

# TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE LOS 4-N-BENCIL ( $\alpha$ -FENILETIL)AMINO-4-PIRIDIL-1-BUTENOS

\*Cristian Ochoa Puentes; Juliette Rivero Castro

Departamento de Química, Universidad de Pamplona,

e-Mail. [jrivero@unipamplona.edu.co](mailto:jrivero@unipamplona.edu.co)

\*CIBIMOL, Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina, Universidad Industrial de Santander,

## ABSTRACT

An easy and simple synthetic route allowed the homoalylamines oxidation and its later conversion. New derived benzamides of the pyridine was obtained. The basic hydrolysis of these amides produced new primary amines that can be employed as precursors of biologically active substances

## PALABRAS CLAVES

Piridinas sustituidas, cloroacetilación, homoalilaminas.

## INTRODUCCIÓN

La química de las piridinas ha llamado la atención de los químicos orgánicos desde hace mucho, debido a que estas bases nitrogenadas de procedencia natural o sintética se encuentran presentes en gran variedad de sistemas heterocíclicos entre los que se encuentran los alcaloides.

En la actualidad un gran número de compuestos que presentan en su estructura el anillo piridínico están siendo estudiados y aplicados en la química medicinal para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y otras

enfermedades relacionadas con la pérdida de la memoria, la demencia, el pánico y la depresión (1,2), adicionalmente se están adelantando estudios en los que este tipo de compuestos pueden llegar a jugar un papel determinante en el control de desordenes neuroendocrinos, incluyendo la bulimia y la anorexia (3). Teniendo en cuenta esta gama de actividad hoy en día es cada vez más importante para los químicos sintéticos diseñar y desarrollar nuevas y eficientes rutas para la obtención de sistemas nitrogenados más complejos y así ofrecer nuevas alternativas en la búsqueda de fármacos más eficientes.

Recientes estudios sobre la química de las homoalilaminas (4) muestran que estos compuestos también pueden ser empleados como excelentes precursores en la química heterocíclica ya que este tipo de sustancias pueden ser obtenidas de una forma bastante sencilla y con buenos rendimientos via iminas.

En esta comunicación se describen algunas transformaciones de los 4-N-bencil( $\alpha$ -feniletíl)amino-4-piridil-1-butenos hacia nuevos amido- y aminoderivados piridínicos.

### METODOLOGÍA

El curso de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Alufol 60 y Silufol UV254 de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos finales se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 y óxido de aluminio. Como eluyente se utilizaron una mezcla de acetato de etilo-heptano con aumento gradual de la polaridad.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron del espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FT-IR E.S.P sobre placas de KBr. Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890 Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (70eV). Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes síntesis fueron de grado para síntesis marcas ALDRICH, MERCK y J.T. BAKER. Las homoalilaminas 1a-c se obtuvieron a partir de los respectivos piridinaldehídos

y bencilaminas según la metodología empleada en nuestro laboratorio (5).

### Procedimiento general para la preparación de los N-cloroacil derivados.

En un balón de 50 mL se disolvieron 0.24 g (0.10 mmoles) de homoalilamina, 0.20 g (2.2 mmoles 0.28 mL) de trietilamina en 10 mL de éter etílico anhidro, dejando en agitación sobre un baño de hielo durante 15 minutos. Posteriormente se adicionaron 0.17 g (1.5 mmoles, 0.12 mL) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 5 mL de éter y se procedió a calentar a 45°C durante 29 horas, luego se filtró, se basificó con carbonato de sodio y se realizó la extracción con éter etílico (3 x 50 mL). El extracto orgánico se pasó por una columna de alúmina y se concentró, obteniendo así los siguientes productos:

**N-[1-( $\beta$ -Piridil)but-3-enil]-N-bencil-2-cloroacetamida (2a).** 95%, aceite bastante viscoso de color pardo,  $C_{18}H_{19}ClN_2O$  (Pm 314.5 g/mol); IR 1651 (n CO), 1452, 922 (n C=C)  $cm^{-1}$ . RMN-1H (400Mz) d (ppm) 7.27-6.81 (9H, m, Ph, Py), 5.95-5.80 (1H, m, CHPy), 5.75-5.50 (1H, m, -CH=), 5.17-4.86 (2H, m CH<sub>2</sub>=), 4.45-4.21 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 3.99 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 2.68-2.50 (2H, m, -CH<sup>2</sup>-C=). CG-EM (70eV):  $t_R$  = 30.22 min, m/z (%): 313 (1), 272 (20), 91 (100), 77 (9), 65 (9), 51 (4), 41 (3).

**N-[1-( $\gamma$ -Piridil)but-3-enil]-N-bencil-2-cloroacetamida (2b).** 88%, aceite bastante viscoso de color pardo,  $C_{18}H_{19}ClN_2O$  (Pm 314.5 g/mol); IR 1649 (n CO), 1452, 920 (n C=C)  $cm^{-1}$ .

RMN-<sup>1</sup>H (400Mz) δ (ppm) 7.80-6.90 (9H, m, Ph, Py), 6.05-5.80 (1H, m, CHPy), 5.90-5.50 (1H, m, -CH=), 5.30-4.80 (2H, m CH<sub>2</sub>=), 4.80-4.20 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 3.90 (2H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 2.68-2.50 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-C=). CG-EM (70eV): t<sub>R</sub>= 24.36 min, m/z (%): 313 (1), 272 (17), 91 (100), 77 (9), 65 (11), 51 (4), 41 (3).

#### Procedimiento general para la preparación de las acetamidas.

En un balón de 25 mL se adicionaron 5 mL de acetonitrilo, 0.95 mmoles de piperidina (o morfolina), 0.4 mmoles de carbonato de potasio y 2.7 mmoles de trietilamina, luego se agregaron 0.63 mmoles de cloroacetamida (2a) (o (2b)) disueltas en 5 mL de acetonitrilo y se calentó a reflujo durante 50 horas, luego se filtró, se evaporó el solvente y se realizó la extracción con éter (3 x 50 mL). El crudo obtenido se pasó por una columna corta de alúmina usando diclorometano como eluente y se concentró, así obteniéndose las siguientes amidas:

**N-[1-(β-Piridil)but-3-enil]-N-bencil-2-(1-piperidil)acetamida (3a).** 96%, aceite viscoso de color café, C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O (Pm 363 g/mol); IR 2934 (v CH<sub>2</sub>), 1644 (v CO), 1452, 916 (v C=C) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400Mz) δ (ppm) 7.42-6.39 (9H, m, Ph, Py), 6.03-6.00 (1H, t, J=7.75 Hz, CHPy), 5.78-5.68 (1H, m, -CH=), 5.14-4.96 (2H, m CH<sub>2</sub>=), 4.70-4.67, 3.95-3.93 (2H, dd, J=15.04, PhCH<sub>2</sub>), 2.98 (2H, s, COCH<sub>2</sub>), 2.72-2.56 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-C=), 2.51-2.27 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 1.63-1.46 (6H, m, -CH<sub>2</sub>-). CG-EM (70eV): t<sub>R</sub>= 37.54 min, m/z (%): 361 (1), 271 (2), 231 (2), 98 (100), 91 (9), 84 (8), 55 (8), 41 (9).

**N-[1-(γ-Piridil)but-3-enil]-N-bencil-2-(1-piperidil)acetamida (3b).** 48%, aceite viscoso de color café claro, C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O (Pm 363 g/mol); IR 2933 (v CH<sub>2</sub>), 1642 (v CO), 1452, 914 (v C=C) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400Mz) δ (ppm) 7.42-6.39 (9H, m, Ph, Py), 6.03-6.00 (1H, t, J=7.78 Hz, CHPy), 5.78-5.67 (1H, m, -CH=), 5.09-4.89 (2H, m CH<sub>2</sub>=), 4.70-4.67, 3.95-3.93 (2H, dd, J=15.09, PhCH<sub>2</sub>), 2.98 (2H, s, COCH<sub>2</sub>), 2.72-2.56 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-C=), 2.51-2.35 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 1.63-1.54 (6H, m, -CH<sub>2</sub>-). CG-EM (70eV): t<sub>R</sub>= 37.59 min, m/z (%): 361 (1), 271 (2), 231 (2), 98 (100), 91 (10), 84 (9), 55 (8), 41 (8).

