

Kémiai Nobel-díj 2021

Joó Ferenc – Kathó Ágnes – Udvardy Antal

vegyész, professzor emeritus, akadémikus – vegyész, ny. tudományos főmunkatárs – vegyész, egyetemi adjunktus; Debreceni Egyetem

Az idei kémiai Nobel-díjat Benjamin List és David William Cross MacMillan 1/2-1/2 arányban megosztva kapták, mégpedig az indoklás szerint az *aszimmetrikus organokatalízis kifejlesztéséért*. Lássuk néhány életrajzi adatukat!



Benjamin List

forrás: Max-Planck-Gesellschaft

Benjamin List Frankfurtban született 1968 januárjában (53 éves). Berlinben járt egyetemre, és Frankfurt am Main-ban szerzett PhD-t, majd utána az Egyesült Államokban, a Scripps Kutatóintézetben dolgozott Carlos F. Barbas III és Richard Lerner munkatársaként. Jelenleg a Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr igazgatója és a Kölni Egyetem professzora.

Nem szokványos, de List az önéletrajzában föltünteteti a nagynénjét is, Christiane Nüsslein-Volhardot, aki 1995-ben fiziológia/orvostudományi Nobel-díjat kapott,¹ azaz egy sokoldalú tudós családról van szó. Felmenői között található Jacob Volhard, a neves kémikus is.² List édesanyja jól ismert építész, tehát nagyon sok és sokféle kulturális és tudományos dolog elhangozhatott otthon a családi asztal körül.

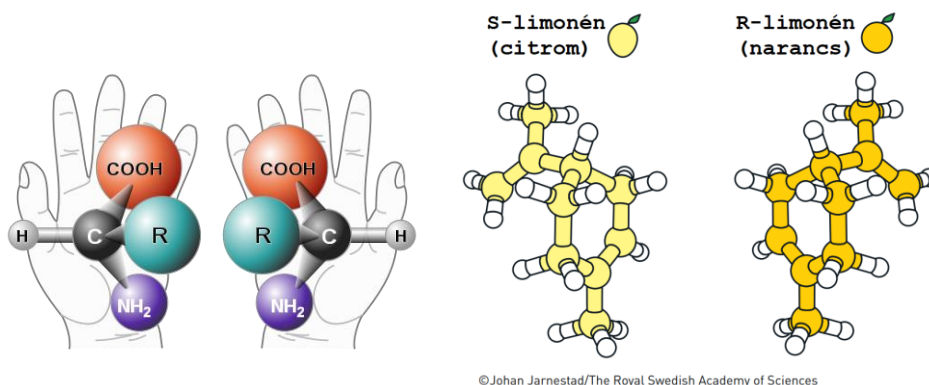
A 2021. évi kémiai Nobel-díj másik nyertese, David MacMillan, egy kicsit más helyzetből indult. Egy aprócska skót faluban, Bellshill-ben 1968 márciusában született (ő is 53 éves) egy tanító házaspár fiaként. A helyi, valamint a szomszéd falu iskolájában tanult, és mindig elismeréssel, hálával gondolt az ott szerzett ismeretekre, a gondos neveletésre. Glasgowban szerzte meg BSc-diplomáját, majd ő is Amerikába vette az útját. Irvine-ben a University of California egyetemen nyert MSc végzettséget és doktori (PhD) fokozatot. Ezt követően is az Egyesült Államokban maradt, jelenleg a Princetoni Egyetem professzora, aki – saját elmondása szerint – legjobban a laboratóriumban érzi magát.



David MacMillan

forrás: Princeton University

Maga a kifejezés, *aszimmetrikus organokatalízis*, három fogalmat tartalmaz: aszimmetrikus, organo- és katalízis. Ismerkedjünk meg ezekkel, egyikkel a másik után!



©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

1. ábra: Optikai izomerek, enantiomerek

a. Wikipédia, optikai izoméria³; b. Nobel-díj bizottság honlapja⁴

Az aszimmetria, illetve *kiralitás* fogalma lényegében azt fejezi ki, hogy egy objektumnak (tárgynak, molekulának) két olyan térszerkezetű formája van, melyek nem hozhatók egymással tökéletesen fedésbe. Ilyen viszonyban van a jobb és a bal kezünk is, melyeket nem tudunk úgy fedésbe hozni, hogy mindkettőnek ugyanazt az oldalát, mondjuk a tenyerünket látjuk. (A kéz görög neve *kheir*, ebből származik a kiralitás szó.)

