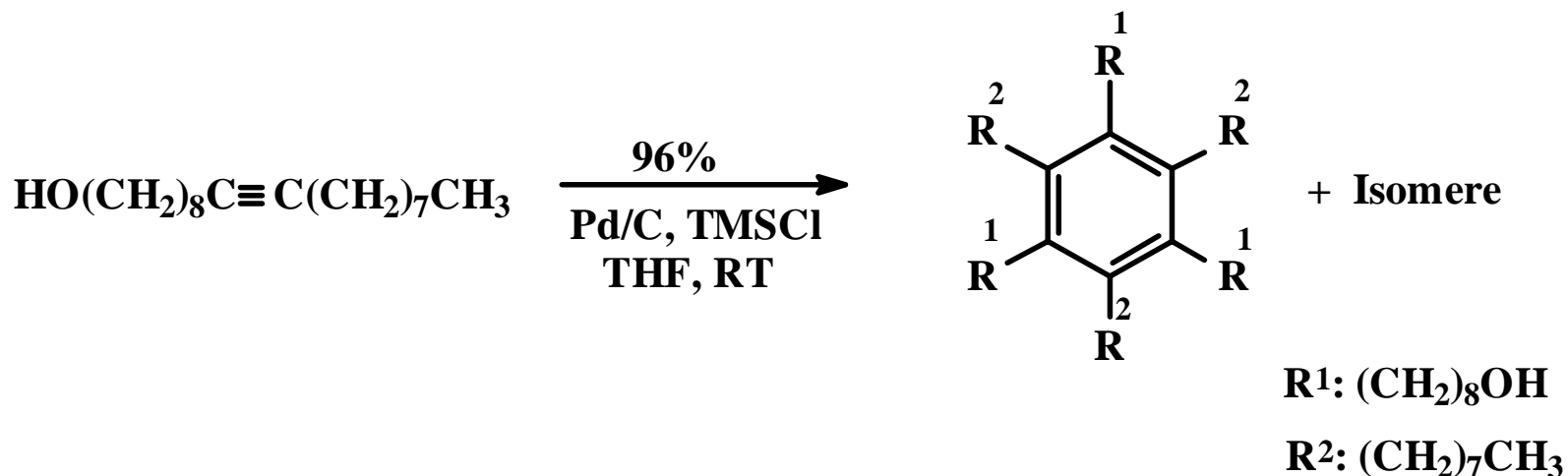
K.E. Augustin, H.J. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. **1991**, 1037-1040.

Alkinfettsäuren: Arylierung

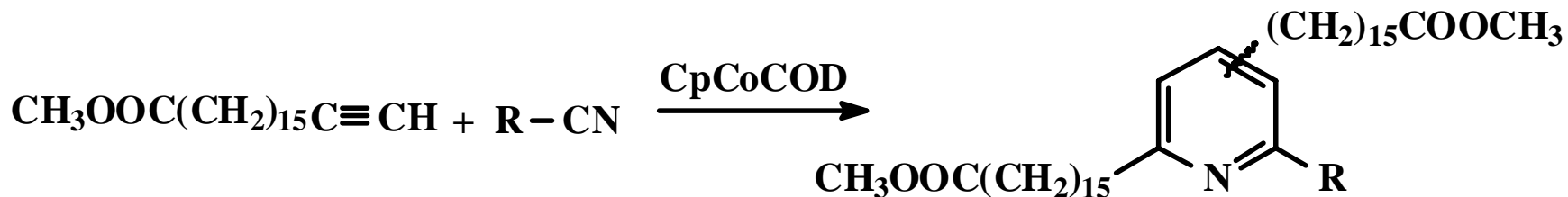


K.E. Augustin, Diss. Münster 1991

Alkinfettsäuren: Cyclotrimerisierung



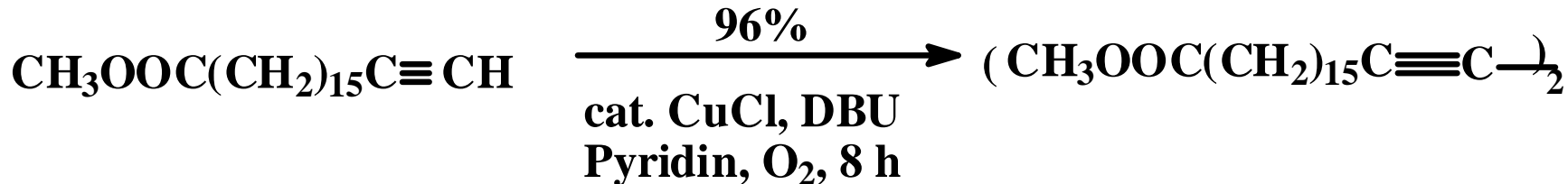
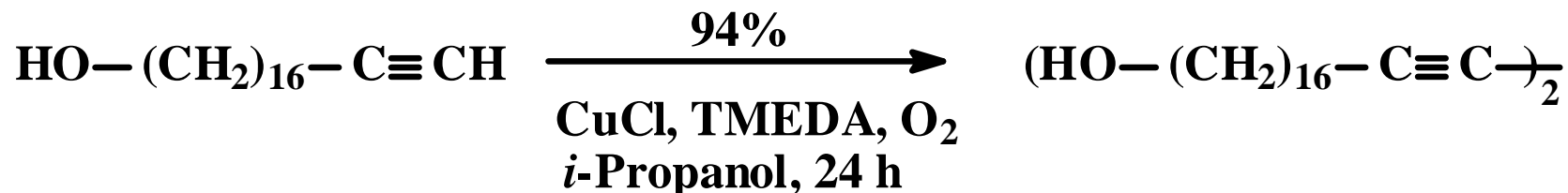
Alkinfettsäuren: Cyclotrimerisierung mit Nitrilen



R	2,3,6- : 2,4,6-Derivat	Ausbeute
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	0.82 : 1.00	81%
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	0.85 : 1.00	91%
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	0.89 : 1.00	93%

K.E. Augustin, Diss. Münster 1991

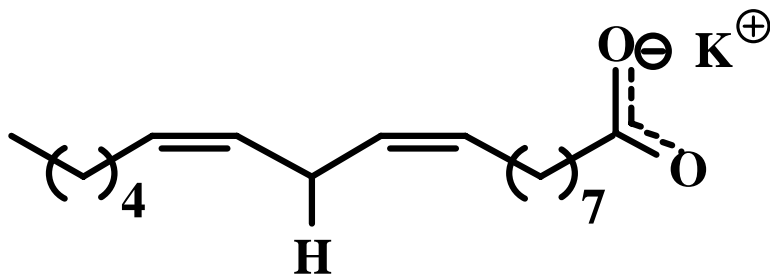
Alkinfettsäuren: Oxidative Dimerisierung



K.E. Augustin, H.J. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. **1991**, 1037-1040.

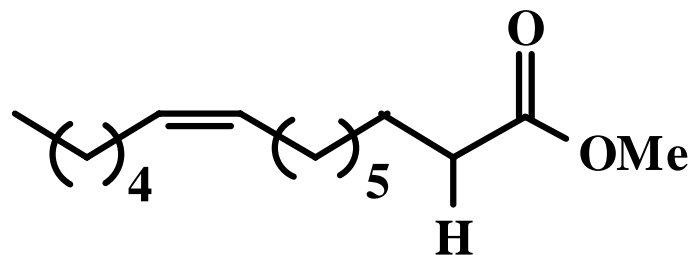
Aktivierete CH-Bindungen; CH-Acidität

1. Linolsäure



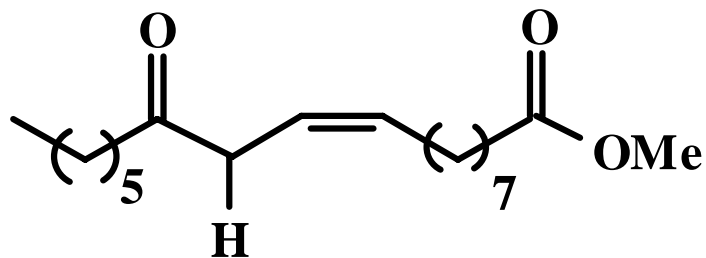
$$\text{pK}_s \approx 37$$

2. Ölsäuremethylester



$$\text{pK}_s \approx 24$$

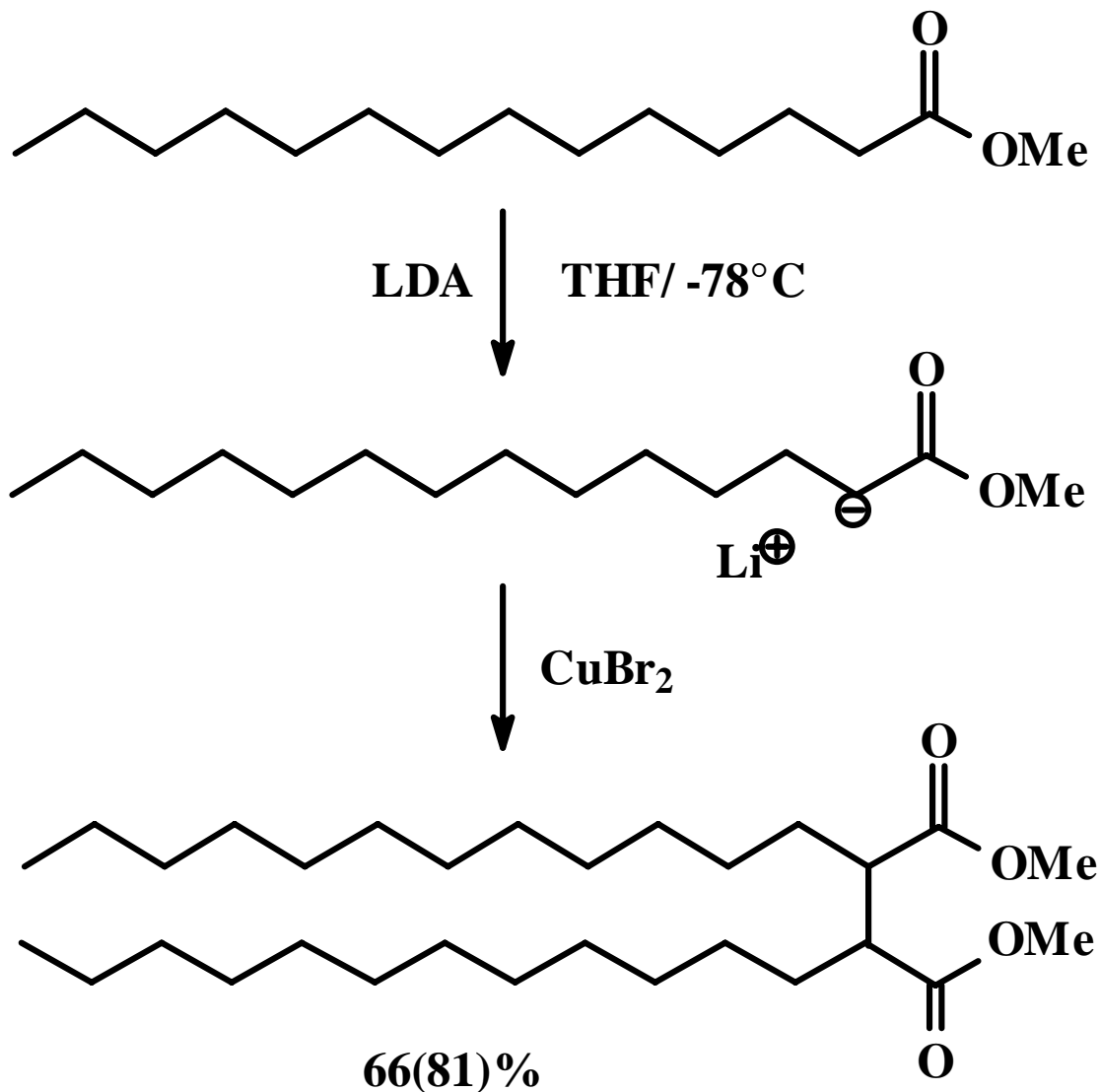
3. Z-12-Oxo-octadeca-9-ensäuremethylester



