

Organocatálisis: Avances que han redefinido la química moderna.

Organocatalysis breakthroughs that have redefined modern chemistry.

Jesus Alejandro Ramírez Martínez,¹ Angel Tadeo Tovar Quintero,¹ Paola Denisse Martin Garcia,¹ Sabino de Jesús García Barajas,¹ Clarisa Villegas Gómez,^{1*} David Cruz Cruz^{1*}

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N Guanajuato Gto. 36050, México.

david.cruz@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx

Resumen

A medida que avanzamos, el campo de la química plantea constantemente estrategias que permitan diseñar e innovar la manera en la que se sintetizan los productos químicos, especialmente desde una perspectiva más sostenible y eficiente, que no solo permita ampliar la creación y posterior aplicación de nuevas reacciones, sino que también fomente la aparición de enfoques emergentes que ofrezcan tanto nuevas perspectivas como alternativas para la solución de problemas existentes, la organocatálisis como rama en pleno auge de la síntesis orgánica es una herramienta que en los últimos años ha tenido gran prosperidad en las aplicaciones de diversificación y construcción de nuevas moléculas orgánicas.

Palabras clave: organocatálisis, síntesis asimétrica, tipos de catálisis.

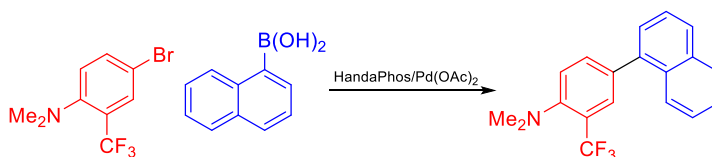
Catálisis

Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción y se caracteriza por no consumirse o alterarse permanentemente durante el proceso, reduciendo así el tiempo de una reacción a unas pocas horas o incluso, a minutos. Dentro de la química verde, la catálisis es una herramienta valiosa, ya que permite que se minimicen los residuos y hace de esto un proceso sostenible, puesto que un catalizador puede ser reutilizado para desempeñar su función en múltiples ciclos consecutivos de una reacción dada. El uso de catalizadores se ha vuelto indispensable en incontables reacciones debido a que, además de transformar la manera en que sintetizan los compuestos orgánicos, ha proporcionado ventajas adicionales como un menor impacto ambiental, una menor demanda de energía, al igual que beneficios económicos al optimizar el uso de recursos, lo que permite el desarrollo de nuevos materiales, el descubrimiento de nuevos fármacos, entre otras aplicaciones (*Esquema 1*).^{1,2,3}



Esquema 1.- Aspectos multidisciplinarios cruciales en el campo de la catálisis.

Un ejemplo de reacciones catalizadas es la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura, donde se utilizan compuestos de organoboro, generalmente ácidos arilborónicos y haluros de arilo. En esta reacción se emplean complejos de paladio como catalizadores, dando lugar a la formación de enlaces carbono-carbono, lo que involucra innumerables aplicaciones en síntesis orgánica, así como la síntesis de biarilo o la síntesis de moléculas compuestas por heterociclos biológicamente activos que permiten la obtención de nuevos productos farmacéuticos (*Esquema 2*).⁴



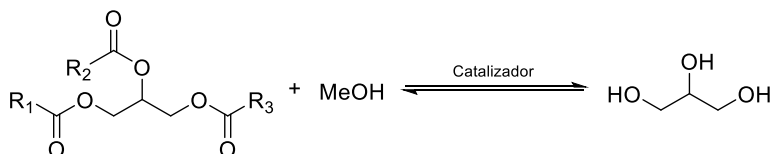
Esquema 2. Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por el complejo Pd(OAc)₂-HandaPhos.

Tipos de catálisis

Existen diferentes tipos de catalizadores, entre ellos podemos encontrar polímeros, metales de transición, ácidos de Lewis, complejos organometálicos, orgánicos e inorgánicos, enzimas, entre muchos otros. La naturaleza y las propiedades reactivas específicas de cada uno de los catalizadores permite que los ubiquemos dentro de las tres categorías de catálisis: homogénea, heterogénea y enzimática.^{1,2}

En la catálisis homogénea, la sustancia empleada como el catalizador de la reacción se encuentra en la misma fase que los reactivos y productos, dando como resultado un proceso que facilita la conversión de un material de partida en una serie de productos bien definidos y químicamente distintos. En el caso de la catálisis homogénea en fase líquida, tanto las moléculas del reactivo, también llamado sustrato, como las del catalizador interactúan al emplear un disolvente. Un ejemplo típico de catálisis homogénea es la transesterificación que ocurre de los triglicéridos, donde comúnmente se emplea el metanol para obtener ésteres metílicos y emplearlos como biodiésel (*Esquema 3*).