A szénvegyületek körében nagyon gyakori az, hogy egy szénatomhoz négy különféle atom (szubsztituens) csatlakozik. Akkor ez két olyan fölépítést eredményezhet, amelyeket ugyanúgy nem hozhatunk egymással fedésbe, mint a két kezünket (1. ábra, a).

Az ilyen típusú, azonos összetételű, de eltérő térszerkezetű molekulákat enantiomer pároknak hívjuk. Jellemző tulajdonságuk, hogy a síkban polarizált fény polarizációs síkját ellenkező irányba forgatják el (ez könnyen, egyszerű műszerekkel is követhető). Ezért az enantiomereket optikai izomereknek, optikai antipódoknak, a kiralitást pedig optikai aszimmetriának is nevezik.

Az enantiomerek más tulajdonságai is eltérőek lehetnek. Ennek bemutatására maga a Nobel-díj Bizottság azt a példát hozta az indoklásában, hogy a limonén nevű molekulának az *S* jelű térszerkezeti formája a citrom, míg az *R* jelű formája a narancs illatát adja (1. ábra b).

Ennél sajnos szerencsétlenebb következményei is vannak annak, hogy két- vagy többféle optikai izomerje létezhet egy adott molekulának. Hírhedt példa a Contergan tragédia esete. Az egyébként több betegségben jól alkalmazható Contergan nevű gyógyszert terhes asszonyoknak is javasolták olyan csodaszereként, amely elmulasztja a korai terhességben gyakran előforduló rosszulleteket.

Ez ahhoz vezetett, hogy sok esetben végtagjukban defektusos, tehát szerencsétlen fejlődési rendellenességet mutató gyerekek jöttek világra. A hatóanyag Thalidomid molekulának egyébként csak az egyik enantiomerje fejt ki ilyen hatást. Itt jegyezzük meg, hogy bizonyos enantiomerek nagyon könnyen egymásba alakulnak (ilyen a Thalidomid is), míg másoknál ez az egymásba alakulás gátolt. Egyébként az egymásba alakulás mindaddig történik, amíg a két enantiomerből azonos mennyiség nem lesz jelen. Ezt a folyamatot nevezzük racemizációnak.

Térjünk át az aszimmetrikus organokatalízis kifejezésnek a *katalízis* részére. A katalízis nagyon régóta ismert jelenség. Már több mint 200 éve észrevették, hogy a közönséges körülmények között egymással nem reagáló metán és levegő elegye finom eloszlású platinára vezetve láng nélküli reakcióba lép (ég). Döbereiner 1823-ban megfigyelte, hogy a hidrogén és levegő elegye platinán lánggal ég. Ennek alapján egy olyan öngyújtó készüléket szerkesztett, amiben cink és kénsav egymásra hatása révén hidrogén fejlődött. Ha az öngyújtó készüléken egy rugós szelepet megnyitottak, akkor a hidrogén a szemközt lévő tartóban elhelyezett platina szivacsra került, ott meggyulladt, és ennél a piciny lángnál meg lehetett gyújtani például egy gyújtópálcát vagy egy gyertyát. Annak idején, 1827 és 1848 között Döbereiner öngyújtója (2. ábra) valóságos tömegcikk volt: Németországban húszezer darabnál több, mívessélmívesebb ilyen gyújtót adtak el (ne feledjük, hogy mindez még a biztonságos gyufa –„biztonsági gyújtó”– korszaka előtt volt).



