



*Mauro Marchetti  
Istituto di Chimica  
Biomolecolare del CNR  
Sassari  
mauro@ss.cnr.it*

## L'IDROFORMILAZIONE NELLA CHIMICA FINE

### Una via catalitica per la sintesi di biomolecole

**Nell'articolo viene descritto l'uso della reazione di idroformilazione per la preparazione di molecole biologicamente attive. In particolare sono descritti esempi selezionati di preparazione di composti farmacologicamente attivi e di fragranze.**

**L**a reazione di idroformilazione (reazione di Roelen, oxo-sintesi) consiste nella somma formale di un atomo di idrogeno e del gruppo formile (CHO) ad un doppio legame olefinico o ad un triplo legame alchिनico. Barry Trost ha definito questa reazione come un esempio di efficiente trasformazione ad elevata conservazione atomica - *atom economy* - [1], visto che tutti gli atomi

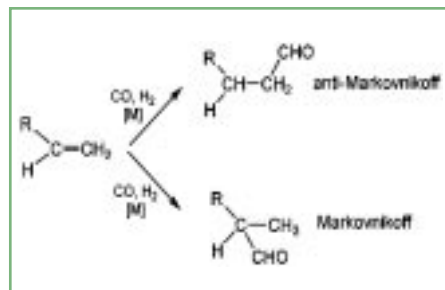
dei substrati e dei reagenti sono incorporati nel prodotto finale [1]. I possibili prodotti della reazione sono il risultato dell'aggiunta anti-Markovnikov e Markovnikov dei reagenti (Schema 1).

I precursori catalitici dell'idroformilazione consistono di un atomo di metallo di transizione (M) capace di formare specie idruriche di metallo-carbonili. I complessi sono generalmente modificati per mezzo di

leganti organici. Lo studio dei catalizzatori della reazione di idroformilazione si concentra su complessi di cobalto, rodio e platino, anche se è riportato in letteratura l'uso di altri metalli di transizione [2]. Il processo di oxo-sintesi catalizzato da complessi di cobalto richiede alte temperature e pressioni (100-200 °C e 100-200 atm) mentre sistemi catalitici basati su rodio richiedono condizioni più miti (80-120 °C e 10-80

atm). Le condizioni più blande richieste dalla reazione catalizzata da complessi di rodio, la compatibilità del catalizzatore con i più comuni gruppi funzionali e.g. silileteri, esteri, acetali e alogeni [3, 4], la trasformazione di un olefina in un composto dotato di un atomo di carbonio in più e di una funzione aldeidica, uno dei gruppi funzionali più versatili, rendono l'idroformilazione una reazione particolarmente interessante per la sintesi organica [5-8].

L'importanza di questa reazione è data dal fatto che essa consente la formazione di un nuovo legame carbonio-carbonio e la simultanea introduzione di un gruppo -CHO: le aldeidi che ne derivano sono facilmente convertite in importanti prodotti di interesse industriale [9]. Il crescente interesse che suscita questo processo catalitico è ben documentato dalla continua crescita della produzione di aldeidi: in quindici anni si è passati da una produzione mondiale di  $5,2 \times 10^6$  tonnellate per anno (1980) ad una di  $6,6 \times 10^6$  (1995). Sebbene il processo *oxo* sia così estesamente utilizzato dall'industria chimica mondiale, esso è ancora afflitto da molti inconvenienti pratici, principalmente dalla difficoltà tecnica di separare le aldeidi dal solvente e dal catalizzatore solubile. Per superare questi problemi, sono stati concepiti vari metodi ingegnosi, alcuni dei quali



Schema 1 - Le due aldeidi possibili nella reazione di idroformilazione

sono arrivati alla maturità industriale:

- immobilizzazione del metallo attivo o del derivato metallico su un supporto o matrice inorganica [10, 11];

- coordinazione della specie catalitica ad una matrice polimerica che contiene gruppi funzionali capaci di interagire col metallo di transizione [12-16];

- preparazione di complessi di carbonili di rodio con leganti idrosolubili (principalmente sali sodici di fosfine solfonate) in grado di rendere il catalizzatore solubile in acqua, così da poter condurre la reazione in un sistema bifasico acquoso [17-20];

