

# Produzione sostenibile: le nuove strategie sintetiche premiare dal Nobel

L'assegnazione di un Nobel può essere un indicatore del grande impatto che una ricerca può avere nella vita di tutti. Nel 2021 è stato premiato per la Chimica un nuovo approccio preparativo rivoluzionario per tanti settori produttivi, ma soprattutto per quello chimico-farmaceutico, basato sull'organocatalisi asimmetrica.

di Gaetano Lamberti<sup>1,2</sup> & Anna Angela Barba<sup>1,3</sup>

Lo sviluppo sostenibile è il fulcro della attuale politica socio-economica promossa dall'Organizzazione delle Nazioni Unite come strategia "per ottenere un futuro migliore e più sostenibile per tutti" (Agenda 2030, <https://sdg-tracker.org/>). La ricerca scientifica è il traino fondamentale che la società moderna sta utilizzando per perseguire i goals programmatici del documento ONU. Di fatto, attraverso lo sviluppo continuo di nuove tecnologie e processi, possono essere implementate produzioni responsabili, a basso impatto ambientale, socialmente ed economicamente eque, di comune interesse per benefici e ricadute positive globali per la comunità. È evidente che alla base di tutto ciò è necessaria una attività sinergica, di base e applicativa, da parte degli studiosi che sviluppano ricerche in diversi ambiti (le discipline scien-

tifiche oggi sono razionalmente raggruppate in settori ERC, cioè definiti dall'European Research Council). Materiali e processi chimici di sintesi correlati costituiscono un emblematico esempio di "prodotti" della società moderna (dai materiali della chimica di base ai farmaci, dall'automotive ai sistemi di immagazzinamento dell'energia ecc.) che, se da un lato hanno permesso una forte evoluzione socio-politico-economica dell'intero pianeta, dall'altro sono stati i responsabili del consumo sconsiderato di risorse e del rilascio di enormi quantità di contaminanti ambientali. In questo contesto, in modo altrettanto emblematico, come esempio di innovazione nelle produzioni dell'industria chimico-farmaceutica, si inserisce il lavoro di ricerca premiato nel 2021 con il premio Nobel per la Chimica degli studiosi Benjamin List e David MacMillan. Questi scienziati, in mo-

<sup>1</sup> EST srl, spin off Universitario  
<sup>2</sup> Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università degli Studi di Salerno  
<sup>3</sup> Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Salerno

do indipendente, hanno sviluppato una strategia sintetica rivoluzionaria basata sull'organocatalisi enantioselectiva o asimmetrica.

### L'organocatalisi asimmetrica

L'organocatalisi è un metodo chimico di sintesi che prevede come catalizzatore (sostanze che controllano e accelerano le reazioni chimiche) una piccola molecola organica (priva di elementi metallici e costituita da elementi comuni come carbonio, ossigeno, zolfo, fosforo); l'aggettivo "asimmetrica" si riferisce alla abilità di indirizzare la reazione chimica verso uno specifico prodotto di sintesi ottenendolo auspicabilmente puro. Questa strategia sintetica è di particolare interesse nella produzione di entità molecolari denominate enantiomeri (anche isomeri ottici), cioè composti identici ma strutturalmente aventi immagini speculari l'una ciascuna dell'altra (quindi non sovrapponibili e per questo dette anche isomeri chirali). È ben noto che due diversi enantiomeri (denominati con regole di nomenclatura IUPAC con R,S: R- dal latino *rectus*, diritto, corretto, indica nella convenzione R,S che l'ordine di priorità dei gruppi su un centro chirale è in senso orario, mentre S- *sinister*, sinistro per mostrare che l'ordine di priorità è in senso antiorario) che, in termini di proprietà fisiche, differiscono solo per la capacità di agire sul verso di rotazione del piano della luce polarizzata (destrogi o levogiri indicati con i prefissi (-) o (+), rispettivamente), possono presentare attività biochimiche anche molto differenti tra loro. Alcuni esempi sono i seguenti:

- il limonene è un composto presente nella buccia degli agrumi e in alcune erbe officinali; il suo aroma, di limone o di arancia, dipende dalla sua formazione chirale R o S (figura 1);

- il dolcificante artificiale aspartame, il quale ha un enantiomero dolce (l'S-aspartame) ed uno senza sapore (l'R-aspartame);
- il terpenoide noto come carvone, che ha odore di menta (l'isomero R(-)) o di cumino (l'isomero S(-));
- il farmaco penicillamina, che è un derivato idrolitico della penicillina del quale l'isomero R esplica azione chelante ed è utile nel trattamento della artrite reumatoide; mentre l'isomero S è un inibitore della vitamina B e quindi è tossico;
- il Citalopram è un antidepressivo del quale l'isomero S(+) è attivo e l'isomero R(-) è inattivo;
- probabilmente la molecola chirale più nota in chimica farmaceutica è la Thalidomide, della quale l'isomero R è un sedativo della nausea e per questo fu largamente utilizzata per le donne gravide negli anni '50 (dosata come racemo, cioè in miscela con l'altro enantiomero), fin quando si ipotizzò che l'isomero S fosse teratogeno e quindi la causa dei numerosi casi di focomelia osservati nei nati da madri trattate con Thalidomide.

Da quanto descritto si intuisce chiaramente l'esigenza, molto sentita in ambito farmaceutico ma non solo, di produrre solo uno dei due enantiomeri durante i processi preparativi (sintesi enantioselective o di sintesi asimmetriche). Negli anni, allo scopo, sono stati sviluppati diversi metodi per la sintesi asimmetrica, i più comuni sono:

- *catalisi enantioselectiva*, dove si utilizza un catalizzatore chirale costituito da uno ione centrale, il complesso di coordinazione, di solito metallico, il quale crea il centro chirale quando si lega con opportuni ligandi organici. I catalizzatori chirali sono di solito molto efficienti e dunque costituiscono la base di molti processi industriali, tuttavia sono molto spe-

### Benjamin List

È nato a Francoforte nel 1968. Laureato in Chimica, ha conseguito il titolo di dottore di ricerca presso la Goethe University di Francoforte nel 1997. Attualmente ricopre il ruolo di Direttore del Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Germania.



Fonte foto: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>

### David W.C. MacMillan

È nato a Bellshill, Regno Unito nel 1968. Laureato in Chimica (primo livello), ha conseguito il titolo di dottore di ricerca presso l'Università della California, Irvine nel 1996. Attualmente ricopre il ruolo di professore presso la Princeton University, negli Stati Uniti.



Fonte foto: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>

cifici (ci vuole un diverso catalizzatore per ogni diversa tipologia di reazione) e, coinvolgendo atomi metallici, sicuramente non sono la base di un approccio di chimica green;

- *metodo dell'ausiliario chirale*, nel quale è prevista l'inserzione di un composto chirale temporale, che induce la formazione di chiralità negli step successivi e viene rimosso prima del completamento della sintesi. Questo approccio sintetico, pur potendo prescindere dall'uso dei metalli, pone problemi di progettazione della reazione e di rimozione dell'intermedio;
- *metodo del pool chirale*, cioè l'uso di intermedi di sintesi chirali molto disponibili in forma enantiopura (enantiomeri puri), come alcuni am-

**Figura 1 - Il limonene è un idrocarburo volatile (monoterpene ciclico) che presenta un odore caratteristico (aroma di limone o arancia) in base alla sua struttura chirale (S o R).**

Fonte: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/> (©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences<sup>®</sup>)

minoacidi, alcuni zuccheri e alcuni terpeni. La procedura è di sicuro interesse, ed è dunque molto usata, a condizione che i reagenti richiesti ricadano nel pool chirale; - *biocatalisi*, nella quale si sfrutta la capacità di enzimi o di sistemi biologici più complessi (anche cellule viventi) di reagire solo con alcune molecole chirali, e di produrre dunque solo l'enantiomero di interesse. Di grandissimo interesse pratico e di buona applicazione commerciale, la difficoltà di questo metodo è trovare il biocatalizzatore adatto allo scopo.