**N-[1-(β-Piridil)but-3-enil]-N-bencil-2-(1-morfolin)acetamida (3c).** 91%, aceite viscoso de color café, C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (Pm 365 g/mol); IR 2927 (v CH<sub>2</sub>), 1641 (v CO), 1452, 1116 (v C-O), 914 (v C=C) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400Mz) δ (ppm) 7.39-6.31 (9H, m, Ph, Py), 6.04-6.02 (1H, t, J=7.80 Hz, CHPy), 5.76-5.73 (1H, m, -CH=), 5.10-4.97 (2H, m CH<sub>2</sub>=), 4.72-4.70, 3.97-3.95 (2H, dd, J=15.07, PhCH<sub>2</sub>), 3.76-3.69 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-), 3.03-3.01 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 2.72-2.64 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-C=), 2.60-2.44 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-). CG-EM (70eV): t<sub>R</sub>= 38.62 min, m/z (%): 363 (1), 273 (2), 233 (2), 100 (100), 70 (4), 56 (12), 42 (7).

**N-[1-(γ-Piridil)but-3-enil]-N-bencil-2-(1-morfolin)acetamida (3d).** 44%, aceite viscoso de color café claro, C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (Pm 365 g/mol); IR 2853 (v CH<sub>2</sub>), 1644 (v CO), 1453, 1116 (v C-O), 914 (v C=C) cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400Mz) δ (ppm) 7.40-6.91 (9H, m, Ph, Py), 6.04-

6.02 (1H, t, J=7.80 Hz, CHPy), 5.76-5.68 (1H, m, -CH=), 5.10-4.97 (2H, m CH<sub>2</sub>=), 4.72-4.70, 3.97-3.95 (2H, dd, J=15.04, PhCH<sub>2</sub>), 3.76-3.69 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-), 3.10-3.05 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 2.72-2.63 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-C=), 2.60-2.43 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-). CG-EM (70eV): t<sub>R</sub> = 38.70 min, m/z (%): 363 (1), 273 (2), 233 (2), 100 (100), 70 (4), 56 (11), 42 (7).

**N-[1-(β-Piridil)but-3-enil]-N-(a-fenilet)benzamida (4).** En un balón de 50 mL se disolvieron 0.23 g (0.9 mmoles) de la amina (1c), 0.18 g (1.8 mmoles, 0.25 mL) de trietilamina en 20 mL de benceno anhidro, dejando en agitación sobre un baño de hielo durante 5 minutos. Posteriormente se adicionaron 0.19 g (1.4 mmoles, 0.16 mL) de cloruro de benzoilo y se procedió a calentar a reflujo durante 18 horas controlando el curso de la reacción con CCF. Al finalizar la reacción se evaporó el solvente y se extrajo la capa orgánica con éter etílico (3 x 50 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) usando como eluente el sistema heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (50:1, 30:1, 20:1, 5:1) obteniéndose 0.19 g (0.54 mmoles, 60%) del compuesto (4), como un aceite rojizo bastante viscoso, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (Pm 356 g/mol); IR 1712, 1634 (v CO), 918 (v C=C) cm<sup>-1</sup>. RMN-1H (400Mz) δ (ppm) 7.55-7.10 (14H, m, Ph,Py), 5.80-5.75 (1H, m, -CH=), 5.25-4.70 (2H, m, CH<sub>2</sub>=), 5.25-4.70 (1H, m, PhCH), 5.25-4.70 (1H, m, PyCH), 3.30-3.00 (2H, m CH<sub>2</sub>-C=), 1.65-1.64, 1.58-1.57 (3H, d, J<sub>1</sub>=6.69 Hz, J<sub>2</sub>=7.0 Hz, -CH<sub>3</sub>). CG-EM (70eV) m/z (%) isómero con t<sub>R1</sub> = 41.03 min 355 (1), 315 (13), 211 (22), 105

(100), 77 (30), 51 (7), 41 (2); isómero con t<sub>R2</sub> = 41.53 min 355 (1), 315 (14), 211 (21), 105 (100), 77 (33), 51 (6), 41 (2).

