

A photograph of a modern building at dusk. The building has a curved, cylindrical facade made of dark panels. Large glass windows on the left side are illuminated from within, showing interior spaces. In the foreground, a blue signpost with a white sign and a red border is visible. The sign reads "Feuerwehruzufahrt" and "GW I" with a black arrow pointing left. A street lamp is mounted on the signpost. The ground is covered with fallen leaves, and a paved walkway is in the foreground. The sky is a mix of purple and blue.

Feuerwehruzufahrt
← GW I

Experiencia Multidimensional: Vivir e Investigar en Baviera

Cristian Ortiz Bonilla

Copyright © 2020 Cristian Ortiz

DE INVESTIGACIÓN REALIZADA

Esta Pasantía de investigación fue realizada en la Universidad de Bayreuth, Alemania, durante el Semestre de Invierno-2019 bajo la supervisión del profesor PhD Matthias Breuning, con la financiación del programa de becas BAYLAT. .



Índice general

1	Experiencias y vivencias	4
1.1	Introducción	4
1.2	Experiencia Personal	5
2	Manos a la obra	8
2.1	Contexto científico	8
2.2	Etapa 1	9
2.3	Etapa 2	11
2.4	Aún falta camino por recorrer	13



1. Experiencias y vivencias

1.1 Introducción

Escribo este informe en medio de la más grave situación de salud pública a nivel mundial de la época moderna. El avance del SARS-CoV2 un simple virus de ARN que posee un diámetro de 200 nm y una envoltura lipídica causante del COVID-19, tiene en jaque a el planeta entero, ha logrado frenar las poderosas economías de China, Estados Unidos y Europa. Sin embargo, no es la primera vez que la humanidad enfrenta el vertiginoso avance de una pandemia; hoy se reviven con vehemencia y premura algunas de las profundas enseñanzas que nos dejado para la posteridad la peste negra y la gripe española, tal como en aquella ocasión ahora el mundo se une, dando muestras de grandeza para enfrentar este desafío, Seremos testigos preferenciales de una gran gesta, de una nueva conquista de la humanidad que solo podrá ser descrita como una épica epopeya.

Razón por la cual científicos, médicos, psicólogos, políticos y artistas se unen para intentar mantener el aislamiento social que evitará el colapso de los sistemas sanitarios, mientras se logra una salida definitiva de la emergencia. Para lograrlo profesionales en las áreas de biología, inmunología, bioquímica, química medicinal entre otras. Trabajan sin tregua para lograr en tiempo récord una vacuna y/o una quimioterapia. Este esfuerzo se ve reflejado en los más de 500 artículos científicos publicados en los dos primeros meses de este año, en los cuales se proponen algunas moléculas como inhibidores de proteínas específicas del virus, que frenarían el proceso de infección. Es así como han surgido un segundo uso del lopinavir para impedir la acción de una proteína encargada de la proteólisis como proceso crítico para la obtención de unidades funcionales usadas para la síntesis de estructuras proteicas virales. Otro candidato es el remdesivir cuya acción esta enfocada en la inhibición de la RNA polimerasa, enzima encargada de la replicación del material genético, estos son solo algunos ejemplos que refuerza la idea de que es la ciencia el motor y el respaldo del avance de la humanidad, por lo tanto esta no debe de estar enajenada del sentir y clamor social por lo que hoy mas que nunca se requiere de una ciencia con sentido social, que no solo trabaje en estos

medicamentos sino también en explicar con suficiencia de lenguaje a la población mas vulnerable para no caer en falsos rumores y creencias que terminarían por agravar la situación.

Por esta razón resulta tan conveniente el esfuerzo que de forma interrumpida han sostenido a través del tiempo diferentes organizaciones internacionales para apoyar el desarrollo científico de los países latinoamericanos y establecer importantes redes de cooperación técnica y científica de mutua beneficencia. Dichas redes traen al colectivo y al individuo altos beneficios. En mi opinión, de un lado se contribuye en la solución a problemáticas globales, que puede originarse en el seno de las mas humildes y olvidadas comunidades, que de lograr esta hazaña se convertirá de un día a otro en un referente nacional o mundial, impulsando el desarrollo colectivo. Además, el impacto en el individuo ocasiona un elevado nivel de satisfacción personal que contribuye a dignificación de su profesión consolidando así el buen funcionamiento democrático y pluralista de su entorno social.