### Le attività di List e Mc Millan

La strategia dell'organocatalisi enantioselettiva o organocatalisi asimmetrica si presenta oggi come la più innovativa per rilevanza applicativa e per rispondenza ai criteri di sostenibilità. Alla base, come detto in precedenza, c'è l'utilizzo di piccole molecole organiche (massa molecolare <1000 uma) priva di metalli. Il primo caso descritto di organocatalisi asimmetrica è stata la catalisi della reazione aldolica da parte della prolina sviluppata dal gruppo di ricerca di Benjamin List [1]. La prolina (figura 2) fu utilizzata, in particolare, come catalizzatore per la reazione aldolica tra l'acetone e alcune aldeidi: il risultato notevole, e parzialmente inatteso, fu che essa si rivelò capace di indirizzare la reazione aldolica verso un enantiomero invece che un altro. Per la prima reazione investigata (acetone e 4-nitrobenzaldeide) fu osservata una resa del 68% e un eccesso enantiomerico (*ee*, cioè di quanto

**Figura 2 - La prolina (formula  $C_5H_9NO_2$ , massa molare 115,13 g/mol) è un aminoacido apolare avente struttura chirale**

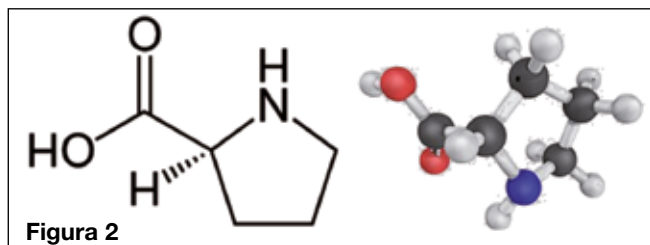


Figura 2

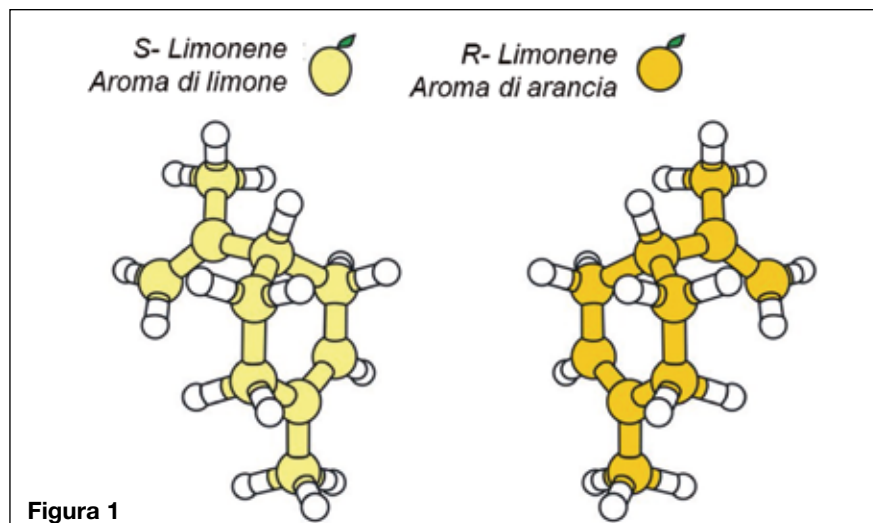


Figura 1

### Un approccio ingegneristico alle life sciences

Enhanced Systems and Technologies, EST Srl, è uno spin-off accademico che ha come obiettivo il trasferimento tecnologico delle ricerche accademiche sviluppate dal gruppo di ricerca Transport Phenomena & Processes nel campo delle Life Sciences su scala industriale attraverso un approccio ingegneristico. Per maggiori informazioni: <http://est.srl>

la frazione, *F*, di un enantiomero supera l'altra,  $ee = |F_R - F_S|$ ) del 76%, che implicava, in parole semplici, una notevole predominanza di un enantiomero rispetto all'altro. Successivi studi con altre aldeidi portarono all'importante risultato di un *ee* mai inferiore al 60%: usando isobutirraldeide la resa fu del 97% con un *ee* del 96% (praticamente fu prodotto un solo enantiomero).

