



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Trabalho de Conclusão de Curso 2

Talassa Patriota da Rocha

Efeito de Solvente na Formação do Intermediário Imínio da Reação de Biginelli

Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto
(Orientador)

1º/2022

Brasília – DF



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Trabalho de Conclusão de Curso 2

Talassa Patriota da Rocha

Efeito de Solvente na Formação do Intermediário Imínio da Reação de Biginelli

Trabalho de Conclusão de Curso 2
apresentado ao Instituto de Química da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da
Silveira Neto

1º/2022

Brasília – DF

Talassa Patriota da Rocha

Efeito de Solvente na Formação do Intermediário Imínio da Reação de Biginelli

Trabalho de Conclusão de Curso 2 apresentado ao
Instituto de Química da Universidade de Brasília.

Brasília, 28 de setembro de
2022

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Prof. Dr. Mauro Vicentini Correia

Prof. Dra. Haline Gerica de Oliveira Alvim

Dra. Renata Garcia Dusi (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço ao meu Deus. Ao meu Deus que me amou com amor eterno e sempre me alcançou com sua misericórdia e benignidade. Ao meu Senhor Jesus Cristo que foi o maior e melhor amigo que eu poderia ter nessa jornada, que nos momentos mais difíceis trouxe paz ao meu coração e nos dias mais alegres tem estado ao meu lado. Senhor, só nós sabemos o que foi essa jornada e quantas vezes o Senhor me reergueu e encheu meu coração de esperança. Eu não estaria aqui se não fosse por Você e, definitivamente, não iria querer ir a lugar algum sem Você.

Agradeço ao meu marido, Caio, por sempre ter me apoiado nessa jornada e sempre ter acreditado em mim. Sua amizade sincera e seu amor me ajudam e me desafiam todos os dias a ser alguém melhor. Obrigada por acreditar nos meus sonhos e não medir esforços pra me fazer feliz. Compartilhar a vida com você é o meu grande privilégio!

Agradeço à minha família por ter me criado com tanto amor e responsabilidade. Ao meu pai, Edeilson, obrigada por sua presença e cuidado desde sempre; você é a pessoa mais inteligente que eu conheço e me ensinou a sempre buscar conhecimento, mas nunca me tornar orgulhosa por isso e sempre considerar a sabedoria daqueles que vieram antes de mim. À minha mãe, Silvia, obrigada por sempre ser um porto seguro e ser um exemplo de mulher pra mim; você é mulher mais linda que eu conheço e me ensinou a ser uma pessoa correta, responsável e amável com os outros. Ao meu irmão, Thalís, obrigada por ser meu grande parceiro de vida; você alegra os meus dias e me ensina que a vida é muito melhor quando compartilhada. Eu sou privilegiada por ser família de vocês e se eu pudesse eu os escolheria de novo um milhão de vezes.

Agradeço aos meus tios Wagner e Kátia que sempre me trataram como filha e me apoiaram em todas as decisões importantes da minha vida; é uma alegria ser parte da vida de vocês tão de perto. Às minhas avós Alice e Lurdes, obrigada pelo exemplo de mulheres fortes que vocês são pra mim e pelas orações em todo o caminho; é gratificante ser neta de vocês. Agradeço também à minha tia Vivi que sempre me amou como filha e sempre orou por mim; saiba que esse amor é recíproco.

Agradeço às minhas amigas Amanda e Jane por sua amizade desde o Ensino Médio até a UnB até além da vida. Como C.S. Lewis bem pontuou, a amizade de vocês dá valor à minha sobrevivência.

Agradeço às minhas amigas Rebecca e Samanta, minhas parceiras de biblioteca nesses anos de UnB. Obrigada por todos os feriados de estudo e por todas conversas

profundas nos nossos “intervalos”; por vezes a palavra amiga de vocês tirou toneladas das minhas costas.

Agradeço ao professor Brenno, meu orientador, pelos puxões de orelha e por toda a ajuda nesse processo. Agradeço aos meus colegas de laboratório Arthur, Jenny, Pedro e Raíssa, vocês me ensinaram tanto e eu nunca serei capaz de expressar minha gratidão.

Por fim, gostaria de deixar uma homenagem ao meu avô. Infelizmente em março deste ano ele partiu de maneira completamente inesperada sem ter tido a chance de me ver casar ou me formar. Lembro de logo após a morte do meu avô buscar seu nome no Google pra ver se encontrava algo sobre ele, talvez uma maneira inconsciente de tentar fazer a partida dele ser algo menor real ou doloroso. Lembro também do sentimento de revolta que tomou meu coração ao pensar o quão injusto é que um homem tão bom e tão amado não fosse resultado de nenhuma pesquisa. Por isso gostaria de deixar o nome do meu avô registrado em pelo menos algum canto deste mundo: Francisco Cipriano da Silva, ou Vovô Chico, você faz falta. Não importa quantas primaveras se passem, eu sempre serei sua guerreira americana!

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo discutir o conceito de Reação Multicomponente (RMC) e o efeito do solvente nos mecanismos de RMCs. O estudo propõe-se a investigar o efeito do solvente na rota imínio da Reação de Biginelli, correlacionar a influência dos solventes aos parâmetros de Kamlet-Taft (KT) e examinar a segunda adição de ureia no intermediário imínio para formação da bisureida. Para tanto foram empregados 7 solventes com diferentes polaridades no estudo da formação do intermediário imínio e da bisureida. Os conceitos de capacidade do solvente em doar um próton em uma ligação solvente-soluto (α), capacidade do solvente em receber um próton em uma ligação solvente-soluto (β) e capacidade do solvente em estabilizar uma carga ou um dipolo devido seu efeito dielétrico (π^*) definidos como parâmetros de KT foram considerados para avaliar o efeito do solvente na rota imínio da Reação de Biginelli. Através de espectrometria de massas, a reação proposta foi acompanhada periodicamente para cada solvente. Gráficos de intensidade do intermediário imínio/intensidade da bisureida vs parâmetros de KT foram construídos para analisar a influência dos parâmetros a partir do coeficiente de determinação (R^2) calculado por regressão linear.

ABSTRACT

The present work aims to discuss the concept of Multicomponent Reaction (MCR) and the solvent effect on the mechanisms of MRCs. The study proposes to investigate the solvent effect on the iminium ion route of the Biginelli Reaction, to correlate the solvent influence to the Kamlet-Taft (KT) parameters and to examine the second addition of urea in the iminium intermediate for the formation of bisureid. Therefore 7 solvents of different polarities were used in the study of the formation of the iminium intermediate and the bisureid. The concepts of solvent capacity to donate a proton in a solvent-solute bond (α), solvent capacity to accept a proton in a solvent-solute bond (β) and solvent capacity to stabilize a charge or a dipole due to its dielectric effect (π^*), defined as KT parameters, were considered to evaluate the solvent effect on the iminium ion route of the Biginelli Reaction. Through mass spectrometry, the proposed reaction was periodically monitored for each solvent. Graphs of intermediate iminium intensity/bisureid intensity vs KT parameters were constructed to analyze the influence of the parameters using the coefficient of determination (R^2) calculated by linear regression.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	4
RESUMO	6
ABSTRACT	7
SUMÁRIO.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE ESQUEMAS.....	9
LISTA DE TABELAS	11
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Reações Multicomponente.....	12
1.2 Reação de Biginelli.....	13
1.2.1 Mecanismos de Reação.....	14
1.2.2 Mecanismo da Reação de Biginelli.....	17
1.3 Efeito do Solvente.....	17
1.3.2 Parâmetros de Kamlet-Taft.....	18
1.4 Catálise	21
2 OBJETIVO.....	22
2.1 Objetivo Geral	22
2.1 Objetivos Específicos.....	22
3 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	24
4.1 Influência do Parâmetro de KT sobre a reação de Biginelli	25
4.2 Influência do Parâmetro de KT sobre a segunda adição da ureia.....	30
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	37
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Artigos publicados nos últimos 70 anos relacionados às RMCs.	13
Figura 2. Representação de DHMPs biologicamente ativas.....	14
Figura 3. Representação da estrutura do corante N,N-dimetil-4-nitroanilina usado na construção da escala π^*	19
Figura 4. Representação das estruturas dos corantes 4-nitroanilina e 4-nitrofenol usados na construção da escala β	20
Figura 5. Representação das estruturas dos corantes 4-nitroanilina e 4-nitrofenol usados na construção da escala α	20
Figura 6. MS/MS do íon imínio de m/z 149.....	24
Figura 7. MS/MS da bisureida sodiada de m/z 231.....	24
Figura 8. Gráficos de Intensidade Íon Imínio em função do Parâmetro α desconsiderando o solvente água. AcOEt = acetato de etila; CHCl_2 = diclorometano; EtOH = etanol; MeOH = metanol.....	26
Figura 9. Gráficos de Intensidade Íon Imínio em função do Parâmetro β desconsiderando o solvente água.	27
Figura 10. Gráficos de Intensidade Íon Imínio em função do Parâmetro π^* desconsiderando o solvente água.....	28
Figura 11. Gráficos de Intensidade vs Parâmetro α aos 15 minutos na presença de água e na ausência de água, com seus respectivos R^2	29
Figura 12. Gráficos de Intensidade vs Tempo para primeira e segunda adição de ureia onde ao longo do tempo.	31
Figura 13. Gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro α desconsiderando o solvente água.....	32
Figura 14. Gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro β desconsiderando o solvente água.....	33
Figura 15. Gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro β desconsiderando o solvente água.....	34

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplo ilustrativo de como acontecem as Reações Tradicionais e as RMCs.....	12
Esquema 2. Representação da reação de Biginelli.	14
Esquema 3. Representação simplificada da reação de Biginelli pela rota enamina.....	16
Esquema 4. Representação simplificada da reação de Biginelli pela via Knoevenagel.	16
Esquema 5. Representação simplificada da reação de Biginelli pela via imínio.	16
Esquema 6. Representação do mecanismo da reação de Biginelli proposta por Kappe.....	17
Esquema 7. Proposta de Kappe para a rota do imínio na ausência do composto 1,3-dicarbonílico.....	30