$$\text{pK}_s \approx 13$$

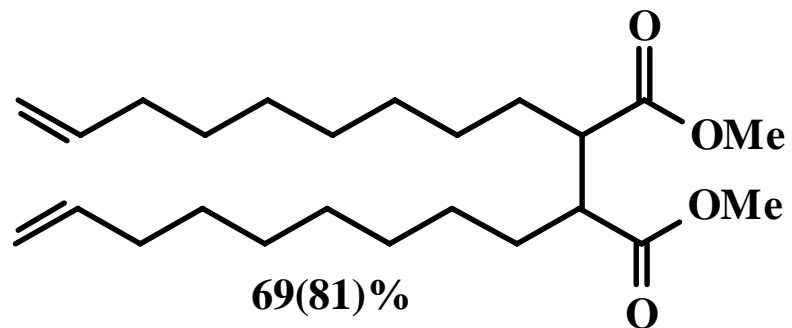
Zum Vergleich: $\text{pK}_s (\text{H}_2\text{O}) = 15.8$,
 $\text{pK}_s (\text{CH}_3\text{COOH}) = 4.8$

CH-Acidität; Kupplung von Esterenolaten

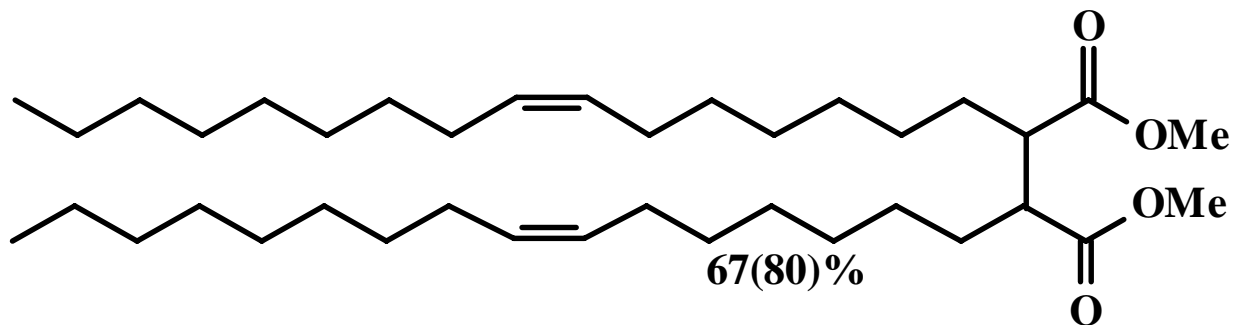


CH-Acidität; Kupplung von Esterenolaten

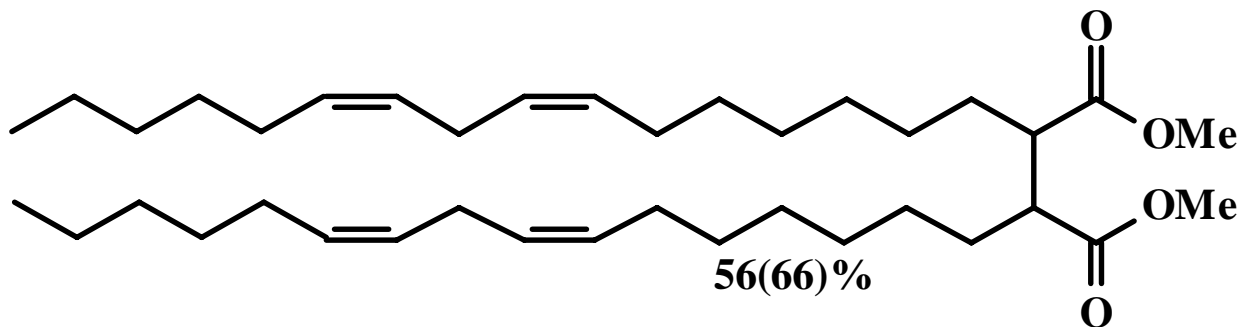
10-Undecensäuremethylester



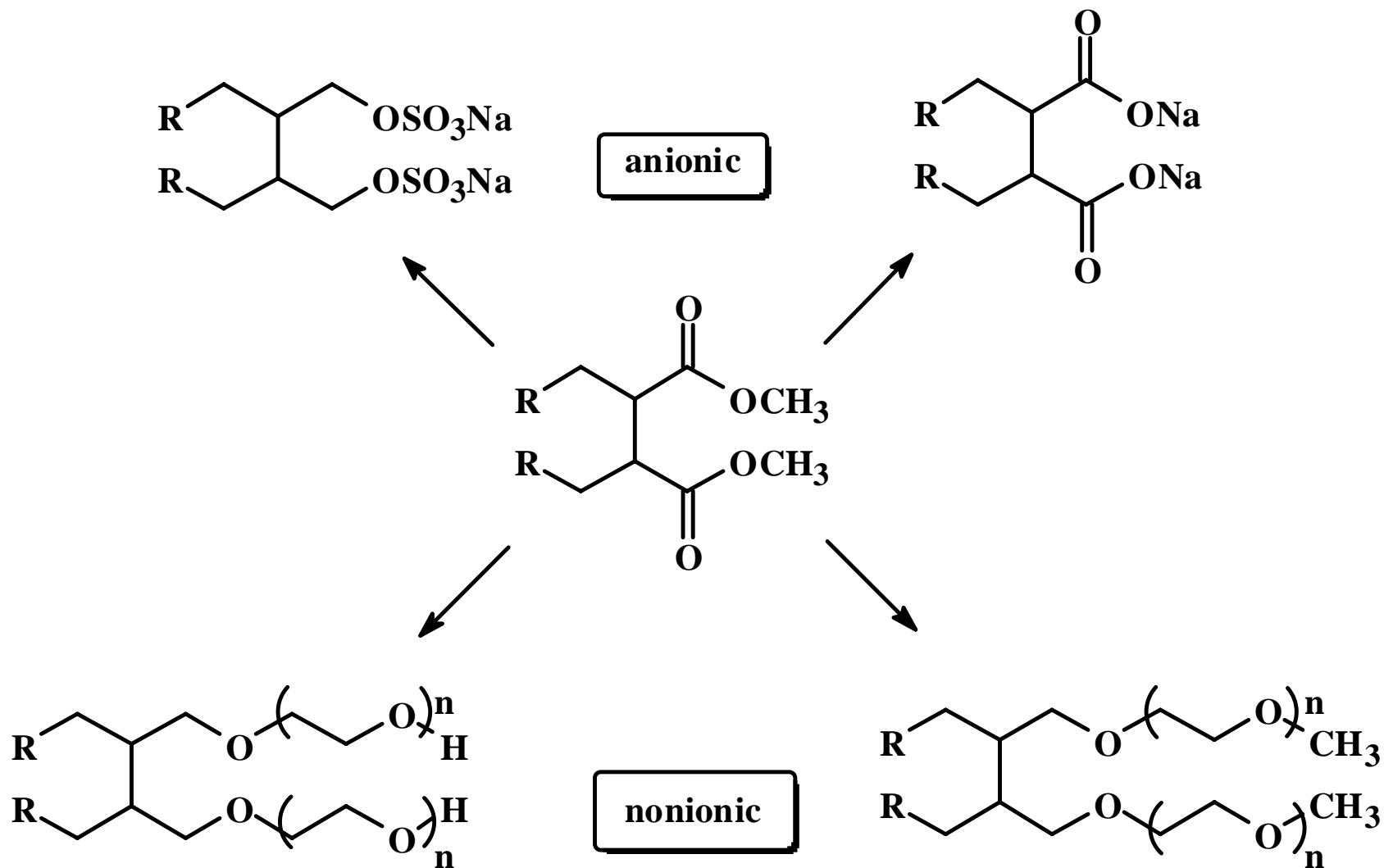
Ölsäuremethylester