La catálisis homogénea se emplea con frecuencia tanto en el ámbito académico como en la industria, permitiendo el ensamblaje y la oportunidad de diversificar moléculas orgánicas. En el campo de la investigación, ha existido un esfuerzo en el desarrollo de catalizadores homogéneos, especialmente para la funcionalización selectiva de enlaces entre carbono e hidrógeno, lo cual se puede aplicar tanto en el área de la medicina como de la agroquímica para la funcionalización en etapa tardía de compuestos bioactivos.^{1,5}



Esquema 3. Ejemplo de reacción homogénea de transesterificación de triglicéridos catalizada por bases.

Dentro de la catálisis homogénea, también encontramos el uso de catalizadores con metales de transición, en particular, sistemas basados en paladio, rodio, iridio o rutenio, los cuales constituyen una parte fundamental dentro de la producción de la química moderna dado que se utilizan ligandos, moléculas orgánicas que se unen al átomo de un metal para estabilizarlo y, dependiendo del ligando empleado, se pueden presentar diversas propiedades en el catalizador. Adicional a esto, si se emplean condiciones de reacción específicas, se puede optimizar la selectividad y la actividad catalítica de este tipo de catalizadores, lo que promueve diversas reacciones como las hidroformilaciones, carbonilaciones, oligomerizaciones, polimerizaciones y metátesis, permitiendo la producción anual de millones de toneladas en productos químicos.^{1,5}

A pesar de la utilidad que estas reacciones proporcionan en diversos campos de investigación y desarrollo, es crucial seguir mejorando continuamente en el diseño de los catalizadores homogéneos con el fin de alcanzar un equilibrio óptimo entre la reactividad, la selectividad y la estabilidad en función de la estructura del catalizador y del sustrato, especialmente para que estos modulen la selectividad del sitio en el que tienen lugar estos procesos, así como en el desarrollo de estrategias que permitan gestionar las vías de descomposición de los catalizadores, particularmente en procesos comerciales de gran escala, con el respaldo de técnicas compatibles con moléculas complejas que poseen numerosos grupos funcionales.^{1,5}

Por otro lado, cuando hablamos de catálisis heterogénea, nos referimos a un sistema en el que tanto el catalizador como el sustrato se encuentran en fases distintas, generalmente es común encontrar reacciones donde el catalizador se encuentra en estado sólido y el resto de los reactivos en forma gaseosa o líquida, especialmente cuando se trata de la industria petroquímica o bien cuando se requiere la fabricación de

productos químicos a gran escala. Una ventaja de la catálisis heterogénea contra la homogénea, es la facilidad con la que se puede separar el catalizador del resto de los reactivos, debido a que el catalizador, puede limpiarse o filtrarse y volver a utilizarse en el ciclo catalítico, dependiendo del tipo de sistema empleado para la reacción. Un ejemplo clásico de catálisis heterogénea es la hidrogenación de hidrocarburos, donde se emplea un sistema gas/sólido, siendo el catalizador quien se encuentra en la fase sólida, usando metales en la mayoría de los casos.¹