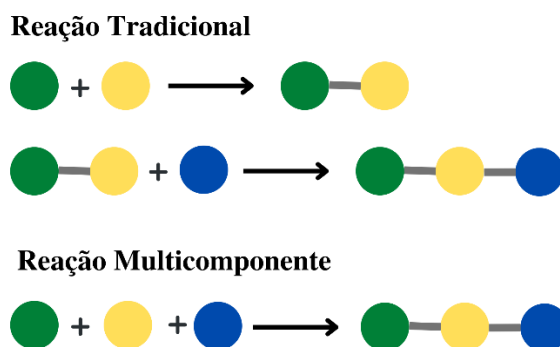
LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de parâmetros KT para solventes utilizados neste trabalho.....	21
Tabela 2. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro α na presença e na ausência de água.....	29
Tabela 3. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade de Bisureida vs Parâmetro α na presença e na ausência de água.....	34
Tabela 4. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade de Bisureida vs Parâmetro β na presença e na ausência de água.....	35
Tabela 5. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade de Bisureida vs Parâmetro π^* na presença e na ausência de água.....	35

1 INTRODUÇÃO

1.1 Reações Multicomponente

As sínteses químicas tradicionalmente acontecem por meio de sequências de reações. Dentre os processos necessários nessas sínteses estão as etapas de isolamento e purificação dos intermediários, o que leva à diminuição do rendimento global (Esquema 1).¹ As Reações Multicomponentes (RMCs) são do tipo *one-pot reaction*, são reações onde três ou mais materiais de partida são colocados, preferencialmente ao mesmo tempo, em um só recipiente e reagem para formar o produto desejado.² O rendimento desse tipo de reação é mais elevado porque a maior parte dos átomos dos reagentes são incorporados no produto final. Outro ponto que aumenta o rendimento é o fato de não haver etapas de isolamento e purificação dos intermediários.^{1,2} Devido a isso, o trabalho envolvido no processo é menor.¹ Elas acontecem pelo princípio dominó: dois reagentes formam uma espécie reativa que pode reagir com as outras substâncias presentes no meio.²



Esquema 1. Exemplo ilustrativo de como acontecem as Reações Tradicionais e as RMCs.

Quando comparadas às reações tradicionais, as RMCs apresentam inúmeras vantagens:³

- Menor número de etapas
- Não há necessidade de isolar intermediários
- Menor número de processos envolvidos (ex: isolamento do produto, purificação)
- Facilidade operacional
- Possibilidade de automatizar
- Possibilidade de gerar uma ampla variedade de compostos
- Menor geração de resíduos

A primeira vez que uma RMC foi descrita na literatura foi em 1850 por Strecker.⁴ Depois disso, outras reações importantes do mesmo tipo foram reportadas como as reações de Hantzsch em 1882, reação de Biginelli em 1891, reação de Mannich em 1912, reação de Passerini em 1921 e reação de Ugi em 1959.^{1,2,3} Apesar da publicação de trabalho importantes sobre o assunto, as RMCs foram deixadas de lado pela indústria farmacêutica e agrônoma durante muitos anos. Apenas na década de 1950 foi descoberta a possibilidade de síntese de moléculas biologicamente ativas, desde então o interesse pelas RMCs tem crescido.¹ A Figura 1 foi obtida a partir da base de dados do Scopus e mostra o crescimento da publicação de artigos relacionados as RMCs ao longo dos últimos 70 anos (busca: *multicomponent reaction* como termo de busca em *article title and/or abstract*).

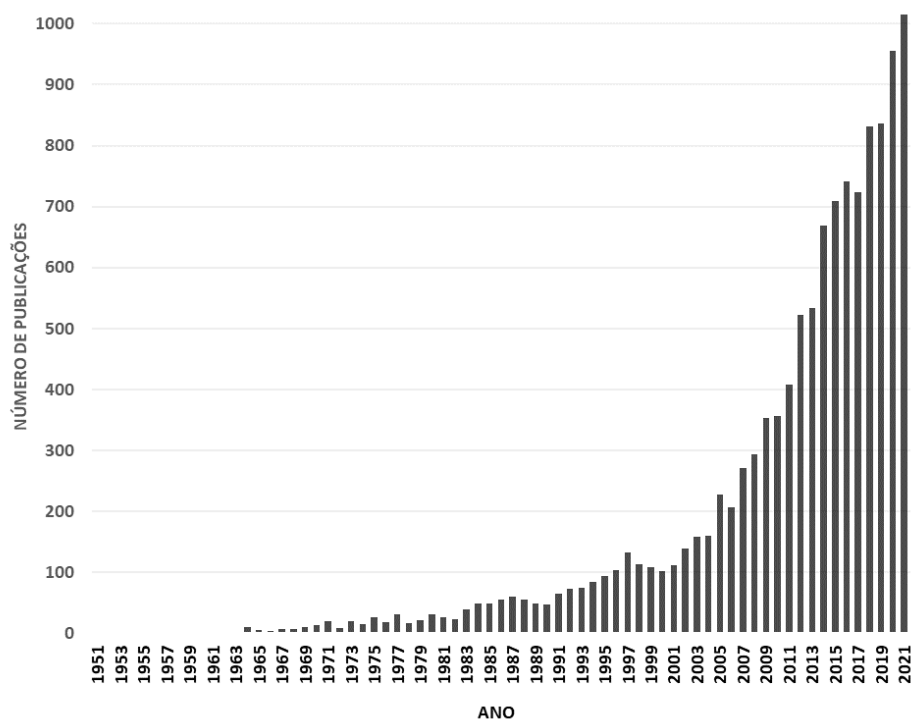
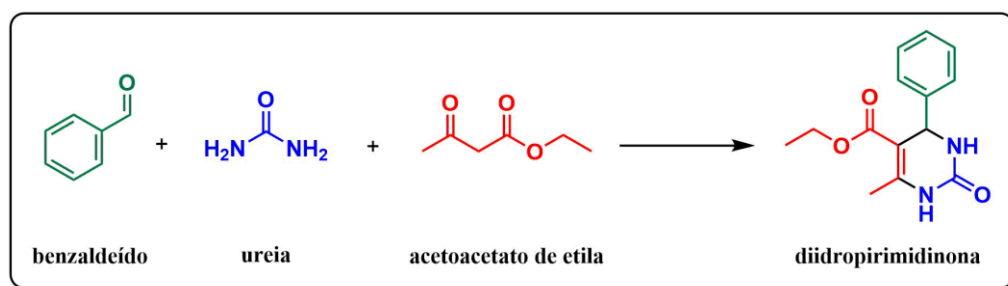


Figura 1. Artigos publicados nos últimos 70 anos relacionados às RMCs.

1.2 Reação de Biginelli

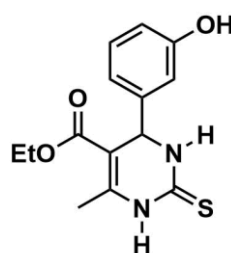
A reação, que mais tarde viria a ser conhecida como Reação de Biginelli, foi descoberta pelo químico italiano Pietro Biginelli em 1891.^{2,3,4} Biginelli investigou a reação entre o acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia. A reação foi feita em um mesmo recipiente, utilizando etanol como solvente e ácido clorídrico (HCl) como catalisador.⁴ Ela foi feita em refluxo e, depois de duas horas, Biginelli obteve o produto de uma condensação entre

os reagentes.^{4,5} O resultado desta reação foi a diidropirimidinona (DHPM) identificada como 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona.^{1,4} O Esquema 2 mostra a representação da reação de Biginelli.



Esquema 2. Representação da reação de Biginelli.

O interesse na síntese de estruturas biologicamente ativas trouxe um maior destaque para a reação de Biginelli.⁴ A possibilidade de síntese de DHMPs a partir dessa reação tem atraído a atenção de muitos grupos de pesquisa e a maneira mais direta para sintetizar essas estruturas é a partir da reação de Biginelli.³ As DHPMs têm apresentado diversas atividades biológicas como antivirais, antitumorais, antibacterianas, anti-inflamatórias, antimaláricas, antituberculosas, antidiabéticas, antiepiléticas, entre outras.⁶ A descoberta do Monastrol (Figura 2), entretanto, foi o divisor de águas no interesse pela reação de Biginelli.⁴ O Monastrol é uma DHMP que possui propriedade antimetabólica, que diferentemente de outros agentes antimetabólicos clássicos, não tem como alvo a tubulina, mas é um potente inibidor da atividade da cinesina Eg5.⁴



Monastrol

Figura 2. Representação Monastrol, DHMP biologicamente ativa.

Uma característica valiosa da reação de Biginelli é a possibilidade de se variar os seus reagentes para formação DHPMs. Existe a possibilidade de se variar cada um dos grupos de reagentes para formar moléculas completamente diferentes:

- Aldeídos: Entre os três reagentes, o aldeído é o que tem maior capacidade de ser variado. Os aldeídos aromáticos costumam funcionar bem para essa reação. Bons

rendimentos são apresentados para a reação de Biginelli quando existem grupos retiradores de elétrons presentes nos aldeídos nas posições meta- ou para-. Quando o benzaldeído é substituído por grupos volumosos na posição orto-, o rendimento tende a ser significativamente menor. Aldeídos heterocíclicos costumam apresentar rendimentos aceitáveis para as DHPMs enquanto os aldeídos alifáticos apresentam baixos rendimentos em condições normais.⁷

- Composto 1,3-dicarbonílico: em geral o acetoacetato de etila é usado. Entretanto, esse substrato pode ser substituído por ésteres oxoalcanóicos, tioésteres, acetoacetamidas primárias, secundárias e terciárias e β -cetotioésteres. Apesar dos ésteres benzoilacéticos reagirem de maneira análoga, o rendimento da reação é muito menor na presença deles e acontece de maneira mais lenta.⁷
- Ureia/tioureia: A ureia é o reagente que possui a menor possibilidade de variação e ela costuma ser usada como substrato na maior parte das publicações. Ainda assim, é possível substituir esse reagente por alquil ureias monossubstituídas, tioureias e ureias substituídas.⁷

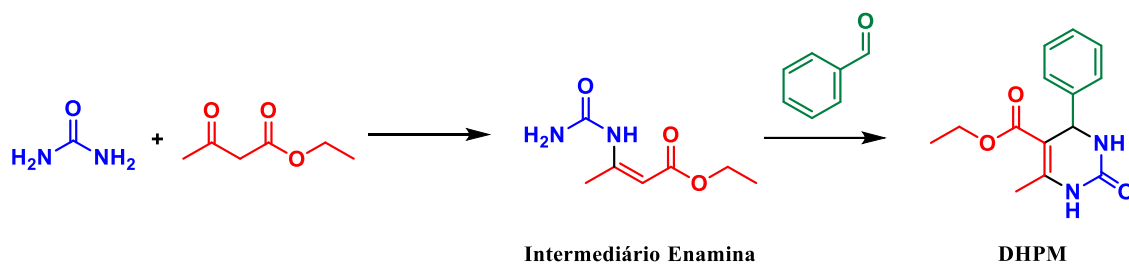
1.2.1 Mecanismos de Reação

Como as RMCs acontecem pelo efeito dominó, existe mais de uma possibilidade para que a reação de Biginelli proceda. Existem, pelo menos, três mecanismos aceitos para essa reação sendo eles:

- a rota enamina
- a rota Knoevenagel
- a rota imínio

Rota Enamina

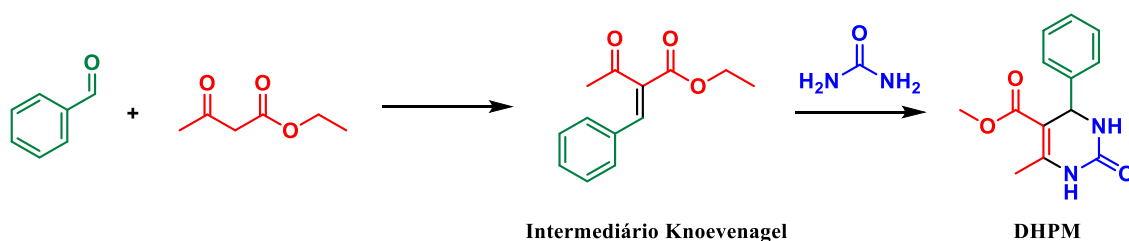
A rota da enamina (Esquema 3) foi a primeira a ser proposta em 1933 por Folkers e Johnson.⁷ Essa rota sugere, primeiramente, a formação de um intermediário entre o composto 1,3-dicarbonílico e a ureia/tioureia. O intermediário formado reagiria, então, com o benzaldeído formando o produto DHPM.