- preparazione di complessi di carbonili di rodio con leganti perfluorurati in modo

da rendere i precursori catalitici solubili in un solvente fluorurato (catalisi bifasica in soluzione perfluorica: *fluorous biphasic catalysis*, FBC) [21-23];

- uso della  $CO_2$  supercritica quale mezzo di reazione: la semplice liberazione della  $CO_2$  gassosa alla fine del processo risolve il problema della separazione del solvente e consente il riciclo del catalizzatore [24-27];
- uso di liquidi ionici per condurre la reazione di idroformilazione in ambiente bifasico [28-32].

Gli sforzi in questa direzione sono documentati dal notevole aumento di lavori scientifici sull'idroformilazione apparsi negli ultimi anni e dall'incredibile vivacità di molti gruppi di ricerca nel settore della catalisi che hanno intensificato i loro studi su questa "vecchia" reazione con una serie di obiettivi, i principali dei quali sono elencati di seguito:

a) sviluppo di nuovi sistemi catalitici con buona attività e selettività attraverso la variazione della struttura dei leganti coordinati al metallo di transizione [9, 33] e/o introduzione di precursori catalitici a struttura bi- o polimetallica [9, 34];

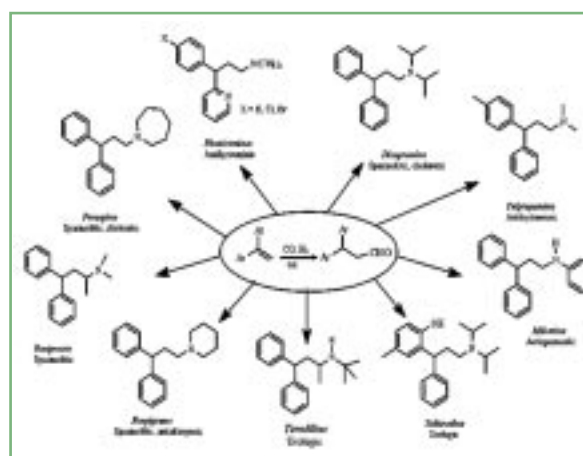


Fig. 1 - Composti farmacologicamente attivi preparati idroformilando 1,1-diaril alcheni con precursori catalitici a base di Rh(I)

b) ampliamento della gamma dei prodotti *oxo* attraverso l'applicazione della reazione di idroformilazione a substrati variamente funzionalizzati [35-44];

c) sviluppo di nuovi leganti organici chirali non racemi per la preparazione di precursori catalitici enantiopuri in grado di realizzare la reazione in modo enantioselettivo su substrati prochirali [45-48];

d) idroformilazione di olefine strategicamente funzionalizzate nelle quali il gruppo funzionale possa reagire intramolecolarmente con l'aldeide appena formata attraverso una sequenza di reazioni che avvengono nelle condizioni *oxo*. In questo modo è possibile ottenere nello stesso reattore per alte pressioni composti più complessi rispetto alle aldeidi attese dalla reazione di idroformilazione (idroformilazione tandem o domino) [49-52].

I risultati di questi sforzi durante il corso

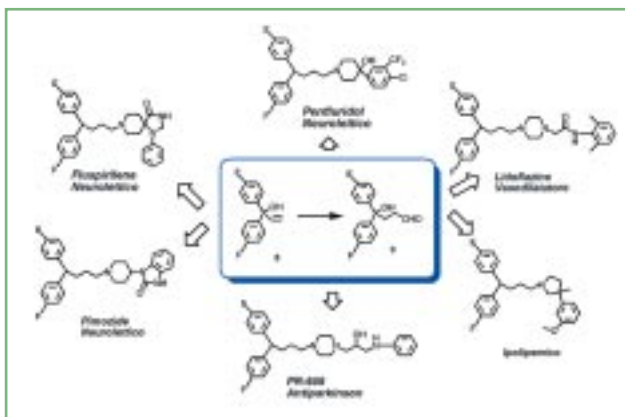


Fig. 2 - Preparazione di alcuni composti fluorurati di interesse farmaceutico attraverso l'idroformilazione di alcoli arilalillici

degli ultimi dieci anni sono stati egregiamente descritti in alcune review [53-60]. In questa breve rassegna vorrei mettere in evidenza, attraverso una serie di esempi, alcuni aspetti promettenti della reazione oxo applicata alla sintesi di intermedi per la preparazione di molecole strutturalmente più complesse che presentano interessanti attività biologica (principi attivi di farmaci, fragranze, essenze, ecc.)