#### Procedimiento general para la preparación de las benzamidas (5a,b).

Inicialmente se obtuvieron las correspondientes nitronas. Se mezclaron 1 mol de la homoalilamina, 12 ml de metanol, 0.05 moles de tugstanato de sodio dihidratado y 3 moles de peróxido de hidrógeno al 30%, durante 48 horas a temperatura ambiente. Se removió el metanol y el residuo se trató con agua (15 ml), se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Posteriormente se calentaron 1.00 g de nitrona en 2 ml de anhídrido acético a 50°C durante 24 horas con agitación constante. La masa de reacción se llevo a pH básico con carbonato de sodio y se extrajeron los productos con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Estos compuestos se purificaron por cromatografía de columna sobre sílica gel (heptano-acetato de etilo 10:1), obteniéndose así las benzamidas.

**4-N-[1-(β-Piridinil)but-3-enil]benzamida (5a).** 69%, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (Pm 252 g/mol); IR 3354 (v NHas), 3062 (v CH<sub>2</sub>=), 3034 (v CHarom), 1633 (v C=O), 1642 (v C=Colef), 1603 (v NHsim), 1294 (v C-N-H), 919 (v CHolef) cm<sup>-1</sup>. NMR-1H (400Mz) δ (ppm) 8.70-7.40 (4H, m, Py), 7.36-6.40 (4H, m, Ph), 5.7 (1H, m, -CH=), 2.66 (2H, dd, J=7.01 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.54 (1H, t, J=7.2 Hz), 5.16 (m, =CH<sub>2</sub>) 1.97 (s, NH). CG-EM (70eV): t<sub>R</sub> = 26.72 min, m/z, (%): 252 (2), 211 (24), 120 (5), 105 (100), 77 (40), 51 (11).

**4-N-[1-( $\gamma$ -Piridinil)but-3-enil]benzamida (5b).** 61%,  $C_{16}H_{16}N_2O$  (Pm 252 g/mol); IR 3284 (v NHas), 3062 (v CH2=), 3034 (v CHarom), 1651 (v C=O), 1646 (v C=Colef), 1602 (v NHsim), 1304 (v C-N-H), 920 (vCHolef)  $cm^{-1}$ . NMR- $^1H$  (400Mz)  $\delta$  (ppm), 8.70-7.50 (4H, m, Py), 7.44-6.40 (4H, m, Ph) 5.7 (1H, m, -CH=), 2.60 (2H, dd, J= 6.54 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.53 (1H, t, J= 7.44 Hz), 5.10 (m, =CH<sub>2</sub>), 1.93 (s, NH). CG-EM (70eV):  $t_R$ = 26.69 min, m/z (%): 252 (2), 211 (5), 120 (2), 105 (100), 77 (38), 51 (10).

**4-Amino-4-( $\beta$ -Piridinil)-1-buteno (6).** Se preparó una solución saturada de KOH-EtOH-H<sub>2</sub>O y se mezcló con 1.00 g de la amida (5a). Se calentó a reflujo durante 3 horas y se controló por TLC. Finalmente se extrajo con éter etílico y se obtuvieron 0.42 g (67%) de la amina (6),  $C_9H_{12}N_2$  (Pm 144 g/mol); IR 1641 (v C=C), 3310 (v NH). NMR- $^1H$  (400Mz)  $\delta$  (ppm) 8.42 (1H, d, J=11.8 Hz, H $\alpha$ '), 8.34 (1H, d, J=4.76 Hz, H $\alpha$ ), 7.67 (1H, dd, J=7.8 Hz, H $\beta$ ), 7.21 (1H, m, H $\gamma$ ), 5.61 (1H,m, -CH=), 4.84 (2H, m, =CH<sub>2</sub>), 2.40 (2H, m, -CH<sub>2</sub>), 3.19 (2H, s, NH<sub>2</sub>). CG-EM (70eV):  $t_R$ = 13.60 min, m/z (%): 148 (42), 106 (100), 77 (35), 43 (51).