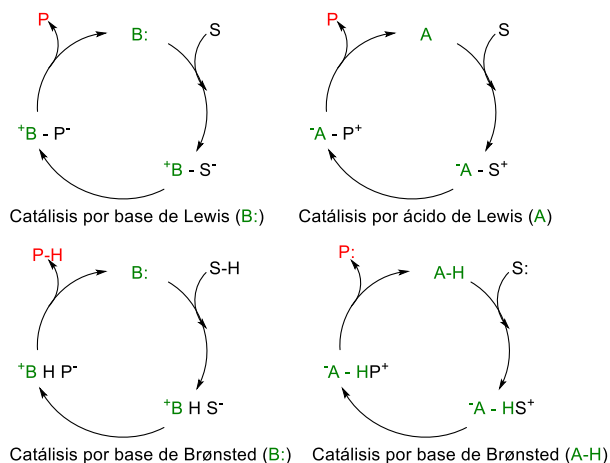
Finalmente, cuando hablamos de catálisis enzimática hablamos de un proceso donde el catalizador empleado es una enzima, un complejo proteico que acelera las reacciones en células vivas. Las enzimas se caracterizan por ser extremadamente eficientes, ya que una sola puede completar hasta 1000 ciclos catalíticos en tan solo un segundo, haciendo que el tiempo en las rutas de síntesis sea más corto y en comparación con la catálisis química, también implican condiciones de reacción más suaves. Adicional a eso, las enzimas se especializan en convertir un sustrato específico en un nuevo producto específico, catalizando la reacción de un enantiómero del sustrato pero no del otro. Cuando hablamos de enantiómeros, nos referimos a aquellos compuestos que poseen la misma fórmula estructural cuyas imágenes especulares no pueden ser superponibles entre sí. En este sentido, cuando esta especificidad se presenta, se puede decir que se trata de una reacción enantioespecífica, lo cual resulta ser muy conveniente, ya que muchas veces sólo es un enantiómero quien presenta actividad deseada, lo que hace de la catálisis enzimática un proceso extremadamente importante dentro de la industria farmacéutica y alimentaria.^{1,5}

Organocatálisis

En los últimos veinte años el uso de organocatalizadores de pequeñas moléculas o de bajo peso molecular ha entrado en auge, apoyando en ciertos casos el remplazo de la catálisis con metales o la biocatálisis (en este contexto, los biocatalizadores como son las enzimas requieren la participación de metales, para llevar a cabo su función), el uso de estos organocatalizadores puede ser tan eficaz y selectivos como los ya mencionados para catalizar reacciones químicas.

La organocatálisis describe la catálisis con compuestos orgánicos de bajo peso molecular, en la que un metal no forma parte del sustrato. Los organocatalizadores donan o eliminan electrones o protones como modo de activación, definiendo así cuatro subáreas distintas: catálisis de base de Lewis y catálisis de ácido de Lewis, por un lado, y catálisis de base de Brønsted y catálisis de ácido de Brønsted por el otro, cada uno denota su mecanismo como se muestra en el esquema 4.⁶

Hay aspectos adicionales que pertenecen a esta área y que se están investigando activamente, como la organocatálisis en medios de reacción inusuales y las aplicaciones en polimerizaciones, en síntesis total y el descubrimiento de fármacos, así como en la síntesis de fármacos, entre muchos otros.⁶



Esquema 4.- Clasificación de los organocatalizadores según su mecanismo de reacción.

La organocatálisis, está dominada por catalizadores de base de Lewis, como aminas y carbenos, mientras que los ácidos de Lewis, como los compuestos carbonílicos, rara vez se utilizan. Un concepto relativamente nuevo es el uso de catalizadores orgánicos quirales de ácidos de Brønsted.⁷

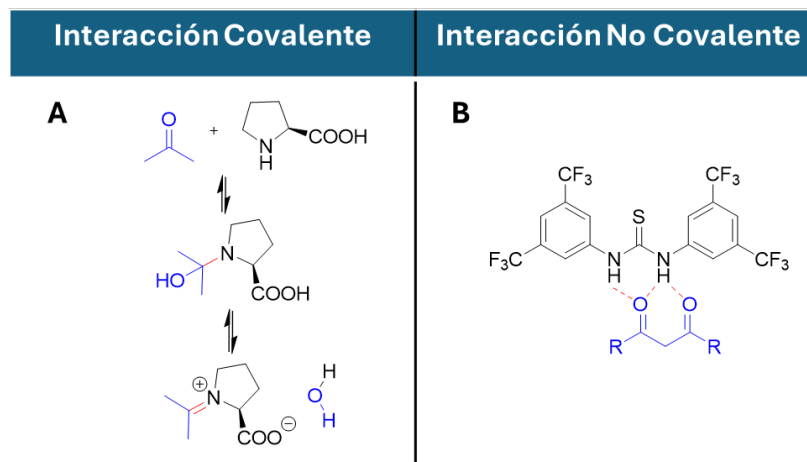
El uso de organocatalizadores, está presente en la catálisis asimétrica, donde se alcanza una “multiplicación” de la quiralidad, ya que una molécula del catalizador quiral puede generar cientos o miles de moléculas quirales, obviamente este método es muy atractivo pues permite aprovechar los reactivos requeridos de manera más eficiente y sustentable, criterio importante en la química verde.⁸