Accanto ai risultati di buone efficienze ed efficacia del percorso sintetico asimmetrico, risultarono altrettanto rilevanti e importanti aspetti legati alla sostenibilità di processo: la prolina è un reagente non tossico, economico, facilmente rimovibile dall'ambiente di reazione perché idrosolubile; la reazione di sintesi è condotta a temperatura ambiente e si presta allo scale-up industriale.

Gli studi di Benjamin List sono proseguiti fino ad oggi sistematizzando il lavoro pionieristico sulla prolina [2] e applicando i principi dell'organocatalisi asimmetrica ad altre reazioni, diverse da quella aldolica, modificando ad esempio la organocatalisi delle reazioni acide di Brønsted o basiche di Lewis [3], e anche legando degli organocatalizzatori a dei tessuti [4], innovazione con potenziali applicazioni di grande importanza, ad esempio nella purificazione dell'acqua.

Studi paralleli, sempre sulla organocatalisi asimmetrica, sono stati condotti da David MacMillan, dedicati, in particolare, alle reazioni di Diels-Alder (in breve reazioni per la produzione di derivati del cicloesano mediante addizione di un diene coniugato, con due insaturazioni prossime ma non immediatamente vicine,

con un alchene sostituito: il dienofilo), studiando nel dettaglio la reazione tra il ciclopentadiene (il diene coniugato) e la aldeide (E)-cinnamica, catalizzata da diverse ammine secondarie chiraliche [5]. Tutte le ammine utilizzate come catalizzatore per questa reazione diedero rese superiori all'80% e eccessi enantiomerici superiori al 50%. Uno dei catalizzatori, il (5S)-2,2,3-trimetil-5-fenilmetil-4-imidazolidinone, numerato come "catalizzatore 7" nel lavoro originale, consentì di ottenere una resa del 99% e un eccesso enantiomerico del 93%. Oggi molecole derivate dal "catalizzatore 7" sono in vendita e sono note come Macmillan Imidazolidinone Organocatalysts (una nota tecnica dal sito Merck è disponibile al link: <https://bit.ly/3Hlhb8U>). Lo stesso catalizzatore si è rivelato molto efficace per molte altre reazioni, come le reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare [6], per le alchilazioni di Friedel-Crafts [7], le reazioni di  $\alpha$ -clorurazione [8], le reazioni di  $\alpha$ -fluorurazione [9], le addizioni di Michael [10] (tabella 1). Successivamente, MacMillan si è dedicato all'analisi degli effetti combinati della organocatalisi asimmetrica in presenza di catalizzatori foto-ossidativi [11].

### Vantaggi, criticità ed evoluzione

L'organocatalisi asimmetrica è stata indicata dalla IUPAC nel 2019 come una delle dieci tecnologie emergenti in grado di rendere il nostro pianeta più sostenibile [12]. Fin dai primi passi, negli anni '90 [1, 5], si è capito che si trattava di una tecnologia rivoluzionaria: "is a game changer. Like a new chess piece that is very, very powerful", come ha scritto Peter Somfai, membro della commissione per il premio Nobel (<https://bit.ly/3ggEUES>).

In realtà sulla nuova tecnica, soprattutto nel periodo iniziale delle ricer-

che, sono state riscontrate criticità nelle applicazioni e nel trasferimento tecnologico, sostanzialmente riferite ad alcuni aspetti che sembrano rendere la chimica della organocatalisi enantioselettiva non del tutto green. In particolare, sono stati evidenziati i due problemi: necessità di grandi quantitativi di catalizzatore e della difficoltà di separazione del catalizzatore dal mezzo reagente a valle del processo sintetico condotto. Inoltre, nel caso di fotocatalisi, l'elevata reattività dei radicali rende difficile qualsiasi controllo stereochimico e quindi per le reazioni fotocatalitiche l'organocatalisi enantioselettiva non era uno strumento utilizzabile [12, 13]. Gli sforzi iniziali dei ricercatori sono stati verso lo sviluppo di nuovi metodi, non verso la riduzione del carico di catalizzatore, ma oggi sono stati messi a punto processi che richiedono piccole quantità di organocatalizzatori. La problematica della separazione è stata affrontata con successo da List mediante l'immobilizzazione degli organocatalizzatori ai tessuti (ad esempio nylon) [4], mentre il gruppo di MacMillan ha proposto una strategia unificante per condur-

re reazioni fotoredox con organocatalizzatori [11].

