

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICO-QUÍMICA

ESTABILIDADE CINÉTICA E TERMODINÂMICA  
DE BENZILCOBALAMINAS E DERIVADOS

Tese submetida à Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do Grau de "Mestre em Ciências".

ARLINDO A. CLEMENTE DA SILVA

FLORIANÓPOLIS  
SANTA CATARINA-BRASIL  
DEZEMBRO-1983

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE

"MESTRE EM CIÊNCIAS"

ESPECIALIDADE EM FÍSICO-QUÍMICA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL  
PELO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO



Prof. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA, Ph.D.  
ORIENTADOR



Prof. LUIS TAYLOR SILVEIRA SIEDLER, Ph.D.  
COORDENADOR

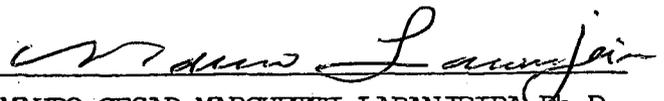
BANCA EXAMINADORA:



Prof. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA, Ph.D.



Prof. MARCOS CAROLI REZENDE, Ph.D.



Prof. MAURO CESAR MARGHETTI LARANJEIRA, Ph.D.

Aos meus pais

Agenor e Mônica

A G R A D E C I M E N T O S

Ao professor Faruk José Nome Aguilera por sua eficiente e segura orientação durante a realização deste trabalho.

Aos professores Marcos Caroli Rezende e Mauro Cesar Marghetti Laranjeira por suas valiosas contribuições.

Aos professores Eduardo Humeres pela utilização de instrumentos e Shankar Bennur pelo auxílio no decorrer da parte experimental.

Aos colegas do laboratório e a alegre rapaziada do futebol pela amizade e estímulo.

A Universidade Federal de Santa Catarina, CNPq e CAPES que deram condições para a elaboração deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

R E S U M O

Foram calculados os parâmetros de ativação para a decomposição térmica da ligação Co-C em benzilcobalaminas p-substituídas (substituintes: H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, Br, CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) na presença e ausência do íon cianeto.

Os produtos das reações foram os benzaldeídos substituídos e vitamina B<sub>12a</sub> ou uma mistura de ciano e dicianocobalamina (em reações na presença de cianeto).

Na ausência de cianeto as constantes de velocidade foram determinadas a diferentes temperaturas, pH = 7,0, em presença de oxigênio sendo que as entalpias de ativação foram todas na faixa de 20 a 25 Kcal/mol e as entropias de ativação na faixa de -0,4 a 12 u.e.

Na presença de cianeto as constantes de velocidade aumentam com a concentração de íon cianeto até atingir um patamar. A constante de velocidade no patamar foi determinada em diferentes temperaturas. Os valores da entalpia de ativação para os diversos substituintes estudados estiveram na faixa de 9 a 15 Kcal/mol, sendo que a entropia de ativação varia entre -16 a -36 u.e.

O efeito dos substituintes foram analisados através da equação de Hammett, obtendo-se  $\rho = -0,21$  e  $\rho = -0,08$  na presença e ausência de cianeto respectivamente.

A pequena variação na energia livre de ativação observada para os substituintes estudados é explicada em termos de efeitos compensatórios, envolvendo entalpia e a entropia de ativação.

ção. Um mecanismo de reação consistente com os dados experimentais e que envolve a quebra homolítica da ligação cobalto-carbono é postulado.

A B S T R A C T

The activation parameters for the thermal decomposition of the Co-C bond in p-substituted benzylcobalamines (substituents: H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, Br, CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) were determined in the presence and absence of cyanide ion.

The reaction products were the p-substituted benzaldehydes and vitamin B<sub>12a</sub> or a mixture of cyano and dicyanocobalamin (in reactions in the presence of cyanide).

In the absence of cyanide the rate constants were determined at different temperatures, pH = 7,0, in aerobic conditions. The enthalpies of activation were in the 20 to 25 Kcal/mol range for all the compounds, while the entropies of activation were in the range of -0,4 to 12 e.u.

In the presence of cyanide the rate constant increase with increasing concentration of cyanide ion up to a plateau. The rate constant in the plateau region was determined as a function of temperature. The values of the enthalpy of activation for the different substituents were in the range of 9 to 15 Kcal/mol, while the entropy of activation was in the range of -16 to -36 e.u.

The substituent effect was analyzed according to Hammett equation and  $\rho$  values of -0,21 and -0,08 were obtained in the presence and absence of cyanide respectively.

The small changes in free energy of activation for the compounds studied is explained in terms of compensatory effects between the enthalpy and entropy of activation. A reaction mechanism

nism consistent with the experimental data involving homolytic cleavage of the cobalt-carbon bond is proposed.

S U M Á R I O

	<u>PAG.</u>
<u>C A P Í T U L O I</u>	
<u>INTRODUÇÃO</u>	
1.1 - Química da Vitamina B <sub>12</sub> .....	1
1.1.1 - Propriedades gerais e espectrais .....	1
1.2 - Propriedades de Alquilcobalaminas .....	6
1.2.1 - Síntese e espectro .....	6
1.2.2 - Estabilidade da ligação Co-C .....	7
1.2.3 - Equilíbrio entre base coordenada e base não coordenada .....	10
1.2.4 - Parâmetros de ativação na quebra da liga ção Co-C .....	11
1.2.5 - Efeito de cianeto na ligação Co-C .....	12
1.3 - Correlação de Hammett .....	13
1.4 - Relações Isocinéticas .....	15
 <u>C A P Í T U L O I I</u>	
<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	
2.1 - Instrumentação .....	18
2.2 - Materiais e Métodos .....	18
2.3 - Sínteses .....	19
2.3.1 - Obtenção do álcool p-metilbenzilíco ...	19
2.3.2 - Obtenção do cloreto de p-metilbenzila ..	19
2.3.3 - Obtenção do álcool p-metoxibenzilíco ..	19
2.3.4 - Obtenção do brometo de p-metilbenzila .	19
2.3.5 - Obtenção das benzilcobalaminas p-substi tuídas .....	19

	<u>PAG.</u>
2.4 - Obtenção e Tratamento dos Dados Cinéticos .....	21
 <u>C A P Í T U L O   I I I</u>	
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	25
 <u>C A P Í T U L O   I V</u>	
CONCLUSÕES .....	61
 B I B L I O G R A F I A .....	 62

Í N D I C E D A S F I G U R A S

	<u>PAG.</u>
FIGURA 1 - Diagrama da distribuição eletrônica para a vitamina B <sub>12</sub> , nos três estados de oxidação .....	4
FIGURA 2 - Espectros correspondentes aos três estados de oxidação do cobalto na vitamina B <sub>12</sub> .....	5
FIGURA 3 - Gráfico do logaritmo natural da porcentagem da reação versus o tempo a 25°C na presença de cianeto para as benzilcobalaminas p-substituídas .	22
FIGURA 4 - Gráfico do logaritmo natural da porcentagem da reação versus tempo a 25°C na ausência de cianeto para as benzilcobalaminas p-substituídas ..	23
FIGURA 5 - Espectro de absorção UV-visível da benzilcobalamina aproximadamente 5.10 <sup>-5</sup> M em solução tampão de fosfato 0,1 M, pH = 7,0 .....	26
FIGURA 6 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de benzilcobalamina em função da temperatura ....	31
FIGURA 7 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em função da temperatura	32

- FIGURA 8 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em função da temperatura. 33
- FIGURA 9 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em função da temperatura 34
- FIGURA 10 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em função da temperatura ..... 35
- FIGURA 11 - Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_2 = 307^{\circ}\text{K}$  versus o logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_1 = 298^{\circ}\text{K}$ , na ausência de cianeto ..... 38
- FIGURA 12 - Espectro de absorção UV-visível da benzilcobalamina aproximadamente  $5 \cdot 10^{-5}$  M em presença de cianeto, pH = 11 ..... 39
- FIGURA 13 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de benzilcobalamina, p-metoxibenzilcobalamina e p-carboxilatobenzilcobalamina em função da concentração de cianeto a  $24^{\circ}\text{C}$  ..... 45

- FIGURA 14 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina e p-bromobenzilcobalamina em função da concentração de cianeto a 24°C 46
- FIGURA 15 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica da benzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto ..... 50
- FIGURA 16 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto ..... 51
- FIGURA 17 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto ..... 52
- FIGURA 18 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto ..... 53
- FIGURA 19 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto ..... 54

- FIGURA 20 - Gráfico do logarítm<sup>o</sup> natural da constante de ve  
locidade a temperatura  $T_2 = 307^{\circ}\text{K}$  versus o lo  
garítm<sup>o</sup> natural da constante de velocidade a tem  
peratura  $T_1 = 298^{\circ}\text{K}$ , na presença de cianeto .. 57
- FIGURA 21 - Gráfico do logarítm<sup>o</sup> natural da constante de ve  
locidade a temperatura  $T_2 = 307^{\circ}\text{K}$  versus o loga  
rítm<sup>o</sup> natural da constante de velocidade a tem  
peratura  $T_1 = 298^{\circ}\text{K}$ , na ausência e presença de  
cianeto ..... 58
- FIGURA 22 - Variação da constante de velocidade observada pa  
ra a decomposição térmica de benzilcobalaminas  
substituída em função da constante de substitu  
inte na presença e ausência de cianeto ..... 59

Í N D I C E   D A S   T A B E L A S

	<u>PAG.</u>
TABELA I - Valores de $K_{CO}$ para neopentil, benzil e outras alquilcobalaminas .....	10
TABELA II - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de benzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas .....	28
TABELA III - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas .....	28
TABELA IV - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas ....	29
TABELA V - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas .....	29
TABELA VI - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposi-	

	<u>PAG.</u>
ção térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas	30
TABELA VII - Parâmetros de ativação para a decomposição térmica da benzilcobalaminas substituídas ..	36
TABELA VIII - Constantes de velocidade de pseudo - primeira ordem para a decomposição térmica de benzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto .....	42
TABELA IX - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metil benzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto .....	42
TABELA X - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto .....	43
TABELA XI - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto .....	43
TABELA XII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-carbo	

xilatobenzilcobalamina a diferentes concentrações de cianeto .....	44
TABELA XIII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica da benzilcobalamina em água, pH= 11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto .....	47
TABELA XIV - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em água, pH = 11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto .....	47
TABELA XV - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em água, pH = 11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto .....	48
TABELA XVI - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em água, pH = 11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto .....	48
TABELA XVII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira	

ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em água, pH = 11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto .....	49
TABELA XVIII - Parâmetros de ativação para a decomposição térmica de benzilcobalaminas substituídas na presença de cianeto .....	55

C A P Í T U L O IINTRODUÇÃO

O principal objetivo deste trabalho é estudar a estabilidade cinética e termodinâmica de benzilcobalaminas p-substituídas na presença e ausência de cianeto de potássio. Pretendemos com este estudo obter informações acerca da contribuição de fatores eletrônicos na estabilidade de ligações carbono-carbono estericamente tensionadas.

Para uma melhor compreensão de nossos objetivos e discussão, apresentaremos a seguir uma breve introdução sobre alguns tópicos considerados relevantes tais como: propriedades da vitamina B<sub>12</sub>, equação de Hammett e relações isocinéticas.

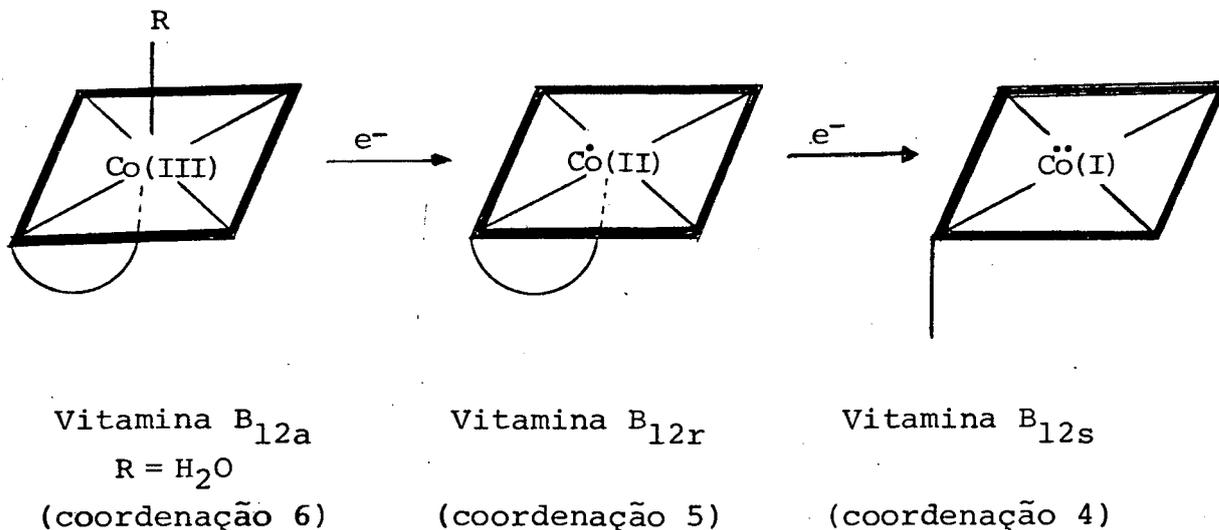
1.1 - Química da Vitamina B<sub>12</sub>1.1.1 - Propriedades gerais e espectrais

A vitamina B<sub>12</sub> é um sólido vermelho que se cristaliza na forma de agulhas ou prisma. Os cristais são hidratados (aproximadamente 10 % água), sendo que a água pode ser removida ao seca-la em vácuo a 100°C. À temperaturas de aproximadamente 200°C a vitamina B<sub>12</sub> começa a decompor-se. Insolúvel em hidrocarbonetos e outros solventes apolares (éter, acetona seca, etc), porém muito solúvel em água, álcoois de cadeia curta, ácido acético, N-N-dimetilformamida, fenol e dimetilsulfóxido, sendo que acetona aquosa é o meio mais adequado para recrista

liza-la.

Dados de eletroforese e titulação <sup>1, 2</sup> mostram que a vitamina B<sub>12</sub> é essencialmente neutra em solução aquosa. A vitamina B<sub>12</sub> é opticamente ativa e medidas de suscetibilidade magnética mostram que a mesma é diamagnética, indicando ser complexo com Co (III) de baixo spin. O estado de oxidação da vitamina B<sub>12</sub> tem sido confirmado através de trabalhos de redução polarográfica <sup>3, 4, 5, 6</sup>.

O cobalto da vitamina B<sub>12</sub> pode apresentar-se com um dos seus isótopos: Co<sup>56</sup>, Co<sup>57</sup>, Co<sup>58</sup> e Co<sup>60</sup>. O Co<sup>60</sup> decompõe-se espontaneamente <sup>7, 8</sup>. O átomo metálico central pode apresentar-se em três estados de oxidação (Co<sup>III</sup>, Co<sup>II</sup> e Co<sup>I</sup>) como pode ser visto no esquema 1.