Con este sentir ha surgido el Centro Universitario de Baviera para América Latina, una iniciativa del estado libre de Baviera para el desarrollo científico de América latina y el establecimiento de relaciones de cooperación entre ambas regiones; a la cual pertenece el programa de becas BAYLAT del cual tuve la fortuna y el honor de ser becario. Bajo esta increíble oportunidad viaje a Bayreuth-Alemania con el propósito de aprender técnicas, herramientas teórico/prácticas y enfoques para el desarrollo de moléculas bioactivas para la obtención de medicamento para combatir las enfermedades tropicales desatendidas leishmaniasis y chagas, las cuales afectan a la población mas vulnerable de la región tropical de América latina. La importancia de los conocimientos adquiridos durante esta experiencia me han llevado a la inclusión en grupos multidisciplinarios conformados en mi ciudad para la construcción de ideas a nivel país para enfrentar el COVID-19.

1.2 Experiencia Personal

Con el impacto social que recae sobre el individuo de una experiencia internacional en mente, pretendo conectar con el lector y contarle un poco de mi experiencia que podría resumir en una de esas frases motivacionales pero que, en este caso esta cargada de mucha realidad así que, querido lector si me permites un consejo

Aún cuando parece imposible, soñar vale la pena. Tienes más talento que el que tú crees.

Sin lugar a dudas la oportunidad de realizar una pasantía de investigación fuera del país de origen, donde todo es nuevo: cultura, idioma, estilo de vida, gastronomía, incluso economía es simplemente una experiencia de vida. En mi caso particular esta vivencia marco un antes y un después y por lo tanto pretendo transmitir a los lectores estas mágicas experiencias para que se motiven e ilusionen con participar en estas iniciativas porque la recompensa es incommensurable.

Desde luego el impacto de desembarcar en completa soledad en el aeropuerto internacional de Munich, con un lógico estupor y una innegable sensación desorientadora, en aquel momento solo pude contemplar la inmensidad de aquel lugar que me ofreció una reflexión inmediata, cerrar mis ojos por un segundo y dimensionar la hazaña que ya había logrado, pero de inmediato asumir el enorme desafío que tenia enfrente. Una situación de gran envergadura donde no solo estaba como el representante de mi universidad, de mi ciudad/Estado y de mi país, si no de toda Latinoamérica. Así fue como inicio mi experiencia, donde luego de un largo recorrido en tren llegue al HBF de Bayreuth

donde me esperaba muy amablemente un compañero del laboratorio, que de forma casi inmediata me ofreció su amistad y se mostró presto a brindarme su ayuda con todo lo que necesitara, desde ese instante reconocí la gran amabilidad de los alemanes, una gran empatía que aunque estando a más de 6000 km de distancia de mi casa me sentía en la calidez de mi hogar. Ese sentimiento fraternal borraron con extremada rapidez esa primera sensación de soledad en el aeropuerto que te hace temblar las piernas y te induce una sensación de temor manifestado en movimientos lentos y un poco torpes se desvanecieron casi tan rápido como el jetlag gracias a esa nueva y amorosa familia alemana.

Esta percepción fue reafirmada cuando conocí al resto del equipo, con ellos percibí un ambiente más familiar que laboral; donde su ayuda y apoyo en todos los trámites burocráticos que tienen lugar para los extranjeros, tales como: el registro en la oficina de extranjería, la apertura de la cuenta bancaria, el registro como estudiante visitante en la universidad, entre otros, lo confuso de los trámites hacen pertinente advertir que esto resulta ser absolutamente abrumador.

Con ellos tuve la oportunidad de conocer y viajar por esas épicas autopistas sin límite de velocidad (lo cual resulta alucinante), cuando me llevaron a jugar paintball, de allí se desprenden muchas anécdotas sin embargo, lo que llamo poderosamente mi atención fue la labor casi con un cuidado fraternal de mis compañeros que tradujeron para mí del alemán al inglés las instrucciones y normas para el desarrollo seguro del juego. Una vez finalizado, me contaron al calor de unas buenas cervezas alemanas sobre sus tradiciones, su cultura. Es así como inicio mi experiencia de investigación, un gran recibimiento acompañado de una transmisión de confianza para que pudiera desarrollar con éxito mi investigación.