Pur presentando le criticità descritte, la organocatalisi enantioselettiva resta, ad oggi, una strategia competitiva. I principali punti di forza sono stati recentemente elencati dallo stesso List [14] in caratteristiche come:

- *sostenibilità*: gli organocatalizzatori sono molecole prodotte nella biosfera, stabili all'aria e all'umidità, di produzione rinnovabile e sostenibile;
- *accessibilità e possibilità progettuali*: oggi sono disponibili grossi database di organocatalizzatori per quasi tutte le reazioni organiche immaginabili;

- *riciclabilità*: a valle della separazione dal mezzo di reazione (quest'ultimo passaggio essendo un punto critico della organocatalisi, vedi oltre). La possibilità di legare in maniera covalente gli organocatalizzatori ad un supporto (ad esempio un tessuto di nylon), li rende in linea di principio addirittura superiori ai catalizzatori metallici, che sono legati al supporto mediante complessazione (che ne riduce la abilità catalitica e ne rende possibile il distacco con contaminazione dei prodotti);

### Anna Angela Barba

Ingegnere Chimico, ricopre il ruolo di professore associato di Impianti Chimici presso l'Università degli Studi di Salerno, Dipartimento di Farmacia. Svolge attività di ricerca sulle innovazioni di processo nei settori farmaceutico-nutraceutico e alimentare, attraverso l'applicazione dei principi dell'"intensificazione". È co-leader del gruppo di ricerca Transport Phenomena & Processes. È co-fondatrice degli spin off universitari: Eng4Life Srl e EST Srl. È autrice di numerose pubblicazioni scientifiche su giornali e in libri a diffusione internazionale, è guest editor di alcuni numeri speciali di riviste internazionali.





## Tabella 1 - Trasformazioni chimiche comuni

**Reazione aldolica.** In una reazione aldolica due composti recanti carbonili (ad esempio un'aldeide e un chetone) vengono legati a dare un composto  $\beta$ -idrossi-carbonile. Questi composti sono noti come *aldoli*, per ricordare che hanno una struttura derivante da *aldeide* e *alcoli*.

**Cicloaddizioni.** Le reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare consistono nella produzione di un anello a cinque termini a partire da un dipolo 1,3 e un cosiddetto dipolarofilo (comunemente un alchene o un alchino).

**Alchilazioni Friedel-Crafts.** Le alchilazioni di Friedel-Crafts sono reazioni di sostituzione elettrofila con cui, su un anello aromatico, uno ione idrogeno viene sostituito da un carbocatione.

**Alogenazione.** Clorazione e fluorazione sono reazioni di sostituzione di un idrogeno con un alogeno.

**Addizioni Michael.** Le addizioni di Michael consistono nell'aggiunta di un nucleofilo o un carbanione ad un composto carbonilico  $\alpha,\beta$ -insaturo.

- *attività catalitica:* inizialmente possibile solo con grossi carichi di catalizzatore (la prolina nei primi esperimenti era presente in frazioni molari tra il 10 e il 30%), oggi questo limite è stato superato mediante l'accurata progettazione del catalizzatore (per certe reazioni è sufficiente dosare in parti per milione);

- *"nuova" reattività:* scoperta di nuovi meccanismi di attivazione e di catalisi delle reazioni organiche;

- *universalità:* relativamente poche classi di molecole possono essere utilizzate per catalizzare moltissime reazioni organiche di interesse pratico con prodotti chirali.