Esquema 1 - Estados de oxidação do cobalto nas cobalaminas e derivados corrínicos.

Na figura 1 vemos um diagrama de distribuição eletrônica do átomo de cobalto na vitamina B<sub>12</sub> nos três estados de oxidação. A espécie Co (III) é diamagnética. Os orbitais 1s e 2s são responsáveis pelos orbitais moleculares com os ligantes

axiais <sup>9</sup>, sendo que a ligação  $2\sigma$  produz um grande efeito nos níveis energéticos  $\Pi$  <sup>9</sup>. Na espécie Co (II), vitamina B<sub>12r</sub>, o orbital  $3d_{z^2}$  possui um elétron desemparelhado, tornando esta espécie paramagnética e atribuindo-lhe a propriedade de reagir via radicais livres. A espécie Co (I), é um complexo diamagnético, no qual o orbital  $d_{xy}$  está vazio, enquanto que o orbital  $d_{z^2}$  possui dois elétrons, dando a esta espécie a característica de base de Lewis e atribuindo-lhe uma alta nucleofilicidade. Baseado em dados experimentais para reações de substituição nucleofílica, Schrauzer <sup>10</sup> chamou a vitamina B<sub>12</sub> de supernucleófilo.

O método mais utilizado na identificação dos derivados da vitamina B<sub>12</sub> é a espectroscopia de absorção eletrônica, na faixa do ultravioleta-visível. Na figura 2 temos os espectros da vitamina B<sub>12</sub>, nos três estados de oxidação. A vitamina B<sub>12a</sub> apresenta uma banda forte em 350 nm e duas outras mais fracas entre 500 e 550 nm aproximadamente, bandas estas características de anéis corrínicos e são chamadas de bandas:  $\gamma$ ,  $\beta$  e  $\alpha$  respectivamente <sup>11</sup>.

As transições eletrônicas  $\Pi - \Pi^*$  responsáveis por estas bandas no espectro da vitamina B<sub>12</sub> na faixa visível do espectro são devidas ao anel corrínico, sendo fortes demais para serem consideradas transições do tipo d-d e também fracas para serem consideradas transições de transferência de carga do tipo metal-ligante ou ligante-metal. Por isso, tem-se aceito que as transições na faixa visível do espectro eletrônico são todas do tipo  $\Pi - \Pi^*$  <sup>12, 13</sup>.

No esquema 2 temos as transições que originam as bandas  $\alpha$  e  $\beta$  (transições  $E_7 \rightarrow E_8$ ), enquanto a banda  $\gamma$  é devido a transição  $E_6 \rightarrow E_8$  ou  $E_7 \rightarrow E_9$ , haja visto que ambas são

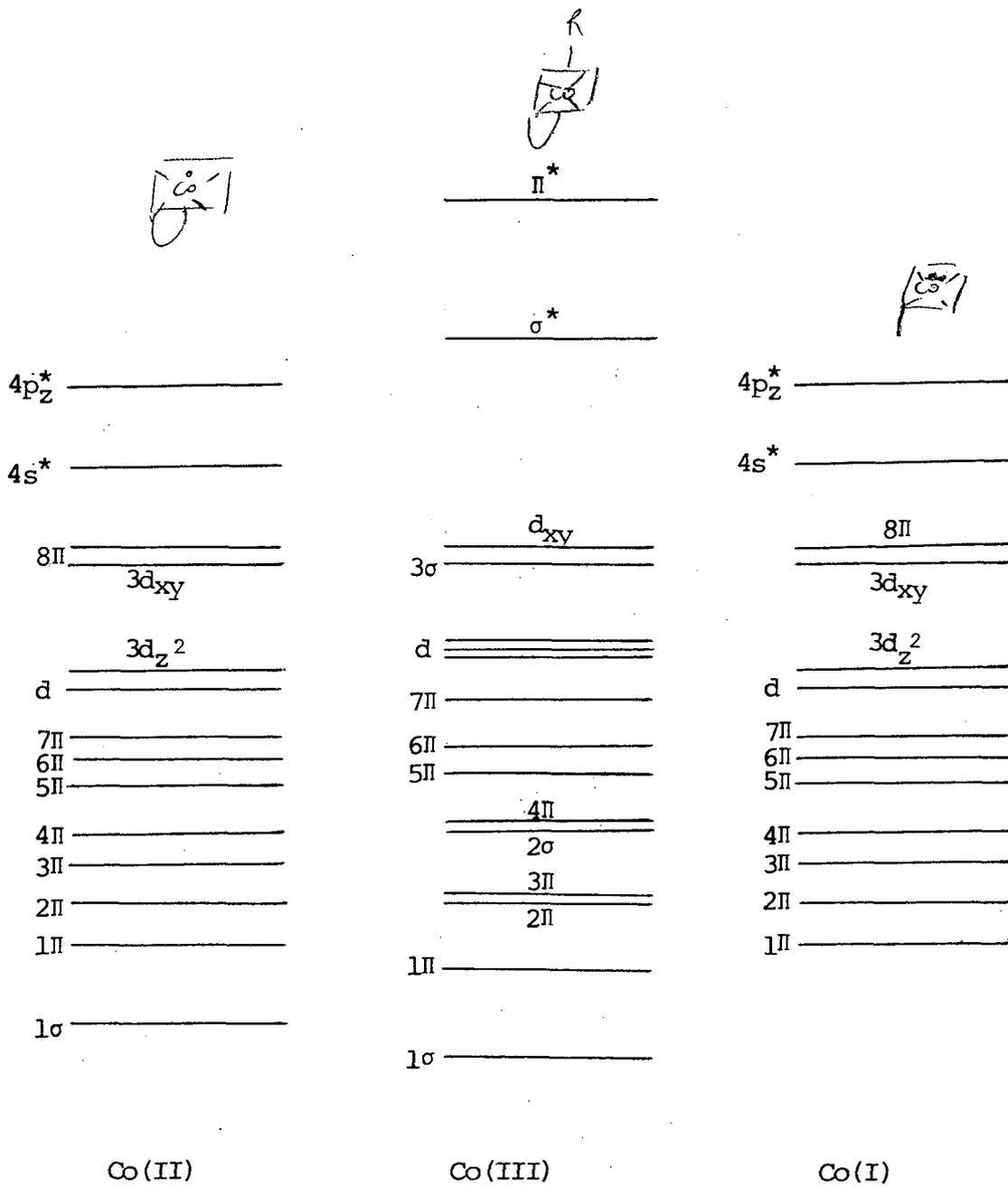


FIGURA 1 - Diagrama da distribuição eletrônica para a vitamina  $B_{12}$ , nos três estados de oxidação.

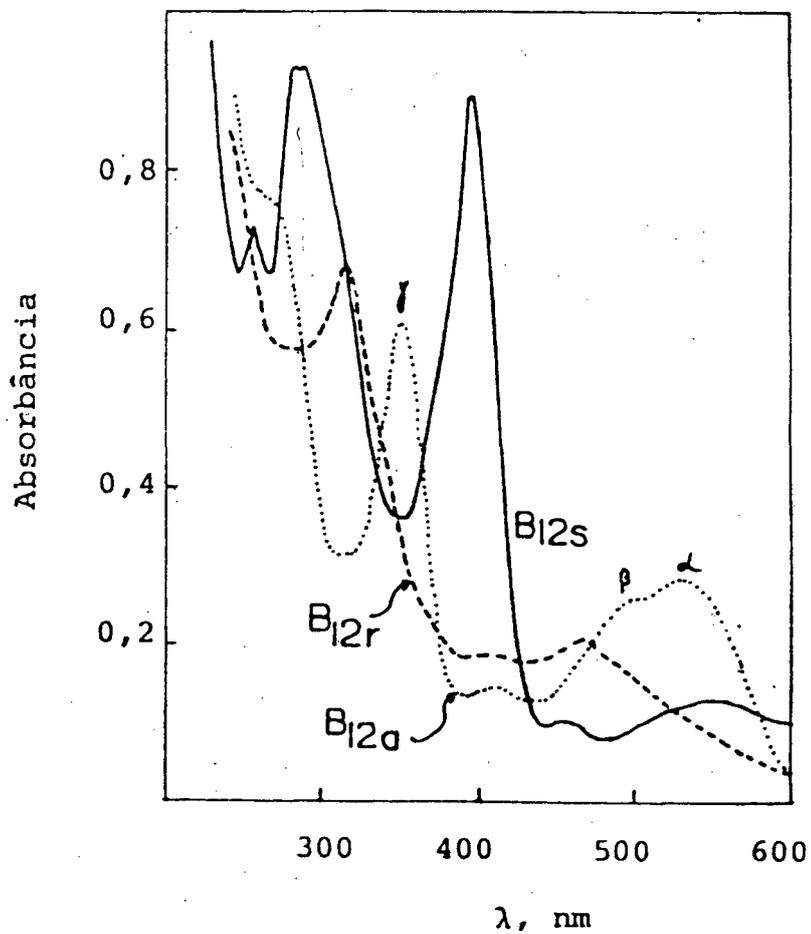
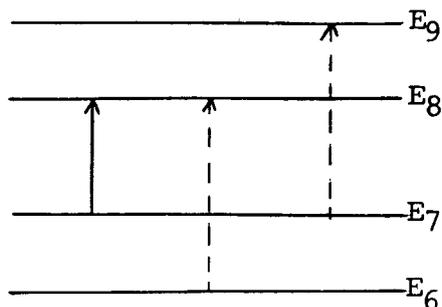


FIGURA 2 - Espectros correspondentes aos três estados de oxidação do cobalto na vitamina B<sub>12</sub>.

praticamente de mesma energia 12, 13.

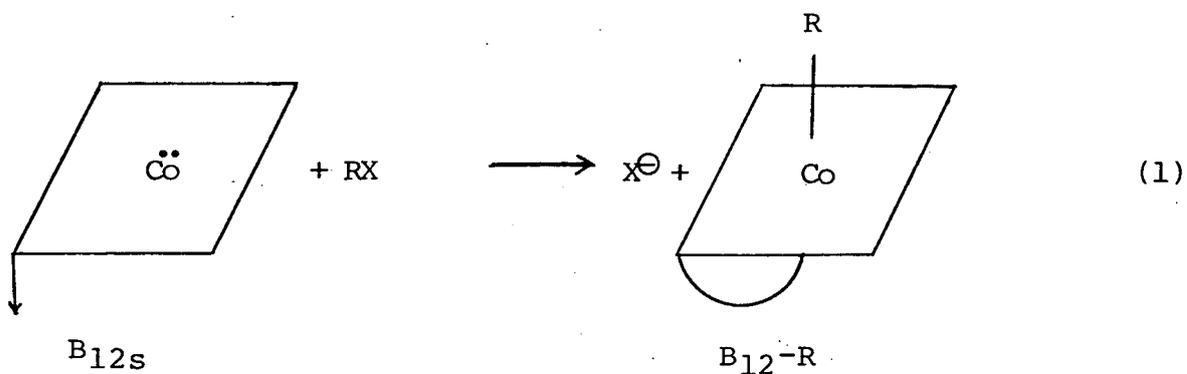


Esquema 2 - Transições que dão origem às bandas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

## 1.2 - Propriedades de Alquilcobalaminas

### 1.2.1 - Síntese e espectro

As alquilcobalaminas normalmente são preparadas a partir da reação de  $B_{12s}$  com haletos de alquilas em meio neutro, alcalino ou fracamento ácido (ver parte experimental). A reação é via  $S_N2$  como podemos ver na equação 1.



As alquilcobalaminas apresentam espectro de absorção semelhante às alquilcobinamidas e existem predominantemente na forma "base-off".

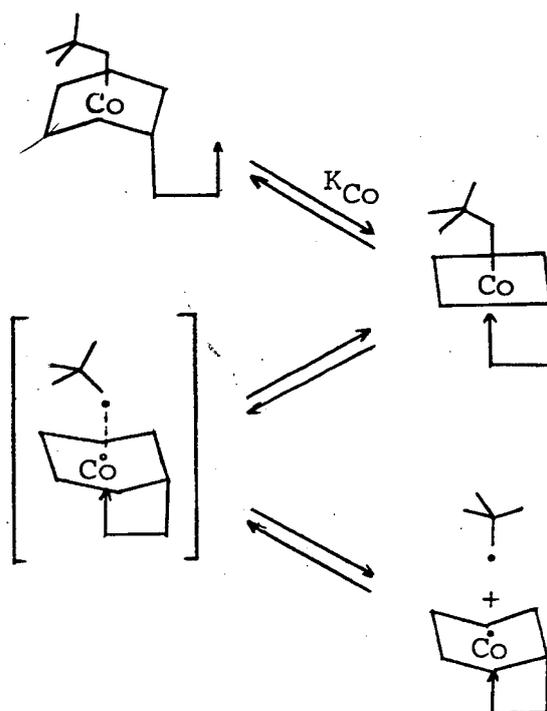
Segundo Firth e colaboradores <sup>14</sup>, aumentando o volume do grupo alquílico, aumenta o caráter anômalo no espectro da mesma maneira que diminui a coordenação da base axial.

### 1.2.2 - Estabilidade da ligação Co-C

Estudos experimentais <sup>15</sup> tem demonstrado que a estabilidade das alquilcobalaminas e outros derivados estericamente tensionados depende da coordenação da base axial como cobalto. Se esta ligação axial estiver ausente, a velocidade espontânea de desalquilação diminui por ordem de magnitude. Este efeito não pode ser eletrônico, desde que o nitrogênio 3 do  $\alpha$ -5,6-dimetilbenzimidazol (DMBZ) quando coordenado com o átomo de cobalto, aumenta sua densidade eletrônica e consequentemente desfavorece a quebra homolítica da ligação Co-C.

As alquilcobalaminas <sup>11</sup> que possuem a base axial coordenada (base-on), fazem com que o anel corrínico adquira uma configuração dobrada na direção do ligante orgânico, tensionando a ligação cobalto-carbono (Co-C) e aumentando assim a velocidade de desalquilação do mesmo como podemos ver no esquema 3.

Se o átomo de cobalto está ligado a um grupo alquílico volumoso, as interações estéricas aumentam e tal efeito mecanoquímico conduz a quebra da ligação Co-C. Enquanto que na ausência da base axial (base-off), o anel corrínico pode adquirir uma configuração planar, que reduz a tensão da ligação cobalto-carbono e origina uma maior estabilidade das alquilcobalaminas. Alguns autores <sup>10, 16</sup> sugerem que o átomo de cobalto da vitamina B<sub>12</sub> pode mover-se para fora do anel corrínico. No entanto, o cobalto está rigidamente ligado ao anel corrínico,



Esquema 3 - Representação esquemática de mudanças conformacionais do anel corrínic na quebra homolítica da ligação Co-C em neopentilcobalamina induzida pela base axial.

fato este que contraria a mobilidade do mesmo. O fato de que o anel corrínic é mais flexível que o anel porfirínico, no qual o ferro desloca-se para fora do plano, sugere que não é o cobalto que se movimenta para fora do plano dos nitrogênios corrínicos e sim ocorre uma mudança conformacional no próprio anel corrínic.