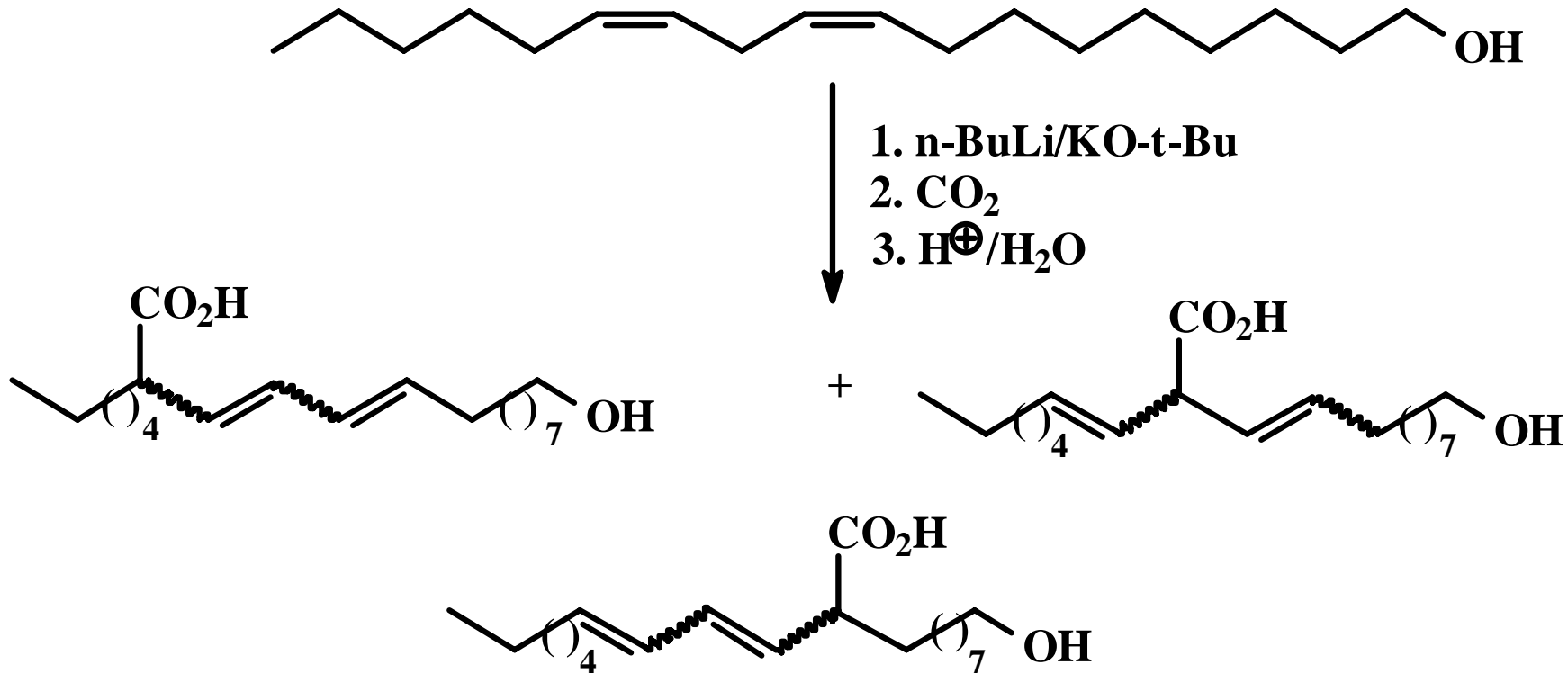
Linolsäuremethylester



CH-Acidität; Gemini-Tenside

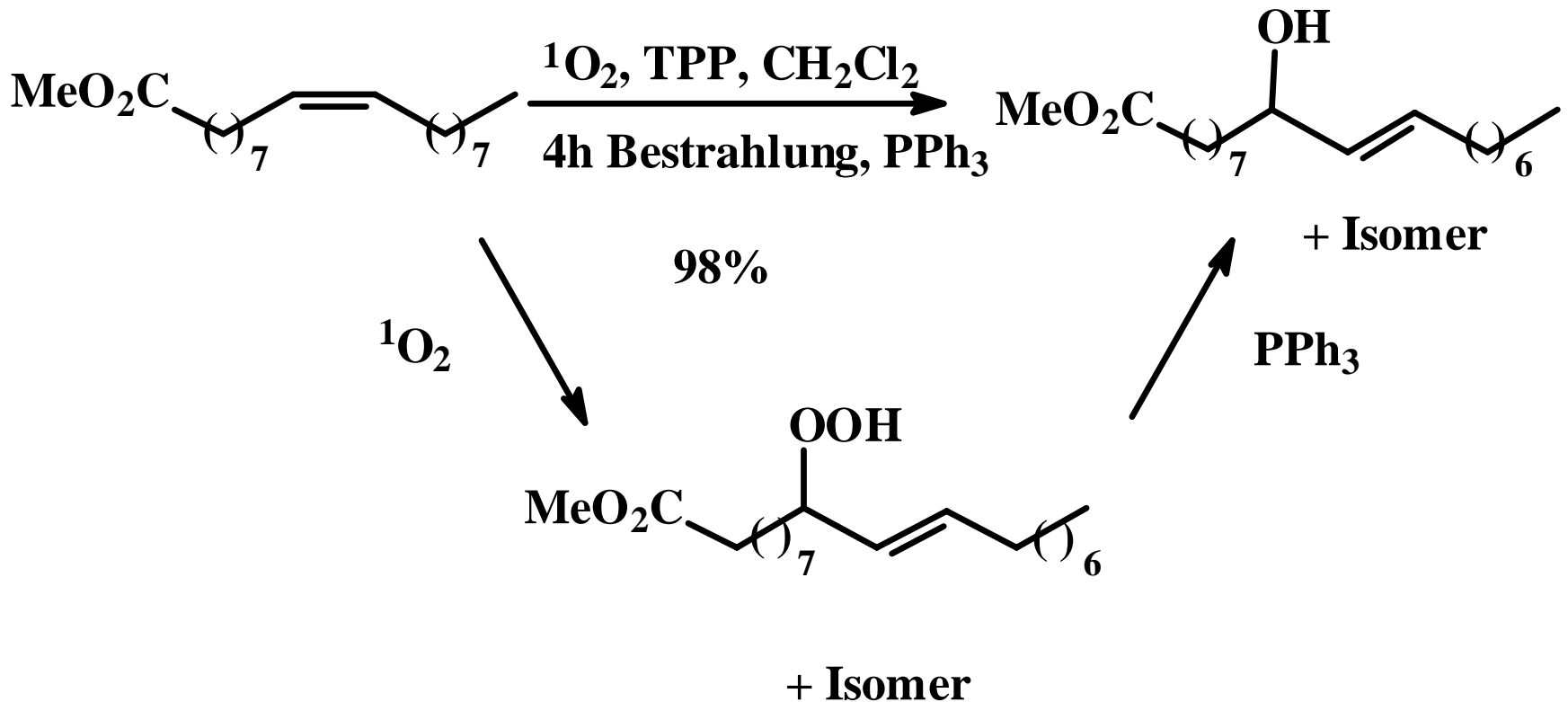


CH-Acidität; Carboxylierung



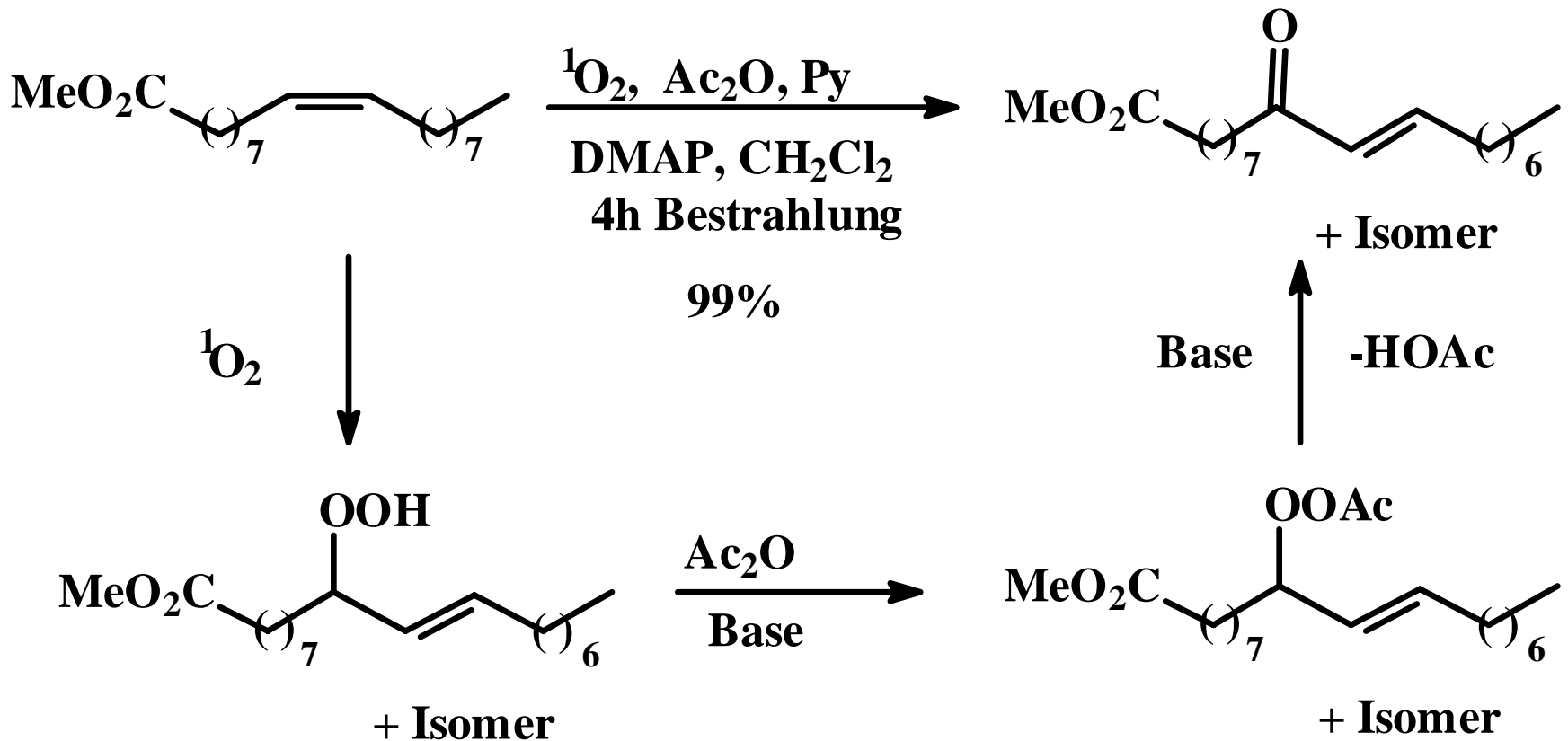
R. Quermann, Diss. Münster 1991

Aktiviert CH-Bindungen; Allyloxidation



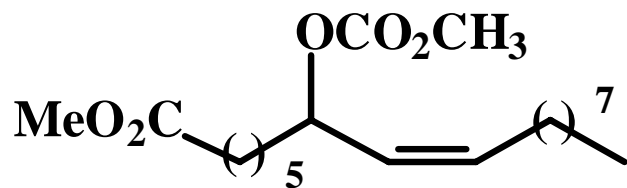
M. Zobel und H.J. Schäfer, *Nachwachsende Rohstoffe Bd. 12*, Abschlußkolloquium des BML, Landwirtschaftsverlag, Münster, **1998**, S. 75 - 110.