Tutti questi aspetti lasciano intendere, come enunciato dallo stesso List, che "è solo questione di tempo affinché la rivoluzione accademica (avvenuta, N.d.T.) nella sintesi asimmetrica ripeta se stessa in ambito industriale, rendendo la organocatalisi enantioselettiva una tecnologia affidabile e largamente utilizzata" [14]. Il tutto a conferma della scelta operata dalla IUPAC sulla importanza strategica della organocatalisi enantioselettiva come chimica emergente.

### Applicazioni industriali, con particolare riferimento alla chimica farmaceutica

Le applicazioni industriali della organocatalisi enantioselettiva sono moltissime. Principalmente nell'industria farmaceutica, dove spesso l'eutometro (enantimero biologicamente attivo) è uno solo, mentre il distomero (enantimero non biologicamente attivo, oppure con attività biologica indesiderata) può essere addirittura più o meno gravemente dannoso. Altri campi di applicazione di grande importanza sono la chimica fine, la protezione delle colture, la chimica delle fragranze [15, 17]. Ma le principali applicazioni della organocatalisi enantioselettiva sono, come già indicato, nella chimica farmaceutica. Alcuni esempi sono i seguenti [18-20]:

- Il **Letermovir** (principio attivo del farmaco Prevymis®, sviluppato dalla Merck & Co) è un antivirale attivo contro il citomegalovirus (un virus a DNA). La molecola ha un atomo di carbonio asimmetrico e la sua preparazione tradizionale richiede un oneroso step di separazione tra gli stereoisomeri (risoluzione mediante acidi chirali e idrolisi). La ricerca di un or-

ganocatalizzatore ha trovato che una molecola derivante dalla chinchonidina (un alcaloide derivante dalla *Cinchona officinalis*, un albero sudamericano) riesce a produrre l'enantimero di interesse con una resa del 98%, un eccesso enantiomerico del 72-76% usando un carico di catalizzatore del 3-5% molare. Sebbene questo approccio fosse già un risultato positivo e industrialmente applicabile, la ricerca è continuata, soprattutto per aumentare l'eccesso enantiomerico. Un organocatalizzatore basato su bis-trifilamide (no. 21 in [18]) ha consentito di raggiungere una resa del 95% e un eccesso enantiomerico del 94%.

- L'**Oseltamivir** (principio attivo del farmaco Tamiflu®, sviluppato dalla Roche) è un antivirale attivo contro i virus dell'influenza di tipo A e B (virus a RNA). L'uso della organocatalisi enantioselettiva ha consentito la definizione di un processo di sintesi ottimizzato per l'enantimero di interesse (-)-Oseltamivir [19].

- L'**Atorvastatin calcium** (principio attivo del farmaco Lipitor®, sviluppato e commercializzato dalla Pfizer) è una molecola ad azione protettiva cardiovascolare in quanto controlla l'iperlipidemia, ed ha un mercato enorme (decine di miliardi di USD all'anno). La via sintetica tradizionale prevede numerosi passaggi criogenici (quindi estremamente onerosi in termini energetici), le alternative sono state a lungo basate sull'approccio del pool chirale oppure su enzimi specifici [17]. Una delle vie sintetiche basate sulla organocatalisi enantioselettiva con un composto di partenza economico e facilmente disponibile (dietil 3-idrossiglutarato) ha permesso la produzione dell'Atorvastatin calcium con una resa del 21% e una purezza enantiomerica del 99% [19].

- La **Ketamina** (principio attivo del Ketalar®, sviluppato e commercia-

lizzato dalla Pfizer) è probabilmente l'anestetico più usato al mondo, soprattutto in zone a rischio e nei Paesi poveri. L'enantiomero (S) è molto più attivo dell'enantiomero (R), e quindi si è proceduto nel passato mediante risoluzione enantiomerica del sale dell'acido tartarico. Qualche anno fa (2009) è stata sviluppata una via sintetica basata sulla organocatalisi enantioselettiva con acido fosforico chirale CPA-16, che ha consentito di ottenere (S)-Ketamina con una resa

totale del 30% e una purezza enantiomerica del 99% [19].