Se o anel corrínic nas alquilcobalaminas é flexível, um substituinte volumoso na quinta posição de coordenação causaria uma dobra do anel corrínic para baixo, forçando o rompimento da ligação entre o cobalto e a base axial. Dependendo do grau de distorção do anel corrínic as alquilcobalaminas podem existir totalmente na forma não-coordenada ou significativamente na forma coordenada <sup>17</sup>.

A falta de coordenação da base axial em isopropil e ciclohexilcobalaminas, tem sido justificada por alguns autores em termos de efeito indutivo destes grupos <sup>18</sup>. Com n-alkilcobalaminas ocorre uma pequena mudança relativa na coordenação da base com efeito indutivo, daí supor-se que o efeito estérico não seja o único fator contribuinte para variação da coordenação.

Muitos trabalhos sobre decomposição espontânea da ligação Co-C de organocobalaminas em soluções neutras e em meio aquoso tem sido realizados. Schrauzer <sup>19</sup> afirma que a ligação Co-C de algumas organocobalaminas são rompidas por coordenação do ligante  $\alpha$ -5,6-dimetilbenzimidazol (DMBZ).

Esta ruptura é iniciada pelos movimentos do anel corínico causado pelo ligante na quinta posição, produzindo a formação da vitamina B<sub>12r</sub>, e o respectivo radical orgânico como exemplificado no esquema 3.

Em meio nitrogenado, ocorre a recombinação da vitamina B<sub>12r</sub> com o radical orgânico gerando a organocobalamina original.

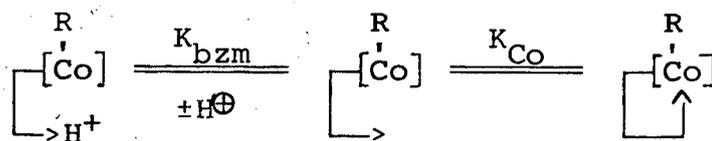
A ruptura da ligação Co-C nestes compostos também poderá ser induzida pelos movimentos térmicos do ligante axial, mas esta é pouco provável devido a alta estabilidade das alkilcobinamidas análogas. O grupo benzil é um melhor retirador de elétrons do que um grupo alkil, porém seu efeito estérico força o benzimidazol para fora da sexta posição de coordenação de forma semelhante a um grupo isobutil.

Uma característica das alkilcobalaminas é sua sensibilidade a luz visível, causando a ruptura da ligação Co-C, sendo que as alkilcobalaminas secundárias são mais sensíveis a

luz do que as alquilcobalaminas primárias <sup>20</sup>. Em soluções neutras ou alcalinas, olefinas e vitamina B<sub>12s</sub> são formadas por decomposição de alquilcobalaminas (com grupos alquílicos secundários) em meio estritamente nitrogenado. Esta rota através de um mecanismo heterolítico somente é observado quando o carbono β possui hidrogênios. A fotólise de alquilcobalaminas ocorre via mecanismo radicais livres, sendo o mesmo favorecido em presença de oxigênio <sup>11</sup>.

### 1.2.3 - Equilíbrio base coordenada e base não-coordenada

No esquema 4 temos as possíveis espécies de alquilcobalaminas em equilíbrio em solução. As alquilcobalaminas que possuem o ligante DMBZ coordenado com o cobalto (base-on), apresentam uma estabilidade pequena. No entanto, para que sua estabilidade aumente, protona-se o nitrogênio 3 do DMBZ, obtendo-se assim a alquilcobalamina sem o DMBZ coordenado com o átomo de cobalto (base-off).



Esquema 4 - R = alquil ou aril.

O valor de  $K_{\text{Co}}$  muda com o aumento do grupo orgânico, sendo menor com o aumento da tensão estérica da ligação cobalto-carbono. Valores de  $K_{\text{Co}}$  com o respectivo substituinte são dados na tabela I <sup>19</sup>.

TABELA I - Valores de  $K_{\text{Co}}$  para neopentil, benzil e outras alquilcobalaminas.

GRUPO ORGÂNICO	$K_{\text{Co}}$
neopentil	0,4
benzil	2,0
isobutil	2,0
n-propil	6,0
metil	95

#### 1.2.4 - Parâmetros de ativação na quebra da ligação cobalto-carbono

Muitas organocobalaminas tem sido estudadas com o objetivo de elucidar a natureza da ruptura da ligação Co-C. Nestes compostos, os parâmetros de ativação para quebra da ligação tem sido determinados. Halpern <sup>21</sup> sugeriu que o valor da entalpia de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ) para a ruptura da ligação Co-C em organocobalaminas deve ser muito próximo ao da entalpia de dissociação da ligação Co-C. O mesmo atribui uma faixa de valores da entalpia de ativação de 20 a 33 Kcal/mol para um número de alquilcobaloximas secundárias e sugere que a entalpia de ativação para a homólise da ligação Co-C da benzilcobalamina estaria na faixa de 15 a 20 Kcal/mol, sendo que a energia de dissociação da ligação Co-C de alquilcobalaminas primárias é de 20 a 30 Kcal/mol.

Recentemente Schrauzer <sup>19</sup> estudou a termólise de organocobalaminas e suas respectivas organocobinamidas em solução neutra. Observou uma diferença nos valores de entalpia de ativação entre elas e atribui esta diferença a coordenação da base axial. Os valores de entalpia de ativação determinados por Schrauzer estão na faixa de 20 a 32 Kcal/mol. Para benzilcobalamina o valor da entalpia de ativação é de  $24,6 \pm 0,6$  Kcal/mol com uma entropia de ativação  $12,3 \pm 2,0$  u.e.

Os valores de ativação ( $\Delta S^\ddagger$ ) para a termólise das organocobinamidas estudadas foram positivos e na faixa de 9 a 18 u.e., sendo que Schrauzer sugere que estes valores indicam uma não participação do anel corrínico na quebra da ligação cobalto-carbono. Em alquilcobalaminas há uma diminuição da entropia

de ativação ( $\Delta S^\ddagger = -0,3$  a  $3,8$  u.e.) em relação às cobinamidas, devido a maior ordem imposta pela coordenação do grupo benzimidazol.

#### 1.2.5 - Efeito de cianeto na ligação cobalto-carbono

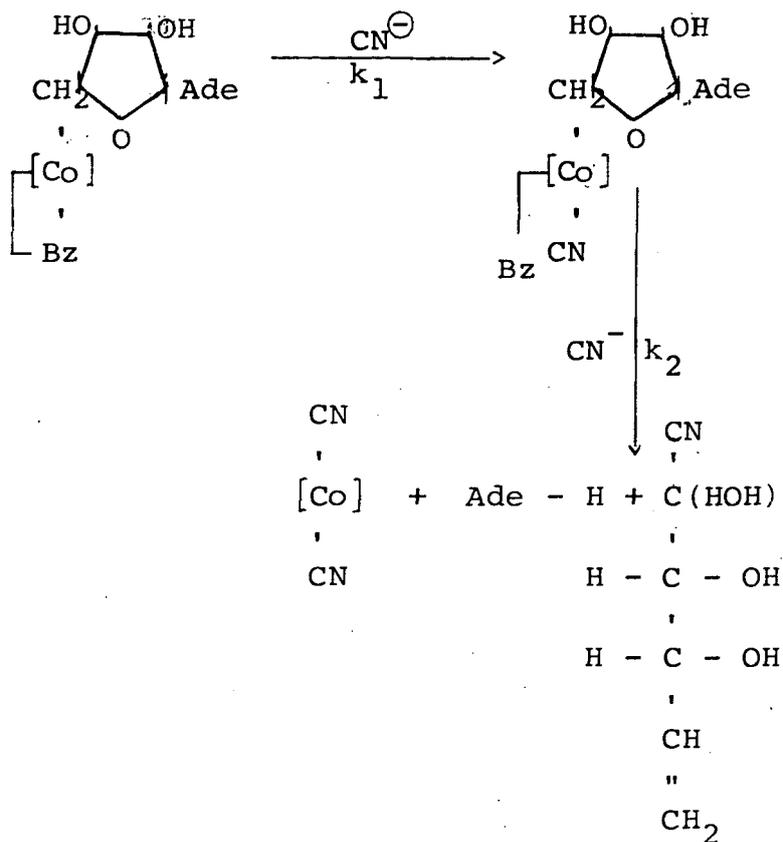
Os organocorrinóides são sensíveis a luz. No caso dos alquilcorrinóides, são extremamente sensíveis ao íon cianeto. Em altas concentrações de cianeto, os alquilcorrinóides sofrem decomposição térmica no escuro na presença de oxigênio, sendo que a ruptura da ligação Co-R provavelmente seja homolítica <sup>22</sup>.

Em 1964 Dolphin e colaboradores, descreveram que a metilcobalamina é decomposta no escuro na presença de ar e HCN 1 M, porém, este composto é estável na ausência de oxigênio <sup>23</sup>. Trabalhos realizados com cianeto, sugerem que a quebra da ligação Co-R é do tipo homolítica, mas não existem maiores evidências que sustentam o mecanismo <sup>24</sup>.

Segundo Pratt <sup>24</sup>, a saída do grupo alquil com o par de elétrons da ligação Co-C, deixando a cobalamina em Co(III), é favorecida pela adição na posição trans de ânions cianeto ou outro grupo que aumente a densidade eletrônica sobre o átomo de cobalto.

Rudakova e colaboradores <sup>25</sup>, ao trabalharem com adenosilcobalamina e seus análogos, demonstraram que a decomposição dessas cobalaminas por cianeto, envolve duas etapas. Uma etapa rápida, na qual o ligante DMBZ é deslocado pelo cianeto e seguida por uma etapa lenta, na qual a ligação Co-C é quebrada (Esquema 5).

Yurkevich e colaboradores <sup>26</sup>, sugeriram que a constan



Esquema 5

te de velocidade da primeira substituição ( $k_1$ ) é determinada pela força da ligação do cobalto com o ligante DMBZ, sendo que a segunda constante de velocidade ( $k_2$ ) é determinada pela natureza da base axial e do radical orgânico.

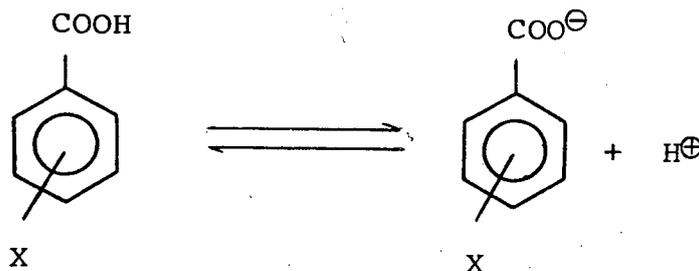
### 1.3 - Correlação de Hammett <sup>27</sup>

Em 1937, Hammett, preocupado em expressar quantitativamente a influência eletrônica do substituinte (combinação dos efeitos indutivos e ressonância) na velocidade e no mecanismo da reação, sugeriu a relação (Equação 2).

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho \cdot \sigma \quad (2)$$

O parâmetro  $\rho$  é a medida da sensibilidade da reação a introdução de substituintes doadores ou aceptadores de elétrons no substrato, e é característico de cada reação. Se  $\rho$  é positivo para uma reação qualquer, substituintes que retiram elétrons aumentam a velocidade da reação em relação a substituintes doadores de elétrons. Enquanto um  $\rho$  negativo, substituintes que doam elétrons, favorecem a reação em relação aos substituintes aceptores de elétrons.

O parâmetro  $\sigma$  representa a capacidade do substituinte em atrair ou doar elétrons pela combinação dos efeitos indutivos e de ressonância e é característico para cada substituinte.  $\rho$  foi definido por Hammett baseado na mudança do pKa dos ácidos benzóicos (Esquema 6) com a introdução de substituintes no anel



Esquema 6

segundo a seguinte equação:

$$\sigma = \log \frac{K}{K_0} \quad (3)$$

Se  $\sigma > 0$  o grupo substituinte atrai elétrons.  $\sigma < 0$  o grupo substituinte cede elétrons, onde  $\sigma_m$  corresponde ao efeito indutivo do substituinte em posição meta e  $\sigma_p$  o efeito do

substituente em posição para e resulta de uma combinação dos efeitos indutivo ( $\sigma_I$ ) e de ressonância ( $\sigma_R$ ).

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (4)$$

$$\sigma_m = \sigma_I \quad (5)$$

#### 1.4 - Relações Isocinéticas 28

Equações lineares do tipo 6 onde  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  referem-se a entalpia e entropia de ativação.

$$\delta \Delta H^\ddagger = \beta \delta \Delta S^\ddagger \quad (6)$$

$$\delta E_a = 2,303 R \beta \delta \log A \quad (7)$$

onde  $E_a$  e  $A$  referem-se a energia de ativação de Arrhenius e parâmetro pré-exponencial, são normalmente chamadas de relações isocinéticas. Nas equações 6 e 7, o operador  $\delta$  denota a diferença entre uma reação qualquer e uma reação padrão, refletindo portanto o efeito de substituinte, solvente, etc, na reação em questão. A constante de proporcionalidade  $\beta$  é chamada de temperatura isocinética.

A equação 6 representa a forma mais simples de relação isocinética. A partir da relação entre  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  estabelece-se também a relação  $\Delta G^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ , assim temos:

$$\delta \Delta S^\ddagger = \frac{1}{\beta - 1} \delta \Delta G^\ddagger \quad (8)$$

ou a relação equivalente

$$\delta \log A = \frac{T}{T-\beta} \delta \log k \quad (9)$$

A terceira possibilidade de combinação de variáveis, ou seja,  $\Delta G^\ddagger$  com  $\Delta H^\ddagger$  leva a equação 10.

$$\delta \Delta H^\ddagger = \frac{\beta}{\beta-T} \Delta G^\ddagger \quad (10)$$

ou

$$\delta E_a = \frac{2,03 R T \beta}{T-\beta} \delta \log k \quad (11)$$

As equações 6, 7 e 10 são estritamente equivalentes do ponto de vista físico-químico, mas não do ponto de vista estatístico. A representação mais adequada de uma relação isocinética é o plote de  $\log k$  versus o recíproco da temperatura ( $T^{-1}$ ).