Aktiviert CH-Bindungen; Allyloxidation



M. Zobel und H.J. Schäfer, *Nachwachsende Rohstoffe Bd. 12*, Abschlußkolloquium des BML, Landwirtschaftsverlag, Münster, **1998**, S. 75 - 110.

Aktiviere CH-Bindungen; Allyloxidation



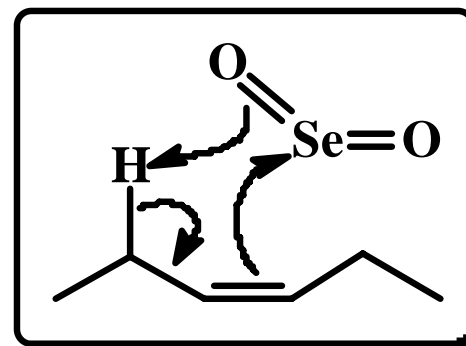
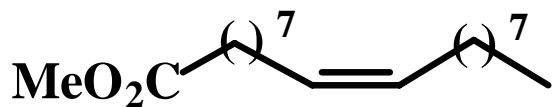
+

Isomer

fruchtiger
Geruch

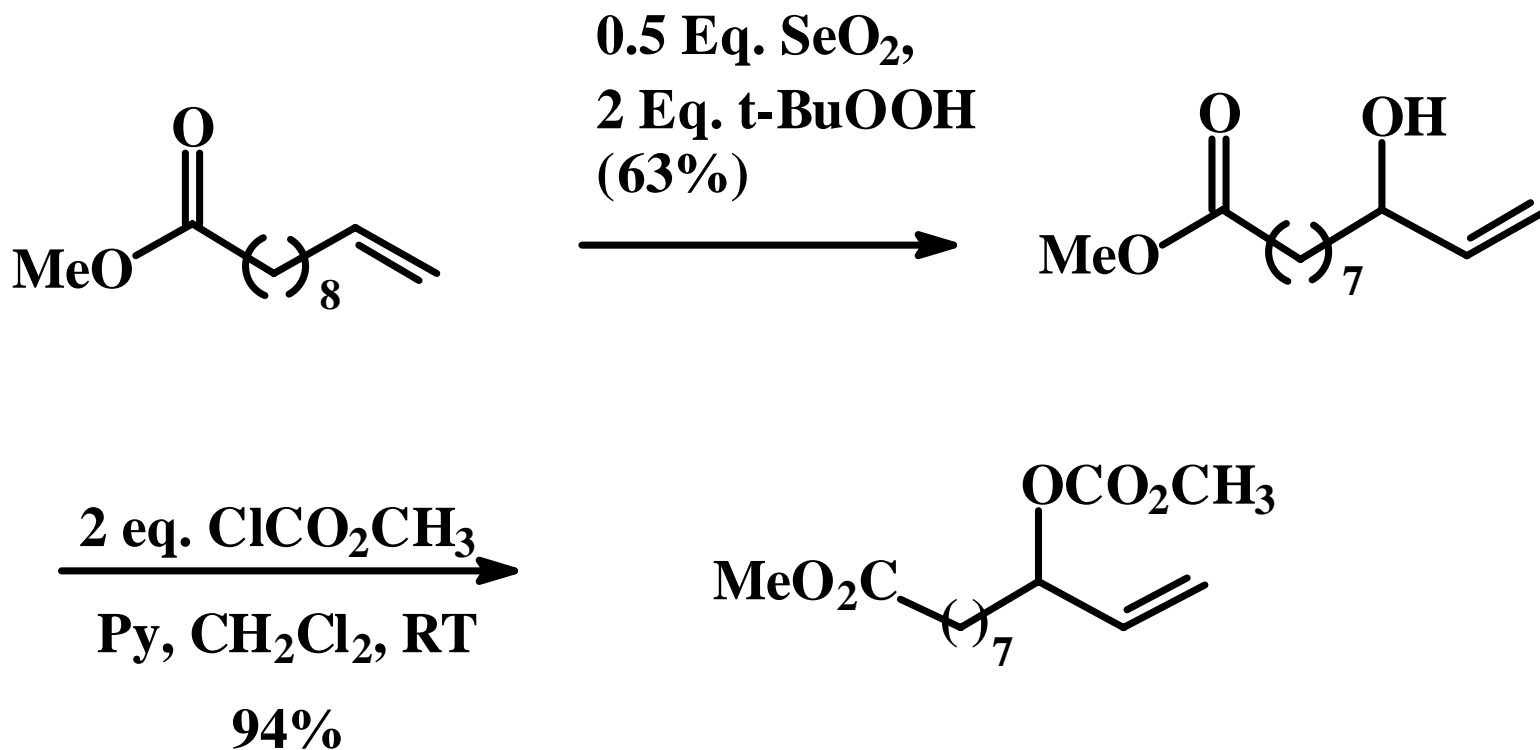


1. 0.2 Eq. SeO_2 , 2 Eq. t-BuOOH (57%)
2. ClCO_2CH_3 , Pyr. (73%)