Esquema 3. Representação simplificada da reação de Biginelli pela rota enamina.

Rota Knoevenagel

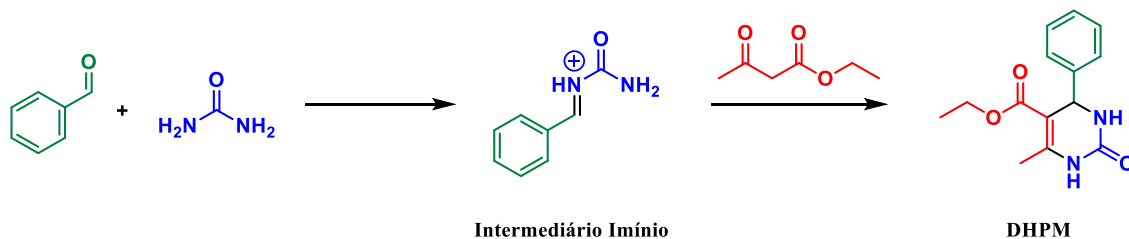
A rota Knoevenagel (Esquema 4) foi a segunda a ser proposta em 1973 por Sweet e Fissekis.⁹ Ela propõe que a reação se inicia com a combinação entre o composto 1,3-dicarbonílico e o benzaldeído. O intermediário formado reage com o a ureia/tioreia resultando no produto DHPM.



Esquema 4. Representação simplificada da reação de Biginelli pela via Knoevenagel.

Rota Imínio

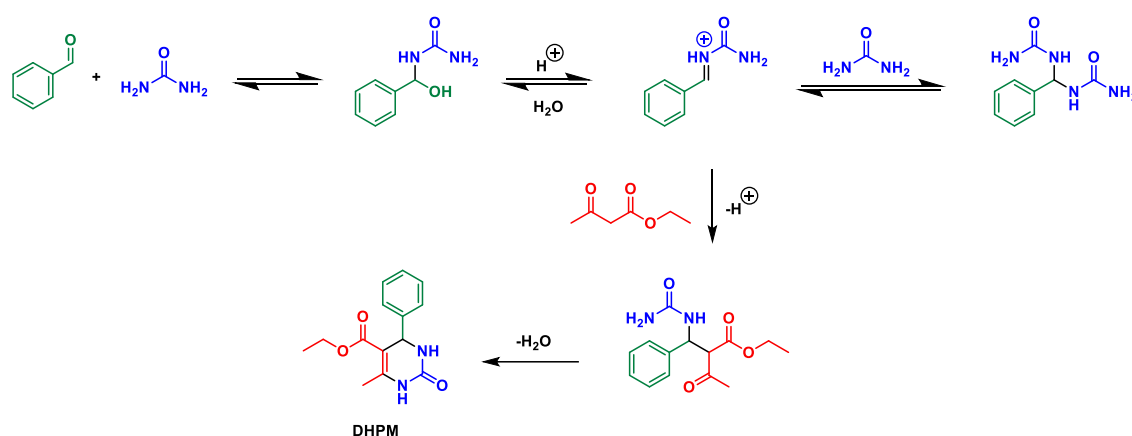
A via do Imínio (Esquema 5) foi proposta por Kappe em 1993, sendo a última das três a ter seu mecanismo compreendido.⁵ Para essa rota é proposto que a reação se inicie pela combinação entre a ureia/tioreia e o benzaldeído. O intermediário obtido reagiria com o composto 1,3-dicarbonílico para formar a DHPM.



Esquema 5. Representação simplificada da reação de Biginelli pela via imínio.

1.2.2 Mecanismo da Reação de Biginelli

Por muito tempo possíveis mecanismos para a Reação de Biginelli foram discutidos, mas apenas em 1997 um artigo por C. Oliver Kappe esclareceu a maneira pela qual a reação geralmente acontece.⁷ No artigo o autor descreve que a reação de Biginelli foi monitorada por RMN de H^1 e C^{13} para conseguir identificar possíveis intermediários. A partir dos dados obtidos Kappe propôs que a reação de Biginelli se inicia pelo mecanismo do imínio e depois o composto 1,3-dicarbonílico é adicionado para a formação do aduto de Biginelli. O Esquema 6 mostra o mecanismo mais aceito atualmente para a reação de Biginelli.



Esquema 6. Representação do mecanismo da reação de Biginelli proposta por Kappe.

1.3 Efeito do Solvente

O uso de solventes nas RMCs é um dos tópicos mais negligenciados da área. Por terem vários reagentes e diversas possibilidades de rotas, é esperado que essas reações sejam bastante afetadas pela escolha do solvente. Apesar disso, existem poucos estudos que investigam o efeito do solvente nas RMCs, em especial, em termos de efeitos quantitativos.¹¹

Com o auxílio dos parâmetros Kamlet-Taft, foi revelada uma relação positiva entre o uso de solventes e a produtividade da reação para reações catalisadas.² O solvente usado pode gerar um comportamento similar à autocatálise na reação. O produto da reação de Biginelli costuma precipitar no meio reacional, deslocando assim o equilíbrio para a formação dos produtos. Para se reciclar um sistema catalítico, a solubilidade tem um efeito crucial. Se escolhido da maneira correta, o solvente facilita a reciclagem, enquanto reações sem solvente possuem grande dificuldade de performar o mesmo efeito.³

1.3.2 Parâmetros de Kamlet-Taft

Os solventes possuem propriedades que influenciam de maneira direta nas reações químicas. Dentre as propriedades podemos citar pressão de vapor, índice de refração, permissividade relativa, densidade, ponto de ebulição, polaridade, capacidade de formar ligações de hidrogênio, entre tantas outras. Na tentativa de fornecer o ambiente mais adequado possível para cada reação, existem parâmetros que objetivam quantificar as propriedades dos solventes. Das muitas expressões propostas, uma que teve grande êxito foi a proposta pelos pesquisadores Mortimer J. Kamlet, José Luis Abboud e Robert W. Taft, conhecida como Parâmetros de Kamlet-Taft (KT).^{13,17}

Existem três parâmetros de KT, α , β e π^* , que quantificam respectivamente:

- (i) a acidez do solvente, quanto maior o valor de α , maior a capacidade do solvente em doar um próton em uma ligação solvente-soluto para formar uma ligação de hidrogênio;
- (ii) a basicidade do solvente, quanto maior do valor de β , maior a capacidade do solvente em receber um próton em uma ligação solvente-soluto para formar uma ligação de hidrogênio;
- (iii) a dipolaridade/polarizabilidade, o π^* é um índice que mede a capacidade do solvente em estabilizar uma carga ou um dipolo devido seu efeito dielétrico.^{12,13,17}

Para a construção de uma escala, cada um desses parâmetros apresentados possui dois solventes como referência: um solvente com valor definido de 0 e outro, com valor definido de 1.¹⁷

Na quantificação dos parâmetros, os pesquisadores usaram corantes solvatocrômicos.¹³⁻¹⁶ Compostos solvatocrômicos apresentam mudanças de coloração de acordo com a polaridade do meio em que estão.¹⁹ Os solventes, então, foram escolhidos cuidadosamente de acordo com suas propriedades físico-químicas. Para a construção da escala π^* os pesquisadores tomaram alguns cuidados para excluir as interações provenientes de ligações de hidrogênio:

- (i) foram escolhidos solventes incapazes de doar ou receber ligações de hidrogênio, por isso, mudanças de cor dos corantes aconteceriam exclusivamente pela diferença de polaridade do solvente;
- (ii) para solventes capazes de aceitar ligações de hidrogênio ($\beta \neq 0$), mas não capazes de doar ($\alpha = 0$), foram escolhidos corantes que não são doadores de hidrogênio;
- (iii) para solventes anfipróticos, foram escolhidos corantes incapazes de receber ou doar ligações hidrogênio.¹⁴

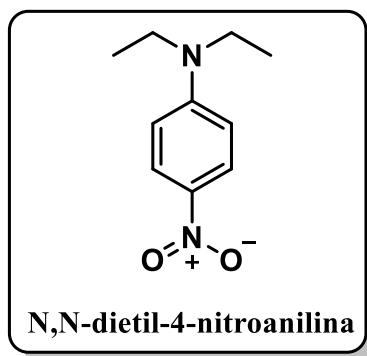


Figura 3. Representação da estrutura do corante N,N-dimetil-4-nitroanilina usado na construção da escala π^* .