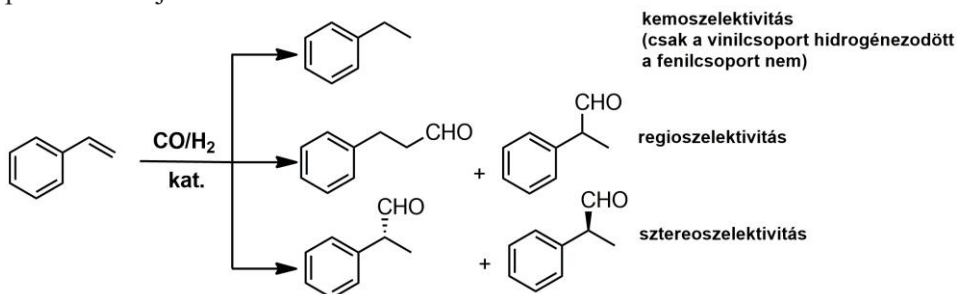
2. ábra: Döbereiner öngyújtója

A katalízis jelensége, illetve a katalizátorok hatása meglehetősen nehezen értelmezhető volt. Berzelius, aki a kémia történetének egyik legnagyobb alakja, akkoriban talán elfogadható, ma már inkább jókora naivitást tükröző magyarázatot adott: a katalitikus hatású anyagok pusztán jelenlétük következtében élesztik fel a reaktánsokban egyébként ott lévő, de szunnyadó affinitásokat (a reakciópartnerek létező, de valami oknál fogva nem érvényesülő reakciókészségét). Ezt már pár évtizeddel később a fizikai kémia megalapozója, Wilhelm Ostwald is elvetette. Egyértelműen kimondta, hogy pusztán jelenlétével semmi nem okoz semmit! A katalizátort akként definiálta, hogy az olyan anyag, ami módosítja a reakció sebességét és/vagy irányát, és nem jelenik meg a reakció végtermékei között. Ez a megfogalmazás jobb, csak éppen azt nem mondja meg, hogy mi is valójában a katalitikus hatás lényege.

A katalízis életünknek rendkívül fontos része, mert a mindennapokban a világ által évente megtermelt többletterméknek 35 százaléka valamiféle katalitikus

folyamat részvételével jön létre. Nélkülözhetetlen szerepet játszik a korszakunkhoz elengedhetetlenül hozzátartozó olyan anyagok előállításában, mint a motorhajtó anyagok, műanyagok, műtrágyák, gyógyszerek, növényvédőszeres és még ezernyi más anyagféleség, de katalízis nélkül bajban lenne a környezetvédelem is (szennyezők megsemmisítése, a jelenlegi ipari eljárások un. zöld alternatíváinak kifejlesztése stb.).

Közismert, hogy vannak homogén és heterogén katalizátorok. A témánk szempontjából érdekesebb azonban az a csoportosítás, hogy a katalizátorok lehetnek fémek, fémkomplexek és szerves anyagok, például szerves savak vagy enzimek is. Egy katalizátor lényeges tulajdonsága az aktivitása, de gyakran még fontosabb az un. szelektivitása. A katalitikus szelektivitás fajtáit a következő példán mutatjuk be.



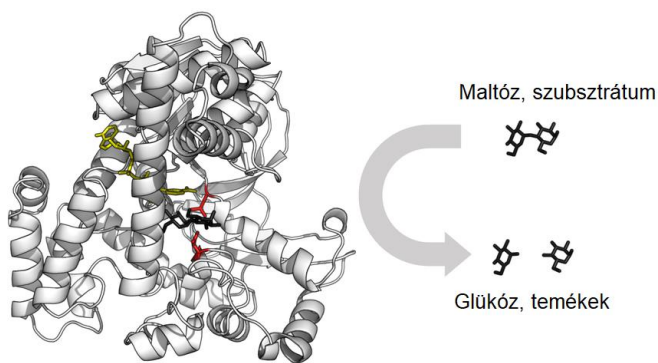
3. ábra: A sztirol hidroformilezése során képződő termékek

Vegyük például a sztirolt, ami egy fenil-gyűrűt és egy hozzá csatlakozó $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinil) oldalláncot tartalmaz. Ha a sztirol egy szén-monoxidból (CO) és hidrogénből (H_2) álló elegyből valamely katalizátor hatására csak a hidrogénnel reagál, és csak az oldallánc kettős kötése hidrogéneződik (a fenil-gyűrű pedig nem), akkor *kemoszelektivitás*ról beszélünk. Ha egy másik katalizátor hatására a sztirol mind a szén-monoxiddal, mind a hidrogénnel reakcióba lép, akkor egy CHO, azaz formil-csoport épül be a molekulába (a folyamat az un. hidroformilezés, aminek egy aldehid a terméke). Ez két helyre kerülhet: vagy az oldallánc láncvégi, vagy annak belső szénatomjára, azaz különböző régiókban talál helyet magának. Ez az un. *regioszelektivitás*. Abban az esetben, ha regioszelektíven csak az elágazó láncú termék képződik, még mindig két lehetőségünk van, hiszen ez a vegyület tulajdonképpen királis is. Tehát kétféle optikai izomerje, vagy kétféle enantiomerje képződhet ennek az aldehidnek (3. ábra). A mindenki által ismert, s világszerte igen nagy mennyiségben fogyasztott, nem szteroid jellegű gyulladásgátló gyógyszer, az ibuprofén előállításának éppen ez az egyik módja: az izobutil szubsztituenssel ellátott sztirolt regio- és sztereoszelektíven hidroformilezik, a termékben pedig a CHO csoportot már viszonylag könnyen karboxilcsoporttá lehet alakítani, így eljutunk ehhez a gyakorlatban is fontos molekulához.

