

## SIMPLES E EFICIENTE MÉTODO PARA DOSAR LDA

Ivone Carvalho<sup>1</sup>, Mauricio Gomes Constantino<sup>2</sup> e Gil Valdo José da Silva<sup>2</sup><sup>1</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900; 14049 – Ribeirão Preto (SP)<sup>2</sup> Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900; 14049 – Ribeirão Preto (SP)

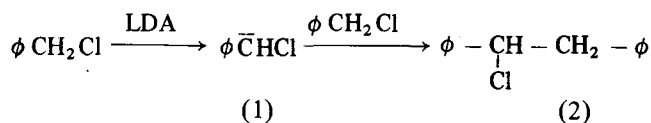
Recebido em 07/12/88

## ABSTRACT

In this article a simple and efficient method for determining the concentration of lithium diisopropylamide (LDA) solutions is described. The method is based on measurements of the integration of the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the product obtained by treating benzyl chloride with LDA. The experimental error involved is less than 2%, which is acceptable for synthetic chemistry purposes.

A base forte e não nucleofílica di-isopropil-amideto de lítio (LDA) tem larga aplicação em síntese orgânica, sendo empregada principalmente para gerar carbânions, em baixa temperatura, para formação de ligações carbono-carbono. As soluções de LDA são usualmente preparadas "in situ" pela adição de butil-lítio a uma solução de di-isopropil-amina em tetra-hidrofurano ou éter, em atmosfera inerte<sup>1</sup>. As soluções de butil-lítio podem ser dosadas por métodos tradicionais<sup>2</sup>, fazendo a diferença da base total menos a base que resta após reagir butil-lítio com cloreto de benzila. Para as soluções de LDA, porém, não há nenhum método de dosagem simples de uso difundido; pequenas quantidades de água no solvente, na amina ou no próprio gás inerte podem reduzir a concentração de LDA, causando resultados de difícil interpretação. Recentemente, em nossas pesquisas sobre a síntese de produtos naturais, deparamo-nos com esse problema e verificamos que as soluções de LDA podem ser facilmente dosadas pelo método descrito a seguir, baseado em uma reação descrita por Wenkert, Bakuzis, Dynac e Swindell<sup>3</sup> eliminando uma variável sem controle e permitindo maior segurança e facilidade de interpretação de nossos resultados.

De fato, soluções de LDA reagem, a -78°C, com cloreto de benzila formando o carbânion clorado (1), que se condensa com outra molécula de cloreto de benzila formando o composto (2):



O espectro de RMN de próton do composto (2) apresenta dois sinais correspondentes aos prótons não aromáticos,

um dubleto e um tripleto (v. fig. 1), que não coincidem com o singlete correspondente ao -CH<sub>2</sub>- do cloreto de benzila. Isto permite que, reagindo um excesso bem determinado de cloreto de benzila com LDA, se possa deduzir a quantidade de LDA efetivamente presente pela relação entre as integrais correspondentes ao cloreto de benzila excedente e ao composto (2) no espectro de RMN de próton do produto bruto.

A seguir é descrito um experimento como exemplo.

Uma solução contendo 1,00 mmol de LDA em THF/hexano foi preparada da maneira usual, reagindo butil-lítio com di-isopropil-amina a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Esta solução foi resfriada a -78°C e uma solução de cloreto de benzila (38,32 mg, 3,027 mmol) em THF (3 ml) foi adicionada lentamente. Após 5 minutos adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e o produto foi extraído com éter, lavando-se a camada orgânica com solução saturada de cloreto de amônio, secando-se com sulfato de magnésio, filtrando-se e removendo-se o solvente por evaporação. O resíduo foi dissolvido em CCl<sub>4</sub>, e o espectro de RMN de próton correspondente à fig. 1 foi traçado.

Nesse espectro a relação das integrais do singlete e do tripleto (esta última previamente multiplicada por dois porque envolve metade dos prótons do singlete) traduzem a relação molar obtida entre o cloreto de benzila e o produto (2) (1,9139/1,9514). Tendo-se iniciado a reação com 3,027 mmol de cloreto de benzila, e considerando que cada mmol de LDA consome 2 mmol de cloreto de benzila para formar 1 mmol do produto (2), temos a seguinte relação (x é o número de mmol de LDA a ser determinado):

$$\frac{3,027 - 2x}{x} = \frac{1,9139}{1,9514}$$

Resolvida a equação encontra-se para x um valor de 1,015 mmol de LDA, que difere do utilizado (1,00 mmol) por menos de 2%. O erro envolvido é perfeitamente aceitável em operações dessa natureza. Deve-se observar que o butil-lítio é normalmente medido em seringas comuns, não permitindo grande precisão nas quantidades de LDA preparadas.