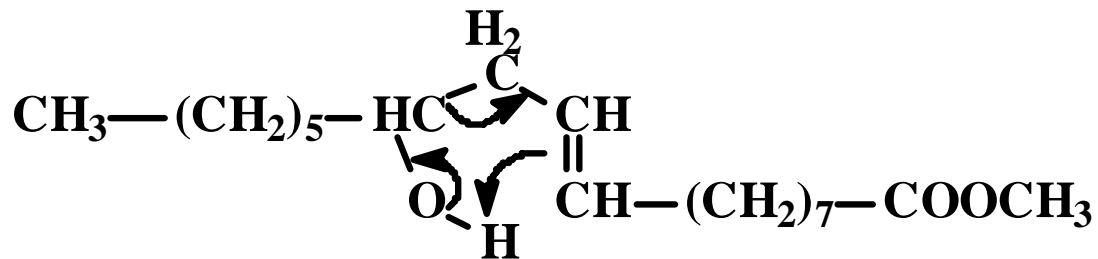
E.M.Zobel

Aktiviert CH-Bindungen; Allyloxydation



L. Hinkamp, Diss. Münster 1993; E.M. Zobel, Diss. Münster 1997

10-Undecensäure aus Ricinolsäure



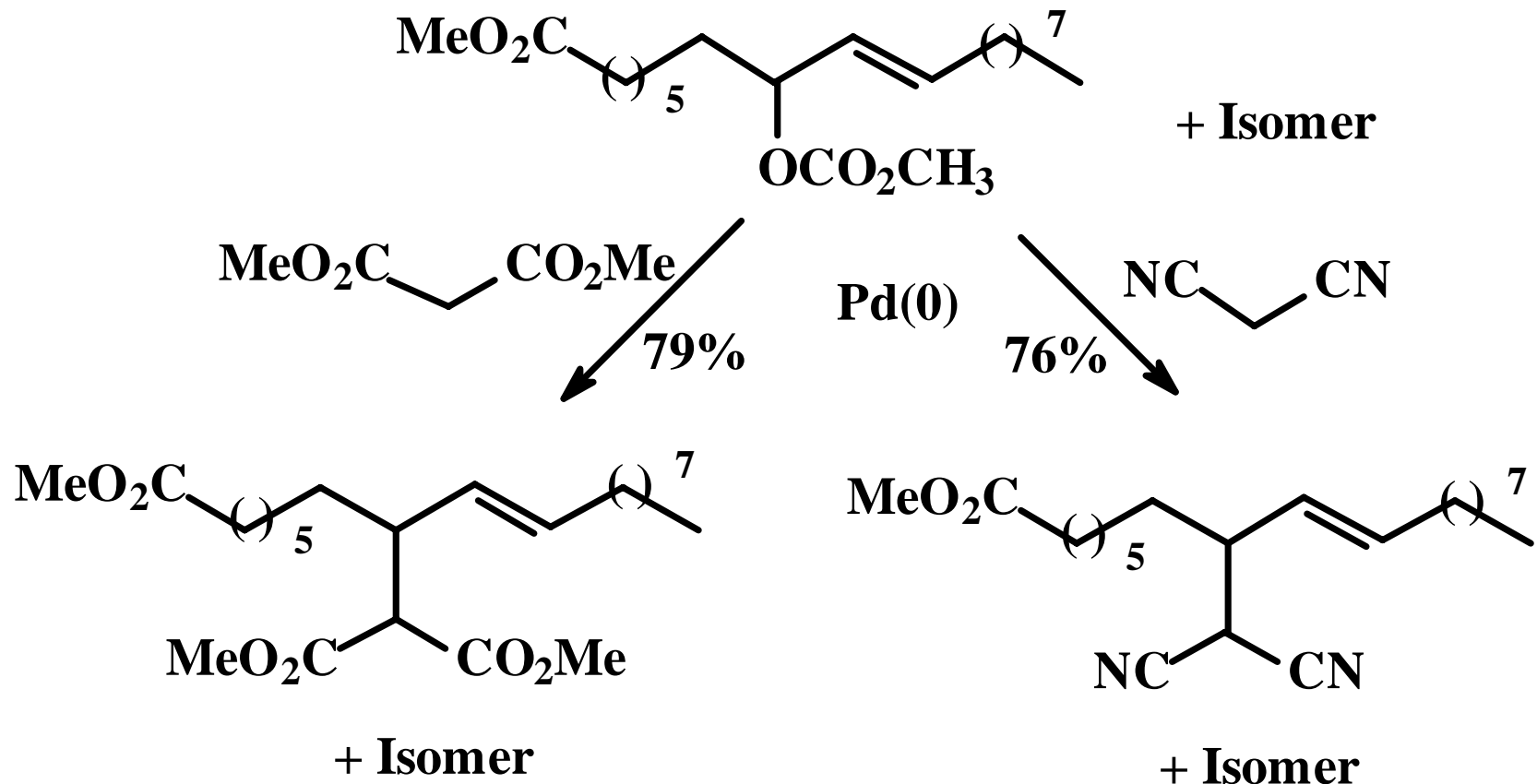
500-600°C



H_2O

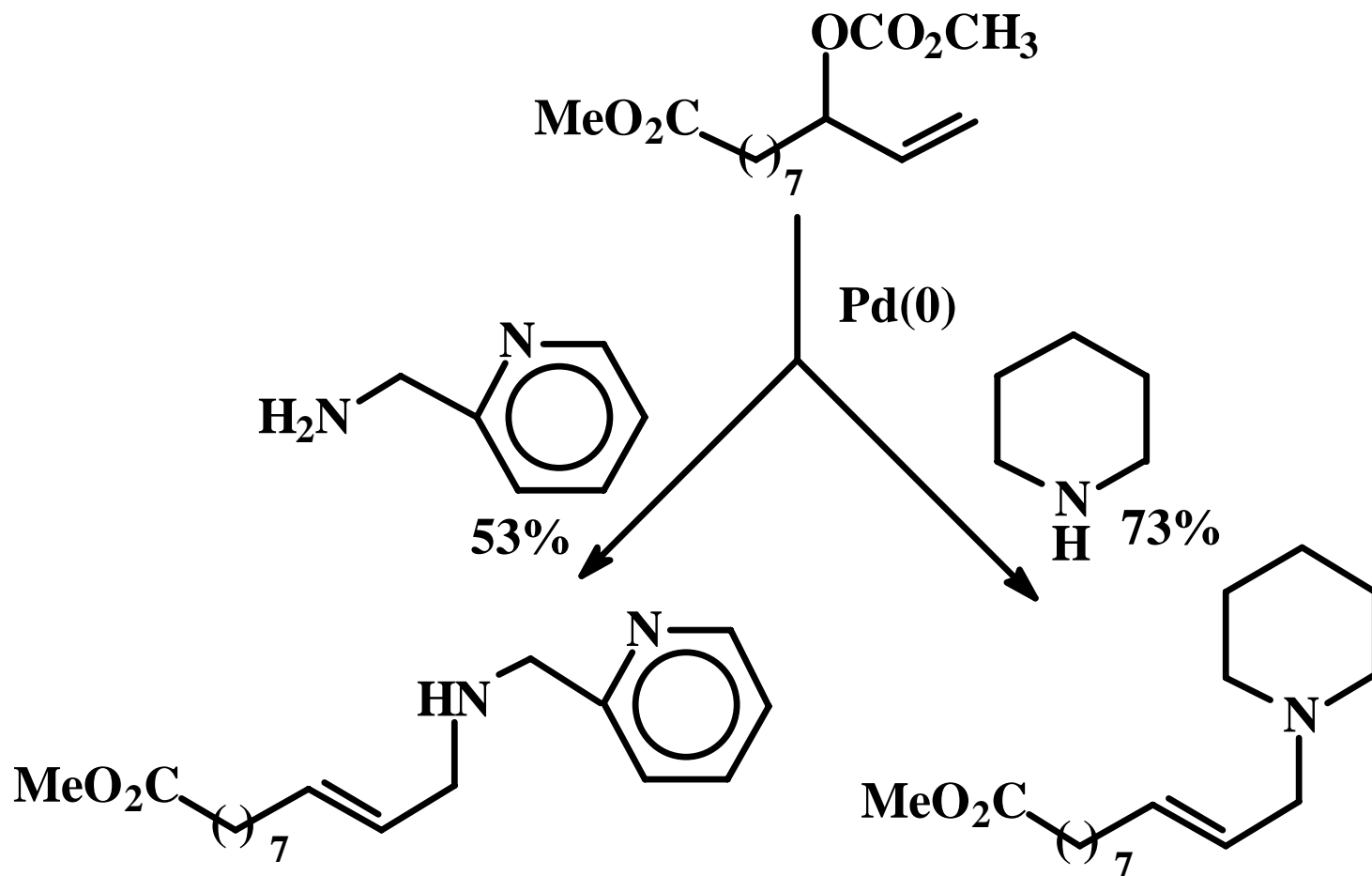


Pd-katalysierte Allylsubstitution



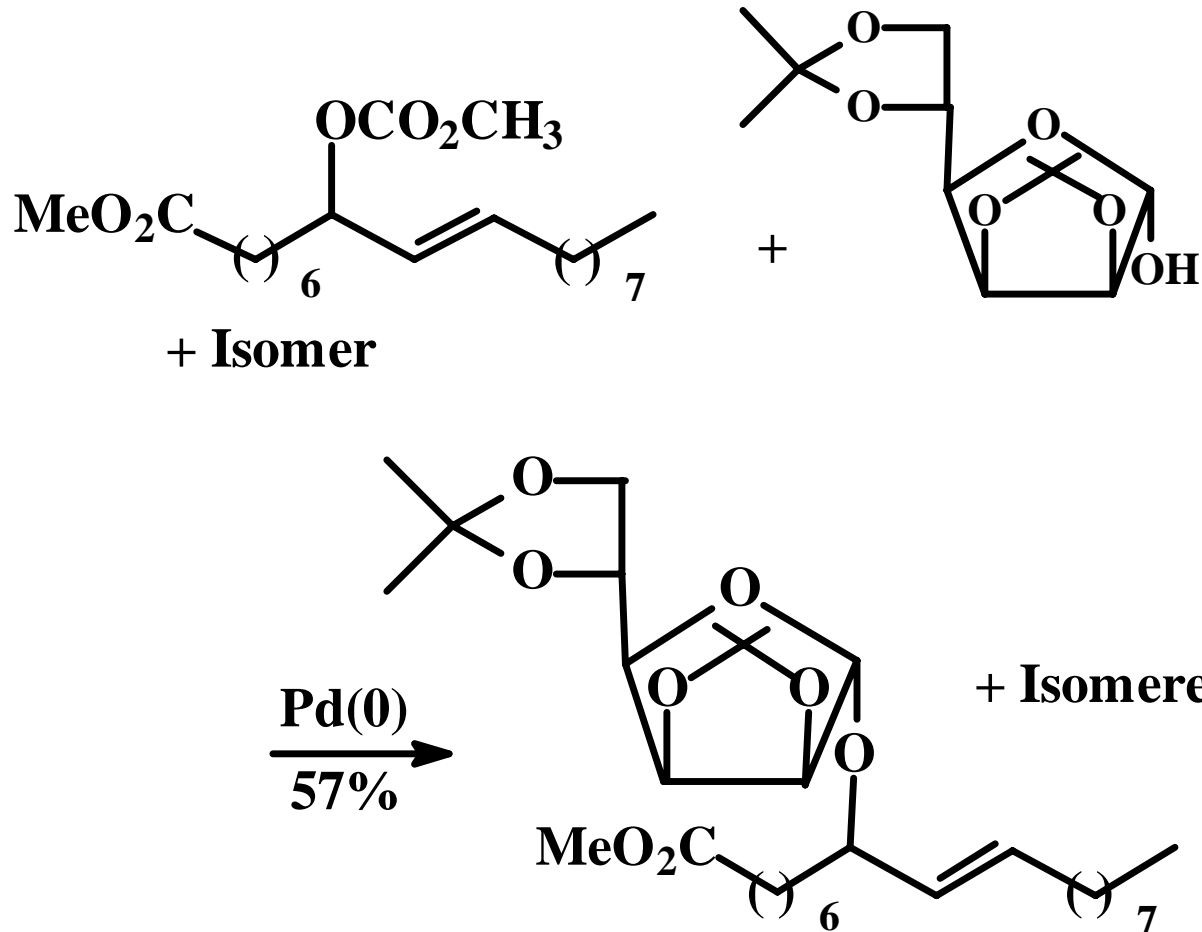
H.J. Schäfer , M. Zobel, in *Recent Developments in the Synthesis of Fatty Acid Derivatives*, G. Knothe, J.T.P. Derksen, Ed., AOCS Press, Champaign, Illinois, **1999**, S. 59 - 79.

Pd-katalysierte Allylsubstitution



H.J. Schäfer , M. Zobel, in Recent Developments in the Synthesis of Fatty Acid Derivatives, G. Knothe, J.T.P. Derksen, Ed.,AOCS Press, Champaign, Illinois, **1999**, S. 59 - 79.

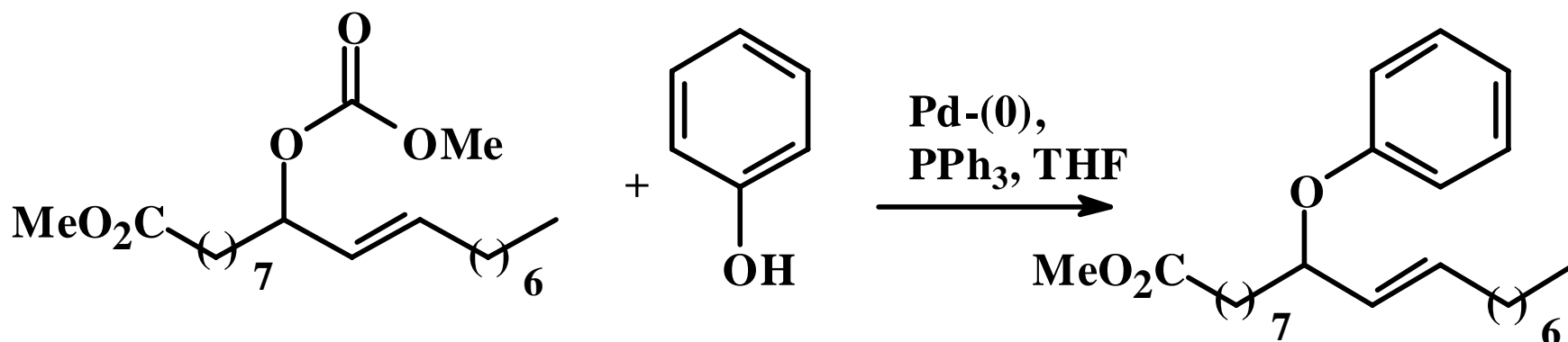
Pd-katalysierte Allylsubstitution



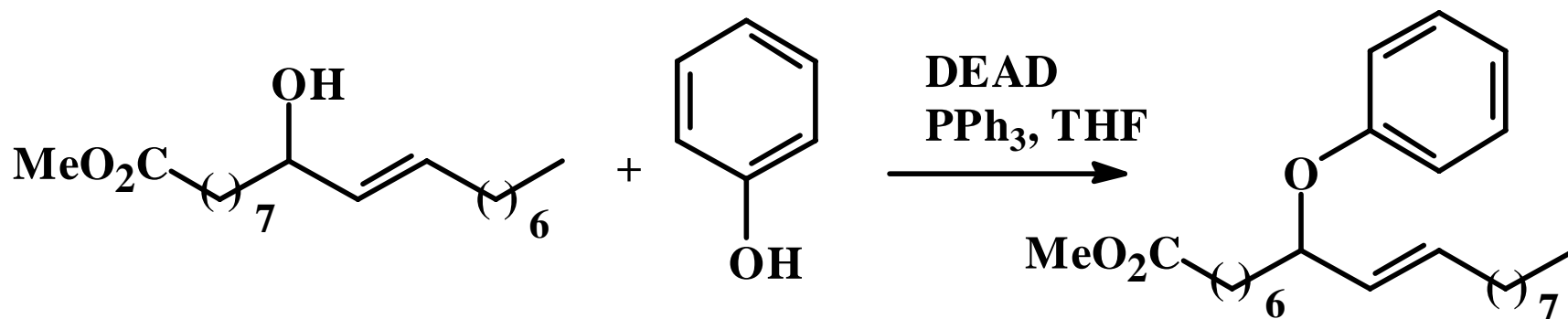
H.J. Schäfer , M. Zobel, in *Recent Developments in the Synthesis of Fatty Acid Derivatives*, G. Knothe, J.T.P. Derksen, Ed., AOCS Press, Champaign, Illinois, **1999**, S. 59 - 79.