La catálisis asimétrica, se dedica al desarrollo de métodos catalíticos eficientes para la construcción de moléculas quirales, surgiendo así como una estrategia discreta para abordar los desafíos modernos de la química. Se ha reconocido ampliamente que los catalizadores orgánicos pueden presentar una amplia gama de ventajas prácticas en relación con los catalizadores macromoleculares o de metales preciosos, incluida la estabilidad al aire y el agua, el bajo costo, la disponibilidad a partir de recursos renovables y la relativa no toxicidad.⁹

Los organocatalizadores son uno de los intentos más valientes de imitar la catálisis enzimática que utiliza la Madre Naturaleza para controlar y regular tanto las reacciones biológicamente importantes como la síntesis de metabolitos secundarios en todas las especies vivas. Aunque la organocatálisis ha atraído la atención de los científicos a principios del siglo pasado, se hicieron muy pocos intentos para desarrollar reacciones organocatalíticas. Esta no era un área de investigación bien explotada en la química y fue eclipsada por las reacciones catalizadas por metales. Más tarde, en 1971, el descubrimiento de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalizada por prolina volvió a atraer la atención de la comunidad científica a la organocatálisis en pequeña medida, debido a la importancia de esta reacción en la síntesis de esteroides. Otros ejemplos tempranos de organocatálisis incluyen el desarrollo de catalizadores para la hidrocianación de aldehídos y la epoxidación de Julia-Colona catalizada por poli(aminoácidos). Pero la organocatálisis saltó a la fama a principios de la década de 2000 después de la publicación de los artículos seminales de McMillan, Barbas, List y Rawal. Su trabajo transformó la organocatálisis de un tema de investigación subcrítico a uno muy importante y en gran expansión en la química que lentamente comenzó a trasladarse de los laboratorios académicos y a la industria. Se desarrollaron y utilizaron varios organocatalizadores diferentes en muchas reacciones sintéticas importantes y desafiantes. La gran familia de organocatalizadores incluía tanto moléculas simples similares a la prolina como macromoléculas similares a los dendrímeros diseñadas específicamente.¹⁰

Clasificación de los Organocatalizadores

Esta clase de catalizadores orgánicos se suelen clasificar de acuerdo con como interactúan con el sustrato; es decir, con uno de los reactivos. De este podemos dividirlos en dos grandes grupos, los que presentan una interacción “covalente” o “no covalente”. Entendemos que, una catálisis es del tipo covalente cuando se forma un enlace entre el organocatalizador y el sustrato (*Esquema 5A*), dando paso a una nueva estructura, esta va a reaccionar de forma más fácil con el otro reactivo permitiendo que se forme nuestro producto deseado. Por otro lado, la catálisis de tipo no covalente se asocia con el sustrato mediante puentes de hidrógeno o entre cargas de ambas estructuras (*Esquema 5B*).¹¹



Esquema 5. A- Interacción covalente entre el organocatalizador de prolina y el sustrato. Primeramente, se forma un enlace entre ambas moléculas, para después pasar a otra estructura. B- Interacción no covalente, por medio de puentes de hidrogeno, entre el organocatalizador derivado de la tiourea y el sustrato. Los electrones “libres” del oxígeno forman puentes de hidrogeno dada su carga parcial positiva.

Cada uno de estos bloques, tiene una diversidad de estructuras que cumplen la función de catalizar la reacción (Figura 1). Para los covalentes, nos encontramos con aminocatalizadores (la mayoría derivados de la prolina) y carbenos, moléculas que contienen un carbono neutro, pero con una valencia de dos. Mientras que, para los no covalentes, tenemos los que efectúan la activación del sustrato por puentes de hidrógeno, como las tioureas y las escuaramidas; además de los que lo hacen por interacciones iónicas, un ejemplo de estas son los alcaloides de chinchona.¹² Sin embargo, esto no significa que sean las únicas moléculas que cumplan con este rol de catalizar reacciones, ya sea de un modo o de otro. Existe una variedad inmensa de estructuras, las cuales pueden variar entre sí con algún sustituyente, ampliando todo este espacio químico, dando paso a conocer más metodologías y posibles reacciones que quizá antes no se pudieran efectuar.