Após ajustes e cálculos, foi construída uma escala de π^* para 28 solventes que era consistente com o valor de $\pi^* = 0$ para o ciclohexano e $\pi^* = 1$ para o DMSO.¹⁴ De acordo com Jessop e colaboradores, os valores de π^* dos solventes podem ser calculados através da Equação 1.¹⁷

$$\pi^* = 14,57 - \frac{4270}{\lambda_{max}} \quad (1)$$

Por sua vez, as escalas de α e β também foram construídas de modo semelhante.^{15,16} Os corantes 4-nitroanilina e 4-nitrofenol (Figura 4) e foram utilizados para a escala β . O parâmetro β pode ser calculado a partir do λ_{max} dos corantes citados anteriormente usando as Equações 2 e 3.

$$\beta = 11,134 - \frac{3580}{\lambda_{max, 4\text{-nitroanilina}}} - 1,125 \cdot \pi^* \quad (2)$$

$$\beta = 12,126 - \frac{3460}{\lambda_{max, 4\text{-nitrofenol}}} - 0,57 \cdot \pi^* - 0,12\delta \quad (3)$$

O parâmetro δ presente na Equação 4 é um “termo de correção de polarizabilidade” onde $\delta = 0$ para solventes alifáticos, $\delta = 0,5$ para solventes alifáticos policlorados e $\delta = 1$ para solventes aromáticos.^{13,17}

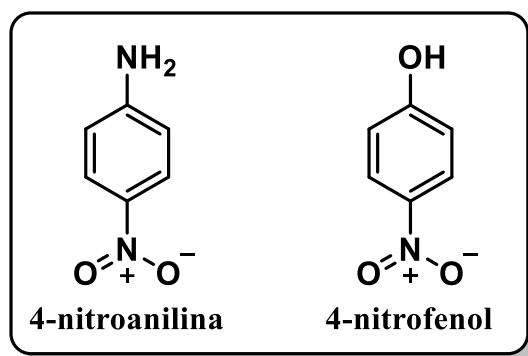


Figura 4. Representação das estruturas dos corantes 4-nitroanilina e 4-nitrofenol usados na construção da escala β .

Na construção da escala α foi usado o corante iodeto de 4-carbometoxi-1-etilpiridínio (Figura 5). O valor de α é determinado pela Equação 4:

$$\alpha = 0,0485 \cdot Z - 2,75 - 0,46 \cdot \pi^* \quad (4)$$

onde

$$Z(\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}) = \frac{28591}{\lambda_{\text{max, iodeto de 4-carbometoxi-1-etilpiridínio}}}$$

Para hidrocarbonetos, éteres, ésteres, aminas terciárias e N,N-amidas dissustituídas o valor de α é convencionado como 0.¹⁷

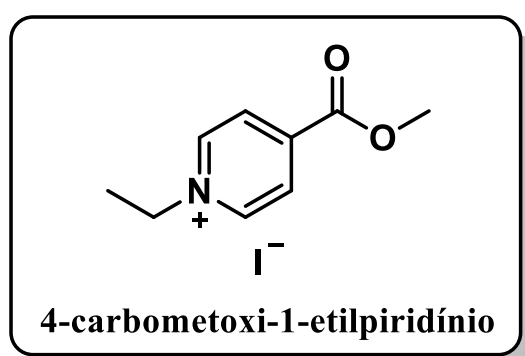


Figura 5. Representação das estruturas dos corantes 4-nitroanilina e 4-nitrofenol usados na construção da escala α .

A Tabela 1 apresenta valores de α , β e π^* dos solventes utilizados no presente trabalho.

Tabela 1. Valores de parâmetros KT para solventes utilizados neste trabalho.

Solvente	α	β	π^*	Referência
Acetato de etila	0,00	0,45	0,55	[17]
Acetonitrila	0,19	0,31	0,75	[13]
Água	1,17	0,47	1,09	[17]
Diclorometano	0,04	-0,01	0,79	[17]
Etanol	0,83	0,75	0,51	[17]
Metanol	0,93	0,66	0,58	[17]
Tolueno	0,00	0,11	0,54	[13]

1.4 Catálise

A história da catálise moderna (1835) está intimamente ligada às RMCs (1850).² No final do século XVIII, o químico Pietro Biginelli melhorou o rendimento das RMCs ao adicionar ácido clorídrico (ácido de Brønsted) no meio.⁴ A *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) define a catálise como: “*Uma substância que aumenta a velocidade de uma reação sem modificar a mudança geral de energia de Gibbs padrão na reação; o processo é chamado de catálise. O catalisador é tanto um reagente quanto um produto da reação*”.¹⁸

Embora a catálise seja bastante utilizada e não haja dúvida sobre sua importância para a humanidade, comumente a visão que se tem sobre ela é limitada a duas de suas características: promover melhores rendimentos e diminuir o tempo da reação. Além desses dois atributos, através da catálise é possível: selecionar caminhos de reação, sintetizar produtos sem a formação de subprodutos, diminuir a energia para que a reação aconteça, permitir o uso de reagentes em quantidades equimolares, permitir o controle estéreo da reação.²

Quando não catalisadas, as reações são feitas em excesso de reagentes e geram maior quantidade de resíduos. Esse problema pode ser resolvido ou diminuído consideravelmente em sistemas catalisados. A catálise também é necessária para que as RMCs sejam conduzidas em temperaturas mais amenas.² É possível notar que a catálise é extremamente indispensável para que as RMCs sejam performadas nas condições mais brandas possíveis.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Analisar o efeito do solvente na rota imínio da reação de Biginelli, através dos parâmetros de KT. Sabe-se que a rota do imínio é a rota mais favorecida em ambientes catalisados por ácido, portanto, objetiva-se compreender qual o efeito do solvente nesta rota e, por consequência, na reação de Biginelli.

2.2 Objetivos Específicos

- Testar a reação de Biginelli em 7 solventes com parâmetros de KT variados;
- Correlacionar os parâmetros de KT na formação do intermediário imínio;
- Discutir a influência dos parâmetros de KT na reação de Biginelli;
- Discutir a influência do solvente na segunda adição de ureia na rota imínio.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para estudar a rota do imínio isoladamente, a reação foi feita na ausência do composto 1,3-dicarbonílico. A reação foi feita a 80 °C e foram reagidos 1 mmol de ureia com 1 mmol de benzaldeído, na presença de 10 mol% do catalisador HCl e 1 mL de solvente, para os 7 solventes estudados. Para o estudo do efeito do solvente, a reação foi acompanhada por massas no equipamento Espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+. Objetivando-se evitar perda de solvente no momento de recolher a alíquota, a reação foi feita em 5 tubos Schlenk diferentes, para cada solvente, e foram coletadas alíquotas aos 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. Foram coletadas alíquotas de 10 µL, que foram solubilizadas em metanol antes de serem enviadas para análise. As condições apresentadas foram estabelecidas anteriormente ao início do estudo do efeito do solvente.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para o estudo do efeito do solvente, foi feita a caracterização do intermediário imínio ($m/z = 149$) e da bisureida ($m/z = 209$) através de espectrometria de massas (Figura 7 e 8).

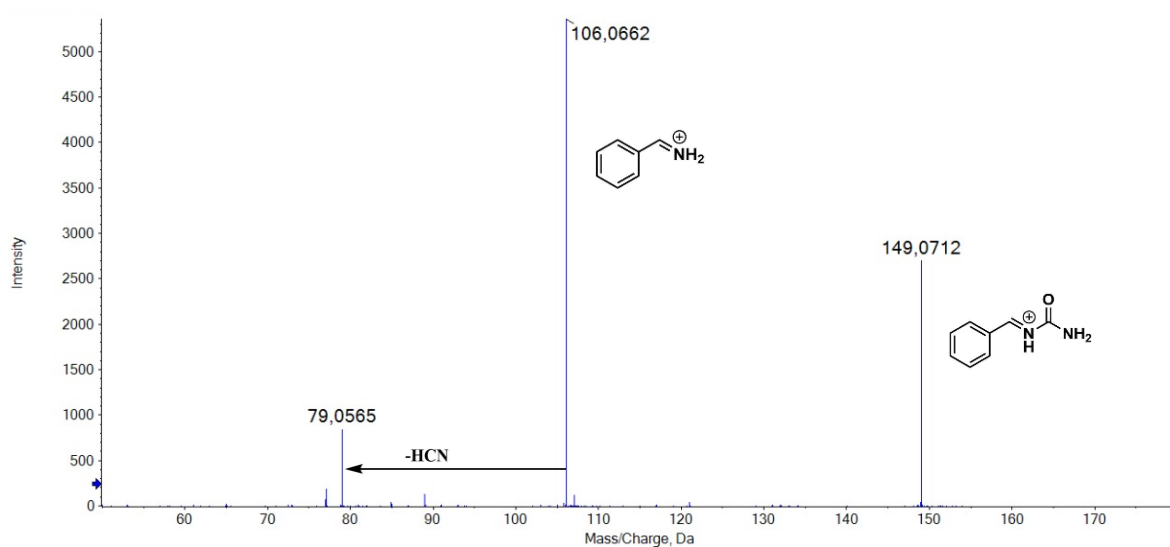


Figura 6. MS/MS do íon imínio de m/z 149 com erro de 2,0 ppm.

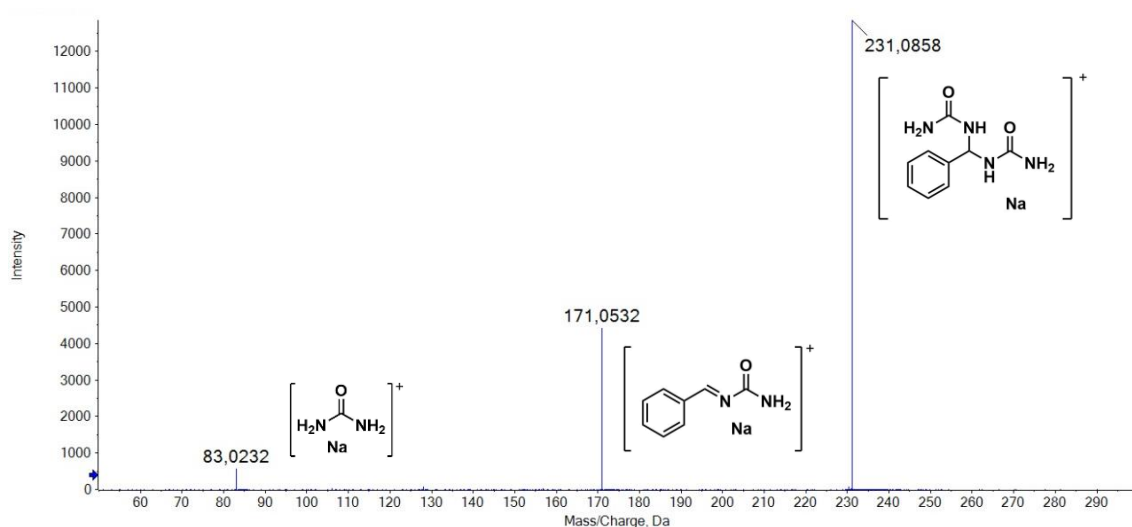


Figura 7. MS/MS da bisureida sodiada de m/z 231 com erro de 4,7 ppm.