Una vez iniciada las labores que me llevaron a cruzar el océano tuve unas primeras apreciaciones que me marcaron, la disciplina en el trabajo, la fraternidad durante los almuerzos que compartimos cada día, y su disposición para ayudar. Una de las vivencias más emocionantes para mí, fue cuando les expuse la hipótesis y metodología planteadas para llevar a cabo el trabajo de investigación, aún tengo presente en mi mente sus miradas atentas y fijas en mí, y si bien no cometo ligerezas al afirmar que Alemania es la cuna de la química, por lo cual era de esperar que su conocimiento fuera más que amplio, sus intervenciones sobre mi idea fueron aclaradoras y algo más que pertinentes. Además ¡es excitante! saber que entre tú público se encuentra el alumno de un premio nobel y que su intervención este enfocada en potenciar tus ideas, en contribuir e involucrarse con tu causa, simplemente alucinante.

Dejando de lado estos aspectos tan serios, también es mi idea compartirles una corta reflexión fuera del laboratorio. El lector podrá imaginar lo que implica caminar por una calle cualquiera y encontrarse a personas de casi cualquier parte del mundo, lo que aprendes en tan corto tiempo dado la diversificación cultural es fenomenal. Por ejemplo, yo compartí la casa con 4 personas provenientes de Corea, China y Grecia. La sensación de reunirnos todos los días en casa luego de la jornada de estudio y conversar sobre nuestros países en crisis (la crisis hace parte de la globalización), sobre el aprendizaje de idiomas. Y como es obvio, también salir a disfrutar de las discotecas y la vida nocturna, así también como conocer el estado de Baviera: Bamberg, Munich, Nuremberg y otros lugares como Dresden, Frankfurt, Stuttgart y Berlin fueron experiencias en verdad enriquecedoras para mi culturalidad, es abrir la mente conocer el mundo. Así mismo aprender a cocinar platos

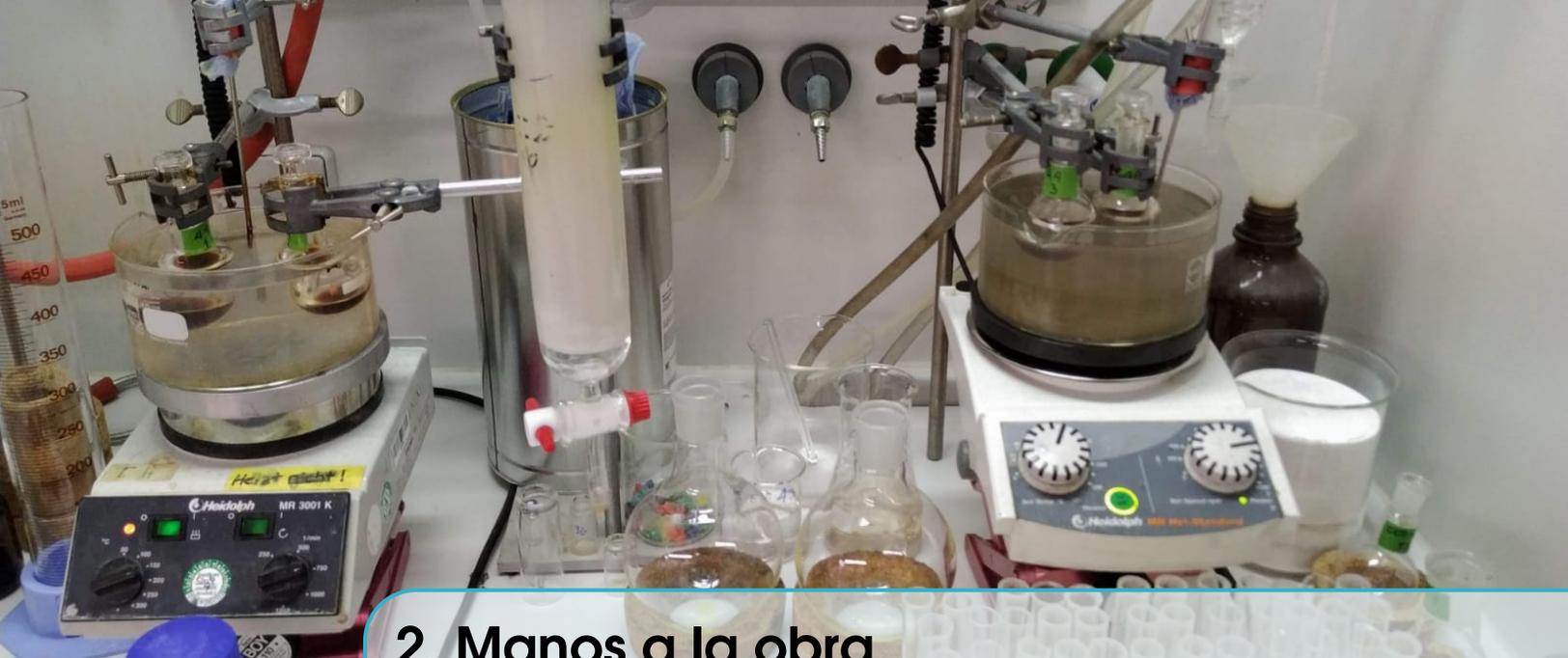
orientales ó griegos, disfrutar de tardes donde los juegos de mesa junto a una cerveza brindaban momentos de risas y complicidad que me proporcionaron una sensación de confort que nunca había experimentado. Para disfrutar plenamente esta experiencia de vida me vi en la obligación de salir de la denominada zona de confort contenida en mi casa, mi universidad, mis amigos, mi lengua materna mi gastronomía, pese a esto y en cuestión de un mes logré gracias a mi nueva familia, a mis amigos de ESN, a la comunidad latina en Bayreuth y claro mi disposición sentir que aquel nuevo espacio geográfico y todas sus implicaciones era mi lugar en el mundo, ahora me podía comunicar en otro idioma, consumir otra comida, hablar con nuevas personas sobre diferentes temáticas, y desde luego enseñarles a bailar salsa, algo que definitivamente nos representa como latinos en el continente europeo. En retrospectiva me quedo absorto al contemplar el hecho de sentir tanto amor por algo, que seis meses atrás solo eran un manojo de expectativas.