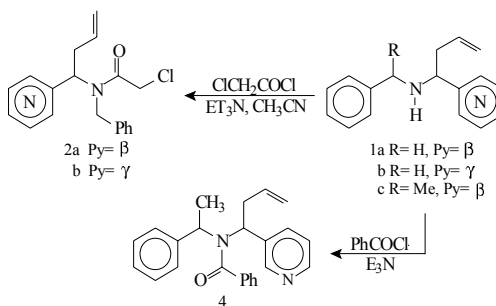
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Siguiendo con nuestros estudios sobre la química de las homoalilaminas con el fragmento piridínico (4,5), preparamos nuevos derivados con el fin de buscar actividad antiparasitaria y anticancerígena. Su síntesis se basa principalmente en la utilización de las iminas, productos accesibles y disponibles económicamente.

La adición nucleofílica de los reactivos organometálicos al doble enlace C=N es uno de los métodos más importantes (y mejores) para la formación del enlace sencillo C-C (6-9). La adición del fragmento alílico a las ald- o cetiminas proporcionan las homoalilaminas, sustancias a las que se les ha prestado mucho interés desde el punto de vista sintético y químico por parte de un gran número de investigadores (10-14). Esta adición proporcionó los 4-N-bencil(a-feniletil)amino-4-piridil-1-butenos con un rendimiento de 54-70% (5).

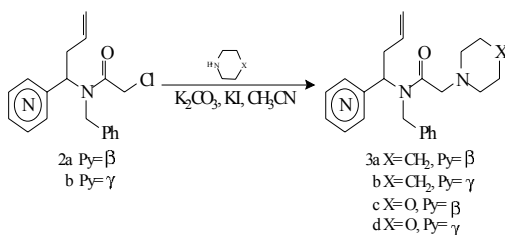
Los N-cloroacilderivados (2a,b) fueron sintetizados a partir de las homoalilaminas (1a,b) aprovechando las propiedades básicas del átomo de nitrógeno. Esta sustitución se llevó a cabo en éter etílico absoluto utilizando como base trietilamina, los rendimientos de esta reacción fueron del 88 y 95%. En condiciones similares la benzamida (4) se sintetizó utilizando cloruro de benzoílo. (esquema 1).

El análisis citotóxico de estos compuestos (15) mostró que los N-cloroacilderivados (2a,b) presentaron una



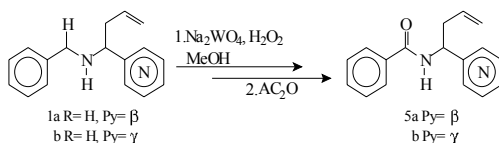
Esquema 1. Ruta sintética diseñada para la obtención de las N-cloroacetamidas 2a,b y la benzamida 4.

marcada actividad anticancerígena. Estos compuestos sirvieron como precursores para la síntesis de cuatro nuevos amidoderivados piridínicos (esquema 2). Las amidas 3a-d se obtuvieron como aceites viscosos de color marrón con rendimientos del 95-43%.



Esquema 2. Síntesis de nuevos amidoderivados piridínicos.