O erro de massa foi calculado para o MS/MS considerando a massa teórica do íon imínio sendo 149,0709 e a massa teórica da bisureida sodiada sendo 231,0847. O cálculo foi feito de acordo com a Equação 5.

$$\text{Erro(ppm)} = \frac{|massa\ medida - massa\ teórica|}{massa\ teórica} \times 10^6 \quad (5)$$

4.1 Influência do Parâmetro de KT sobre a reação de Biginelli

Para o estudo do efeito do solvente sobre a reação de Biginelli, foram usados os 7 solventes apresentados na Tabela 1. Com objetivo de acompanhar a formação do íon imínio nos diversos solventes foram coletadas alíquotas nos tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min de reação. A partir dos dados de intensidade do íon imínio obtidos, foram plotados gráficos de Intensidade vs Parâmetro de KT para α , β e π^* . Através do coeficiente de determinação (R^2) de cada gráfico, é possível estabelecer uma relação entre o parâmetro de KT e a intensidade: quanto mais próximo de 1 for o valor do R^2 , maior é a influência do parâmetro na reação. Portanto, o R^2 de cada gráfico construído foi calculado através de regressão linear. A Figura 8 mostra os gráficos de Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro α dos solventes para os tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. É possível observar que uma linearidade valores dos R^2 , que estão bem próximos de 1, nos tempos de 15 min até 120 min de reação.

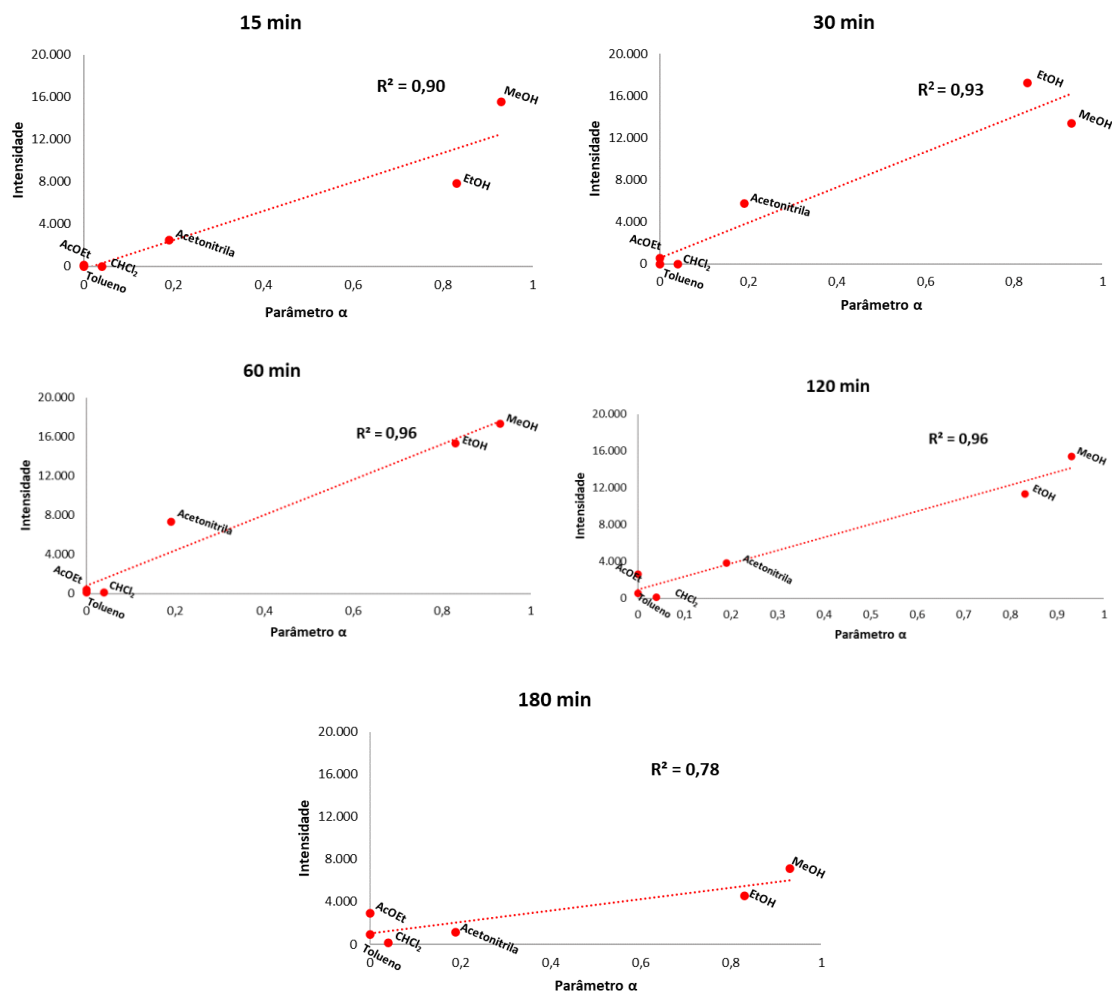


Figura 8. Gráficos de Intensidade Íon Imínio em função do Parâmetro α desconsiderando o solvente água. AcOEt = acetato de etila; CHCl_2 = diclorometano; EtOH = etanol; MeOH = metanol.

A Figura 9 mostra os gráficos de Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro β dos solventes para os tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. Observa-se uma constância nos valores de R^2 a partir de 30 min de reação, no entanto, esses valores estão na casa de 0,70.

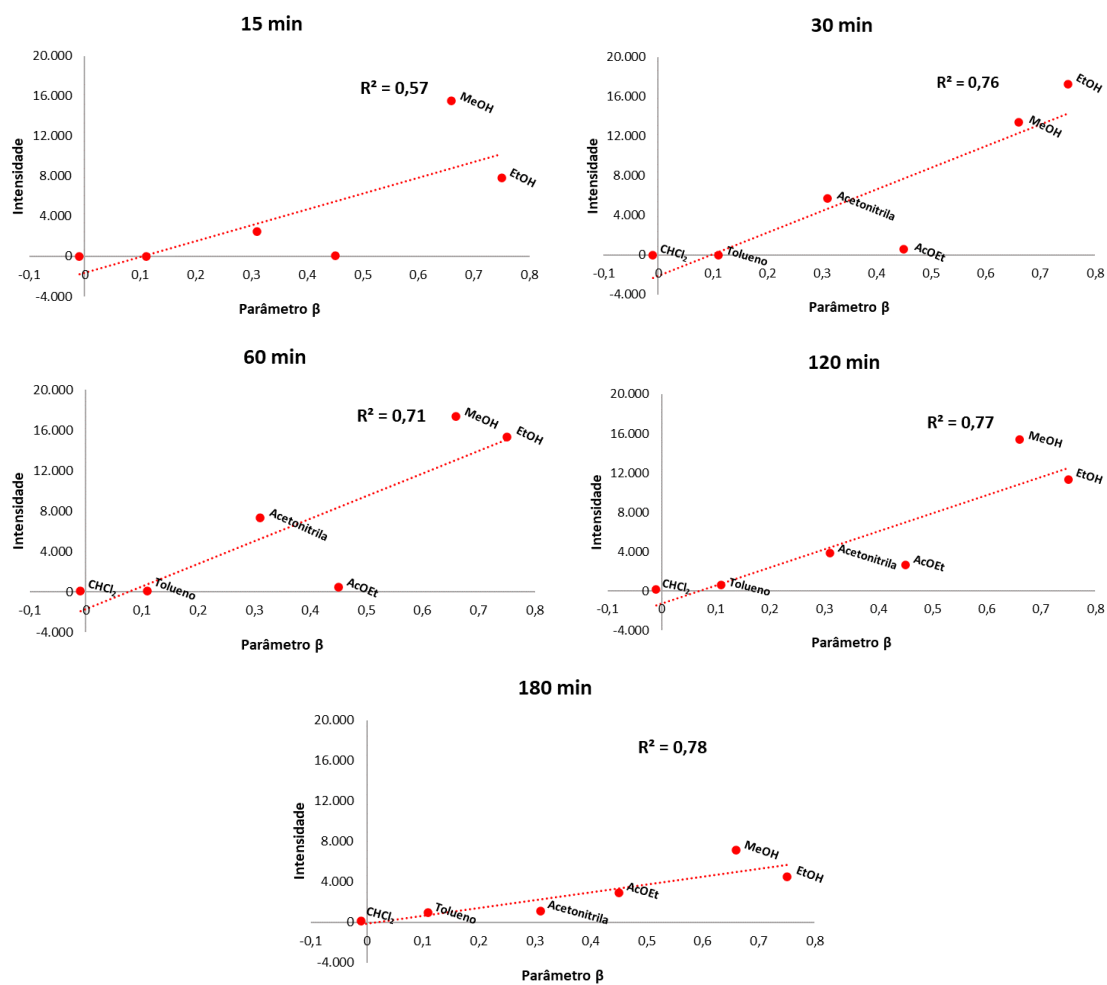


Figura 9. Gráficos de Intensidade de Íon Imínio em função do Parâmetro β desconsiderando o solvente água.

A Figura 10 mostra os gráficos de Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro π^* dos solventes para os tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. Observa-se uma inconstância nos valores de R² e nota-se também que esses valores são baixos.