### Conclusioni

La scoperta che ha ricevuto il Premio Nobel per la Chimica 2021 ha trasferito la "costruzione" di molecole a un livello completamente nuovo. Benjamin List e David MacMillan hanno permesso di superare, con il loro lavoro, il preconcetto che solo metalli o enzimi possono guidare reazioni chimiche. La strategia sintetica indirizzata

da piccole molecole organiche è rivoluzionaria sia dal punto di vista accademico sia per l'impatto applicativo. Non necessitando di reagenti costosi e/o di ambienti confinati per la ricerca, è un sentiero scientifico potenzialmente molto fecondo per nuove idee, come si sta già riscontrando (accessibilità e possibilità progettuali). Dal punto di vista del trasferimento tecnologico ha posto le basi per una reale politica di produzione industriale sostenibile. ●

## Bibliografia essenziale

- List, B., R.A. Lerner, and C.F. Barbas, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 2000. 122(10): p. 2395-2396.
- List, B., Proline-catalyzed asymmetric reactions. *Tetrahedron*, 2002. 58(28): p. 5573-5590.
- List, B. and W. Yang Jung, The Organic Approach to Asymmetric Catalysis. *Science*, 2006. 313(5793): p. 1584-1586.
- Lee, J.-W., et al., Organotextile Catalysis. *Science*, 2013. 341(6151): p. 1225-1229.
- Ahrendt, K.A., C.J. Borths, and D.W.C. MacMillan, New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 2000. 122(17): p. 4243-4244.
- Jen, W.S., J.J.M. Wiener, and D.W.C. MacMillan, New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, 2000. 122(40): p. 9874-9875.
- Paras, N.A. and D.W.C. MacMillan, New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel-Crafts Alkylation. *Journal of the American Chemical Society*, 2001. 123(18): p. 4370-4371.
- Brochu, M.P., S.P. Brown, and D.W.C. MacMillan, Direct and Enantioselective Organocatalytic  $\alpha$ -Chlorination of Aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 2004. 126(13): p. 4108-4109.
- Beeson, T.D. and D.W.C. MacMillan, Enantioselective Organocatalytic  $\alpha$ -Fluorination of Aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 2005. 127(24): p. 8826-8828.
- Hechavarria Fonseca, M.T. and B. List, Catalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction of Aldehydes. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004. 43(30): p. 3958-3960.
- Nicewicz David, A. and W.C. MacMillan David, Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science*, 2008. 322(5898): p. 77-80.
- Gomollón-Bel, F., Ten Chemical Innovations That Will Change Our World: IUPAC identifies emerging technologies in Chemistry with potential to make our planet more sustainable. *Chemistry International*, 2019. 41(2): p. 12-17.
- Xiang, S.-H. and B. Tan, Advances in asymmetric organocatalysis over the last 10 years. *Nature Communications*, 2020. 11(1): p. 3786.
- Aukland, M.H. and B. List, Organocatalysis emerging as a technology. *Pure and Applied Chemistry*, 2021. 93(12): p. 1371-1381.
- MacMillan, D.W.C., The advent and development of organocatalysis. *Nature*, 2008. 455(7211): p. 304-308.
- Carreira, E.M. and H. Yamamoto, *Comprehensive Chirality*. 2012: Elsevier.
- Blaser, H.-U. and H.-J. Fedeisel, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Second Edition. 2010: Wiley.
- Carlone. & Bernardi, L. 2019. Enantioselective organocatalytic approaches to active pharmaceutical ingredients – selected industrial examples. *Physical Sciences Reviews*, 4.
- Han, B., He, X.-H., Liu, Y.-Q., He, G., Peng, C. & Li, J.-L. 2021. Asymmetric organocatalysis: an enabling technology for medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews*, 50, 1522-1586.
- Ardevines, S., Marqués-López, E. & Herrera, R. P. 2022. Horizons in Asymmetric Organocatalysis: En Route to the Sustainability and New Applications. *Catalysts*, 12.