Se a lei de Arrhenius for estabelecida, então cada reação dará uma linha reta e aparecerá um ponto de intersecção comum a todas. A abcissa do ponto de intersecção é igual ao recíproco da temperatura isocinética ( $\beta^{-1}$ ). O plote de  $\log k$  versus o recíproco da temperatura é sempre estatisticamente aceitável, entretanto a determinação de  $\beta$  é dificultada desde que geralmente é muito maior que as temperaturas experimentais. O valor de  $\beta$  estimado a partir do gráfico de  $\log k$  versus o recíproco da temperatura não é confiável, se as linhas retas não interceptam em um só ponto.

Na temperatura isocinética, todas as reações da série procederiam a mesma velocidade e quando a temperatura é maior

que  $\beta$ , a sequência da reatividade deverá ser revertida.

Um plote adequado para o tratamento dos dados experimentais é dado por  $\log k_{T_2}$  versus  $\log k_{T_1}$ , segundo a equação 12.

$$\log k_{T_2} = a + b \log k_{T_1} \quad (12)$$

onde  $\beta$  é dado pela equação 13.

$$\beta = T_1 T_2 \left( \frac{1-b}{T_1 - bT_2} \right) \quad (13)$$

É importante salientar que os gráficos  $\log k$  versus o recíproco da temperatura ( $T^{-1}$ ) e  $\log k_{T_2}$  versus  $\log k_{T_1}$  são estatisticamente significativos porque os valores plotados na ordenada e abcissa não são mutuamente dependentes. Entretanto  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  são mutuamente dependentes e um erro em  $\Delta H^\ddagger$  produz um erro compensatório em  $\Delta S^\ddagger$  (o valor de  $\Delta G^\ddagger$  não muda) e portanto uma relação linear de  $\Delta H^\ddagger$  versus  $\Delta S^\ddagger$  pode ser o resultado de dados cinéticos de pouca precisão.

C A P Í T U L O   I IPARTE EXPERIMENTAL2.1 - Instrumentação

Os espectros UV-visível e as medidas cinéticas foram obtidos usando um espectrofotômetro Shimadzu, modelo UV-210 A, equipado com registrador Shimadzu U-135. As medidas de absorbância foram feitas em células de quartzo com caminho ótico de 1 cm e a temperatura era mantida constante usando um banho regulador Haake FJ nº 7394 que fornecia um fluxo contínuo de água a temperatura na faixa de 15 à 50°C.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho tipo Koeffler e as temperaturas não foram corrigidas.

O pH das soluções foi determinado num pH-metro digital B-222 da Micronal. Uma centrífuga BVG, tipo LS-9 (Hungria) a uma velocidade de 3000 rpm foi utilizada para precipitar o excesso de zinco e as organocobalaminas. Os produtos da decomposição térmica das benzilcobalaminas p-substituídas em presença de cianeto, foram identificados num cromatógrafo a gás CG, modelo 370 com coluna de vidro de 1,8 m, empacotado com 5% OV-17 em chromosob W-80/100 mesh. Temperatura da coluna 150°C, temperatura do detector 220°C, temperatura do injetor 220°C e N<sub>2</sub> como gás de arraste 30 ml/min. Nestas condições o benzaldeído tem um tempo de retenção de 54 segundos.

2.2 - Materiais e Métodos

Os compostos: cianocobalamina, p-metilbenzaldeído, p-metoxibenzaldeído, p-bromotolueno, metanol, éter etílico, benzeno, fenol, clorofórmio, brometo de amônio, ácido clorídrico, fosfato ácido de potássio, bromo, carvão ativo, sulfato de magnésio, formaldeído, bissulfito de sódio, carbonato de sódio e cloreto de tionila, foram obtidos da Merck.

O composto brometo de p-carboxibenzila foi obtido da Aldrich e o cloreto de benzila foi adquirido da Baker. Zinco em pó e cianeto de potássio, adquiridos da Carlos Erba. Ácido fosfórico e hidróxido de potássio adquiridos da Reagen. Nitrogênio gás e líquido, foram obtidos junto a White Martins.

## 2.3 - Sínteses

### 2.3.1 - Álcool-p-metilbenzílico <sup>29</sup>

p.f. = 61°C (lit. p.f. = 61-62°C)

### 2.3.2 - Cloreto de p-metilbenzila <sup>30</sup>

$n_D = 1,539$  (lit.  $n_D$  1,538)

### 2.3.3 - Álcool-p-metoxibenzílico <sup>29</sup>

p.f. = 25°C (lit. p.f. = 25°C)

$n_D = 1,5421$  (lit.  $n_D$  1,5420)

### 2.3.4 - Brometo de p-metilbenzila <sup>31</sup>

p.f. = 62°C (lit. p.f. = 62-63°C)

### 2.3.5 - Benzilcobalaminas e derivados

50 mg de vitamina B<sub>12</sub> foram colocadas em um tubo de ensaio. Em seguida adicionou-se 7 ml de brometo de amônio a 5 % em metanol absoluto. Após esta operação, foi fechado o tubo de ensaio com um septum de borracha com entrada e saída para gás, borbulhou-se nitrogênio por aproximadamente 20 min. Em seguida, acrescentou-se 500 mg de zinco em pó (a nitrogação não deve ser interrompida durante todo o processo) e em pouco tempo notou-se a formação de vitamina B<sub>12S</sub> (solução verde escura, característica de Co<sup>I</sup>). Daqui pra frente a reação foi conduzida, impedindo a entrada de luz. Adicionou-se 0,10 ml de cloreto de benzila, produzindo a imediata formação da benzilcobalamina (composto vermelho alaranjado, característico de Co<sup>III</sup>) e a nitrogação continuou por alguns minutos para assegurar a formação estequiométrica de benzilcobalamina. O zinco em excesso foi removido por centrifugação e a solução sobrenadante contendo a benzilcobalamina foi transferida para um funil de separação o qual continha 20 ml de HCl 1 N. Acrescentou-se um volume mínimo da mistura fenol/clorofórmio 1:1 (v/v) e agitou-se a solução. A benzilcobalamina nestas condições passa para a fase fenólica <sup>separada</sup> e éter etílico foi adicionado e a benzilcobalamina precipitada na forma protonada é separada por centrifugação. A benzilcobalamina foi lavada três vezes com éter, seca e armazenada no escuro a -10°C.

A benzilcobalamina assim preparada foi analisada por espectroscopia UV-visível e mostra um espectro idêntico aquele reportado na literatura <sup>19</sup>. As demais organocobalaminas foram obtidas pelo mesmo processo acima descrito e o espectro visível das diferentes organocobalaminas foram idênticos ao da benzilcobalamina, um resultado esperado desde que as transições  $\Pi \rightarrow \Pi^*$

do anel corrínico são as responsáveis pelo espectro de absorção.

#### 2.4 - Obtenção e Tratamento dos Dados Cinéticos

As velocidades de desaparecimento das organocobalaminas foram acompanhadas em 350 nm. As cinéticas foram realizadas em solução neutra com a adição de quantidades diferentes (5 a 7,5  $\mu$ l) das diferentes organocobalaminas de uma solução de  $H_3PO_4$  0,1 M em uma cubeta contendo 3 ml de solução tampão de  $H_2KPO_4$  em pH = 7,0.

Os produtos da reação em todos os casos são a vitamina  $B_{12a}$  e os derivados substituídos de benzaldeídos descritos na literatura <sup>19</sup>.

Em meio nitrogenado a reação é muito mais lenta e o produto da reação foi a vitamina  $B_{12r}$  <sup>19</sup>.

A reação das organocobalaminas na presença de cianeto de potássio na faixa de 0,01 até 1 M foi estudada em solução básica (pH = 11).

As cinéticas foram acompanhadas a 367 nm. Os produtos da reação foram a mistura de um equilíbrio de ciano e dicianocobalamina e o benzaldeído correspondente.

Para ambos os casos (presença e ausência de cianeto), as constantes de velocidade foram calculadas em condições de pseudo-primeira ordem a partir dos gráficos de  $\ln (A_\infty - A_t)$  versus tempo que apresentam comportamento linear (Figuras 3 e 4 respectivamente), sendo o coeficiente de correlação maior que 0,99 em todos os casos.

As energias de ativação de Arrhenius foram calculadas a partir das constantes de velocidades observadas a diversas

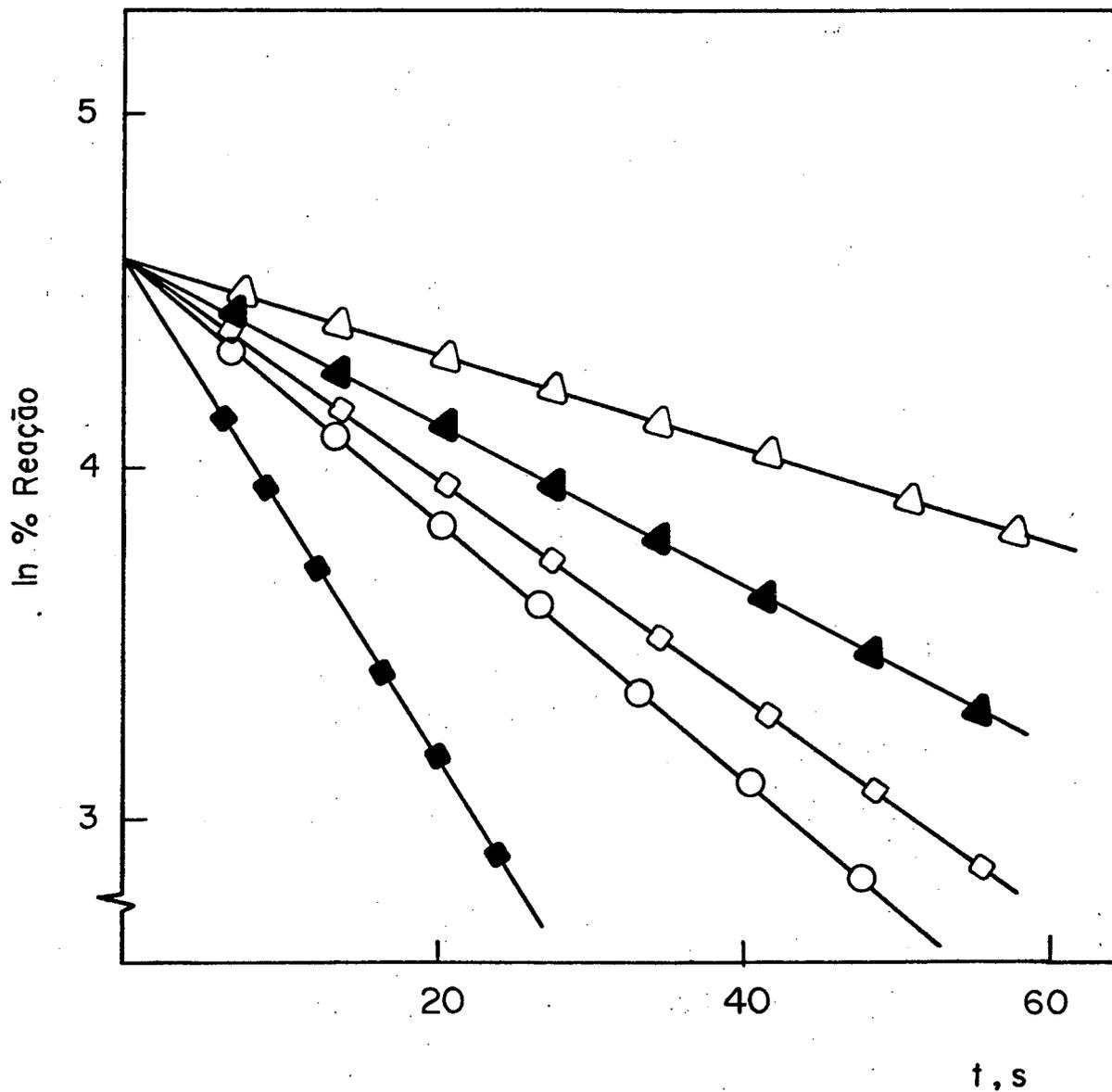


FIGURA 3 - Gráfico do logaritmo natural da porcentagem da reação versus tempo a 25°C na presença de cianeto de potássio 0,83 M: benzil (○), p-metilbenzil (▲), p-metoxibenzil (■), p-bromobenzil (△) e p-carboxilatobenzilcobalamina (□).

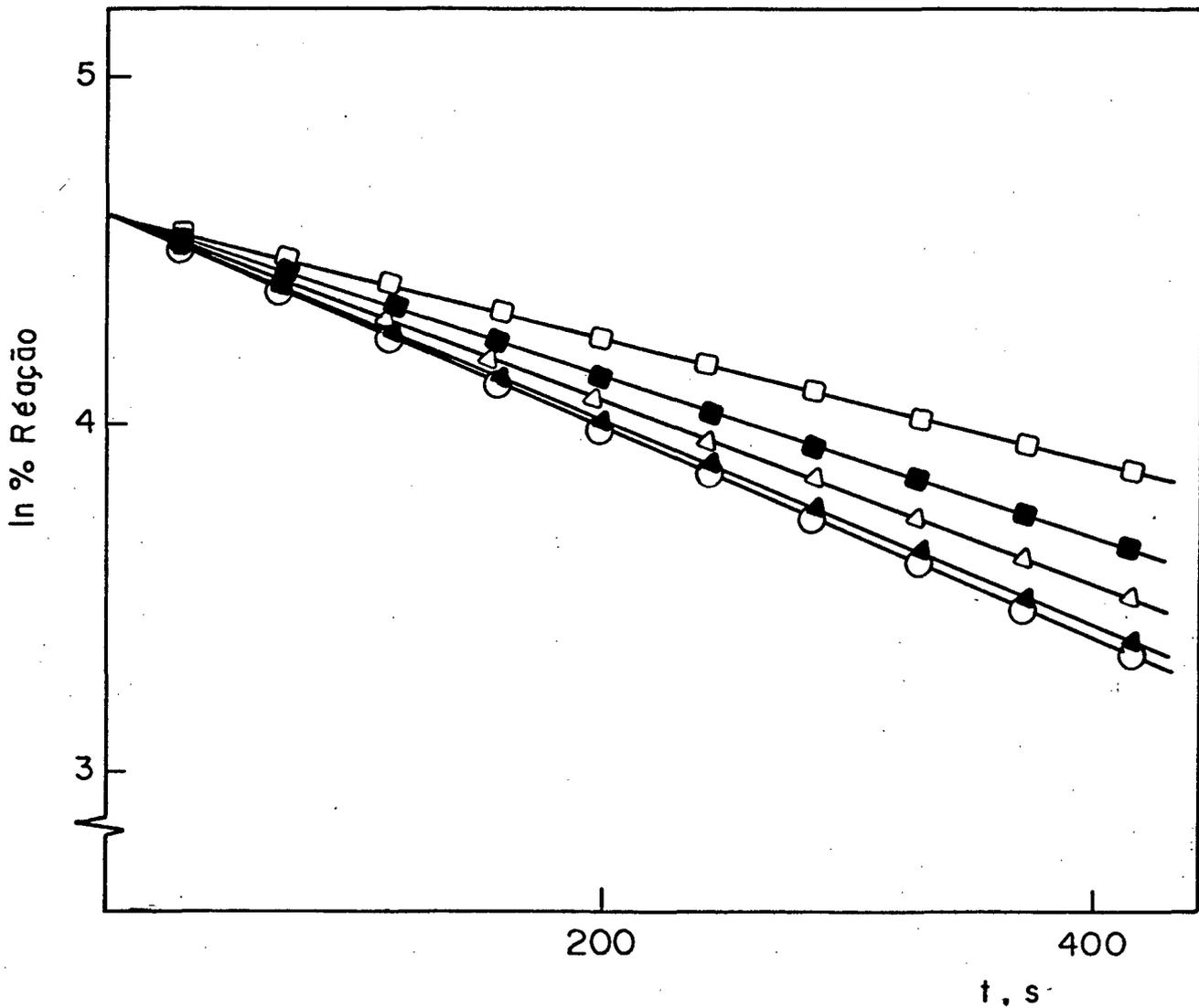


FIGURA 4 - Gráfico do logaritmo natural da porcentagem da reação versus tempo a 25°C para: benzil (○), p-metilbenzil (▲), p-metoxibenzil (●), p-bromobenzil (△) e p-carboxilatobenzilcobalamina (□).