Az *aszimmetrikus* és a *katalízis* fogalmak összekapcsolásával az *aszimmetrikus katalízis*hez jutunk, ami azt jelenti, hogy önmagukban nem királis vegyületek reakciójában királis katalizátor hatására királis termék jön létre (királis v. aszimmetrikus v. optikai indukció). A különféle fémkomplexekkel végrehajtott aszimmetrikus katalízis kutatása az 1960-as években indult meg, de az ilyen folyamatokat ma már széles körűen alkalmazzák a gyakorlatban is, például a gyógyszerkémiában fontos optikailag aktív alkoholok előállítására.

A fémtartalmú katalizátoroknak számos kiváló tulajdonságuk mellett hátrányuk, hogy a termékben, pl. egy gyógyszer aktív hatóanyagában fémnyomok maradnak. Ezeknek a végső koncentrációját szigorú előírások szabályozzák. A fémnyomok maradéktalan eltávolítása roppant nehéz, ami elég sok fejfájást okoz a gyógyszeriparnak. Így például egy palládium-katalizált reakcióban a gyógyszer-tanilag hatásos végtermék mindössze néhány ppm palládiumot tartalmazhat (ppm, parts per million, azaz a hatóanyag minden kilogramjára legföljebb néhány milligramm palládium juthat). A megengedhető határérték körülbelül 5 ppm.

A katalízis egy speciális formája, ami meghatározó módon befolyásolja az életünket az az *enzimkatalízis*. Az enzimek többnyire hatalmas fehérje molekulákban találunk olyan aktív helyeket, aktív centrumokat, amelyek katalitikus hatást fejtenek ki valamilyen reakcióban. Az enzimek jellemzője a nagy aktivitás mellett az óriási specificitás is, ami azt jelenti, hogy jószerivel egy enzim csak egy anyagféleségnek egyetlen reakcióját katalizálja. Ezt többek között a nagy fehérje háttér is biztosítja, aminek csak meghatározott helyeire kötődhetnek be az átalakítandó molekulák (szubsztrátumok).



4. ábra: Glikozidáz enzim⁵

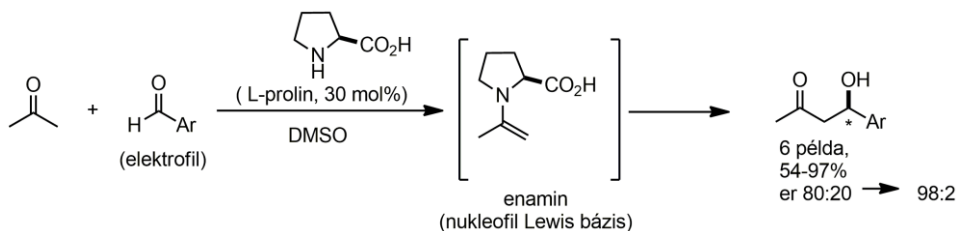
A 4. ábra pl. azt mutatja, amikor is egy glikozidáz enzim a maltóz hasítását végzi két glükóz egységre. Az ábrán felismerhető, hogy a maltóz csak az enzim egy jól meghatározott helyére kötődik, ahol is végbemegy a kötés hasítása.

Megjegyezzük, hogy az enzim fogalma

nem azonos a fémentes katalizátor fogalmával, mert az enzimek egy jelentős része fémet is tartalmaz. Az enzimek egy másik, nagyon jelentős részében nem található fémionok, azaz a katalitikus folyamatok fémek részvétele nélkül mennek végbe. Éppen ez keltette föl többek között List-nek a figyelmét. Azt tűzte ki kutatásai céljául, hogy aszimmetrikus katalízist valósítson meg kis molekulájú szerves anyagok segítségével, tehát fémek és a fehérje háttér, fehérje csomagolás

nélkül. Itt érkeztünk el az *aszimmetrikus organokatalízis* jelenségéhez, ami lényegében az ilyen folyamatokban nyilvánul meg.

Az elsőként közölt közleményükben⁶ prolint, azaz egy királis vegyületet alkalmaztak katalizátorként, ami képes a következő folyamatot királis módon irányítani, sztereoszelektivitást, optikai szelektivitást indukálni (5. ábra).