Sin embargo, no todo fue tan simple, desde luego existieron momentos difíciles, el primer mes tuve inconvenientes económicos, mientras se legalizaban los desembolsos de la beca, posterior a la oportuna diligencia de la organización Baylat sufrí de episodios de angustia y tristeza debidos a las fiestas de fin de año anhelando compartir con mis familiares y en especial viví tiempos melancólicos cuando estuve ausente durante la partida de un ser querido, sin embargo y pese a los momentos difíciles siempre conté con mis amigos y mi familia alemana. Durante aquellos singulares episodios recordaba el popular refrán:

Un estómago hambriento, una cartera vacía y un corazón roto pueden enseñarte las mejores lecciones de vida

Fue ahí cuando reconocí que en realidad estos chicos, mis nuevos compañeros me ofrecían realmente una amistad tan sincera que llegaron para siempre a mi corazón.

Si me permiten un comentario final, para todos aquellos lectores que se estén embarcando en el proceso de postulación y/o estén próximos a su viaje. Despojarse de cualquier estereotipo que tengan, intenten dejar sus propias costumbres en su país de origen, de esta forma podrán maximizar su experiencia intercultural. Los temores son validos pero que no sean un pretexto para no vivir cada segundo al máximo, al final de la vivencia habrán ampliado sus conocimientos en el área específica de su saber, habrán hecho amigos en otro lugar del mundo, habrán conocido otras formas (a lo mejor mas óptimas) de como hacer cosas cotidianas como cocinar, habrán practicado y afianzado sus habilidades comunicativas en un segundo incluso un tercer idioma, habrán conocido lugares hermosos y si pertenecen al trópico como yo habrán conocido las estaciones climáticas. En mi caso las postales que me dejo el otoño y el invierno serán inolvidables.



2. Manos a la obra

2.1 Contexto científico

En la actualidad existe un amplio conjunto de enfermedades infecciosas zoonóticas transmisible al ser humano con una nefasta característica común; Los regímenes terapéuticos asociados son inexistentes, poco efectivos y/o con altos efectos secundarios. Además, poseen una amplia afectación sobre la población endémica del vector y con un alto potencial de extenderse a otras regiones, constituyendo así un estado de alerta permanente de los sistemas de salud. La leishmaniasis y la tripanosomiasis americana son dos enfermedades pertenecientes a esta categoría, como también a las denominadas enfermedades desatendidas, catalogadas así por la OMS; Debido al inexistente interés de la industria farmacéutica y gubernamental para aportar en el desarrollo de alternativas terapéuticas seguras, efectivas y disponibles. Por ejemplo, Colombia reporto aproximadamente 5000 nuevos casos de leishmaniasis cutánea ¹ en todo el territorio nacional. En contraste, la actual pandemia (con corte del 20 de abril) registra alrededor de 3000 casos positivos para SARS-CoV2 en tan solo 50 días desde el primer registro, pese a lo contradictorio de las cifras, hay una gran diferencia, se estima que solo el 20 % de estas personas desarrollaran sintomatología calificada como grave sin embargo, la gran mayoría de personas superarán la enfermedad sin necesitar ningún tipo de medicamento. Pero, de otro lado, los pacientes diagnosticados con leishmaniasis viven día tras día una tortuosa enfermedad descrita como de intenso dolor y con la capacidad latente de producir desfiguraciones, que requieren el uso continuado de medicamentos para frenar el proceso de infección y con ellos su desafortunada enfermedad.