temperaturas, utilizando gráficos de  $\ln k_{\text{obs}}$  versus o recíproco da temperatura ( $T^{-1}$ ), segundo a equação de Arrhenius (Equação 14).

$$\ln k_{\text{obs}} = \frac{-Ea}{RT} + \text{cte} \quad (14)$$

Os parâmetros de ativação:  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  e  $\Delta G^\ddagger$  foram calculados a partir das equações 15, 16 e 17 respectivamente.

$$\Delta H^\ddagger = Ea - RT \quad (15)$$

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{4,576} = \log k_T - 10,753 - \log T + \frac{Ea}{4,576 \cdot T} \quad (16)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (17)$$

C A P Í T U L O   I I IRESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 5 descreve a mudança espectral que ocorre quando 7,5  $\mu$ l de uma solução estoque aproximadamente  $5 \cdot 10^{-5}$  M de benzilcobalamina em  $H_3PO_4$  0,1 M são agregados a 3 ml de uma solução tampão de fosfato 0,1 M, pH = 7,0. O espectro a representa a benzilcobalamina não coordenada (0,1 M  $H_3PO_4$ ) e está incluída na figura 5 para fins de comparação. O espectro b foi obtido imediatamente após agregar a benzilcobalamina em solução e corresponde ao espectro da benzilcobalamina no tempo zero da reação com o grupo benzimidazol coordenado, e o espectro c corresponde ao tempo infinito da reação sendo idêntico com o espectro da vitamina  $B_{12a}$ . Quando a solução tampão de fosfato 0,1 M, pH = 7,0, é purgada com nitrogênio durante 20 minutos e a benzilcobalamina é agregada em meio nitrogenado, a reação de decomposição da benzilcobalamina é muito mais lenta, sendo que a vitamina  $B_{12r}$  é o produto da reação.

As mudanças espectrais obtidas são idênticas às aquelas reportadas por Schrauzer e colaboradores<sup>19</sup> e são inteiramente consistentes com a decomposição térmica de benzilcobalamina.

O esquema 7 descreve o mecanismo proposto por Schrauzer<sup>19</sup> para esta reação. Como pode ser visto no esquema 7, na ausência de oxigênio existe uma recombinação rápida do radical benzil com a vitamina  $B_{12r}$ .

Na presença de oxigênio o Co (II) e o radical orgânico reagem irreversivelmente com o oxigênio para dar produtos de

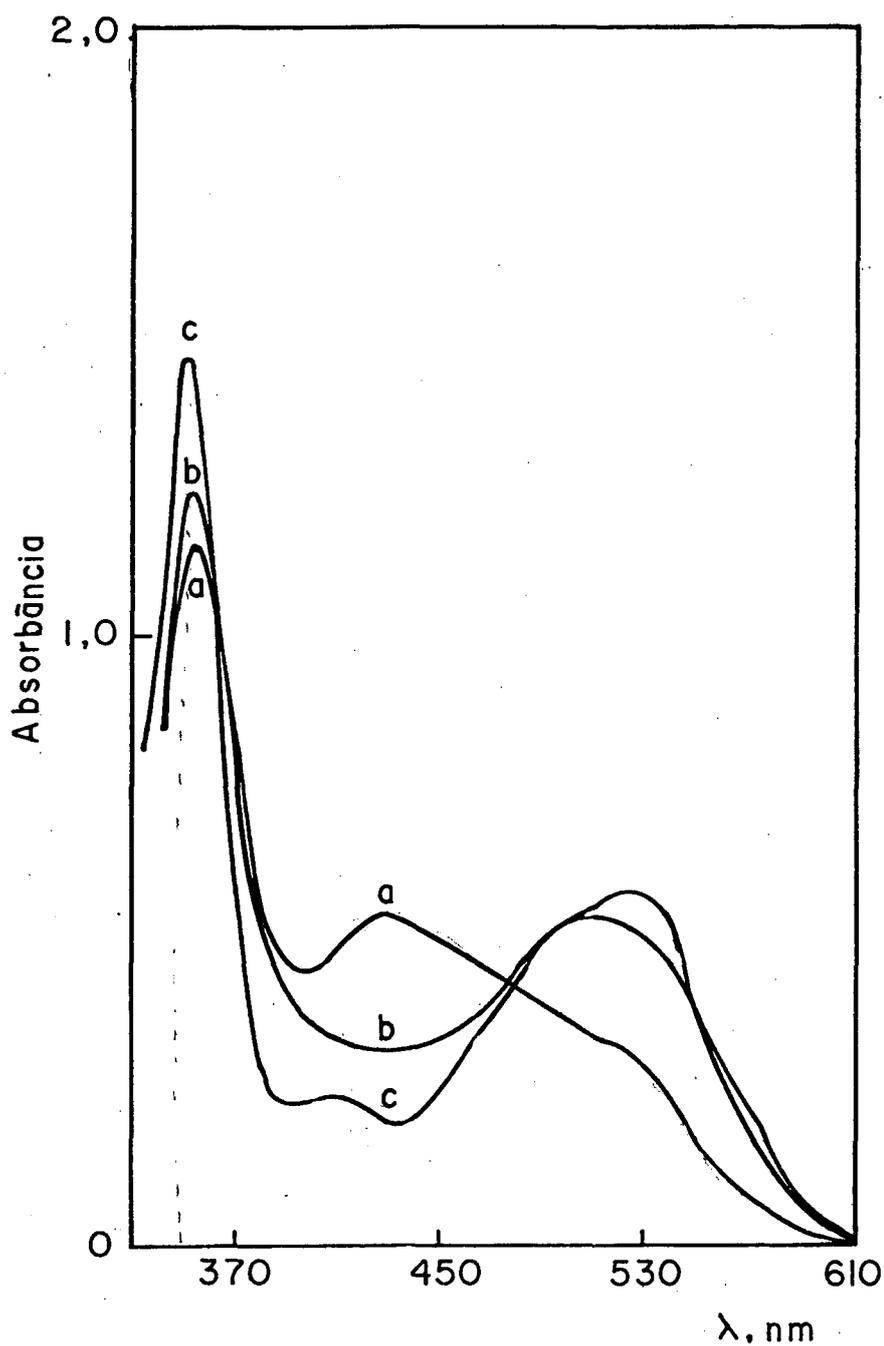
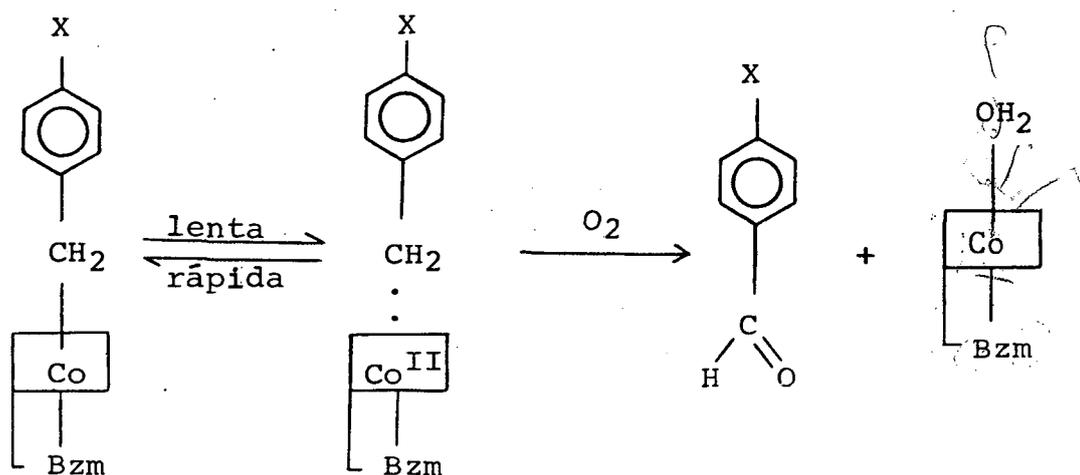


FIGURA 5 - Espectro de absorção UV-visível da benzilcobalamina aproximadamente  $5 \cdot 10^{-5}$  M em solução tampão de fosfato 0,1 M, pH = 7,0. Espectro a correspondente a benzilcobalamina não-coordenada. O espectro b corresponde a benzilcobalamina coordenada no tempo zero da reação. O espectro c correspondente a benzilcobalamina no tempo infinito da reação.



Esquema 7

oxidação.

Mudanças espectrais idênticas (Figura 5) foram obtidas com todas as organocobalaminas estudadas e portanto a reação proposta no esquema 7 é um mecanismo geral para os compostos estudados neste trabalho.

As tabelas II, III, IV, V e VI contêm os resultados experimentais obtidos na decomposição térmica de benzil, p-metil benzil, p-metoxibenzil, p-bromobenzil e p-carboxilatobenzilcobalamina a diferentes temperaturas. Em todos os casos ( Figuras 6, 7, 8, 9 e 10) uma dependência linear de  $\ln k_{\text{obs}}$  com o recíproco da temperatura foi observada e os parâmetros de ativação (incluídos nas tabelas II até VI) foram calculados conforme o procedimento descrito na parte experimental. A tabela VII mostra um resumo dos dados obtidos para os diferentes compostos estudados. Os valores da entalpia de ativação para os diversos compostos variam na faixa de 21 a 25 Kcal/mol, valores que estão na faixa de valores de entalpia de ativação medidos por Schrauzer para uma série de organocobalaminas estericamente tensionadas. Na tabela VII estão incluídos para fins de comparação os da

TABELA II - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de benzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$		
16		0,008		
24		2,14		
27		3,11		
30		4,52		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^3$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	s <sup>-1</sup>
21,5 ± 0,5	20,9 ± 0,5	-0,4 ± 1,7	21,01	2,45

TABELA III - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$		
29		4,04		
34		7,59		
37		10,66		
40		15,33		
49		42,70		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^3$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	s <sup>-1</sup>
22,7 ± 0,7	22,1 ± 0,7	3,5 ± 2,3	21,01	2,44

TABELA IV - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$		
20		1,06		
24		1,85		
27		2,83		
34		6,91		
37		9,98		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^3$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	$\text{s}^{-1}$
23,9 ± 0,5	23,3 ± 0,5	7,3 ± 1,6	21,10	2,12

TABELA V - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$		
20		1,14		
24		1,98		
34		7,25		
44		26,48		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^3$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	$\text{s}^{-1}$
24,1 ± 0,4	23,5 ± 0,4	8,3 ± 1,3	21,06	2,27

TABELA VI - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em água, pH = 7,0 a diferentes temperaturas.

TEMPERATURA °C	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$
16	0,42
24	1,34
30	3,47
34	5,68

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^3$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	$\text{s}^{-1}$
25,6 ± 0,8	25,0 ± 0,8	12,8 ± 2,5	21,22	1,72

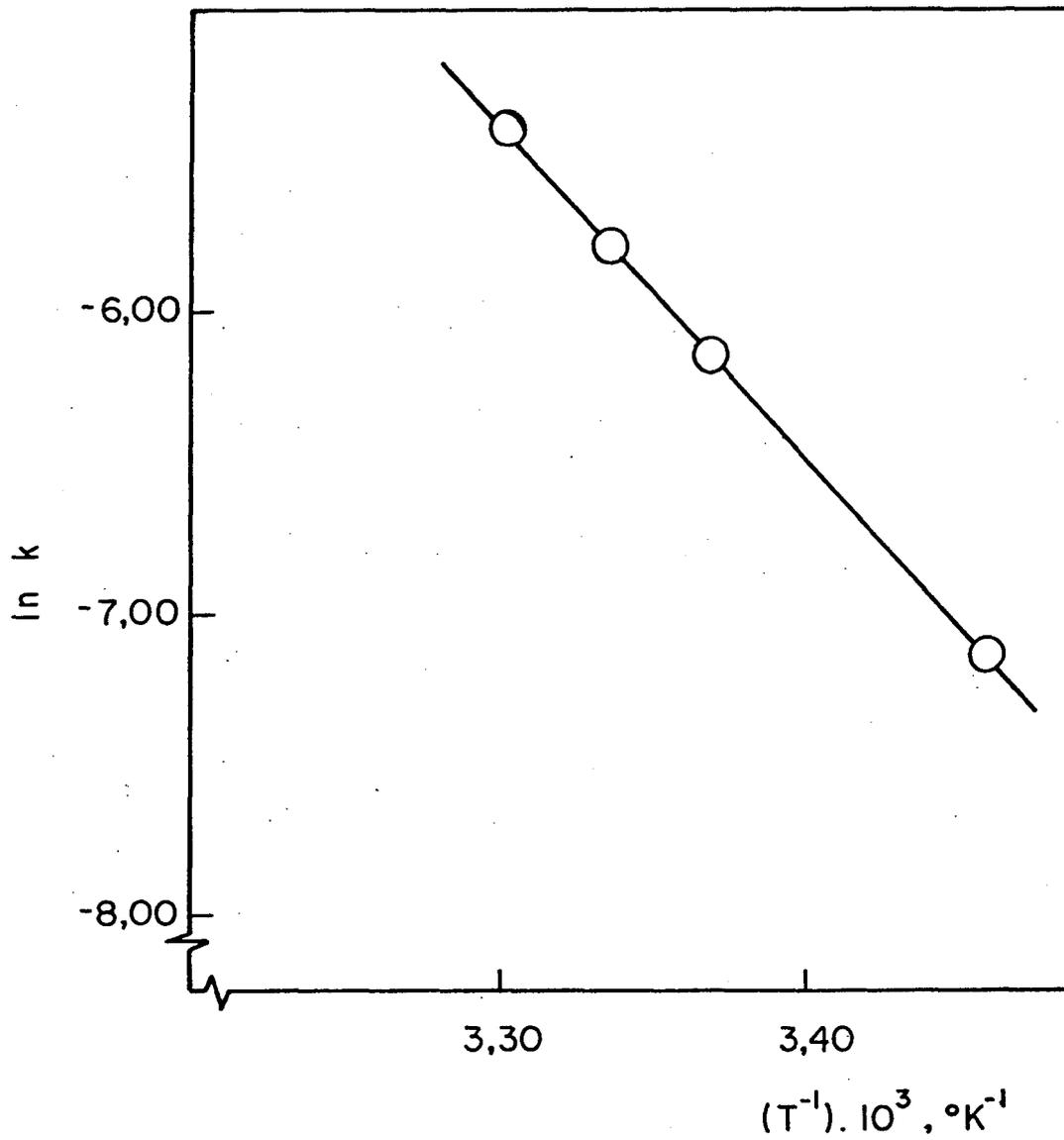


FIGURA 6 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de benzilcobalamina em função da temperatura.