5. ábra: Aszimmetrikus organokatalízis egy keton és aldehid reakciójában

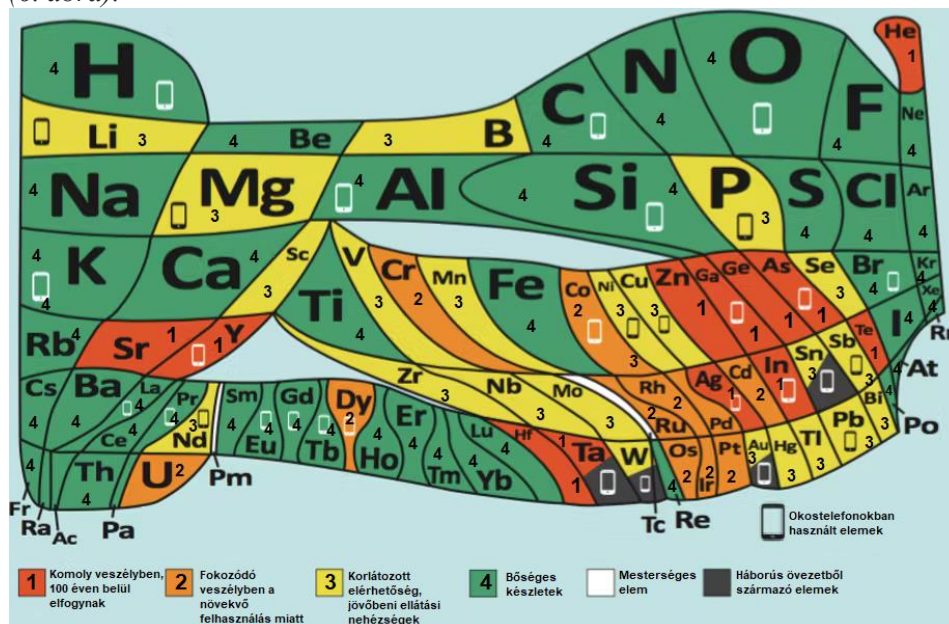
A termékelegyben az enantiomerek aránya (er) akár 98:2 is lehet! Nem mellesleg a prolin könnyen hozzáférhető, viszonylag olcsó természetes szerves vegyület (aminosav). Azt azért látjuk, hogy jó, illetve kiváló (akár 97%-os) kitermelés eléréséhez nagy mennyiségű, 30 mol% prolin katalizátorra van szükség. De teljesen egyértelműen kimutatták, hogy ez azért van így, mert a reakcióban alkalmazott keton szubsztrátumból (a jelen esetben acetontól) egy köztitermék, egy úgynevezett enamin képződik (5. ábra). Nesze neked, Berzelius! Tehát a „puszta jelenlét” ez esetben abban nyilvánul meg, hogy kovalens kötésű köztitermék alakul ki a prolin katalizátor és az egyik reaktáns között, és ez reagál aztán a másik reaktánssal (miközben a prolin ismét szabaddá válik).

Hasonló prolin-katalízist megvalósítottak más folyamatokban is. Figyeljünk föl arra, hogy kezdetben az eredményeket leíró közlemények címében nem fordul elő az *aszimmetrikus organokatalízis* kifejezés, hanem „prolin-katalizált aszimmetrikus aldol reakciók”, „prolin-katalizált Mannich reakciók” megnevezések szerepelnek. A későbbiek során persze ez kicsit megváltozott.

Változott azért is, mert színre lépett MacMillan, akinek más miatt fáj a feje. Nevezetesen amiatt, hogy az általa vizsgált fémtartalmú katalizátorok nagyon levegő- és nedvességérzékenyek voltak. Éppen emiatt szerette volna kihagyni az egészből a fémet, és pusztán fémmentes szerves anyagfélésekkel végezni a katalízist.

Intermezzo: *Van ennek egy másik oka is, bár ez ma még talán nem zavarja a kutatókat. Bizony, egyes elemeink veszélyben vannak! A veszély mibenlétét a következő példa világítja meg. A gépkocsik katalizátoraiban használt palládium és más nemesfémek nem kis része szétszóródik a kipufogó gázzal a környezetben. Kopik a kipufogóban lévő katalizátor, bármilyen stabilis monolit tömb is. A szétszóródást bizonyítja, hogy az országutakat szegélyező növényzetben fölszaporodnak a nehézfémek. Ezeket onnan már soha nem lehet összegyűjteni! Egyébként is elég ritkák, és előállításuk is meglehetősen nehezen megy, mert óriási*