Zwei Methoden zur Allyl-Substitution

Palladium-Katalyse

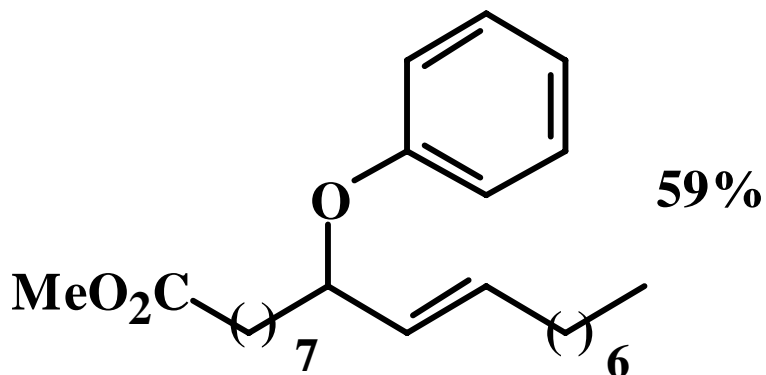


Mitsunobu-Reaktion

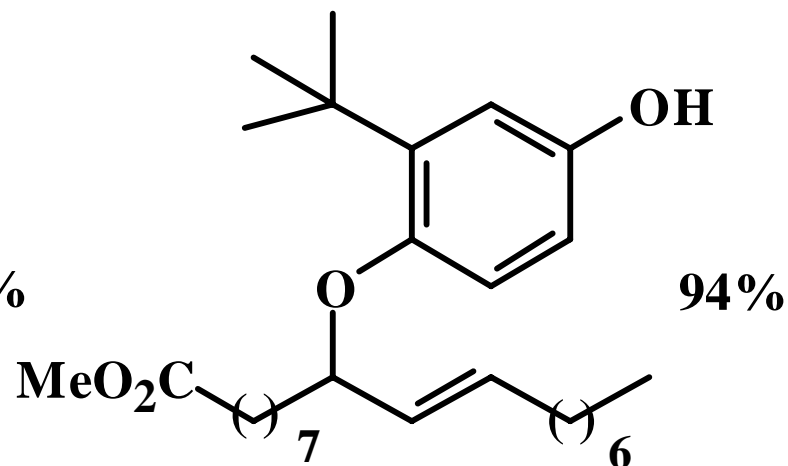
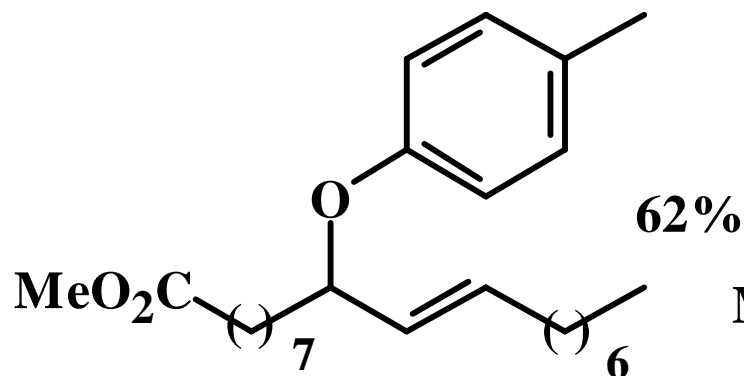
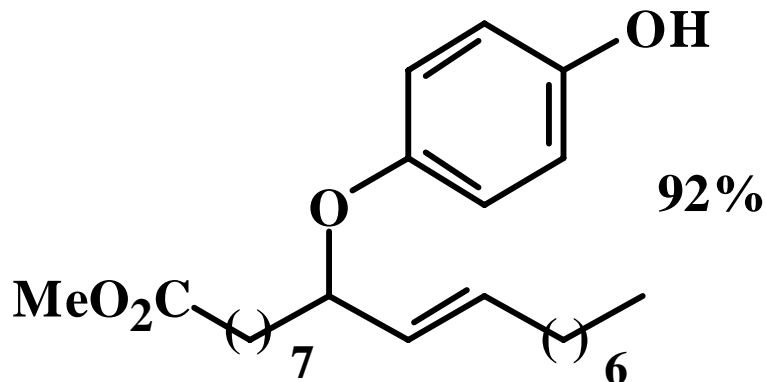


Allyl-Substitution in ungesättigten Fettsäuren

Mitsunobu-Reaktion



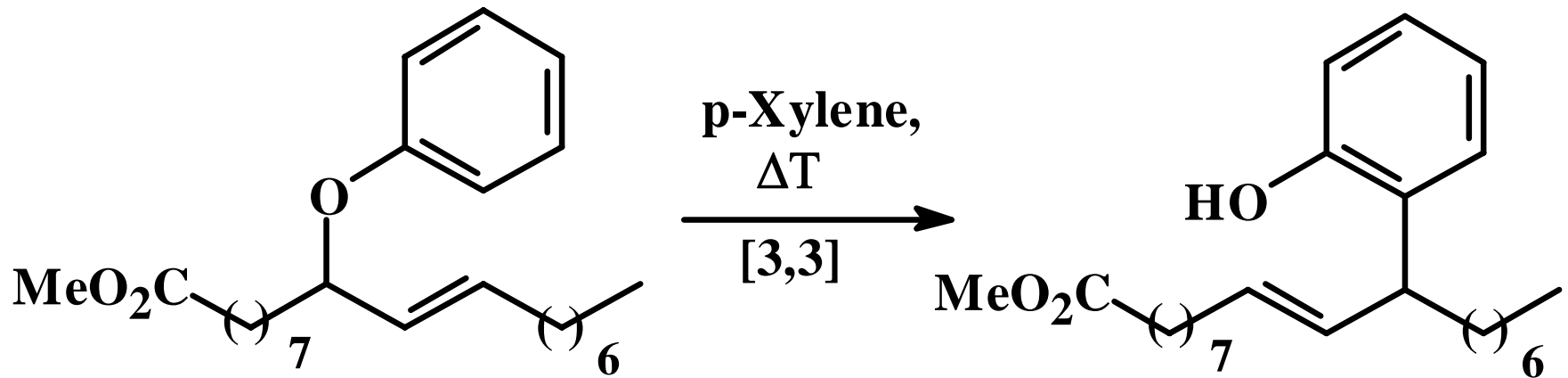
Pd (0)-Katalyse



Ch. Kalk, H.J. Schäfer, *Oléagineux Corps gras Lipides* 8, 2001, 89-91.

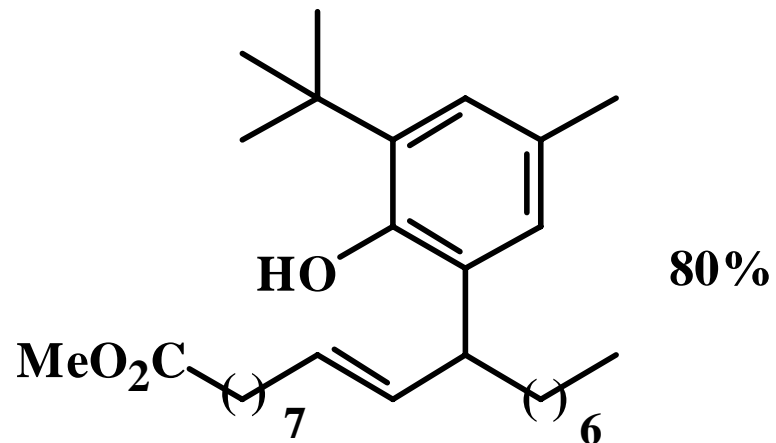
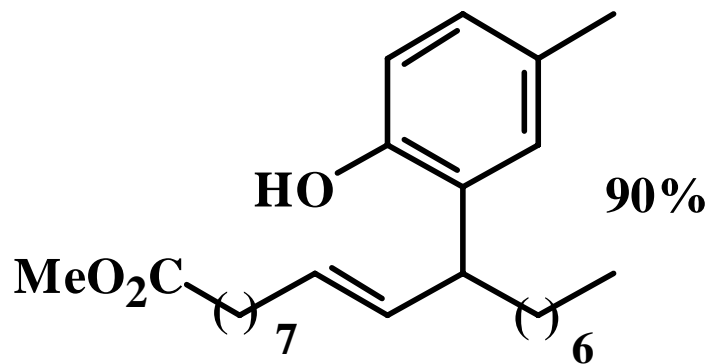
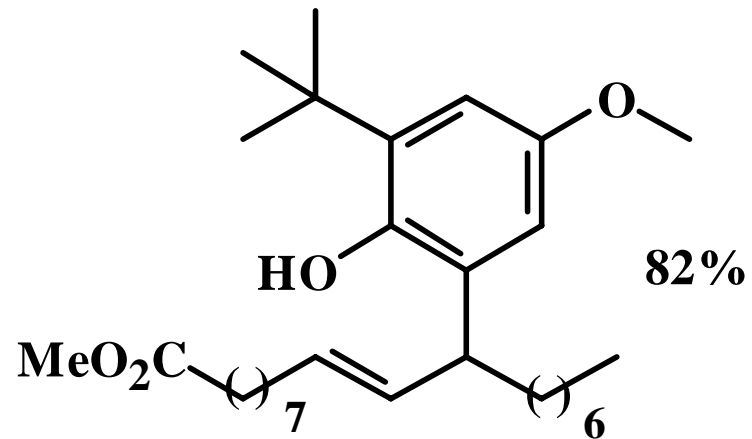
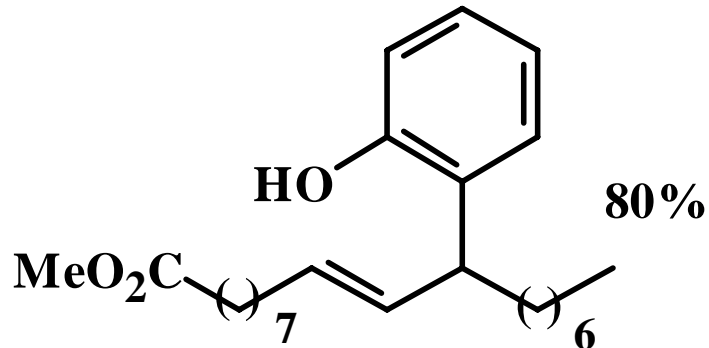
Umwandlung einer C-O- in eine C-C-Verknüpfung