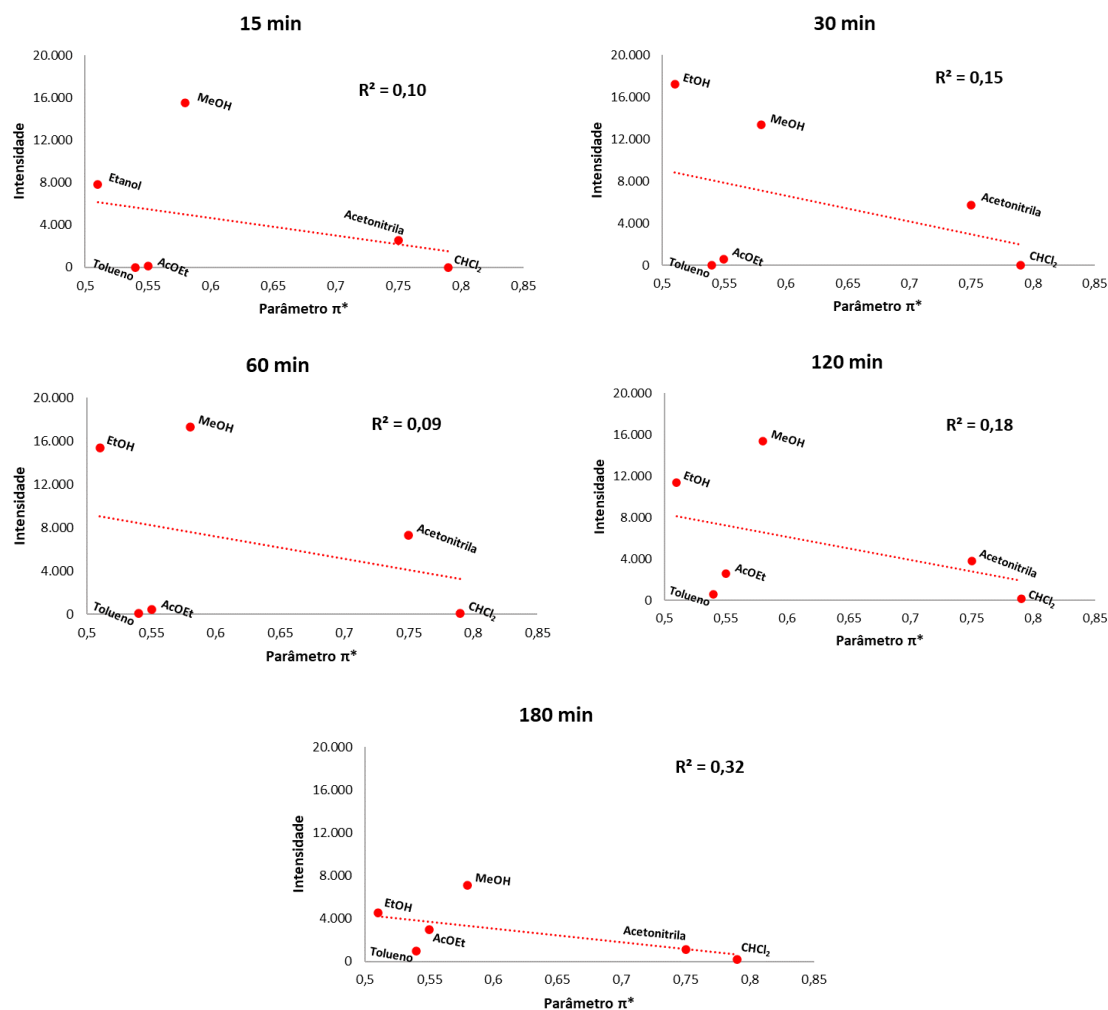


Figura 10. Gráficos de Intensidade de Íon Imínio em função do Parâmetro π^* desconsiderando o solvente água.

A partir dos gráficos apresentados nas Figuras 8, 9 e 10 nota-se que o parâmetro que influencia essa etapa da reação é o parâmetro α . Os valores de R² para calculados para este são próximos de 1, o que indica a influência desse parâmetro sobre a reação.

Os gráficos foram construídos desconsiderando a água porque na presença de água o R², especialmente do parâmetro α , diminui drasticamente. A Figura 11 exemplifica a grande diferença dos valores do coeficiente de determinação quando calculados na presença e na ausência de água.

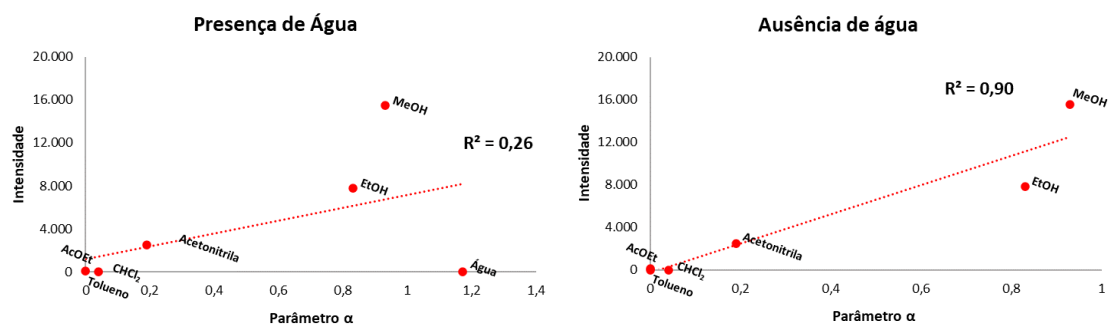


Figura 11. Gráficos de Intensidade vs Parâmetro α aos 15 minutos na presença de água e na ausência de água, com seus respectivos R^2 .

As Tabelas 2, 3 e 4 mostram a comparação entre os valores de R^2 calculados na presença e na ausência de água para os parâmetros α , β e π^* .

Tabela 2. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro α na presença e na ausência de água.

Tempo de Reação	Presença de Água	Ausência de água
15 min	0,26	0,90
30 min	0,26	0,93
60 min	0,26	0,96
120 min	0,24	0,96
180 min	0,14	0,78

Tabela 3. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro β na presença e na ausência de água.

Tempo de Reação	Presença de Água	Ausência de Água
15 min	0,47	0,57
30 min	0,61	0,76
60 min	0,56	0,71
120 min	0,60	0,77
180 min	0,57	0,78

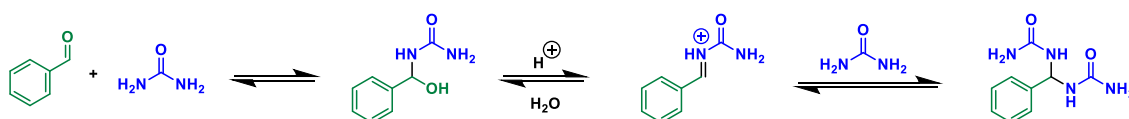
Tabela 4. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade do Íon Imínio vs Parâmetro π^* na presença e na ausência de água.

Tempo de Reação	Presença de Água	Ausência de Água
15 min	0,15	0,10
30 min	0,22	0,15
60 min	0,19	0,09
120 min	0,25	0,18
180 min	0,38	0,32

Para todos os tempos de reação, o R^2 apresenta um valor significativamente maior quando a água não é considerada no cálculo da regressão linear. Conclui-se que o parâmetro α influencia a formação do intermediário e que outro fator também é relevante: a solubilidade. A formação íon imínio quando a reação é feita em água é prejudicada devido à baixa solubilidade do benzaldeído. A água solubiliza quase completamente a ureia, dificultando a reação entre o benzaldeído e a ureia o que levaria a formação do intermediário imínio. Por este motivo, as intensidades observadas nos espectros de massas para este intermediário, bem como para o derivado de bis-adição, são pouco intensas e tendem a zero. A formação do intermediário de uma segunda adição de ureia será discutida na próxima sessão deste trabalho.

4.2 Influência do Parâmetro de KT sobre a segunda adição da ureia

C. Oliver Kappe sugere que na ausência do composto 1,3- dicarbonílico há um segundo ataque de ureia no intermediário imínio, formando o composto bisureida (Esquema 6).⁷



Esquema 7. Proposta de Kappe para a rota do imínio na ausência do composto 1,3-dicarbonílico.

Foram construídos gráficos comparando a intensidade da primeira adição de ureia e da segunda adição de ureia para cada solvente ao longo do tempo (Figura 13).

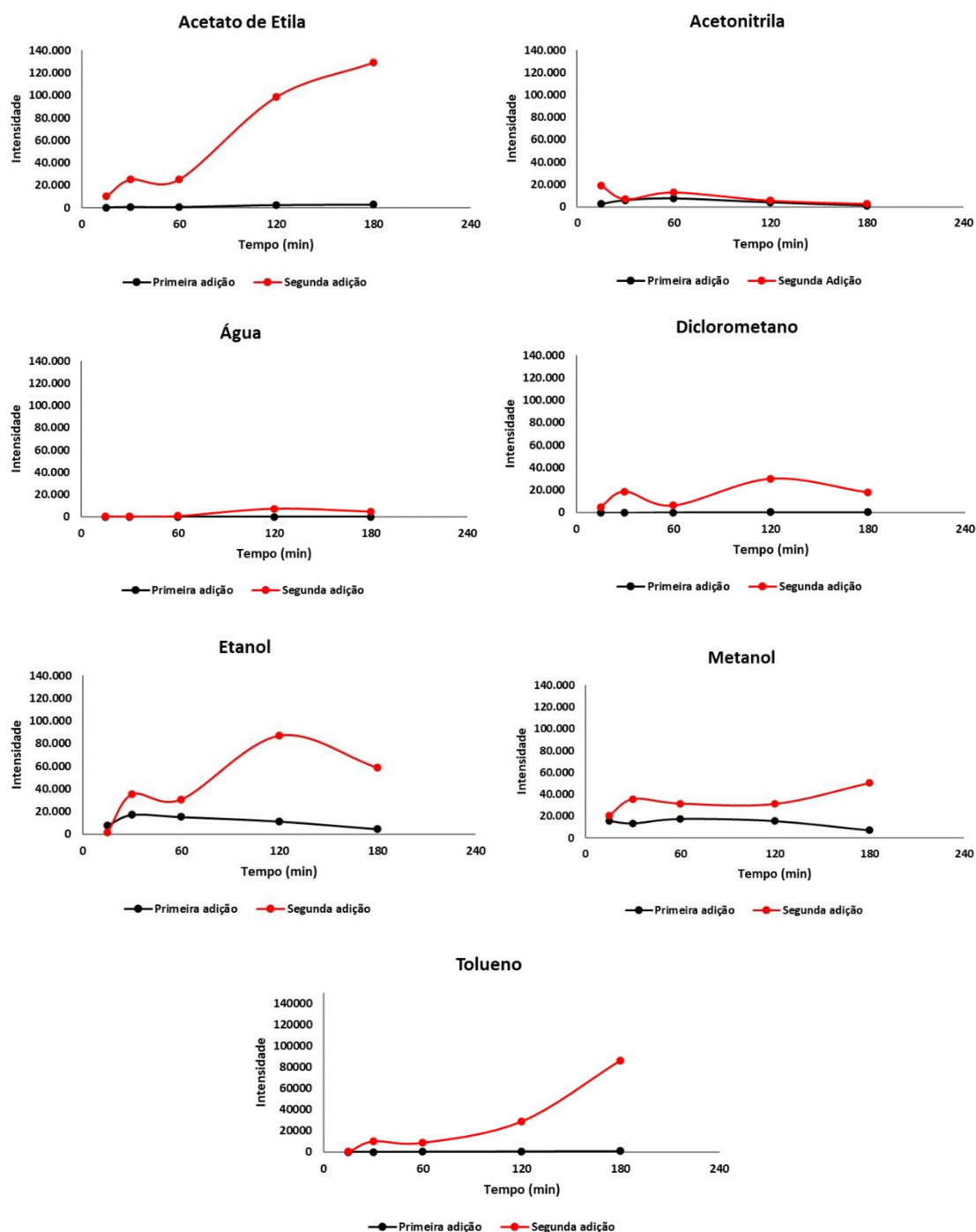


Figura 12. Gráficos de Intensidade vs Tempo para primeira e segunda adição de ureia onde ao longo do tempo.