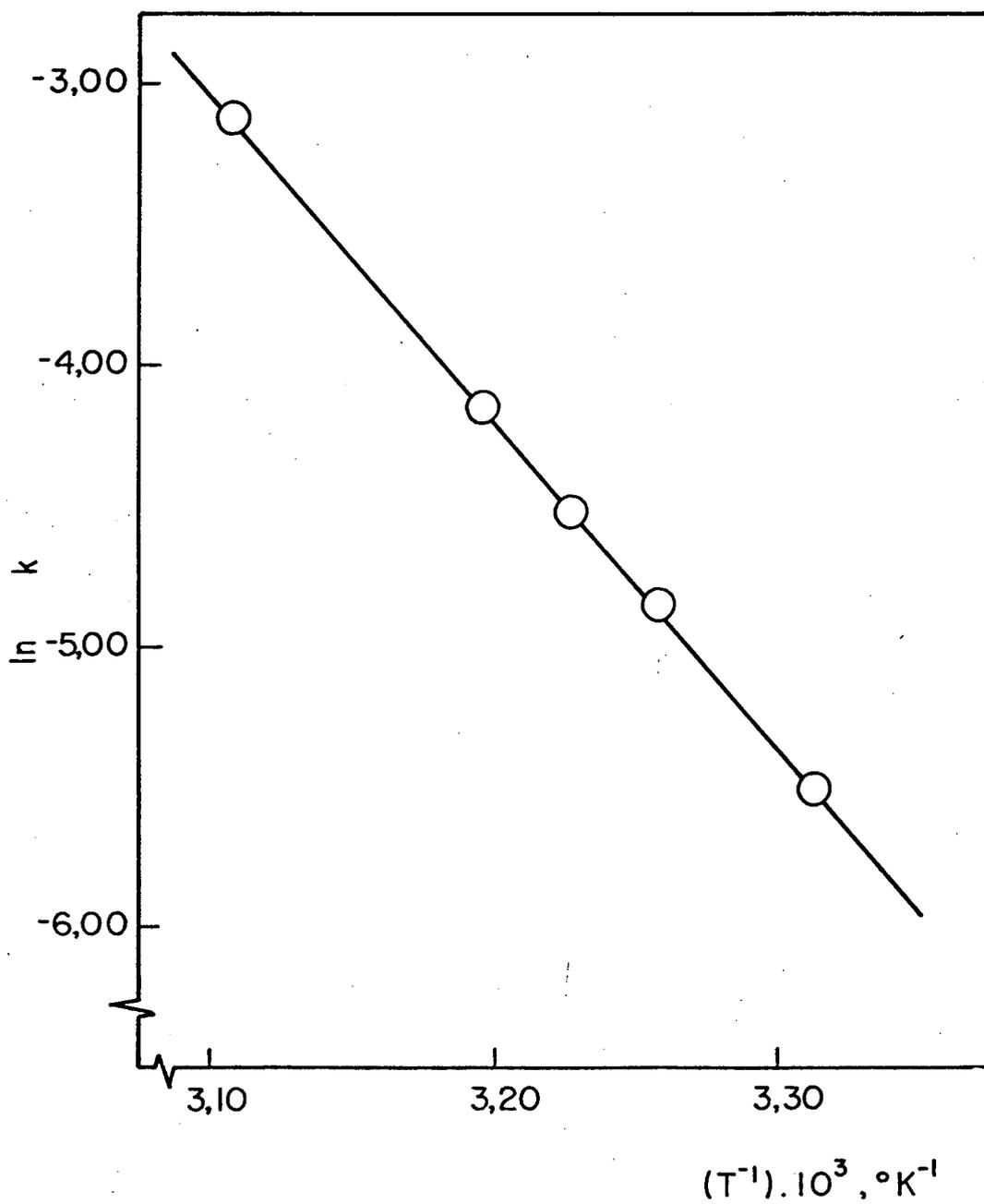


FIGURA 7 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em função da temperatura.

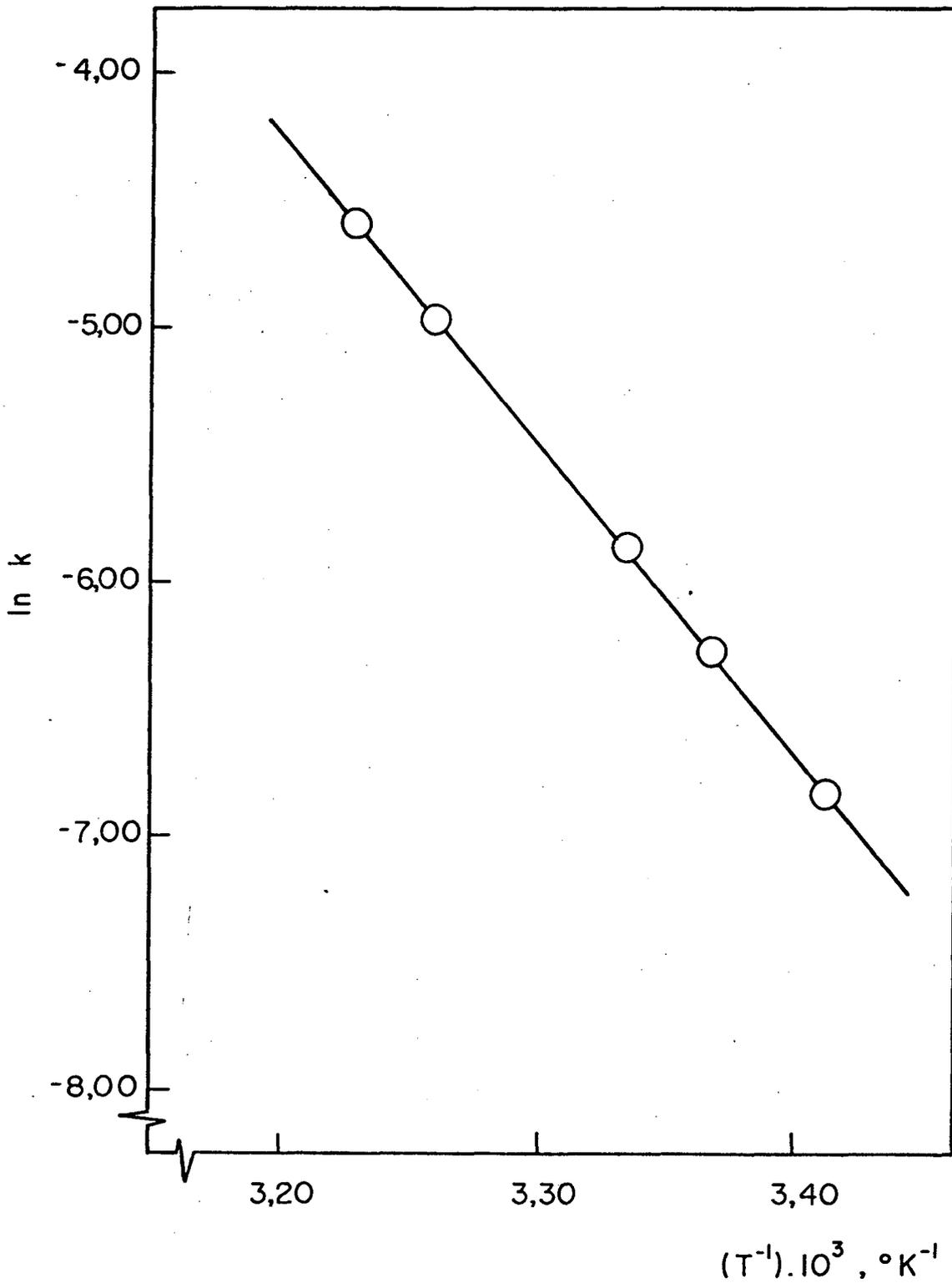


FIGURA 8 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em função da temperatura.

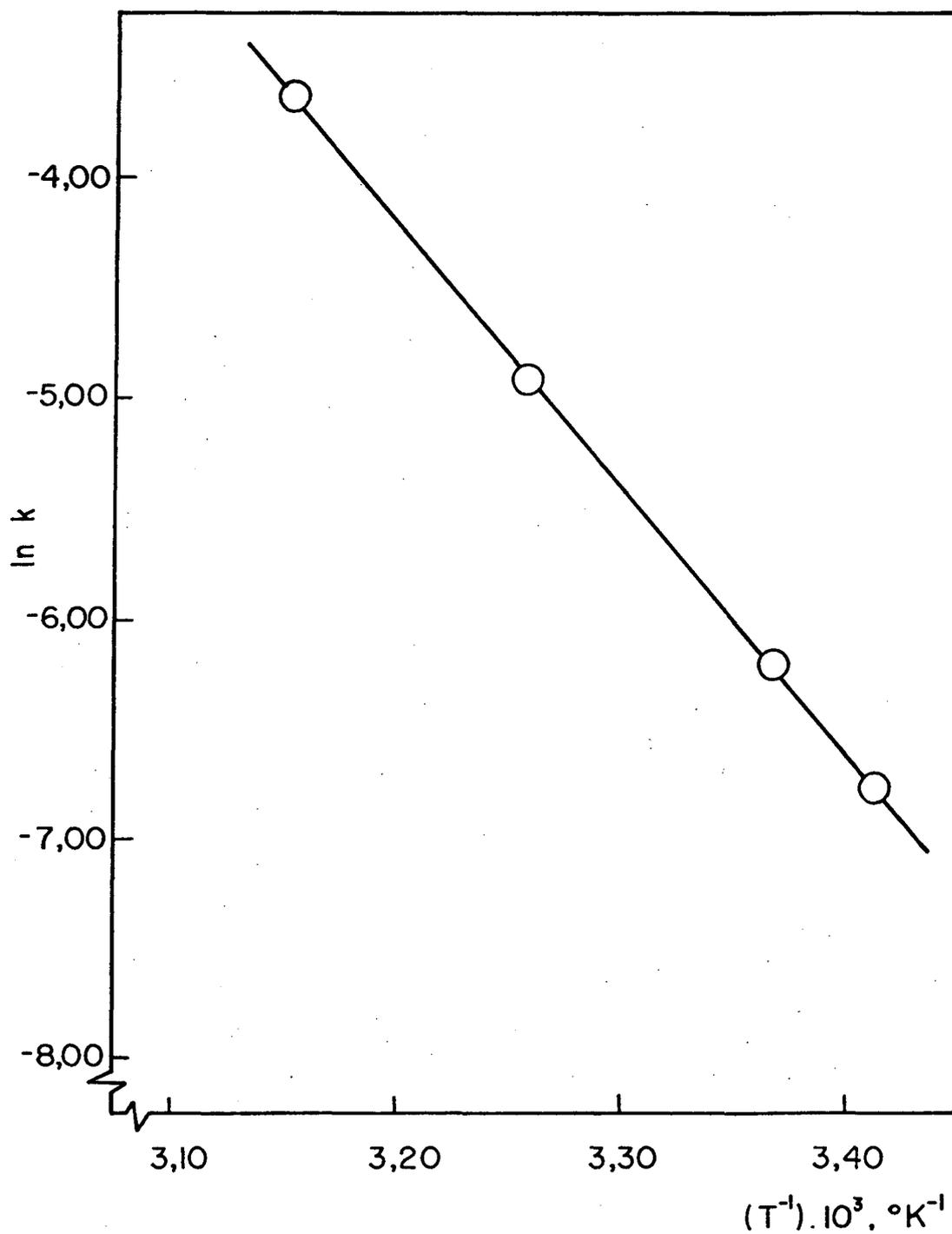


FIGURA 9 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em função da temperatura.