Claisen - Umlagerung



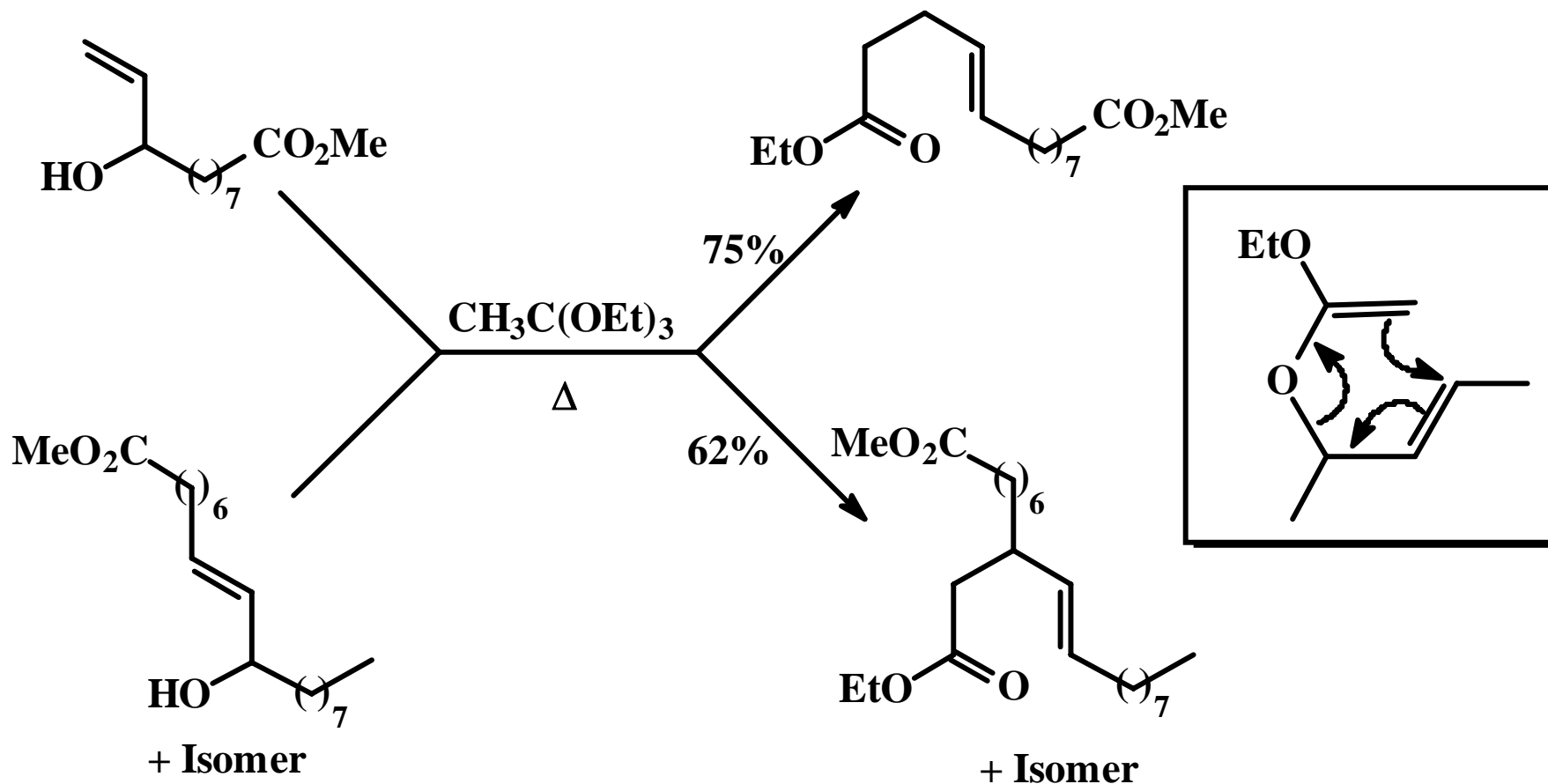
Allyl-Substitution in ungesättigten Fettsäuren

Claisen-Umlagerung



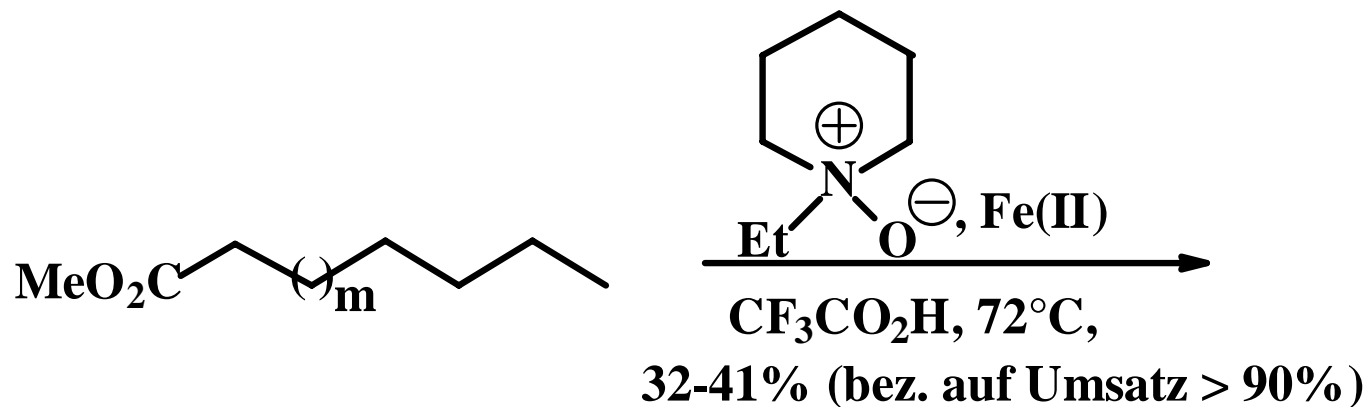
Umwandlung einer C-O- in eine C-C-Verknüpfung

Johnson - Umlagerung

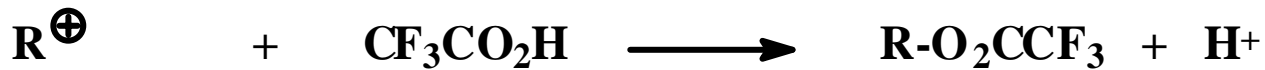
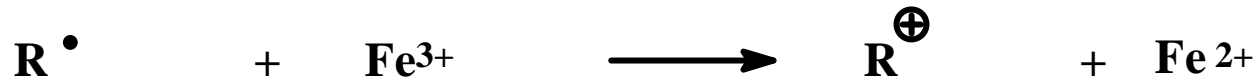
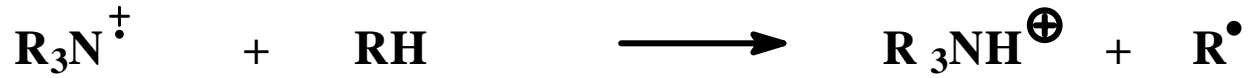


C. Kalk, H.J. Schäfer, in: Nachwachsende Rohstoffe für die Chemie – 7. Symposium Dresden 2001, Tagungsband, Landwirtschaftsverlag, Münster 2001, S. 772-777.

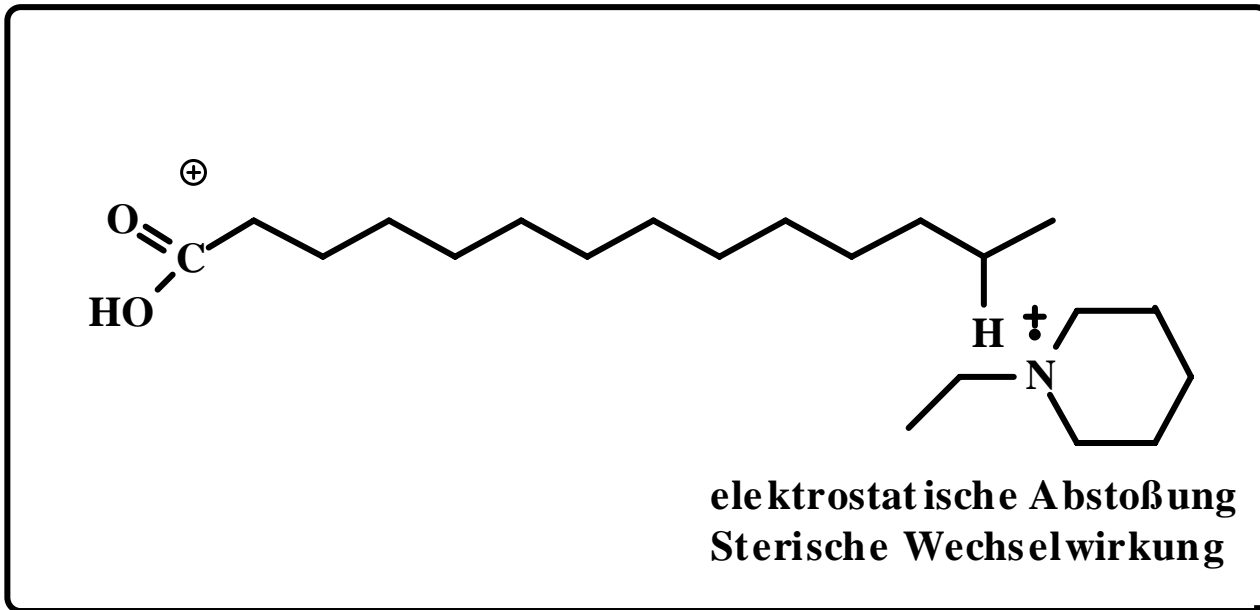
Oxidation nicht-aktivierter CH-Bindungen