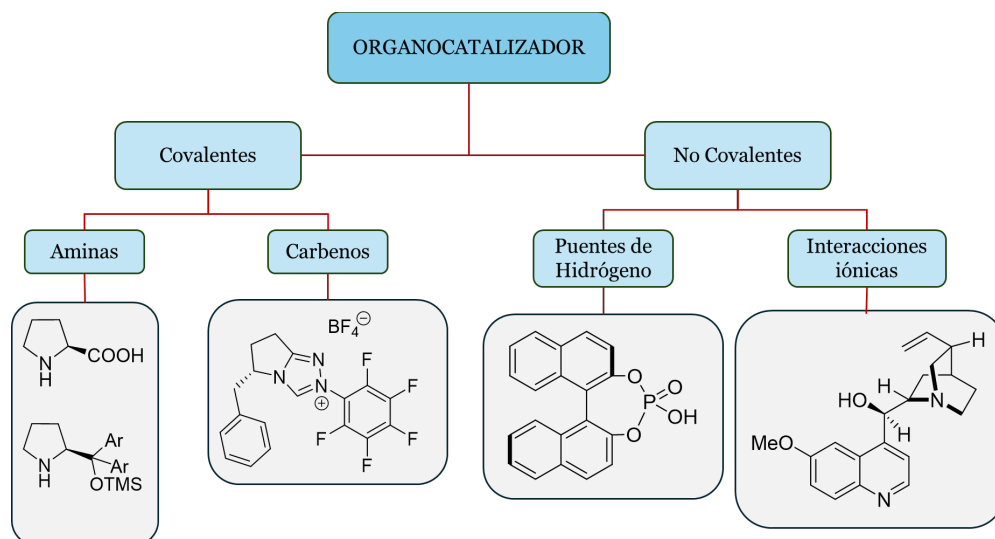


Figura 1.- Organización y clasificación de los organocatalizadores en función con su interacción con el sustrato.

Aplicaciones

Aunado a lo anterior, la organocatálisis ha permitido explorar las diferentes metodologías ya existentes y establecidas, aquellas que dictan que reactivos, sobre qué condiciones y con que catalizadores nos dan ciertos productos. Usualmente, las llamadas reacciones por nombre (que llevan el nombre de su autor) son ejemplos de metodologías que realizan los químicos sintéticos para la obtención de los productos deseados, así pues, la amplia gama de catalizadores ya comentados, nos permiten realizar estas reacciones, con sus pros y contras (Tabla 1). De esta forma, la experimentación con organocatalizadores en vez de los catalizadores habituales (como lo son los inorgánicos u organometálicos) ha demostrado una eficacia bastante alta, dando rendimientos altos en la obtención de productos y una regioselectividad de un enantiómero frente al otro, un aspecto muy a tomar en cuenta en el campo de la farmacéutica.

Nombre	Estructura	Usos
L-prolina		<ul style="list-style-type: none"> - Adición intramolecular de Michael - Reacción aldólica - Reacción de Mannich
α -metil-L-prolina		<ul style="list-style-type: none"> - α-Alquilación intramolecular de aldehídos
Derivados de L-prolina		<ul style="list-style-type: none"> - Reacción aldólica

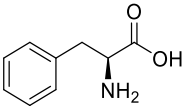
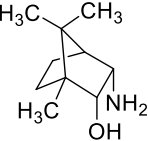
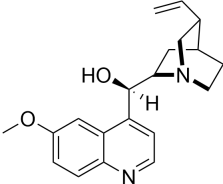
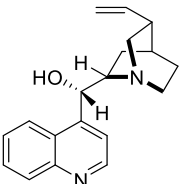
L-fenilalanina		- Reacción intramolecular aldólica
(1S,3S,4S)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1]heptan-2-ol		- Tautomerización de enoles
Quinina		- Halogenación de compuestos carbonílicos - Reacciones de Diels-Alder
(+)-Cinchonina		- Adición intramolecular de Michael - Reacción de Diels-Alder - β-Lactama a partir de iminas y cetenos - β-Lactona a partir de aldehídos y cetenos

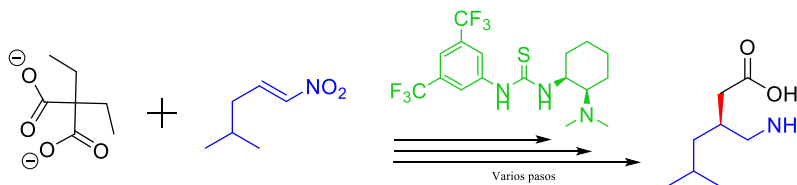
Tabla 1.- Organocatalizadores y reacciones llevadas a cabo con ellos.