Por esta razón los científicos de diversos lugares del mundo han respondido a la invitación de la OMS para construir juntos una salida de esta crisis. Desde luego nuestro grupo de investigación de Química Orgánica de Productos Naturales (QOPN) ha venido trabajado intensamente en este desafío. Nuestros decididos esfuerzos han arrojado tras 20 años de investigación prometedores resultados (algunos en fases clínicas de desarrollo), en los cuales se ha demostrado que el núcleo

¹Dato tomado de la Organización mundial de la salud

tipo cromanona es el fragmento responsable de la potente actividad anti-trypanosomal del producto natural witajardinas,

En este sentido, la propuesta presentada al programa de becas BAYLAT planteó la modificación estructural de la variante azufrada del núcleo cromanona (tiocromanona) obtenido en fases previas de optimización molecular. Las modificaciones mencionadas fueron basadas en algunos importantes parámetros como: polaridad, polarizabilidad y geometría molecular, dichos parámetros fueron calculados a partir de resultados previos que indican la posible inhibición alostérica de la enzima tripanotión reductasa, proteína encargada del equilibrio homeostático de las especies reactivas de oxígeno del parásito. Por lo tanto hemos hipotetizado que: un eventual bloqueo de este sistema estaría induciendo la muerte del parásito debido a un aumento letal en la concentración de estos intermedios metabólicos.

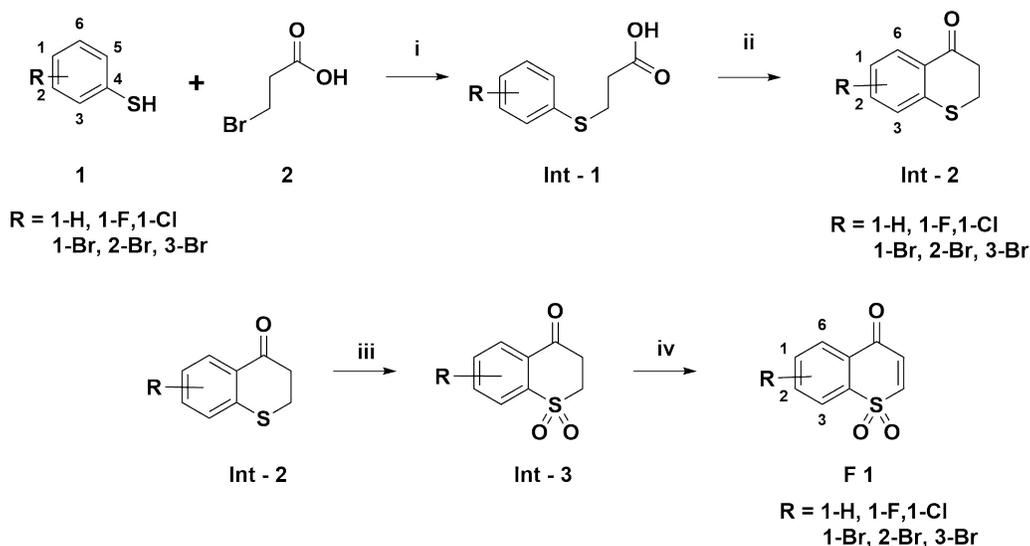
Para probar la hipótesis, usamos modificaciones sistemáticas con la inclusión de grupos electrón atrayentes como flexóforos del sistema tiocromanona para inducir una fuerte polarizabilidad de la nube electrónica del sistema, y que además no alterara drásticamente la polaridad del mismo. Un segundo grupo de estas alteraciones estructurales incluyeron modificaciones asimétricas que servirán para explorar la tridimensionalidad del receptor alostérico.

De acuerdo a lo anterior presentamos los resultados agrupados en dos etapas. La primera de ellas esta conformada por la síntesis y optimización del denominado farmacóforo. Esta ruta fue optimizada y diseñada para usar el compuesto intermediario (**Int-2**) como un punto de partida (scaffold) para la etapa subsecuente usada para la diversificación estructural.