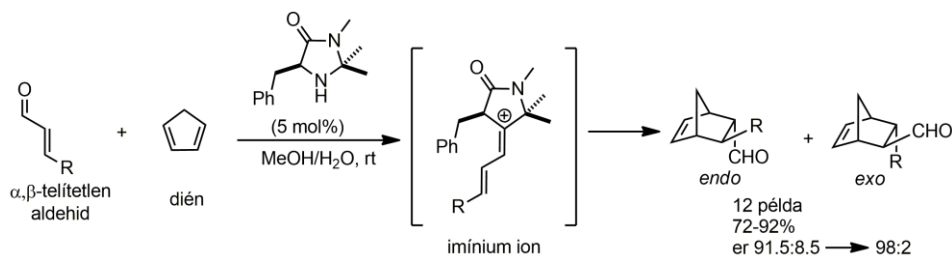
ércmennyiségeket kell földolgozni a gyakorlat számára szükséges platina, palládium és más nemesfémek vagy ritkaföldfémek kinyeréséhez. De ha ráadásul – a gépkocsikkal, az okostelefonokkal és sok más módon – összegyűjthetetlenül szét is szórjuk ezeket a fémeket a világban, akkor előbb-utóbb a készlet végére érünk (6. ábra).



6. ábra: Az elemek veszélyeztetettségi periodikus rendszere⁷

A pirossal(1) jelzett elemeknél máris problémák vannak, mert a jelenlegi számítások szerint 100 éven belül elfognak. A narancssárgák(2) és a sárgák(3) is veszélyeztetettek. Egyedül a zölddel(4) jelzett elemek azok, amelyeknél egyelőre nem kell tartani attól, hogy a jelenleg ismert felhasználási módok kimerítik a készleteinket. Tisztában kell azonban lenni azzal, hogy egyes elemek, pl. egyes fémek úgy elfogyhatnak, hogy utána valami mást kell kitalálni helyettük.

Nos, MacMillan abban gondolkodott, hogy céltudatosan tervezett, egyszerű, kis szerves molekulákkal gyorsítja meg az olyan kémiai reakciókat, mint amilyen lejátszódik például egy dién (az alábbi reakcióban a ciklopentadién) és egy telítetlen aldehid között (7. ábra).



7. ábra: Aszimmetrikus organokatalízis egy telítetlen aldehyd és egy dién reakciójában

Ebben a reakcióban egy úgynevezett imínium kation képződik köztiterméként, és az reagál a diénnel. Itt ismét nagy sztereoszelektivitás jelentkezik a jó kitermelések mellett.⁸

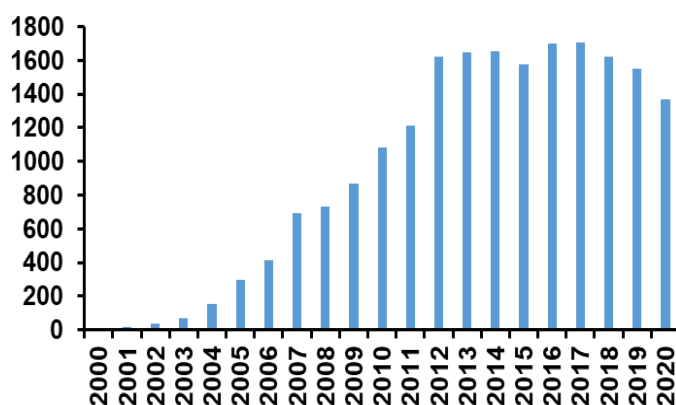
Kiemeljük e helyütt, hogy végül is List-nek és MacMillan-nek nemcsak a születési ideje esik szinte egybe (mindketten 1968 első hónapjaiban születtek), hanem az első közleményük is ugyanabban az évben, ugyanabban a folyóiratban jelent meg (Journal of the American Chemical Society, 2000), holott nem tudták azt, hogy a másik is hasonló területen dolgozik. Ez egy nagyon érdekes, de nyilván véletlen egybeesés. Viszont nem tekinthető véletlennek az a másik tény, amit Johan Åquist, a Nobel-díj panel elnöke is szóvá tett. Nevezetesen, hogy a List és MacMillan által bevezetett újítások pofonegyszerűek, és egyben zseniálisak, ezért sokan felvetik –mondta–, hogy „miért is nem gondoltunk erre korábban?”. Namármost, ha arra utalt, hogy a Nobel-díj Bizottság miért nem választotta már korábban List-et és MacMillan-t kitüntetettnek, arra nem tudunk válaszolni, de az biztos, hogy nem ők voltak az elsők, akik foglalkoztak azzal, hogy szerves vegyületekkel is lehet katalízist végrehajtani.