## Biomolecole farmacologicamente attive

L'idroformilazione di alcheni 1,1-diaril sostituiti permette l'accesso ad una serie di intermedi per la preparazione di molecole di interesse farmacologico. In Figura 1 sono riportati una serie di composti preparati nei nostri laboratori utilizzando questa tecnica.

Feniramine (famiglia di noti antistaminici H<sup>1</sup> di prima generazione) ed alcuni composti ad esse correlati strutturalmente sono stati facilmente preparati attraverso vie sintetiche dove la reazione di idroformilazione ha costituito il passaggio chimico più importante [37]. Per esempio, l'idroformilazione di *N,N*-dimetilcinnamilmamine catalizzata da HRh(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> forni-

sce 2-aril-4-(dimetilamino)butanale, che può essere convertito in due passaggi in feniramine con rese complessive dell'ordine del 60-70%. L'idroformilazione di 1,1-diaril alcheni fornisce con ottime rese 3,3-diarilpropanali. L'amminazione riduttiva catalizzata da Pt<sub>2</sub>O di queste aldeidi in presenza di differenti ammine dà

accesso ad una serie di ammine più complesse, contenenti l'unità 3,3-diarilpropil, che presentano un ampio spettro di attività farmacologiche. In questo modo è possibile preparare la Prozapina, la Diisopromina e la Tolpropamina, con rese totali variabili tra il 70 e l'85%. La stessa reazione può essere condotta in un unico stadio in quanto i rodio carbonili, catalizzatori della reazione di idroformilazione, sono efficienti anche nel promuovere l'amminazione riduttiva in condizioni di oxo-sintesi. La trasformazione fornisce rese praticamente quantitative se l'ammina viene introdotta nell'autoclave dopo il tempo di reazione necessario per la formazione delle aldeidi.

Non è possibile preparare in questo modo la Milverina dalla reazione di 3,3-difenilpropanale e 4-amminopiridina: infatti, nelle condizioni oxo si ritiene che l'azoto piridinico si coordini al rodio carbonile formando una specie catalitica capace di promuovere la riduzione dell'aldeide ad alcool. In questo caso la via sintetica è stata modificata, ossidando l'aldeide ad acido e preparando il composto desiderato attraverso l'ammido corrispondente. Sebbene la resa totale sia modesta (35%),

essa è decisamente superiore a quella descritta in letteratura che prevede la sintesi dell'acido 3,3-difenilpropanoico per reazione di Friedel-Crafts.

Oltre ai 3,3-diarilpropanali, anche i 4,4-diarilbutanali sono intermedi pregiati per la preparazione di una serie di importanti prodotti farmaceutici ed in teoria sono facilmente preparabili per idroformilazione di 3,3-diaril-1-propeni. In particolare una serie di 4,4-bis(*p*-fluorofenil)butanali appare interessante per la preparazione di un insieme di farmaci fluorurati aventi proprietà terapeutiche differenti: Fluspirilene, Penfluridol, Pimozide, Lidoflazine, ecc. (Fig. 2). Purtroppo l'idroformilazione regio-selettiva del 3,3-bis(*p*-fluorofenil)propene non ha dato buoni risultati in quanto, a causa dell'isomerizzazione del doppio legame in condizioni oxo, ha fornito una miscela praticamente equimolecolare di aldeide lineare (4,4-bis(*p*-fluorofenil)butanale) e di aldeide ramificata (3,3-bis(*p*-fluorofenil)-2-metilpropanale).