Su papel en la farmacia y la medicina

Un aspecto bastante importante y por el cual el uso de organocatalizadores ha tomado un gran auge en recientes años, es debido a su deseada enantioselectividad. Como ejemplo de esto, está el caso de la Talidomida, un fármaco muy utilizado en los años 50 y 60. Este era recetado a mujeres embarazadas para evitar vómitos y náuseas; sin embargo, los niños que nacieron de estas madres que habían consumido talidomida presentaron malformaciones en sus extremidades. La razón de esto era que, a pesar de tener la misma cantidad de átomos, con la misma estructura "general", existían dos "formas" de la talidomida, si tomamos una de referencia podemos decir que la otra era su imagen especular, así como nuestras manos derecha e izquierda. Este simple cambio en la manera en que se encuentran en el espacio tridimensional fue el responsable de causar las malformaciones.

Tomando en cuenta la increíble repercusión de tener una forma u otra, es que es vital para el desarrollo de los diversos fármacos obtener una de estas formas en particular, esto nos ayuda a prevenir tragedias como la de la talidomida y avanzar en mayor medida en los avances en pro de la salud humana. Como ejemplo de la aplicación de organocatalizadores en el campo de la farmacia y la medicina tenemos el desarrollo de:

- (-)-Oseltamivir: actúa en contra de los virus de la influenza.
- (-)-Paroxetina: usada en el tratamiento de trastornos relacionados con la depresión y la ansiedad.
- Maraviroc: usado contra la infección del VIH.
- Laminamivir: usado en el tratamiento y prevención de la influenza.
- (S)-Pregabalin: efectos antiepilépticos (*Esquema 7*).



Esquema 7.- Reacción catalizada por un derivado de tiourea para la síntesis del Pregabalin.

Su impacto en la “química verde” y las ventajas que supone

Todo lo que concierne a los organocatalizadores, se basa en remplazar el uso de algunos catalizadores que pueden ser complicados al momento de trabajar con ellos (como el uso de mucho material de seguridad para manipularlos), dificultad al momento de retirarlos y/o que produzcan muchos residuos y con ello un daño perjudicial al medio ambiente. Esta clase de catalizadores, completamente orgánicos y ausentes de metales, aportan una gran solución para no contaminar al ambiente, siguiendo los principios de la “Química verde”. Esta última se define como: “el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar la generación de sustancias peligrosas”¹³, al no involucrar metales pesados como lo son el plomo o el cadmio, se disminuye esta generación de sustancias (desechos) peligrosos; es decir, nos encontramos con una opción *eco-friendly* que, además, nos da buenos resultados tanto en rendimiento como en regioselectividad y estereoselectividad.

Otras de las ventajas que posee el uso de estas moléculas son:

- Reduce el uso de grupos protectores unidos a los reactivos con el fin de evitar reacciones secundarias.
- Disminuye el número total de reacciones o pasos a realizar para llegar a un determinado producto.
- Facilitan el desarrollo de fármacos o compuesto bioactivos sumamente específicos.
- Resulta económico de desarrollar en comparación a otro tipo de catalizadores.
- Presentan un fácil seguimiento de la reacción.
- Permite tener procesos eficientes y fáciles.
- Abre las puertas a un sinfín de avances en el campo de la síntesis orgánica.
- Complementa muchas de las reacciones ya existentes.
- Inertes a factores como la humedad o presencia de gases en el ambiente.

No obstante, no está carente de problemas o desventajas, siendo los principales puntos en contra los largos tiempo de reacción que se llegan a manejar, hablando de reacciones que se llegan a dejar durante días o inclusive semanas. Esto supone tiempos mucho mayores en contra de las reacciones catalizadas por metales. Por otro lado, en ocasiones también se requiere una alta carga de catalizador para que se ejecute la interacción entre este y el sustrato; por último, también está el hecho que es difícil de recuperar, por lo que, si bien no contamina tanto al ambiente, si se necesita utilizar más y más, pues no es mucho lo que puede llegar a reciclarse.