2.2 Etapa 1

Como fue descrito anteriormente, la primera etapa de este proyecto consistió en la determinación de las condiciones óptimas para la síntesis del farmacóforo las cuales se presentan en el esquema 2.1. El primer paso (*i*) procede a través de una sustitución nucleofílica tipo Sn2 del bromo en el compuesto **2** en un sistema buffer de K₂CO₃/KHCO₃ a pH=9 en un solvente binario H₂O /EtOH, bajo un reflujo de 24 h². Una posterior extracción ácido-base de esta reacción produce el intermedio **Int-1** con un rendimiento cualitativo. Luego fue disuelto en H₂SO₄ al 97 % a 0°C (*ii*) y agitado por 24h para dar el producto de acilación intramolecular tipo Friedel-Crafts (**Int-2**). Estas condiciones fueron replicadas para diferentes sustituyentes como flúor, cloro y bromo en diversas posiciones con rendimientos altos que oscilan entre un 80 y un 90 [1] %.

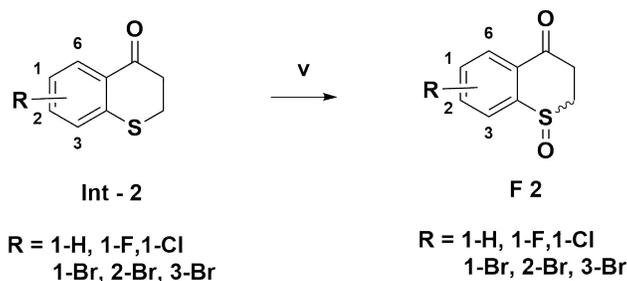
²No fueron detectadas reacciones colaterales de esterificación



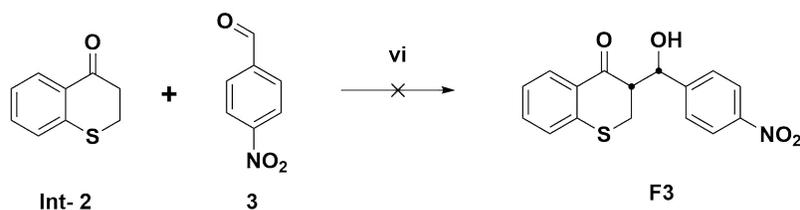
Esquema 2.1: Secuencia sintética para obtener el farmacóforo

Por otra parte, los dos pasos sintéticos finales que permiten la obtención del farmacóforo (**F1**) propuesto como modulador alostérico ilustrados en el esquema 2.1 muestra una secuencia de oxidación selectiva en estricto orden de ocurrencia, iniciando en la oxidación del átomo de azufre promovida por el reactivo oxone®(iii) y terminando con la de-hidrogenación impulsada por la adición de I_2/DMSO (iv). Esta secuencia procede con rendimientos moderados, en promedio 40% en todo el set de compuestos generados. [1]

No obstante durante el barrido experimental de condiciones para la oxidación del azufre se observó que la cantidad y tipo de agente oxidante permiten controlar el grado de oxidación del mismo, haciendo posible la obtención selectiva de sulfonas y sulfoxidos. Esto representa una ventaja experimental dado que estos últimos presentan un centro quiral. Cuyo enatio-control mostrado en el esquema 2.2 y realizado bajo las condiciones de oxidación asimétrica de Andersen (v) [2], TTIP, (S) y (R) binol, CCl_4 y TBHP a 0°C por algunas horas permitieron la obtención de 9 compuestos enriquecidos en información enantiomérica que proveerán la exploración tridimensional de la diana biológica.