Per superare questo problema sono state seguite due vie sintetiche. La prima prevede l'idroformilazione dell'1,1-bis(*p*-fluorofenil)etene, che procede con elevata regio-selettività nel prodotto atteso 3,3-bis(*p*-fluorofenil)propanale: questo viene isolato con una resa dell'85%.

L'omologazione dell'aldeide viene realizzata attraverso reazione di Wittig con l'ilide istantaneo CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>+PPh<sub>3</sub> Br/NaNH<sub>2</sub> in etere etilico e successiva idrolisi dell'intermedio e fornisce l'aldeide desiderata con rese complessive superiori al 70%; l'insoddisfacente amminazione riduttiva di questa aldeide con l'appropriato derivato piperidinico non rende questa via sintetica effettivamente praticabile. Il secondo approccio prevede l'idroformilazione dell'1,1-bis(*p*-fluorofenil)-1-idrossipropene che fornisce

con alte rese il corrispondente idrossibutanoale. Questo composto viene trasformato in due stadi nel 4,4-bis(*p*-fluorofenil)-1-butanolo con rese superiori al 60%; infine l'alcool trasformato in alogeno e fatto reagire con l'opportuna piperidina fornisce il farmaco desiderato con rese variabili tra l'80 e l'85% [39].

Più recentemente è stato possibile realizzare direttamente la preparazione del Fluspirilene e del Penfluridolo attraverso la reazione di idroamminometilazione regio-selettiva [61].

È interessante considerare che anche gli alchini possono venir idroformilati, sia pure con qualche inconveniente in più rispetto al semplice doppio legame [62], l'idroformilazione del triplo legame fornisce usualmente aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature [63]. Questo processo presenta tuttavia un problema di chemoselettività dovuto all'idrogenazione dell'aldeide insatura ad aldeide ed alcool che può essere mitigato utilizzando basse pressioni di gas di sintesi. La reazione di idroformilazione del triplo legame è stata utilizzata con successo nella preparazione dello spironolattone, antagonista dell'aldosterone: il derivato propilglicico 17 $\alpha$ -etinit-

stosterone è stato idroformilato e il risultante  $\gamma$ -lattolo è stato ossidato all'intermedio lattone con rese eccellenti (Schema 2).

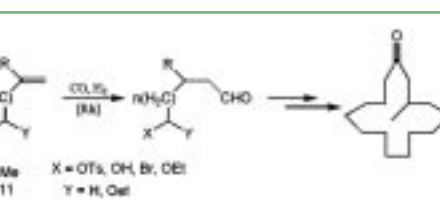
### Biomolecole per fragranze e profumi

L'idroformilazione di semplici precursori olefinici ha permesso l'accesso ad un grande numero di composti aldeidici utilizzabili nell'industria dei profumi e delle fragranze. I recenti sviluppi della reazione [64] hanno contribuito in modo significativo affinché l'idroformilazione catalitica sia considerata un metodo efficiente e pratico per questo scopo:

- buon controllo della regioselettività della reazione [64];
- ottimizzazione del numero di turnover (la concentrazione del precursore catalitico di rodio è di circa 10 ppm);
- recupero del catalizzatore di rodio sia utilizzando sistemi bifasici acquosi [17, 20], sia estraendo il catalizzatore con biperidili solfonati [65].

Un esempio è costituito dalla preparazione del Muscone e dei suoi analoghi (Schema 3) [66]. Il Muscone è un impor-

tante composto utilizzato in profumeria e viene isolato in piccole quantità dalla ghiandola del maschio di una specie di cervo in via di estinzione, che vive in Tibet, Cina e nel Laos [67]. Anche il nostro gruppo di ricerca ha preparato delle fragranze per idroformilazione di appropriati substrati. Ad esempio è stato idroformilato lo scarto dell'olio di limone recuperato per distillazione in corrente di vapore