Horst Pracejus (Institut für Organische Katalyseforschung (IFOK) *ma* Leibniz-Institut für Katalyse (LIKAT), Rostock, Németország), 1964-ben jelentette meg az Organische Katalysatoren című közlemény-sorozatnak a 71. tagját. Azaz 71 cikkben értekeztek arról, hogy hogyan lehet aszimmetrikus reakciókat végrehajtani, királis természetes szerves anyagokkal, például alkaloidokkal mint fémmentes katalizátorokkal (Pracejus nem mind a 71 közleménynek szerepelt a szerzői között).⁹

Prolint is alkalmazták szerves reakciók katalizátorául már jóval List előtt. Leginkább Hajos és Weichert csoportjainak munkásságát kell itt megemlítenünk, akik az 1970-es évek elején egymástól függetlenül kidolgozták egy olyan vegyület prolín-katalizált aszimmetrikus szintézisét, amely számos természetes szerves vegyület, így például szteroidok előállításában fontos szerepet játszott (ez az ún. Hajos-Parish-Eder-Sauer-Weichert vagy HPESW reakció). Azonban egyik kutatócsoport sem ismerte föl az eljárásban rejlő általános szintetikus lehetőségeket.^{10,11}

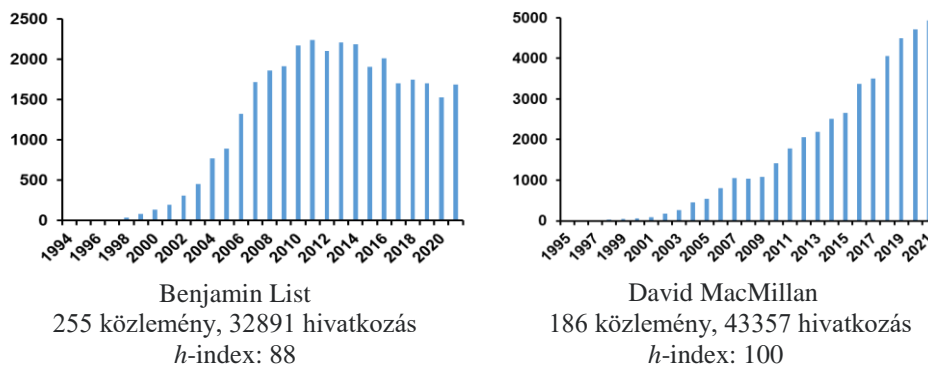
Mi lehetett akkor az aszimmetrikus organokatalízis terén elért eredmények viszonylag kései elismerésének az oka? Talán két dolog. Az egyik az, hogy a korábbi próbálkozások nem céltudatosan megtervezett katalizátorokat használtak. A természetben elérhető (majdhogynem azt mondhatni: taláalomra kiválasztott) vegyületeket alkalmazták katalitikus vizsgálatokhoz. A másik indok az, hogy az 1960-as évek elején kifejlesztett, általában fémorganikus komplexek katalitikus tulajdonságai teljesen elbűvölték a kutatókat. Annyira lenyűgözött mindenkit a fémkomplexek katalitikus hatása, a rengeteg új reakció, a temérdek új átalakítás, hogy a korábbi próbálkozások elhalványultak, és az organokatalízis nem vált sem közismertté, sem divatosná. (Mindezt magának Pracejusnak a pályafutása is mutatja: 1964 után néhány éven belül áttért a fémkomplex-katalízis vizsgálatára.) Csak amikor az előnyök mellett egyre határozottabban mutatkoztak meg a fémtartalmú katalizátorok és részben az enzímek hátrányai is (ezek egy részét az előzőekben ismertettük), csak akkor fordult a figyelem ismét a kis molekulatömegű szerves anyagokkal végzett katalízis felé. De végül List és MacMillan kellett ahhoz, hogy az organokatalízis kutatása ismét erőre kapjon.

Az aszimmetrikus organokatalízis tudományterületén évente megjelent publikációk számát a 8. ábra mutatja.