Esquema 2.2: Oxidación quiral del átomo de azufre



Esquema 2.3: Adición tipo aldol

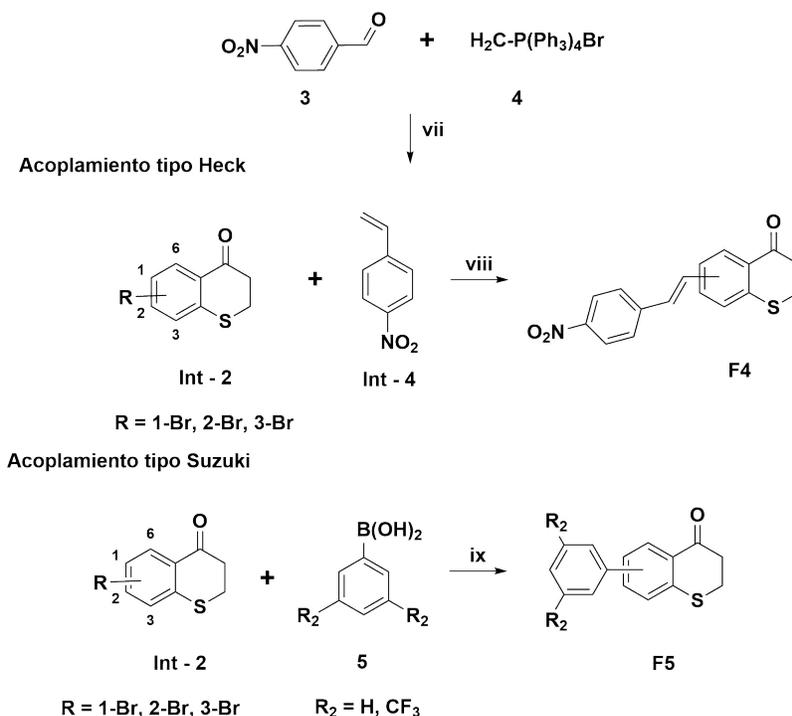
Así mismo, fue empleada la adición diastereoselectiva tipo aldol para ampliar el alcance de la exploración de dicho receptor. No obstante, y pese al basto barrido de condiciones óptimas de reacción representadas en el esquema 2.3 las cuales incluyeron diferentes tipos de ligandos y bases, incluso cambios de tácticas como la de preformar el enolato; No fue posible obtener los productos deseados. Sin embargo, si se logró observar que la temperatura era un factor determinante en dichas reacción. A bajas temperaturas la reacción simplemente no tenía la energía suficiente para realizar la condensación, en contraste las altas temperaturas de reacción promovía la adición con posterior deshidratación, eliminando por completo la información quiral.

2.3 Etapa 2

Las estrategias sintéticas usadas para funcionalizar el anillo aromático del compuesto (**Int-2**), y que además cumpla con los requerimientos previamente mencionados, consistió en el uso de las metodologías de acoplamiento cruzado, específicamente las reacciones de Heck, mediante la cual se obtiene núcleos tipo estilbenos, la reacción de Suzuki que origina sistemas biaril, entre otras. Estas metodologías permitieron la aproximación de modificación por fragmentos ampliamente usada en la química medicinal.

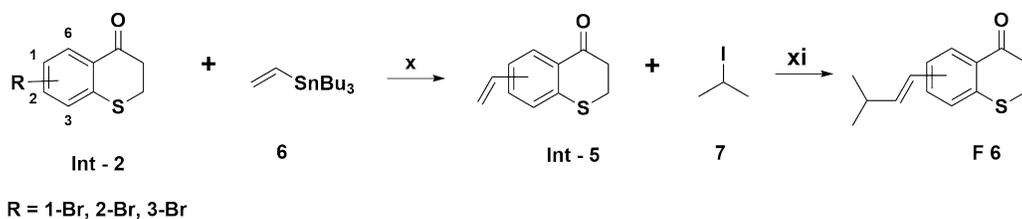
El esquema 2.4 ilustra las mencionadas estrategias. La primera secuencia de esta etapa es el acoplamiento entre el 4-nitroestireno preparado bajo la reacción de sustitución de Wittig(vii) [3], seguido del acoplamiento mediado por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en $\text{DMF}/\text{Et}_3\text{N}$ como solvente binario bajo irradiación microondas a $140\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón, obteniendo rendimientos moderados de 50,5%. Durante nuestra exploración detectamos que el uso de otras condiciones de reacción condujeron a la formación del isómero cis del sistema estilbeno, aunque en una baja relación estequiométrica así como también, la reacción competitiva de debrominación. En efecto esta última transformación colateral fue observada en todo los tipos de acoplamiento cruzado, configurando así un importante impedimento para lograr los objetivos metodológicos propuestos. Por esta razón el hallazgo de un ligando como aditivo a el catalizador de paladio que permitió el control de la reacción competitiva resultó en un crucial avance del proyecto. Evidenciado en altos rendimientos para la reacción de formación del sistema biarilo tanto en el proveniente del ácido fenil borónico como del ácido bis-3,5(trifluorometil) fenilborónico.

Sin embargo, el alcance del sistema de reacción se limitó a los sistemas biarilos, en razón a que la incorporación de otro tipo de ácidos borónicos como por ejemplo compuestos alifáticos, no condujo a la formación del producto bajo ningún cambio a las condiciones que permitieran dicho acople, de echo la inclusión de otros ligandos aceleró la reacción competitiva, en contraste el uso del catalizador sin ligandos no condujo a la transformación de la sustancia.