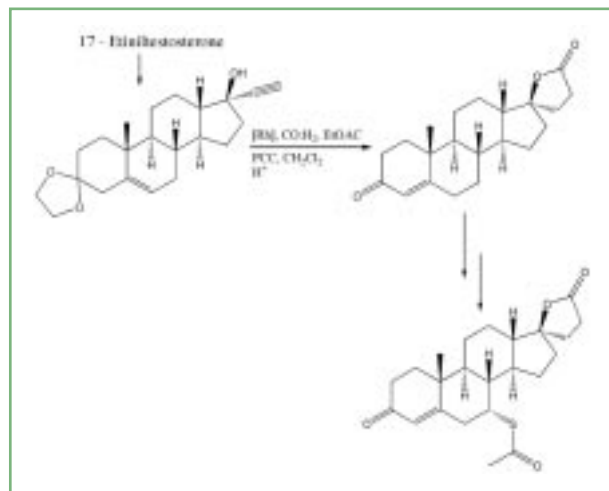
Schema 3 - Preparazione del Muscone basata sulla reazione di idroformilazione

di agrume), in particolare con il sistema catalitico innovativo è stato recuperato un forte profumo agrumario [43].

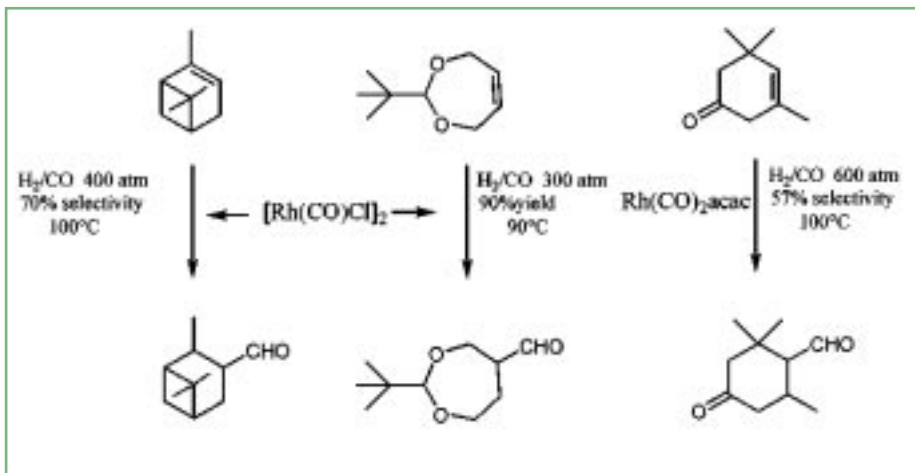
Un altro esempio di uso dell'idroformilazione nella preparazione di profumi è dato dallo studio della reazione di idroformilazione del safrolo e dell'isosafrolo finalizzato all'individuazione delle migliori condizioni per ottenere miscele di fragranze, di potenziale interesse applicativo, con un alto contenuto di Helional [68].

Dall'idroformilazione di monoterpeni è possibile ottenere aldeidi profumate utilizzabili in modo estensivo nell'industria delle essenze e dei profumi, come dimostrato dal gruppo brasiliano operante nell'Università di Belo Horizonte che ha prodotto negli ultimi anni una serie di pubblicazioni scientifiche sull'argomento [69-72].

Anche l'industria ha mostrato un grande interesse per questo argomento, ad esempio la Basf, che ha una lunga esperienza industriale nell'idroformilazione, è titolare di numerosi brevetti per la realizzazione di essenze derivanti da *oxo*-sintesi di substrati non comuni (olefine polisostituite e alche-



Schema 2 - Sintesi dello spironolattone



Schema 4 - Alcune aldeidi utili per l'industria profumiera brevettate dalla Basf

ni contenenti doppi legami sensibili all'isomerizzazione) come  $\alpha$ -pinene [73], *t*-butil-diidrodiossepina [74] o  $\beta$ -isoforone [75] (Schema 4).

Molti altri brevetti sono stati sviluppati sulla sintesi di nuove e/o ben conosciute sostanze odorose utilizzando metodi catalitici, in particolare sono stati selezionati i seguenti esempi riguardanti la preparazione di fragranze basata sulla reazione di idroformilazione:

- *Procedura per la produzione di terpinolaldeidi [formil-p-ment-4(8)ene] e loro uso per la produzione di prodotti secondari per la fragranza ed le industrie del cibo:* È descritta una procedura per la produzione di aldeidi del terpinolene attraverso la reazione di idroformilazione a 100-180 °C/15-35 MPa in presenza di precursori catalitici a base di rodio carbonili e leganti organofosforici [76].