8. ábra: Az aszimmetrikus organokatalízis témakörben évente megjelent publikációk (forrás: www.scopus.com)

Látható, hogy a 2002-2013 közötti gyors növekedést mintha a cikkek számának tetőzése követné, évi 1600-1800 publikációval. Ezek így is nagyon tekintélyes számok, ami azt mutatja, hogy az aszimmetrikus organokatalízisben rejlő szintetikus lehetőségeket sokan felismerték és egyre többen alkalmazzák is. Hogy most a Nobel-díj ad-e egy újabb lökést annak, hogy a tudományos aktivitás ezen a területen ismét növekedjen, azt előre nem lehet megmondani. Viszont maga List és MacMillan továbbra is aktívan dolgozik ezeken a kutatásokon, ahogy a következő adatok és grafikonok mutatják (9. ábra).

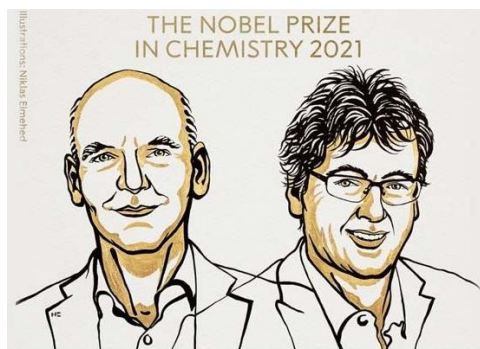


9. ábra: List és MacMillan hivatkozásai (forrás: www.scopus.com)

Látjuk, hogy a 2000-ben közölt első publikációik után óriási mértékben megnőtt a közleményeikre leadott hivatkozások száma. List Hirsch-indexe (h) 88, MacMillan-é 100, ami a kémiának, azon belül is a szintetikus szerves kémiának a területén kiemelkedően nagy szám. A Nobel-díj Bizottság nagyon is érdekes kutatókat választott! Érdekes, hogy MacMillan hivatkozásainak gyarapodása kicsit lassabban indult, de azóta is meredeken növekszik. Valószínűleg közrejátszik ebben a katalizátorok megtervezésében megnyilvánuló tudatosság.

Katalízis területén végzett munkáért jó néhány Nobel-díjat adtak már, és most csak néhány fémorganikus, valamint fémkomplex katalizátorral foglalkozó kutató nevét említjük meg. Köztük elsősorban Geoffrey Wilkinson-ét és Ernst Otto Fischer-ét, akik már régóta a tankönyvek szereplői. De lassan a tankönyvekbe kerülnek a 2001. évi Nobel-díjasok, William S. Knowles, Rioji Noyori és K. Barry Sharpless, és a 2005-ös díjazottak, Richard R. Schrock, Yves Chauvin és Robert H. Grubbs, akiknek munkássága, illetve hatása a gyakorlati élet több területén tetten érhető. Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki 2010-ben palládium komplexekkel katalizált reakciók kifejlesztéséért és azok szintetikus alkalmazásáért kaptak Nobel-díjat.¹²

De végül révbe ért a fém nélküli szerves katalízis, vagy másképpen az organokatalízis is. És révbe ért List és MacMillan is, akiknek a munkásságát most már a tudománytörténet számára is összekapcsolja a Nobel-díj.



Hivatkozások

1. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995*
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1995/summary/>
2. Thorburn Burns, D.; Müller, R.K.; Salzer, R.; Werner, G., *Important Figures of Analytical Chemistry from Germany in Brief Biographies*, Springer, Cham, ISBN:978-3-319-12151-2
3. [https://en.wikipedia.org/wiki/Chirality_\(chemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Chirality_(chemistry))
4. <https://www.nobelprize.org/uploads/2021/10/popular-chemistryprize2021.pdf>
5. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glucosidase_enzyme.png
6. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions*. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122 (10), 2395–2396.
7. Cole-Hamilton, D.; *Periodic table: new version warns of elements that are endangered*, <https://theconversation.com/periodic-table-new-version-warns-of-elements-that-are-endangered-110377>
8. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., *New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction*. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122 (17), 4243–4244.
9. Pracejus, H.; Mätje, H., *Organische Katalysatoren. LXXI Asymmetrische Synthesen mit Ketenen. IV. Zusammenhänge zwischen dem räumlichen Bau einiger alkaloidartiger Katalysatoren und ihren stereospezifischen Wirkungen bei asymmetrischen Estersynthesen*. J. Prakt. Chem. 1964, 24, 195–205
10. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry*. J. Org. Chem. 1974, 39 (12), 1615–1621.
11. Eder, U.; Sauer, G.; Weichert, R., *Total Synthesis of Optically Active Steroids .6. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid Cd Partial Structures*. Angew. Chem. Int. Ed. 1971, 10 (7), 496–497.
12. *All Nobel Prizes in Chemistry*; on <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>