Esquema 2.4: Funcionalización del anillo aromático

De otro lado, una serie de acoplamientos adicionales fueron planteados para cumplir con el propósito de obtener modificaciones estructurales racionales que sigan los requerimientos electrónicos del receptor, por lo cual fueron implementadas esas mismas condiciones experimentales para lograr incorporación del grupo prenilo (fragmento frecuente en los medicamentos comerciales y sustancias bioactivas en fases clínicas y preclínicas de desarrollo). Sin embargo, pese a la intenso esfuerzo no fue posible lograr una metodología funcional que permitiera la obtención del la molécula objetivo, por lo que se decidió cambiar la estrategia, por otra que permitiera alterar la reactividad del sistema, fue así como, por medio de una reacción en secuencia de acoplamiento cruzado en tandem iniciando por la reacción de Stille [5] (x), continuado por el acoplamiento de Heck [4] (xi) representados en el esquema 2.5 fueron incorporados el isómero posicional del grupo prenilo **F6**, con rendimientos globales del 60%.



Esquema 2.5: Isómeros del grupo prenilo

2.4 Aún falta camino por recorrer

En resumen, durante el desarrollo experimental de la pasantía fueron obtenidos 11 compuestos con modificaciones tipo biarilo, stilbenos en el anillo aromático del núcleo de tiocromanona, estos compuestos deberán ser sometidos a las secuencias sintética de doble oxidación encontrados en la primera etapa del proyecto. Así mismo, también fueron obtenidas 6 estructuras análogas del farmacóforo y 9 sulfoxidos quirales, los cuales solo serán sometidos a una posterior de-hidrogenación para completar los requerimientos estructurales.

Finalmente las 26 sustancias obtenidas en la pasantía se incorporaran a otro grupo preexistente, de 20 compuestos estructuralmente relacionados, para completar el grupo de moléculas, denominadas grupo de estudio, que será usado para determinar su citotoxicidad, su bioactividad en amastigotes intracelulares de Leishmania y Chagas. A partir de estas evaluaciones biológicas un grupo de 5 a 10 compuestos con mayor actividad serán sometidos a ensayos indirectos de la actividad enzimática. La información aportada en esa fase será la que permita la construcción de una relación estructura actividad que guiaran la próxima etapa de optimización molecular. Estos resultados se esperan puedan obtenerse a la menor brevedad posible para ser sometidos a una publicación científica.



Quiero expresar mis más profundos agradecimientos al programa de becas BAYLAT, y a sus funcionarios Dr. Irma de Melo-Reiners y Jonas Löffler por estar siempre prestos a atender cualquier situación que se presentará.

A mis compañeros Stefan Wagner, Susane Sigl, Christian Müller, Melanie Schenkl, Cristian Bohn y Matthias Breuning por brindarme sus grandes enseñanzas.

A mi gran amiga Andrea Muñoz por su amistad incondicional.

*A todos ellos gracias totales, por brindarme la mejor experiencia de mi vida
Cristian Ortiz Bonilla*



Bibliografía

- [1] SYNTHESIS AND EVALUATION OF THIOCHROMAN-4-ONE DERIVATIVES AS POTENTIAL LEISHMANICIDAL AGENTS, VARGAS, ESTEBAN AND ECHEVERRI, FERNANDO AND VÉLEZ, IVÁN D AND ROBLEDO, SARA M AND QUIÑONES, WISTON, MOLECULES, 22, (12), 2041, 2017
- [2] ASYMMETRIC OXIDATION OF SULFIDES, O'MAHONY, GRAHAM E AND FORD, ALAN AND MAGUIRE, ANITA R, JOURNAL OF SULFUR CHEMISTRY, 34, (3), 301-341, 2013
- [3] SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PHENANTHRENE DERIVATIVES WITH ANTICANCER PROPERTY AGAINST HUMAN COLON AND EPITHELIAL CANCER CELL LINES, GUÉDOUAR, HABIBA AND ALOUI, FAOUZI AND BELTIFA, ASMA AND MANSOUR, HEDI BEN AND HASSINE, BÉCHIR BEN, COMPTES RENDUS CHIMIE, 20 (8), 841-849, 2017
- [4] HYDER, ZEYNAB AND RUAN, JIWU AND XIAO, JIANLIANG, HYDROGEN-BOND-DIRECTED CATALYSIS: FASTER, REGIOSELECTIVE AND CLEANER HECK ARYLATION OF ELECTRON-RICH OLEFINS IN ALCOHOLS, CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL, 14, (18), 5555-5566, 2008
- [5] JACK, J.L. PFLUM, D.A y LIMBERASKIS, C, *Modern Organic Synthesis in the Laboratory*, p. 142-14, Oxford, 2007.