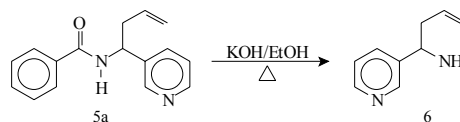
Por otra parte, la síntesis de las 4-N-[1-(β(γ)-piridinil)but-3-enil]benzamidias (5a,b) se llevó a cabo mediante la formación de los N-óxidos de las homoalilaminas y su posterior transposición con anhídrido acético. Estas transformaciones dieron las benzamidias 5a y 5b como cristales blancos y un aceite viscoso amarillo, respectivamente (esquema 3). Estas estructuras fueron establecidas por espectroscopia IR, RMN-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y espectrometría de masas



Esquema 3. Síntesis de las benzamidias 5a,b.

En el espectro de IR se observan las

bandas de absorción intensas en 1642 y 1646 cm<sup>-1</sup> y una señal a campos bajos en los espectros de RMN 13C (d C=O 166.85 y 165.70 ppm respectivamente, características del grupo carbonilo. Estas nuevas benzamidias están siendo usadas en nuestro laboratorio como intermediarios en la síntesis de análogos de alcaloides piridínicos. Adicionalmente, la hidrólisis básica de estos sistemas nitrogenados conlleva a la preparación de nuevos compuestos acíclicos como el 4-amino-4-(b-piridil)-1-buteno 6, el cual fue obtenido como un aceite viscoso de color rojo con un 67% de rendimiento (esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del 4-amino-4-(b-piridinil)-1-buteno 6.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H aparece una señal ancha d=3.19 ppm correspondiente al grupo NH<sub>2</sub>, además desaparecen las señales de los protones bencénicos y se conservan las señales de los protones piridínicos y alílicos.

## CONCLUSIONES

Se demostró la utilidad química sintética de las homoalilaminas en la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados.

La actividad biológica presentada por las N-cloroacetamidias abre una nueva posibilidad para el diseño y estudio de



novedosos y más eficientes fármacos. Mediante una ruta fácil y sencilla se llevo a cabo la oxidación de las homoalilaminas y su posterior transposición, que condujo a las nuevas benzamidas derivadas de la piridina. La hidrólisis básica de estas amidas condujo a nuevas aminas primarias que

pueden ser empleadas como precursores de sustancias biológicamente activas.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a COLCIENCIAS y al CYTED.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rowell P. P., Winkler J.F., *J. Neurochem.*, 1984, 43, 1593.
2. Schimilt J. D., Bencherif M., *Annual Rep. Med. Chem.*, 2000, 35, 41-51.
3. Jones A. D., Knight D. W., *J. Chem. Soc., Chem commun.*, 1996, 114, 3475.
4. Vargas L. M., Kouznetsov V., Stashenko E., Bahsas A., Amaro L. J., *Heterocycl. Commun.*, 2001 en prensa.
5. Kouznetsov V., Palma A. and Aliev A. E., *Anales de Química, Int. Ed.*, 1998, 94, 132-135.
6. Bloch R., *Chem. Rev.*, 1998, 98, 4, 1407-1438.
7. Alvaro G., Boga C., Savoia D and Umani-Ronchi A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, 1996, 8, 875-882.
8. Zwierzak A. and Napieraj A., *Synthesis*, 1999, 6, 930-934.
9. Tanaka H., Inoue K., Pokorski U., Taniguchi M. and Torii S., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 21, 3023-3026.
10. Lee K. Y., Kim Y. H., Park M. S., Oh, C. Y. and Ham W. H., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 26, 9450-9458.
11. Katritzky A. R., Feng D., Qi M., Aurrecoechea J. M., Suero R. and Aurrekoetxea N., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 9, 3335-3338.
12. Vargas L. M., Roza W., Kouznetsov V., *Heterocycles.*, 2000, 53, 785-796.
13. Palma A. R., Vargas L. Y., Silva J and Kouznetsov V., *Heterocycl. Commun.*, 1998, 4, 5, 455-462.
14. Vargas L. M. and Kouznetsov V., *Heterocycl. Commun.*, 1998, 4, 4, 341-344.
15. Los resultados completos serán publicados con los colegas del Instituto de Química Médica (Madrid, España) en publicaciones posteriores.