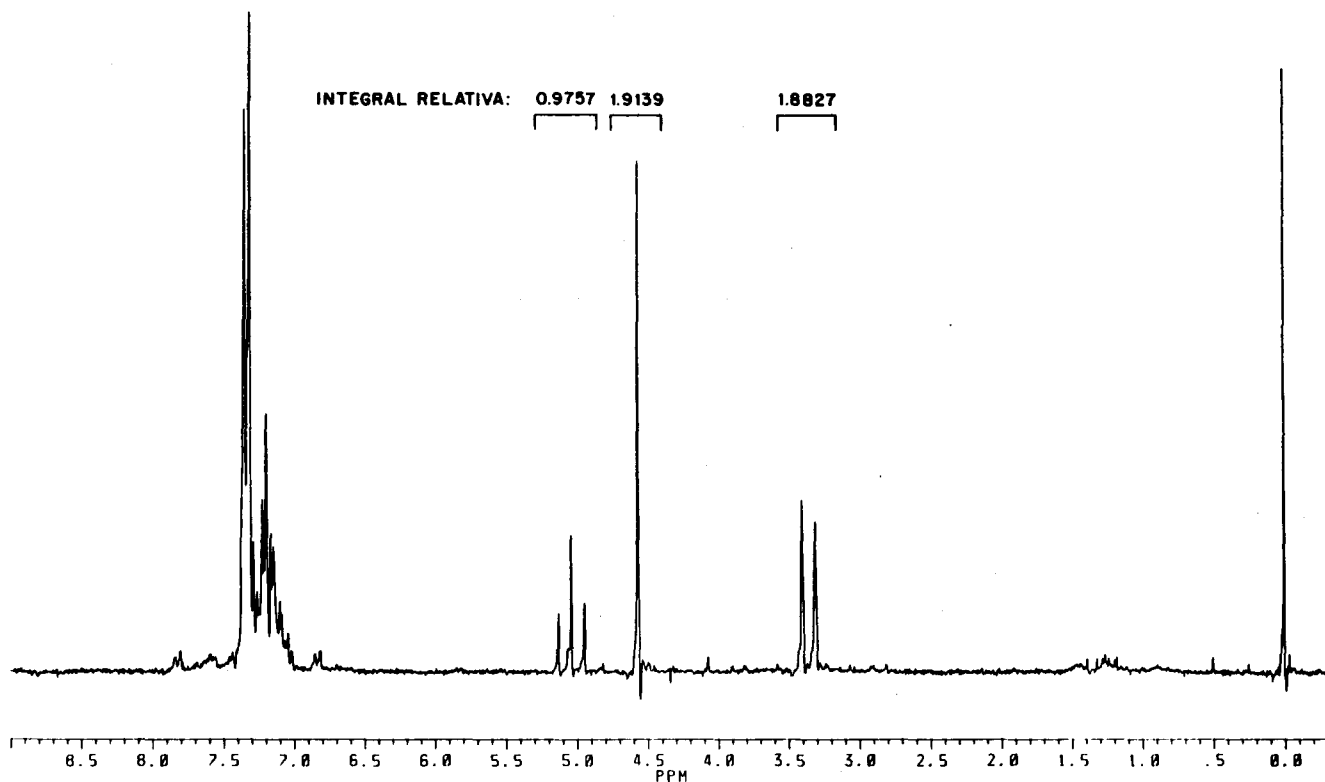


Figura 1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura (cloreto de benzila + composto 2) em  $\text{CDCl}_3$  (Espectrômetro Bruker AC-80).

## CONCLUSÃO

O método descrito é de fácil aplicação, rápido, e pode ser utilizado tanto para soluções de LDA recentemente preparadas como para soluções estoque, através da utilização de alíquotas. Um erro inerente da ordem de 2% não prejudica trabalhos normais de síntese orgânica e pode ser perfeitamente tolerado. Deve-se observar que, no exemplo analisado, foi escolhido o pior caso; a relação de integrais entre o singlete e o dubleto, neste caso, dá um resultado com erro ainda menor. O único cuidado especial que se deve tomar é, caso seja usado um espectrômetro do tipo FT, estabelecer parâmetros adequados para evitar erros na medida da integral<sup>4</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e à FAPESP por auxílio

financeiro e à Srta. Virgínia Helena Betarello e ao Sr. Djalma Batista Gianeti pelo traçado dos espectros.

## REFERÊNCIAS

- Herrmann, J.L.; Kieczykowsky, G.R.; Schlessinger, R.H.; *Tetrahedron Letters*, (1973) 26, 2433.
- Henry, G.; Haubein, A.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1944) 66, 1515.
- Wenkert, E.; Bakuzis, P.; Dynak, J.N.; Swindell, C.S.; *Synth. Commun.*, (1979) 9, 11.
- Williams, D.H.; Fleming, I.; "Spectroscopic Methods in Organic Chemistry", MacGraw-Hill, London, (1987).