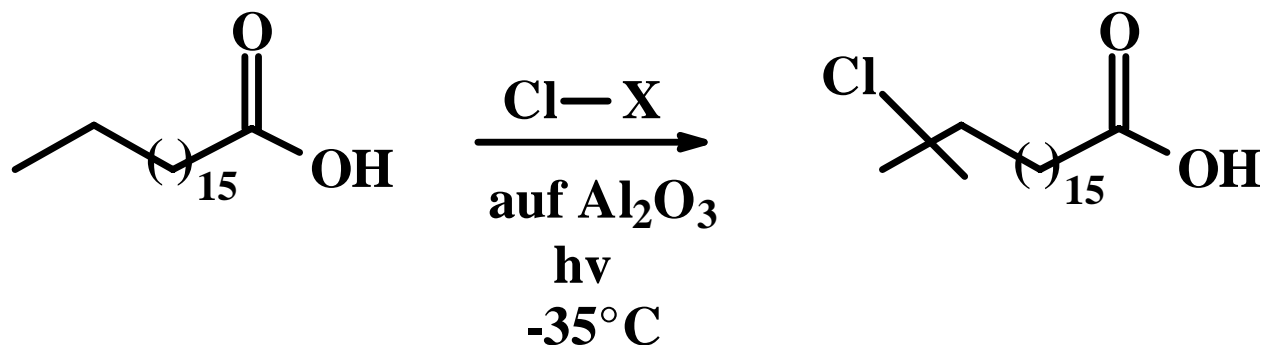
m	-5	-4	-3	-2	-1
4	3.2	8.1	12.7	26.3	48.6
6	13.4	17.5	17.4	26.6	35.2
8	12.2	13.3	13.2	17.2	21.0



R. O. C. Norman et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 566



Oxidation nicht-aktivierter CH-Bindungen

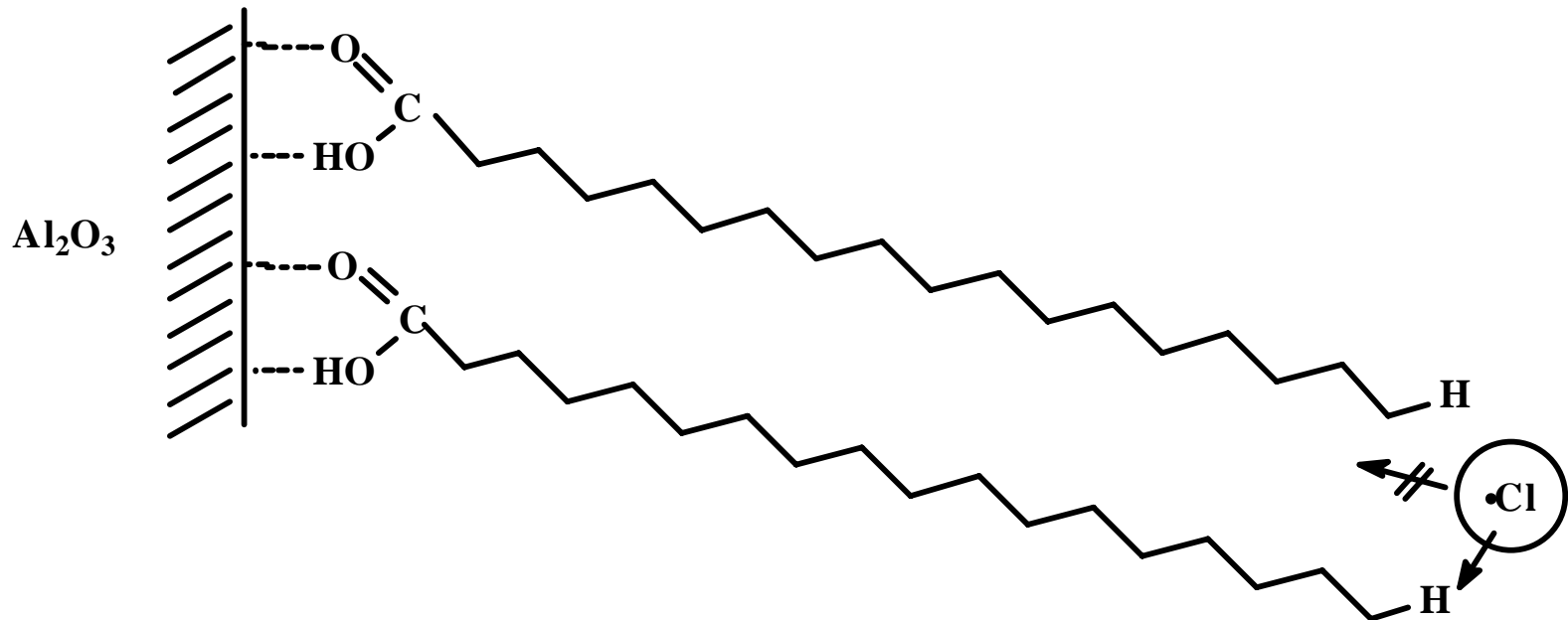
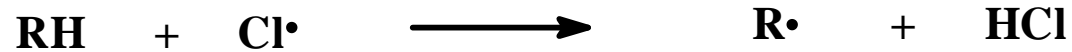
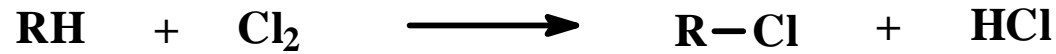


rel. Produktverteilung in Chlorcarbonsäure (in %)

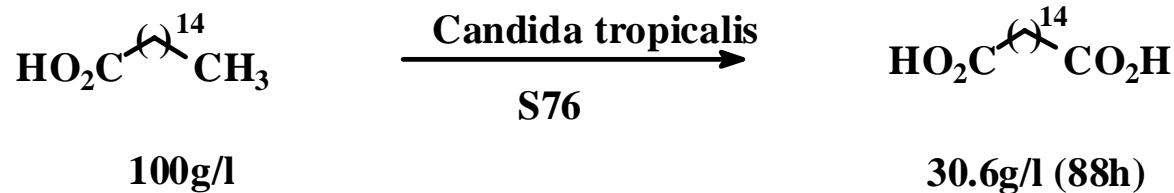
X	2 bis(-3)	-2	-1	
Cl	3.7	14.2	38.4	43.7
^t BuO	6.8	11.6	51.5	30.1

C. Eden, Z. Shaked, Israel. J. Chem. 1975, 13, 1.- L. Hinkamp, B.Wippich, H.J.Schäfer, H. Luftmann, Liebigs Ann. Chem. 1992, 559.

Mechanismus der regioselektiven Chlorierung



Enzymatische ω -Oxidation von CH-Bindungen



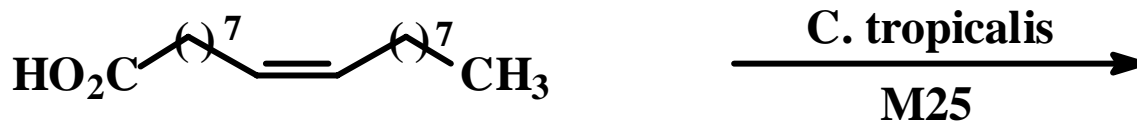
Ausbeuten an Disäuren in Batch-Fermentationen mit *C. tropicalis* S76 von Natrium-Fettsäuresalzen bei Konzentrationen von 10 g/l.

Fettsäure	Ausbeute (%)	Umsatzausbeute (%)
Palmitinsäure	42	43
Stearinsäure	16	23
Ölsäure	50	65
Erucasäure	21	30

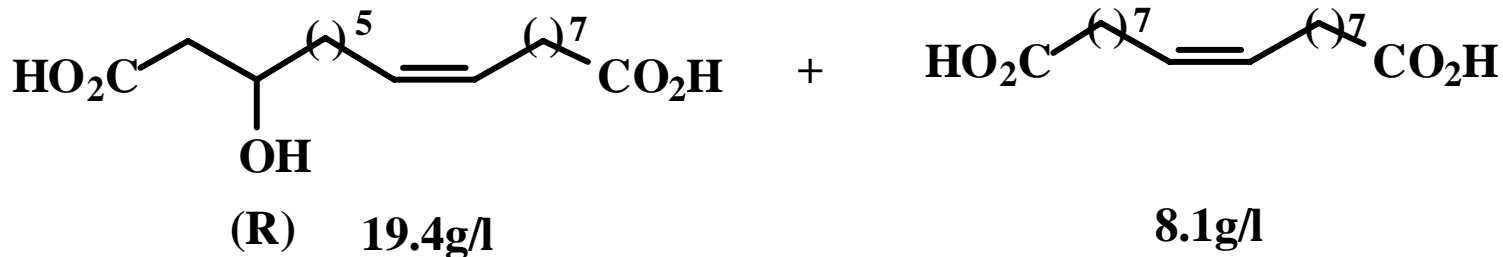
**D. Fabritius, Diplomarbeit Münster 1993 (Natriumsalz der Fettsäure)
Z. H. Yi, H. J. Rehm, Appl. Microbiol. Biotechn. 1989, 30, 327**

Enzymatische β - und ω -Oxidation von CH-Bindungen

C. trop. DSM 3152 $\xrightarrow{\text{NTG-Mutagenese}}$ 25.000 Mutanten
 $\xrightarrow{\text{Selektion}}$ 41 Mutanten \longrightarrow M25 (höchste Disäureproduktion)



70 ml



Zusammenfassung

Vorteile der Nutzung von Fettsäuren:

Hohe Synthesevorleistung der Natur

Biologische Abbaubarkeit der Produkte

Große Anwendbarkeit beschriebener C,C's und FGU's

Gute Chemoselektivität, Störungen durch Carboxylgruppe, Doppelbindung, Hydroxylgruppe gering

Nachteile der Nutzung von Fettsäuren:

Gemische von Homologen und Isomeren, häufig auch gewünscht zur Erhöhung der Anwendungsbreite

Geringere Wertschöpfung bei der Umwandlung erfordert preiswerte Reagentien und Methoden

Einschränkung der biologischen Abbaubarkeit durch Einbau von Verzweigungen.

Anwendungen

Nutzung der amphiphilen Struktur für die Anreicherung an Grenzflächen, in Membranen, Überführung hydrophiler Verbindungen in lipophile Medien

Herstellung von Konjugaten zwischen Fett- und Wirkstoffen

Bakterizide durch Ionenkanalbildung

Bakterizide durch Einbau von β -Lactam-Strukturen

Korrosions-Inhibitoren

Antioxidantien

Tenside

Farbstoffe

Dank

an die genannten engagierten und kreativen Mitarbeiter, die die Arbeit gemacht haben,

an das Bundesministerium für Landwirtschaft und Forsten durch die Fachagentur für „Nachwachsende Rohstoffe“, den Fonds der chemischen Industrie, die Fa. Henkel und die Universität Münster, die die Arbeiten finanziell gefördert haben,

den Kollegen im Forschungsverbund für zahlreiche Anregungen,

und Ihnen fürs Zuhören.