Como foi proposto por Kappe, na ausência do composto 1,3-dicarbonílico há a bis-adição da ureia. Para estudo da influência dos parâmetros de KT sobre a segunda adição da ureia foram construídos gráficos de Intensidade da Bisureida vs parâmetro de KT para α , β e π^* . A Figura 13 mostra os gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro α dos solventes para os tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. Observa-se uma grande inconstância nos valores de R^2 para este parâmetro.

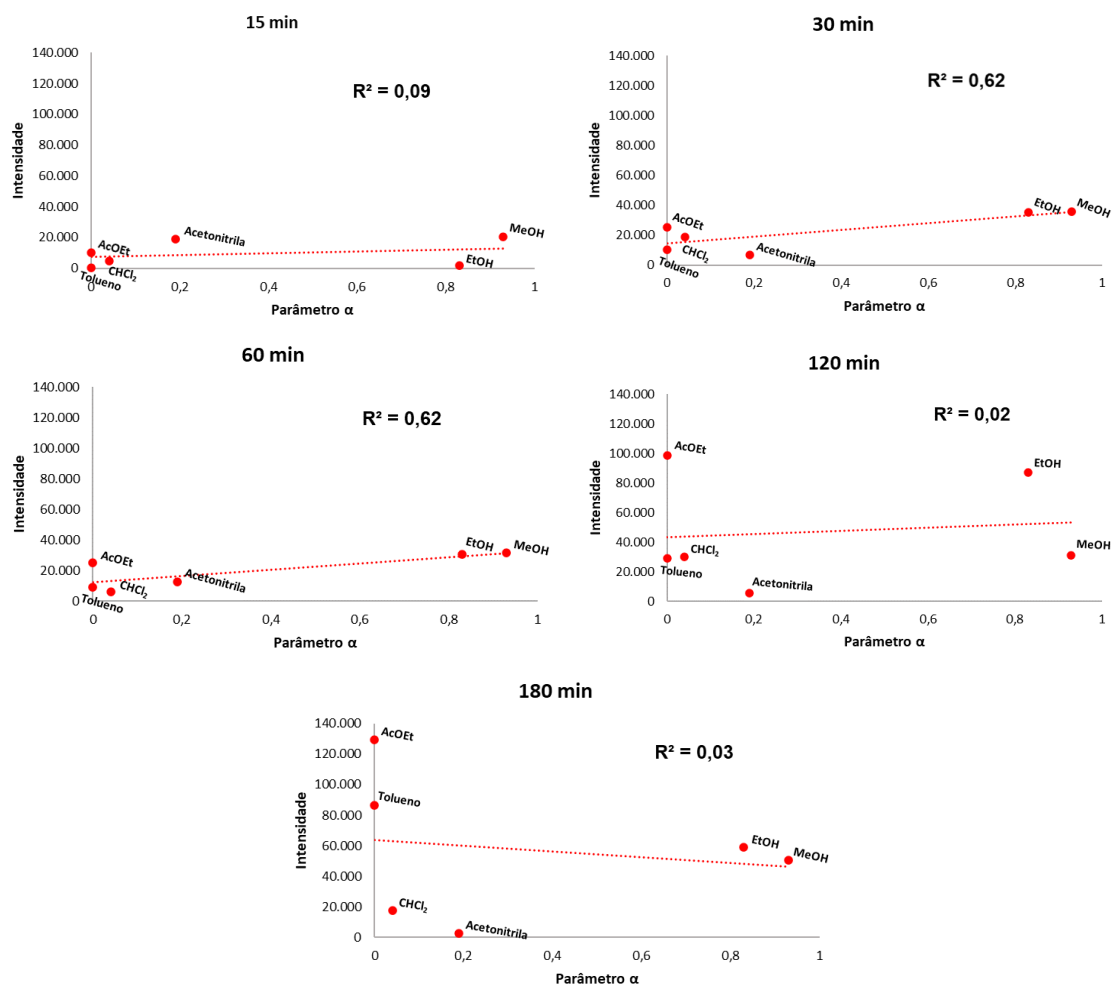


Figura 13. Gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro α desconsiderando o solvente água.

A Figura 14 apresenta os gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro β dos solventes para os tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. Assim como parâmetro α , há uma grande inconstância nos valores de R^2 para este parâmetro.

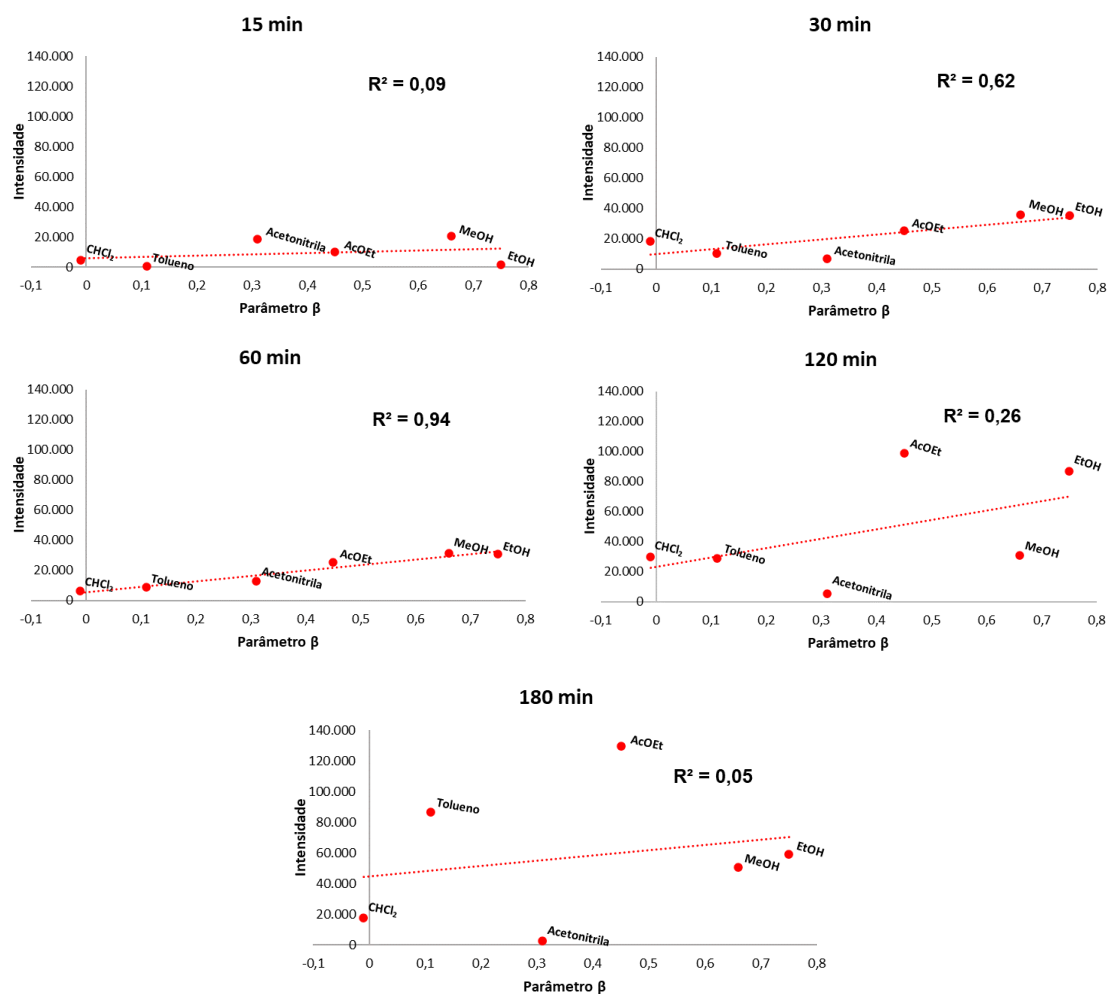


Figura 14. Gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro β desconsiderando o solvente água.

Na Figura 14 estão apresentadas os gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro π^* dos solventes para os tempos de 15 min, 30 min, 60 min, 120 min e 180 min. Há também uma inconstância nos valores de R^2 para este parâmetro.

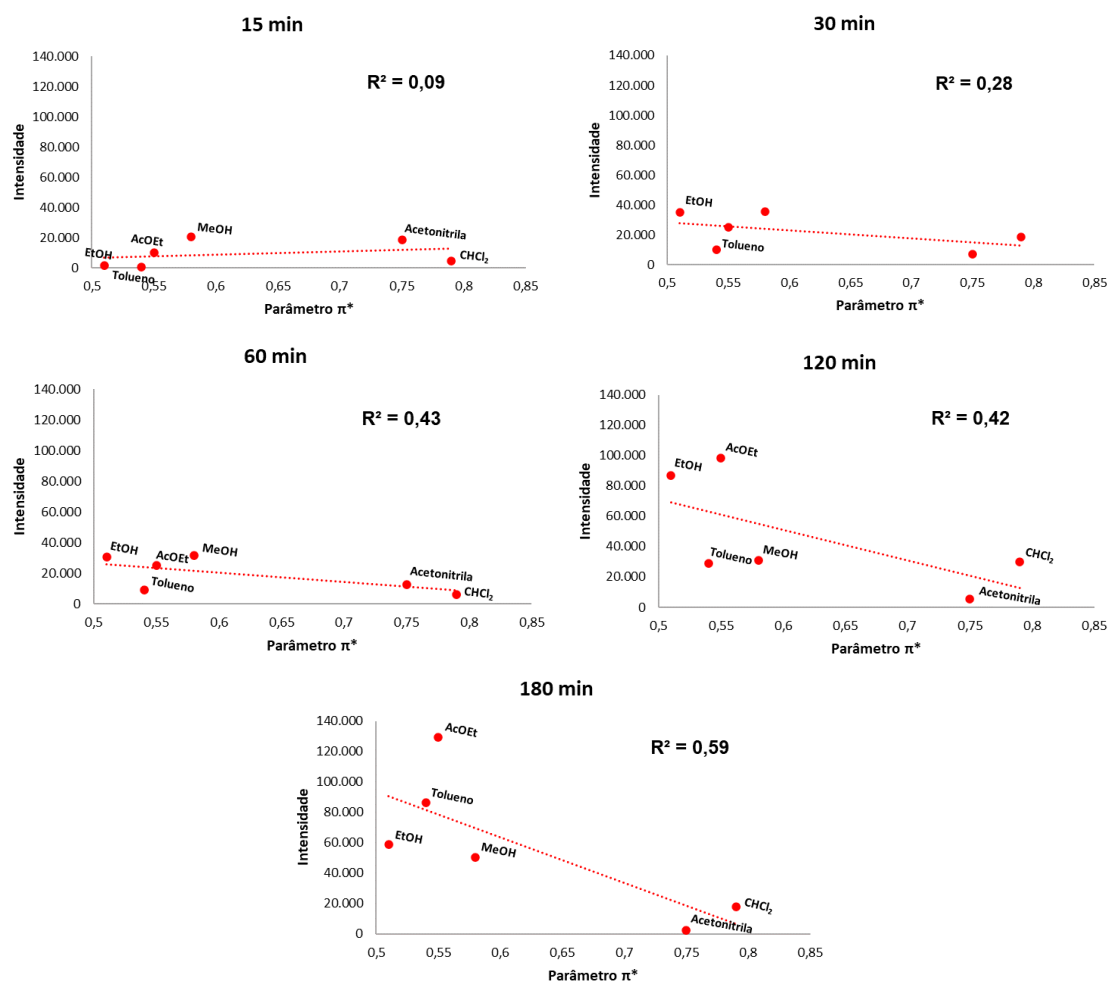


Figura 15. Gráficos de Intensidade da Bisureida vs Parâmetro π^* desconsiderando o solvente água.