- *Preparazione di 4-formil-3,3,5-trimetilcicloesanoone per idroformilazione del  $\beta$ -iso-*

*forone:* 4-formil-3,3,5-trimetilcicloesanoone, utile come un intermedio nella preparazione di carotenoidi e di fragranze, è stato preparato idroformilando il  $\beta$ -isoforone con precursori catalitici a base di rodio [75].

- *Modifica della fragranza di oli essenziali naturali:* La fragranza di oli essenziali naturali è stata modificata e migliorata per mezzo della reazione di idroformilazione in presenza di complessi di rodio e di cobalto. La fragranza ottenuta con questi pro-

cessi è diversa da quella originale [77].

- *Fragranze derivate da 5-formil-1,3-diossepino:* L'idroformilazione di 1,3-diossepino con  $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  fornisce 5-formil derivati che sono composti con fragranze dal caratteristico odore floreale con una forte aroma di fresco [78, 79].

- *Applicazione di aldeidi come componenti di profumi:* Aldeidi ottenute da idroformilazione parziale o completa di cicloottadieni hanno proprietà odorose nelle quali predomina la fragranza della patata, queste aldeidi possono essere usate come rafforzatori di profumo. L'idroformilazione dell'1,5-cicloottadiene fornisce 4-ciclotantalaldeide che ha un odore di patata raccolta di fresco ed è in grado di rinforzare il profumo della fragranza di limone nei prodotti destinati alla pulizia [80].

- *3',4'-Metilenediossifenilbutanali:* i composti destinati all'industria profumiera, sono stati preparati per idroformilazione del safrolo e dell'isosafole utilizzando complessi di rodio come precursori catalitici. La selettività non è rilevante, infatti è stata ottenuta una miscela al 7% di idro-



## Hydroformylation in Fine Chemicals Preparation. A Catalytic Route to Biomolecules

In the present work a short description about the use of hydroformylation reaction in the synthesis of biologically active molecules is reported. Selected examples concerning preparation of pharmaceuticals, flavours and fragrances are presented.

ABSTRACT

genato, 30% di 2-metil-3-(3,4-metilenediossifenil)propanolo, e 42% di aldeide con il 98% di conversione [81].

È importante sottolineare che oltre ai brevetti citati sono in corso una serie di studi volti a migliorare la sintesi di molecole odorose attraverso l'utilizzo dell'idroformilazione enantioselettiva di substrati prochirali,

allo scopo di consentire future applicazioni nel settore della preparazione industriale di profumi e fragranze. Lo stirene è il substrato più studiato in assoluto: Takasago Ltd. ha brevettato una serie di derivati fosfinici chirali non racemi [82] del binafile che hanno permesso di ottenere con buone rese chimiche ed enantiomeriche

(94% e.e.) l'(S)-(+)-2-fenilpropanale dal profumo balsamico di giacinto [83, 84].

La Hoechst ha sviluppato una fosfina analoga alla ben nota BINAP, con gruppi solforici che la rendono solubile in acqua e che, complessata a rodio carbonili, permette la reazione di idroformilazione asimmetrica in fase bifasica acquosa [85].