Nuevas perspectivas de la organocatálisis

Durante los últimos años, la organocatálisis ha crecido de manera espectacular, aportando a la comunidad científica el diseño de reacciones que permitan la construcción de productos más complejos, como lo son las reacciones sinérgicas, multicomponentes y en cascada, lo que ha despertado el interés de trabajar en el desarrollo de componentes básicos sintéticos de gran valor y productos naturales, donde se han planteado estrategias avanzadas al combinar reacciones simples y ciclos catalíticos superiores que involucran tanto la catálisis covalente como la no covalente. En el campo de la organocatálisis, es muy común que se utilicen diferentes tipos de catálisis con el fin de obtener distintos modos de activación para promover una reacción química y, aunque se emplea con mayor frecuencia la catálisis con metales de transición, especialmente para proporcionar nuevos procesos asimétricos, también se ha apostado por involucrar otros tipos de catálisis que se pueden catalogar como emergentes, siendo la electrocatálisis y la fotocatalisis un ejemplo de ello, donde gracias a la contribución de la fotocatalisis se han presentado nuevas vías para la activación sinérgica y el descubrimiento de reactividades inusuales.^{14,15}

Conclusión

A pesar de que la organocatálisis es un área de aplicación de la química bastante compleja y permanece como un área con una variedad de obstáculos, definitivamente se presenta como una alternativa sostenible que cuenta con una extensa gama de aplicaciones tanto en el ámbito académico como en el industrial, haciendo de ella una herramienta de suma importancia y relevancia para la química moderna, por lo que la exposición de estas nuevas perspectivas tienen como objetivo contribuir con el entendimiento de la organocatálisis y disciplinas afines, además de demostrar que las estrategias y la aplicabilidad de la organocatálisis se presenta no solo en uno, si no en múltiples campos de estudio. De igual manera, la integración y combinación de múltiples estrategias, junto con el uso de tecnologías de catálisis emergentes, permitirán que se continúe con la preparación de compuestos y productos químicos de forma segura, económica y sostenible.

Bibliografía/Referencias

1. Rothenberg, G. (2008). *Catalysis: Concepts and Green Applications*. Wiley-VCH.
2. van Santen, R. A., Averill, B.A., Moulijn, J.A., & van Leeuwen, P.W.N.M. (1999). *Catalysis: An Integrated Approach* (2da ed.). Elsevier.
3. Ludwig, J. R., & Schindler, C. S. (2017). Catalyst: Sustainable Catalysis. *Chem*, 2(3), 313–316. doi: 10.1016/j.chempr.2017.02.014
4. Beletskaya, I. P., Alonso, F., & Tyurin, V. (2019). *The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize*. *Coordination Chemistry Reviews*, 385, 137–173. doi: 10.1016/j.ccr.2019.01
5. Wüthrich, K., Grubbs, R. H., Visart de Bocarmé, T., & De Wit, A. (2016). *Catalysis in Chemistry and Biology*. World Scientific Publishing Company.
6. List, B. (2012). Organocatalysis. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 1358–1359. doi.org/10.3762/bjoc.8.156.
7. List, Benjamin. "Introduction: Organocatalysis." *Chemical Reviews*, vol. 107, no. 12, 1 Dec. 2007, pp. 5413–5415. doi.org/10.1021/cr078412e.
8. *Bol. Soc. Quím. Méx.* 2010, 4(1), 10-17, 2010, SoCiedad Química de México ISSN 1870-1809.
9. Jacobsen, E. N., & MacMillan, D. W. C. (2010). Organocatalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(48), 20618–20619. doi.org/10.1073/pnas.1016087107.
10. Rajesh Krishnan, G., and K. Sreekumar. "Supported and Reusable Organocatalysts." *New and Future Developments in Catalysis*, 2013, pp. 343–364, doi.or/10.1016/b978-0-444-53876-5.00016-7.
11. Alemán, J. y Cabrera, S. (2012). Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem Soc Ver.* 42(2):774-93. doi: 10.1039/c2cs35380f.
12. Sahoo, B. M. y Banik, B. K. (2019). *Organocatalysis: Trends of Drug Synthesis in Medicinal Chemistry*. *Current Organocatalysis*, 7(2), 92-105. doi:10.2174/2213337206666190405144423.
13. Anastas, P. y Eghbali, N. (2009). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*. 39(1), 301-312. doi: 10.1039/b918763b.
14. Reyes, E., Prieto, L., & Milelli, A. (2022). *Asymmetric Organocatalysis: A Survival Guide to Medicinal Chemists*. *Molecules*, 28(1), 271. doi.org/10.3390/molecules28010271.
15. Mancheño, O. G., & Waser, M. (2022). *Recent Developments and Trends in Asymmetric Organocatalysis*. *European Journal Of Organic Chemistry*, 26(1). doi:10.1002/ejoc.202200950.