Através dos coeficientes de determinação calculados desconsiderando o solvente água, não foi possível estabelecer influência dos parâmetros de KT na segunda adição de ureia. As tabelas 5, 6 e 7 comparam os valores de R^2 dos gráficos construídos na presença e na ausência de água.

Tabela 5. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade de Bisureida vs Parâmetro α na presença e na ausência de água.

Tempo de Reação	Presença de água	Ausência de água
15 min	0,00	0,09
30 min	0,02	0,62
60 min	0,02	0,62
120 min	0,03	0,02
180 min	0,15	0,03

Tabela 6. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade de Bisureida vs Parâmetro β na presença e na ausência de água.

Tempo de Reação	Presença de água	Ausência de água
15 min	0,05	0,09
30 min	0,31	0,62
60 min	0,53	0,94
120 min	0,17	0,26
180 min	0,02	0,05

Tabela 7. Valores de R^2 para os gráficos Intensidade de Bisureida vs Parâmetro π^* na presença e na ausência de água.

Tempo de Reação	Presença de água	Ausência de água
15 min	0,04	0,09
30 min	0,52	0,28
60 min	0,58	0,43
120 min	0,43	0,42
180 min	0,53	0,59

Mesmo desconsiderando a água do cálculo de regressão linear, não há correlação de nenhum parâmetro de KT com a formação de bisureida. Para investigação do efeito do solvente sobre a bis-adição outro parâmetro foi considerado: a polaridade dos solventes. A Tabela 8 apresenta os valores de E_T^N , os valores normalizados dos parâmetros empíricos da polaridade do solvente $E_T(30)$. A escala de E_T^N varia de 0,000, para o TMS (solvente menos polar), até 1,000 para a água (solvente mais polar).¹⁹

Tabela 8. Valores tabelados de E_T^N dos solventes utilizados.

Solvente	E_T^N
Acetato de etila	0,228
Acetonitrila	0,460
Água	1,000
Diclorometano	0,309
Etanol	0,654
Metanol	0,762
Tolueno	0,099

A água, sendo o solvente mais polar, não apresentou os maiores valores para a segunda adição devido à baixa solubilidade do benzaldeído em água. A ureia fica quase completamente solvatada na água, impossibilitando tanto a primeira adição quanto a segunda adição no íon imínio.

O metanol e o etanol, por sua vez, também são solventes bastante polares, mas não apresentaram os maiores valores de formação de bisureida. Devido ao hidrogênio ácido desses álcoois e o caráter básico da ureia, parte da ureia fica solvatada e inibindo a segunda adição.

Entre todos os solventes, o acetato de etila apresenta o maior valor de formação de bisureida. Por não ser um solvente muito polar, o acetato não interage tão bem com o par de elétrons do nitrogênio disponível na ureia. Então, a ureia fica bastante disponível para uma segunda adição.

O tolueno apresenta valores altos de formação de bisureida, apesar de ser um solvente apolar. De modo semelhante ao acetato de etila, o solvente em questão não interage com a ureia, portanto a mesma fica disponível para uma segunda adição.

Entretanto, apenas a polaridade dos solventes não é capaz de explicar a intensidade da bis-adição ao longo do tempo, a exemplo da acetonitrila e do diclorometano. Apesar de serem solventes mais polares que a acetonitrila, apresentam valores de formação da bisureida muito baixos. Com isso é possível constatar que muitos outros parâmetros influenciam no andamento da reação e considerar apenas a polaridade dos solventes é insuficiente para entender completamente o comportamento da mesma

Conclui-se que, de fato, na ausência do composto 1,3-dicarbonílico há adição da segunda ureia no intermediário imínio e que não é possível correlacionar os parâmetros de K_T à formação da bisureida. Além disso, verificou-se que a polaridade dos solventes tem influência nessa etapa da reação, no entanto, muitos outros parâmetros também influenciam na reação.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com o presente trabalho sobre a influência do solvente na reação de Biginelli, foi possível analisar o efeito dos parâmetros α , β e π^* de KT sobre a reação e entender qual parâmetro influencia na formação do intermediário imínio.

Constatou-se a influência do parâmetro α na formação do íon imínio. Observou-se que além deste parâmetro, a solubilidade dos reagentes nos solventes também influencia de maneira reação.

A partir dos dados obtidos, foi possível observar que na ausência do composto 1,3-dicarbonílico há adição da segunda ureia formando o composto bisureida, como Kappe¹⁰ previa. Verificou-se que na segunda adição de ureia não há influência dos parâmetros de KT. Essa etapa da reação é influenciada pela polaridade dos solventes e por inúmeros outros parâmetros.

Trabalhos futuros nessa linha de pesquisa incluem aumentar a gama de solventes estudados no efeito da solubilidade, a investigação do efeito do solvente em outras rotas, assim como maneiras de evitar a segunda adição da ureia na reação de Biginelli.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TEJERO, Tatiane Nicola; KÜMMERLE, Arthur Eugen; BAUERFELDT, Glauco Favilla. Theory Behind Biginelli Reaction Revisited. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 1203-1224, 2019. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20190083>.
2. D. NETO, Brenno A.; ROCHA, Rafael O.; RODRIGUES, Marcelo O.. Catalytic Approaches to Multicomponent Reactions: a critical review and perspectives on the roles of catalysis. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 132, 27 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27010132>.
3. ALVIM, Haline G. O.; LIMA, Tatiani B.; OLIVEIRA, Aline L. de; OLIVEIRA, Heibbe C. B. de; SILVA, Fabricio M.; GOZZO, Fabio C.; SOUZA, Roberto Y.; SILVA, Wender A. da; D. NETO, Brenno A.. Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What is Catalysis for? **The Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 79, n. 8, p. 3383-3397, 7 abr. 2014. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo5001498>.
4. TRON, Gian Cesare; MINASSI, Alberto; APPENDINO, Giovanni. Pietro Biginelli: the man behind the reaction. **European Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 2011, n. 28, p. 5541-5550, 12 ago. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201100661>.
5. CLARK, James H.; MACQUARRIE, Duncan J.; SHERWOOD, James. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: improving efficiency and sustainability. **Chemistry - A European Journal**, [S.L.], v. 19, n. 16, p. 5174-5182, 21 fev. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201204396>.
6. NAGARAJAIAH, Honnappa; MUKHOPADHYAY, Arindam; MOORTHY, Jarugu Narasimha. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Letters**, [S.L.], v. 57, n. 47, p. 5135-5149, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.047>.
7. KAPPE, C. Oliver. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate1. **The Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 62, n. 21, p. 7201-7204, 1 out. 1997. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo971010u>.
8. FOLKERS, Karl; JOHNSON, Treat B.. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli

- Reaction 1. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 55, n. 9, p. 3784-3791, set. 1933. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja01336a054>.
9. SWEET, Frederick.; FISSEKIS, John D.. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 95, n. 26, p. 8741-8749, dez. 1973. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja00807a040>.
 10. KAPPE, C. Oliver. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 49, n. 32, p. 6937-6963, ago. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)87971-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(01)87971-0).
 11. Brenno A.D. Neto, Marcos N. Eberlin, James Sherwood. Solvent Screening Is Not Solvent Effect: A Review on the Most Neglected Aspect of Multicomponent Reactions. **European Journal of Organic Chemistry** [S.L.], v. 2022, n. 30, p. 8-16, ago. 2022. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200172>.
 12. MARCUS, Y.. The properties of organic liquids that are relevant to their use as solvating solvents. **Chemical Society Reviews**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 409, 1993. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/cs9932200409>.
 13. KAMLET, Mortimer J.; ABBOUD, Jose Luis M.; ABRAHAM, Michael H.; TAFT, R. W.. Linear Solvation Energy relationships. 23. A Comprehensive Collection of the Solvatochromic Parameters, π^* , α , and β , and Some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation. **The Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 48, n. 17, p. 2877-2887, ago. 1983. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo00165a018>.
 14. KAMLET, Mortimer J.; ABBOUD, Jose Luis; TAFT, R. W.. The Solvatochromic Comparison Method. 6. The π^* Scale of Solvent Polarities. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 99, n. 18, p. 6027-6038, ago. 1977. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja00460a031>.
 15. TAFT, R. W.; KAMLET, Mortimer J.. The Solvatochromic Comparison Method. 2. The α -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Donor (HBD) Acidities. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 98, n. 10, p. 2886-2894, maio 1976. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja00426a036>.
 16. KAMLET, Mortimer J.; TAFT, R. W.. The Solvatochromic Comparison Method. I. The β -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Acceptor (HBA) Basicities. **Journal Of The**

- American Chemical Society**, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 377-383, jan. 1976. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja00418a009>.
17. JESSOP, Philip G.; JESSOP, David A.; FU, Dongbao; PHAN, Lam. Solvatochromic parameters for solvents of interest in green chemistry. **Green Chemistry**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 1245, 2012. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c2gc16670d>.
18. LAIDLER, K. J.. A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics (IUPAC Recommendations 1996). **Pure And Applied Chemistry**, [S.L.], v. 68, n. 1, p. 149-192, 1 jan. 1996. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1351/pac199668010149>.
19. REICHARDT, Christian; WELTON, Thomas. Solvents And Solvent Effects In Organic Chemistry, [S.L.], p. 359-424, 26 nov. 2010. **Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA**. <http://dx.doi.org/10.1002/9783527632220.ch6>.