## Bibliografia

- [1] B.M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 259.
- [2] A.W. Herrmann, B. Cornils, *Applied Homogeneous Catalysis with organometallic compounds: A comprehensive handbook in three volumes*, 2<sup>nd</sup> Ed., VCH, Weinheim, 2002.
- [3] Y. Matsui, M. Orchin, *J. Organomet. Chem.*, 1983, **57**, 246.
- [4] L. Botteghi *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6612.
- [5] C. Botteghi *et al.*, *J. Mol. Catal.*, 1987, **40**, 129.
- [6] B. Cornils, in *New Synthesis with Carbon Monoxide*, J. Falbe (Ed.), Springer Verlag, Berlin, Germany, 1980, pp. 1-225.
- [7] P. Pino, *J. Organomet. Chem.*, 1980, **40**, 223.
- [8] G.W. Parshall, S.D. Iltel, *Homogeneous Catalysis*, 2<sup>nd</sup> Ed., Wiley, New York, USA, 1992.
- [9] M. Beller *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 1995, **104**, 17.
- [10] M. Lenarda *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2002, **187**, 129.
- [11] M. Marchetti *et al.*, *J. Mol. Catal. A Chemical*, 2004, **222**, 143.
- [12] S.C. Bourque *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 3035.
- [13] P. Arya *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 1881.
- [14] P. Arya *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 2889.
- [15] F. Shibahara *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 2002, **12**, 1825.
- [16] G. Cum *et al.*, *J. Mol. Catal. A Chemical*, 2004, **218**, 211.
- [17] D. Vogt, in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds.), VCH, Weinheim 1999, p. 541.
- [18] F. Joò, *Aqueous Organometallic Catalysis*, Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, 2001.
- [19] M. Marchetti *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3717.
- [20] C. Bertucci *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 556.
- [21] I.T. Horvath, J. Rabai, *Science*, 1994, **266**, 72.
- [22] A.P. Dobbs, M.R. Kimberley, *J. Fluor. Chem.*, 2002, **118**, 3; D.F. Foster *et al.*, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 3901.
- [23] D.J. Adams *et al.*, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2004, **689**, 1413.
- [24] *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, P.G. Jessopo, W. Leitner (Eds.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 1999.
- [25] M.F. Sellin, D.J. Cole-Hamilton, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1681.
- [26] M.F. Sellin *et al.*, *Chem. Commun.*, 2001, 781.
- [27] M.J. Chen *et al.*, *Organometallics*, 2004, **23**, 2701.
- [28] *Ionic Liquids, Industrial Application of Green Chemistry*, R.D. Rogers, K.R. Seddon (Eds.), ACS Symposium series n. 818, C.H.I.P.S., Ed. Weimar, Texas, 2002.
- [29] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3772.
- [30] T. Welton, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2071.
- [31] C.P. Mehnert *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12932.
- [32] B.A. Omotowa, J.M. Shreeve, *Organometallics*, 2004, **23**, 783.
- [33] F.P. Pruchnik, *Organometallic Chemistry of Transition Elements*, Plenum Press, New York, USA, 1990, p. 691.
- [34] N.L. Lewis, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 2693.
- [35] T. Onoda, *CHEMTECH*, 1993, 34.
- [36] C. Botteghi *et al.*, *Boll. Chimico Farmaceutico*, 1998, **137**, 69.
- [37] C. Botteghi *et al.*, in *Transition Metal for Fine Chemicals and Organic Synthesis*, C. Bolm, M. Beller (Eds.), VCH Weinheim, Germany, 1998, vol. 1, pp. 25-48.
- [38] C. Botteghi *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 1999, **143**, 311.
- [39] C. Botteghi *et al.*, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1631.