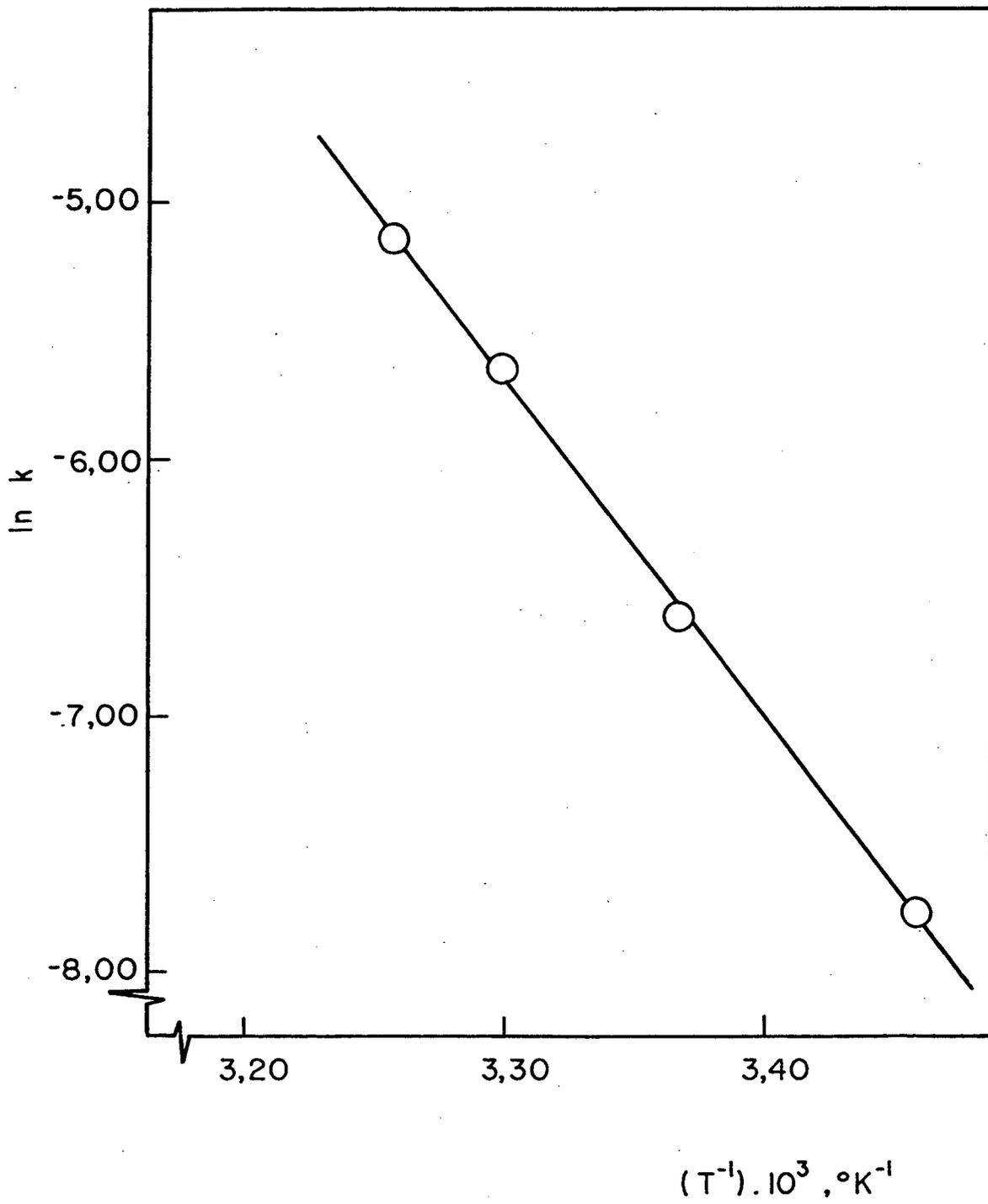


FIGURA 10 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em função da temperatura.

TABELA VII - Parâmetros de ativação para a decomposição térmica de benzilcobalaminas p-substituídas

SUBSTITUINTE	Ea Kcal/mol	$\Delta H^\ddagger$ Kcal/mol	$\Delta S^\ddagger$ cal/mol.°K	$\Delta G^\ddagger$ Kcal/mol	$k^{25} \cdot 10^3$ s <sup>-1</sup>	$\sigma$ subst.
Benzil	21,5 ± 0,5	20,9 ± 0,5	-0,4 ± 1,7	21,01	2,45	0
Benzil <sup>a</sup>	21,6 ± 2,8	21,0 ± 2,8	0,1 ± 9,8	20,98	2,57	0
p-Metilbenzil	22,7 ± 0,7	22,1 ± 0,7	3,5 ± 2,3	21,01	2,44	-0,17
p-Metoxibenzil	23,9 ± 0,5	23,3 ± 0,5	7,3 ± 1,6	21,10	2,12	-0,27
p-Bromobenzil	24,1 ± 0,4	23,5 ± 0,4	8,3 ± 1,3	21,06	2,27	0,23
p-carboxilatobenzil	25,6 ± 0,8	25,0 ± 0,8	12,8 ± 2,5	21,22	1,72	0,13

a - Dados tomados da referência 19 na faixa de temperatura de 16 a 25°C.

dos obtidos por Schrauzer <sup>19</sup> para benzilcobalamina. Examinando a tabela VII, pode-se visualizar facilmente que ainda quando a entalpia de ativação muda mais de 4 Kcal/mol na série de substituintes estudados, a energia livre de ativação muda menos de 0,22 Kcal/mol. Isto sugere fortemente que a reação é termicamente balanceada e que a mudança na entalpia de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ), através da série é compensada por uma mudança da entropia de ativação ( $\Delta S^\ddagger$ ) no sentido oposto.

Um gráfico de  $\Delta H^\ddagger$  versus  $\Delta S^\ddagger$  é perfeitamente linear, porém desde que sua validade estatística é duvidosa. Um gráfico de  $\ln k_{34^\circ\text{C}}$  versus  $\ln k_{25^\circ\text{C}}$  é mostrado na figura 11 como prova da existência de uma relação isocinética.

Em continuação apresentaremos os resultados obtidos na presença de cianeto de potássio para podermos discutir comparativamente os nossos resultados nos dois sistemas estudados.

A figura 12 mostra a mudança espectral obtida para a reação de decomposição térmica da benzilcobalamina na presença de cianeto de potássio 0,5 M. O espectro da forma base não-coordenada, foi incluído para fins de comparação (espectro a). O espectro b representa o tempo zero da reação a pH = 11 e tem a cor violeta característica da substituição do benzimidazol por cianeto na sexta posição de coordenação. O espectro c (tempo intermediário) e d a tempo infinito mostram a formação de uma mistura em equilíbrio de ciano e dicianocobalamina como produtos da reação.

Nossos resultados são semelhantes aos descritos por Jencks e Abeles <sup>32</sup> para a reação de decomposição de (metoxicarbonil) metilcobalamina em presença de íon cianeto. Assim o esquema mecanístico mais razoável para descrever nossos resulta-

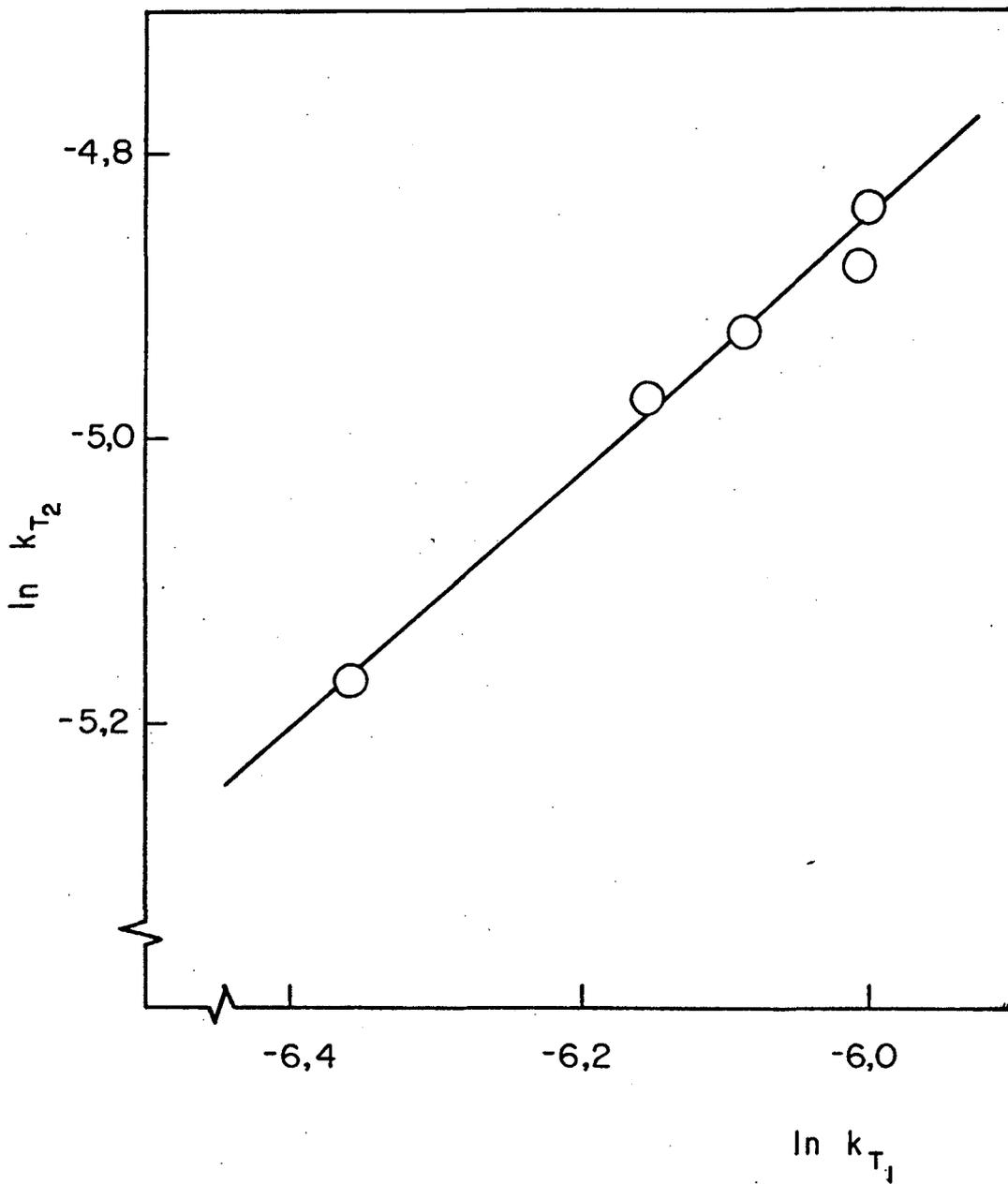


FIGURA 11 - Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_2 = 307^\circ\text{K}$  versus o logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_1 = 298^\circ\text{K}$ , na ausência de cianeto.

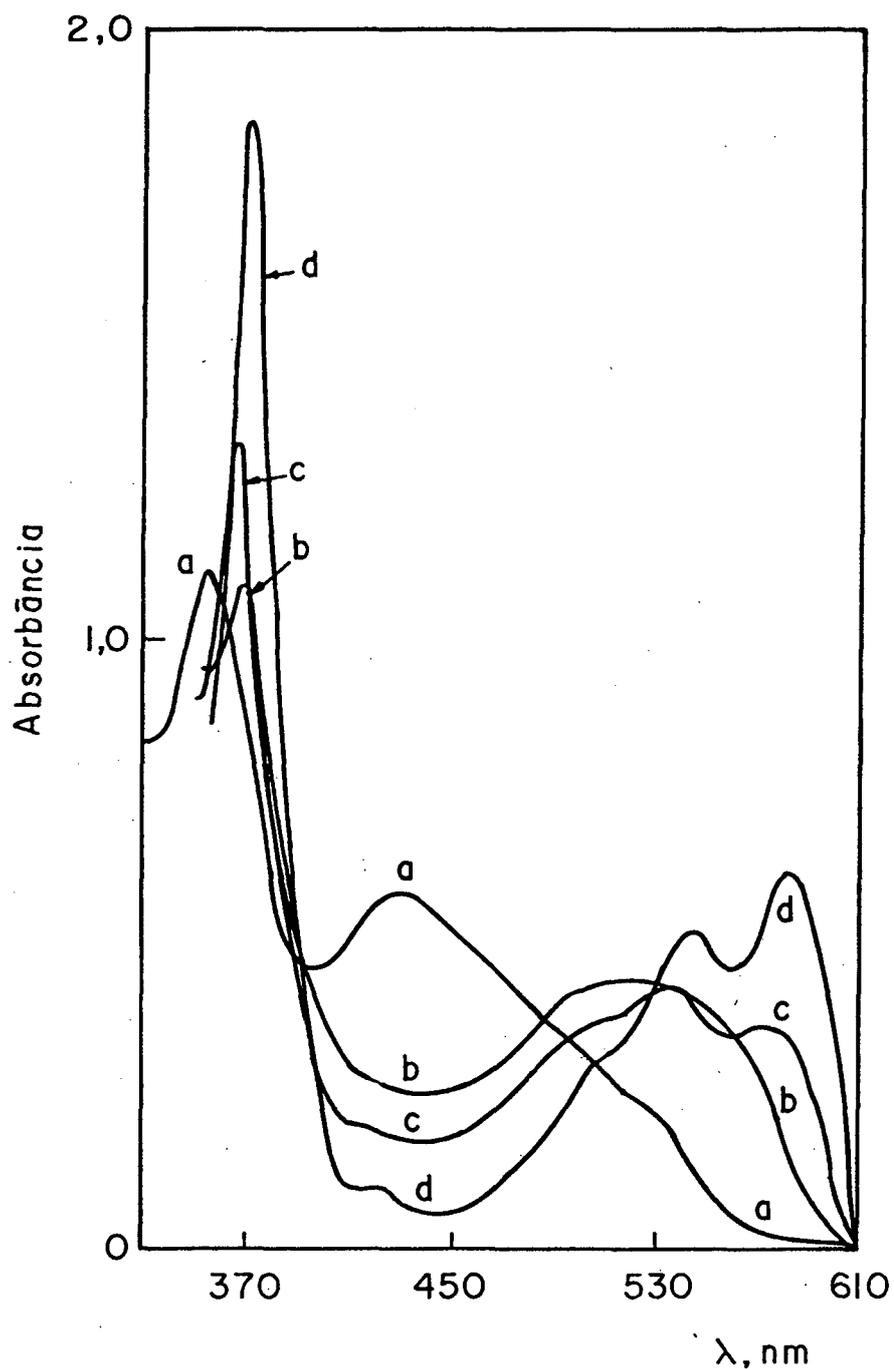
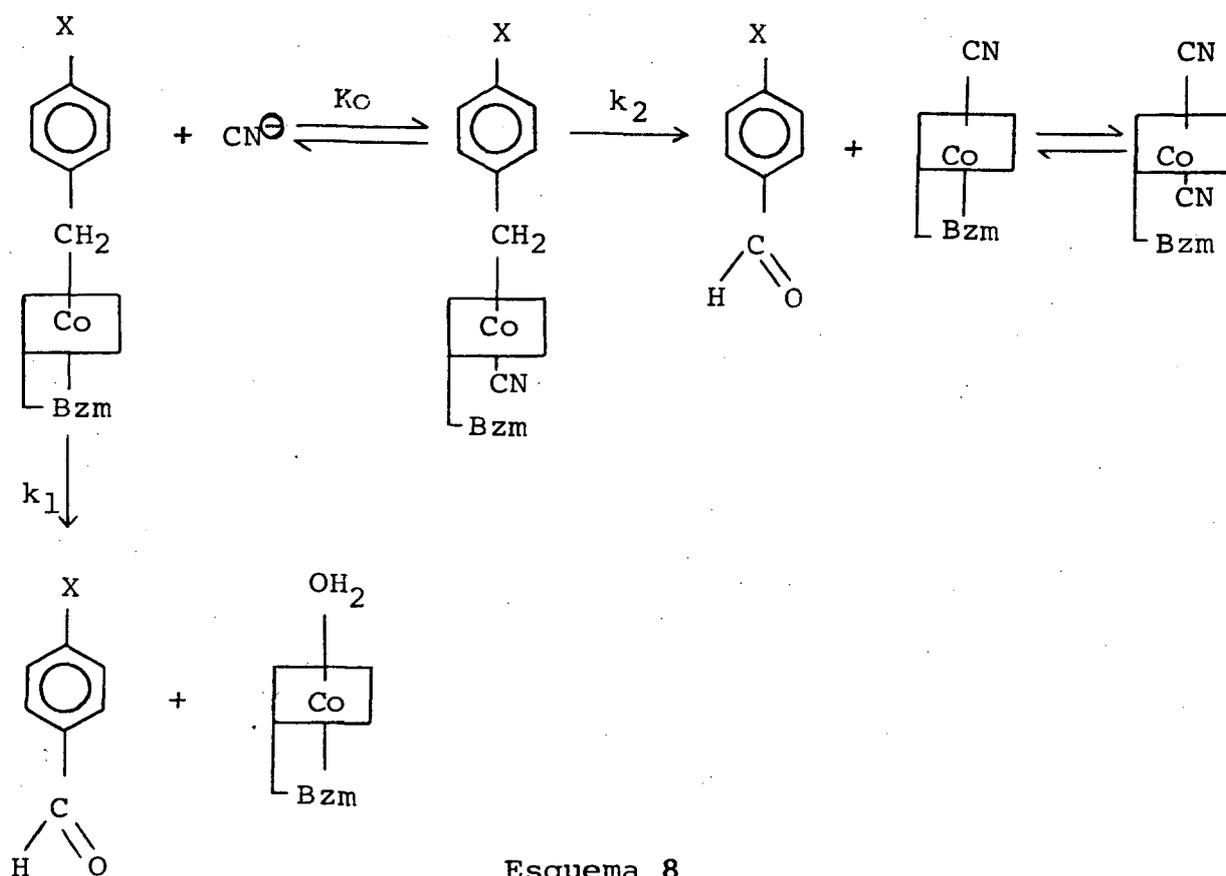


FIGURA 12 - Espectro de absorção UV-visível da benzilcobalamina aproximadamente  $5 \cdot 10^{-5}$  M em cianeto 0,5 M, pH = 11. O espectro a correspondente a benzilcobalamina não-coordenada. O espectro b a benzilcobalamina coordenada no tempo zero da reação. O espectro c a benzilcobalamina no tempo intermediário e o espectro d no tempo infinito da reação.

dos está no esquema 8, com a diferença de que em nosso trabalho a reação procede via quebra homolítica da ligação cobalto-carbo



no. Realmente, em meio nitrogenado a reação é muito mais lenta que na presença de oxigênio.