- [40] C. Botteghi *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2001, **175**, 17.
- [41] M. Marchetti *et al.*, *Organic Process Reserarch & Development*, 2002, **6**, 379.
- [42] C. Botteghi *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2003, **200**, 147.
- [43] M. Marchetti *et al.*, *Chimica e Industria*, 2004, **86**(6), 52.
- [44] M. Solinas *et al.*, *J. Mol. Catal. A Chemical*, 2005, **226**, 141.
- [45] P. Eilbracht, *Stereoselective Synthesis* (Houben Weil) ed. 1996, Vol. 4, p. 2503.
- [46] N. Sakai *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 7033.
- [47] K. Nozaki *et al.*, *Organometallics*, 2003, **22**, 594.
- [48] T.P. Clark *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, in press.
- [49] P. Eilbracht *et al.*, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 3329.
- [50] A. Schmidt *et al.*, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 11487.
- [51] S. Rocchiccioli *et al.*, *J. Organometall. Chem.*, 2005, **690**, 1866.
- [52] E. Teoh *et al.*, *Aust. J. Chem.*, 2005, **58**, 63.
- [53] C. Botteghi *et al.*, *Chirality*, 1991, **3**, 355.
- [54] G. Consiglio, in *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Ed.), VCH Publ. Inc., New York, USA, 1993, p. 273.
- [55] F. Agbossou *et al.*, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2485.
- [56] C. Botteghi *et al.*, *Quimica Nova*, 1997, **20**, 30.
- [57] Rhodium catalysed hydroformylation, P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver (Eds.), Kluwer Academic Press, Dordrecht, 2000.
- [58] B. Breit, W. Seiche, *Synthesis*, 2001, 1.
- [59] B. Breit, *Acc. Chem. Res.*, 2003, **36**, 264.
- [60] M. Diéguez *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 2113.
- [61] A. Schmidt *et al.*, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 11487.
- [62] P. Pino, G. Barca, *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1977, 419.
- [63] J.R. Johnson *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 1995, **34**, 1760.
- [64] P. Kalck, *J. Mol. Catal.*, 1999, **143**, 1.
- [65] S.L. Buchwald *et al.*, *US Pat.* 5,220,020, 1993 to Massachusetts Institute of Technology; H.-J. Kneuper *et al.*, *US Pat.* 5,919,987, 1999, to Basf (CA, **123**, 344126p).
- [66] T. Takahashi *et al.*, *Chem. Lett.*, 1997, 1291.
- [67] T. Yamamoto *et al.*, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 9209.
- [68] S. Paganelli, *et al.*, *Chimica e Industria*, 2005, **87**(6), 94.
- [69] C.M. Foca *et al.*, *New J. Chem.*, 2003, **27**, 533.
- [70] H.J.V. Barros *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 2003, **671**, 150.
- [71] E.V. Gusevskaya *et al.*, *J. Mol. Catal. A*, 2000, **152**, 15.
- [72] C.M. Foca *et al.*, *J. Mol. Catal. A*, 2002, **185**, 17.
- [73] W. Himmele, *German Patent* 2,219,168, 1978, to BASF.
- [74] W. Gramlich *et al.*, *European Patent* 221,445, 1987 to BASF (CA, **107**, 96747a).
- [75] E. Langguth *et al.*, *European Patent* 792,864, 1997, to BASF (CA, **127**, 220404r).
- [76] K. Schmid, D. Hoff (Celanese Chemicals Europe GmbH, Germany). Ger. Offen. (2003) Application: DE 2002-10205835 20020213. CAN 139:180212, AN 2003:653203.
- [77] Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., Japan; Soda Aromatic Co., Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1984, JP 59081399 A2 19840511 Showa. Application: JP 82-191756 19821102. CAN 101:59983 AN 1984:459983.
- [78] W. Gramlich, H. Siegel, D. Jahn, (BASF A.-G., Fed. Rep. Ger.). Ger. Offen. (1987), DE 3539468 A1 19870514. Application: DE 85-3539468 19851107. CAN 107:96747 AN 1987:496747.
- [79] M. Pardhasaradhi, C. K. A. S. Nair, A. Satyanarayana, (Council of Scientific and Industrial Research, India). Indian (2002), IN 188717 A 20021102. Application: IN 94-DE954 19940727. AN 2005:84848.
- [80] T. Markert, V. Pormann, T. ten Pierik, (Henkel K.-G.a.A., Germany). Ger. Offen. (1999). DE 19814913 A1 19991007. Application: DE 98-19814913 19980403. CAN 131:262524 AN 1999:659660.
- [81] T. Onoda, H. Tsuchiki, (Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd., Japan; Shiono Koryo Kaisha, Ltd.). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1979), JP 54009271 19790124 Showa. Application: JP 77-74227 19770622. CAN 90:186923 AN 1979:186923.
- [82] T. Saito *et al.*, *EP* 614903, 1994, to Takasago Ltd. (CA, 1995, **122**, 239952m).
- [83] K. Tamao, Y. Itoi, *JP* 10251283 A2, 1998, to Takasago Ltd. (CA, 1995, **129**, 316694).
- [84] K. Nozaki *et al.*, *Chem. Lett.*, 2000, 694.
- [85] W.A. Hermann *et al.*, *EP* 571819, 1993, to Hoechst AG (CA, 1994, **120**, 191996h).