Segundo o esquema 8 a equação cinética que descreve nossos dados experimentais é:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1}{1 + K_O [\text{CN}^-]} + \frac{k_2 K_O [\text{CN}^-]}{1 + K_O [\text{CN}^-]} \quad (18)$$

A equação 18 prediz que a concentração relativamente baixa,  $k_{\text{obs}} = k_1 + k_2 K_O [\text{CN}^-]$ , isto é, uma dependência linear de  $k_{\text{obs}}$  versus a concentração de cianeto deve ser observada. Enquan

to que para altas concentrações de cianeto,  $k_{obs} = k_2$  e um patamar deve ser observado. A equação 18 também prediz que quando

$$k_{obs} = \frac{k_1 + k_2}{2}, \quad K_O = \frac{1}{[CN^-]}.$$

As tabelas VIII, IX, X, XI e XII mostram os resultados experimentais obtidos na presença de cianeto. A constante de velocidade aumenta com o aumento da concentração de cianeto de potássio até atingir um patamar a altas concentrações. Este comportamento é melhor visualizado nas figuras 13 e 14, sendo que as linhas nas referidas figuras foram calculadas usando a equação 18.

A constante  $K_O$  medida por Jencks e Abeles<sup>32</sup> é de  $1/0,044 \text{ M}^{-1}$ , e nossos dados experimentais sugerem que  $K_O$  seria aproximadamente  $1/0,084 \pm 0,053 \text{ M}^{-1}$ , quando estimado da concentração de cianeto necessária para atingir a metade da constante de velocidade observada no patamar.

As tabelas XIII até XVII contêm os dados cinéticos obtidos pela dependência da constante de velocidade observada no patamar ( $[CN^-] = 0,83 \text{ M}$ ) em função da temperatura para: benzil, p-metilbenzil, p-metoxibenzil, p-bromobenzil e p-carboxilato benzilcobalamina. Como pode ser observado nas figuras 15, 16, 17, 18 e 19, uma relação linear entre  $\ln k_{obs}$  versus  $1/T$  foi obtido em todos os casos.

Os parâmetros de ativação correspondentes, estão incluídos nas tabelas XIII até XVII, e resumidos na tabela XVIII para fins de comparação. Como podemos ver na tabela XVIII, os valores da entalpia de ativação são consideravelmente mais baixos na presença de cianeto e estão na faixa de 9 a 15 Kcal/mol.

As entropias de ativação na reação com cianeto são na

TABELA VIII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de benzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto de potássio <sup>a</sup>.

[KCN] . 10 <sup>1</sup> M	k <sub>obs</sub> . 10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
0	0,21
0,17	0,42
0,33	0,51
0,50	0,54
0,66	0,56
1,00	0,59
1,67	0,74
2,50	0,87
6,67	1,37
10,00	1,35

a - pH = 11, T = 24°C

TABELA IX - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto de potássio <sup>a</sup>.

[KCN] . 10 <sup>1</sup> M	k <sub>obs</sub> . 10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
0	0,23
0,17	0,61
0,33	0,81
0,50	1,02
0,66	1,10
0,83	1,14
1,00	1,16
1,67	1,21
2,50	1,28
3,33	1,31
4,17	1,32
6,67	1,45
8,33	1,52
10,00	1,53

TABELA X - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto <sup>a</sup>.

[KCN] . 10 <sup>1</sup> M	k <sub>obs</sub> . 10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
0	0,18
0,17	0,49
0,33	0,70
0,50	0,76
0,66	0,85
0,83	0,88
4,17	1,45
8,33	1,81
10,0	1,83

a - pH = 11, T = 24°C

TABELA XI - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em água a diferentes concentrações de cianeto <sup>a</sup>.

[KCN] . 10 <sup>1</sup> M	k <sub>obs</sub> . 10 <sup>2</sup> a <sup>-1</sup>
0	0,20
0,17	0,36
0,33	0,44
0,50	0,49
1,00	0,52
1,67	0,59
3,33	0,88
4,17	0,97
6,67	1,19
8,33	1,23

a - pH = 11, T = 24°C

TABELA XII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzil cobalamina a diferentes concentrações de cianeto <sup>a</sup>.

[KCN] . 10 <sup>1</sup> M	k <sub>obs</sub> . 10 <sup>2</sup> s <sup>-1</sup>
0	0,13
0,17	0,76
1,00	0,96
2,50	1,11
4,17	1,34
8,33	1,53
10,00	1,54

a - pH = 11, T = 24°C

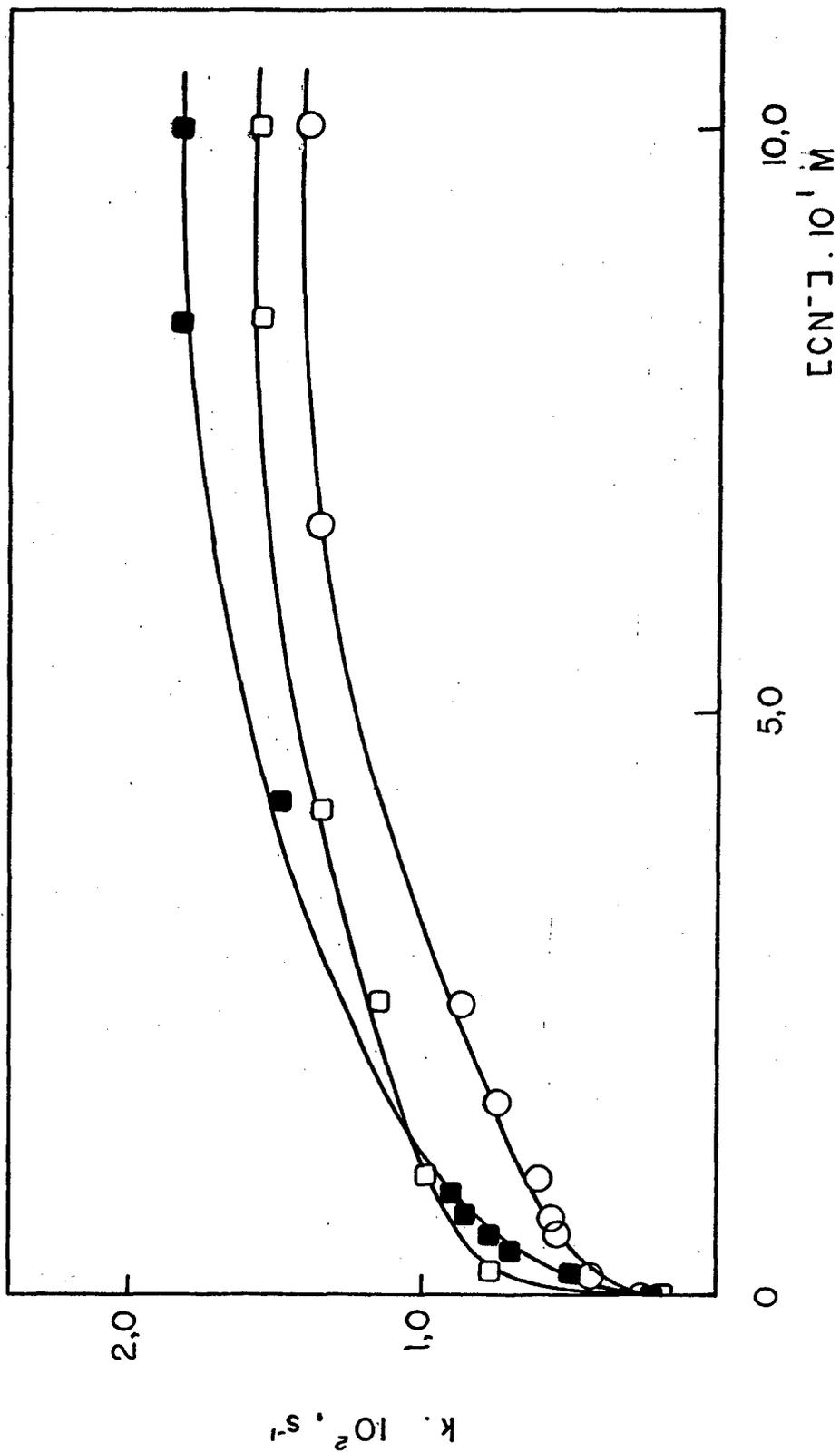


FIGURA 13 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de benzilcobalamina (O), p-metoxibenzilcobalamina (■) e p-carboxilcobalamina (□) em função da concentração de cianeto a 24°C.

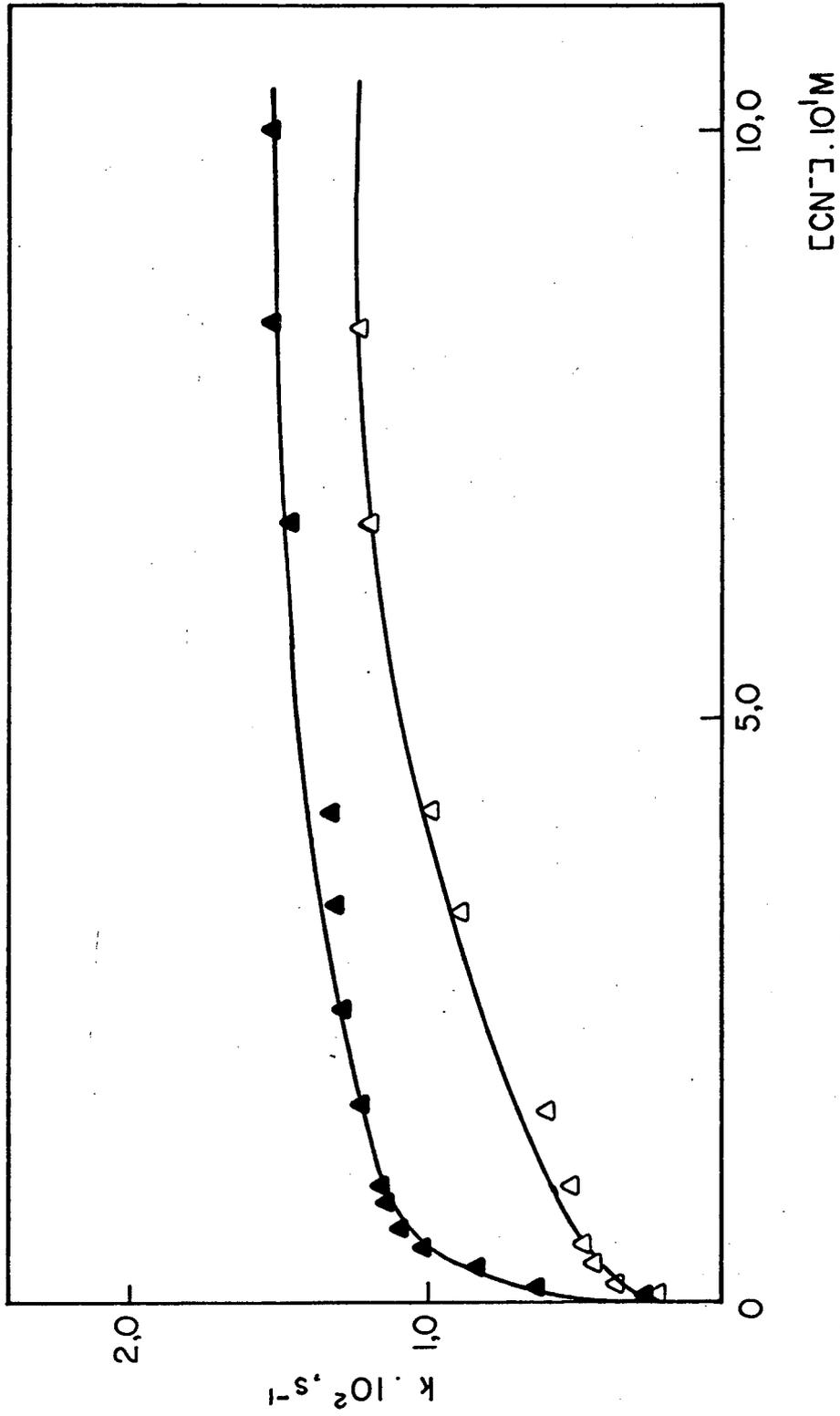


FIGURA 14 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina ( $\blacktriangle$ ) e p-bromobenzilcobalamina ( $\triangle$ ) em função da concentração de cianeto a 24°C.

TABELA XIII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de benzilcobalamina em água, pH=11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$		
24		1,54		
30		2,21		
34		2,60		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^2$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	$\text{s}^{-1}$
9,7 ± 0,7	9,1 ± 0,7	-36,2 ± 2,4	19,88	1,64

TABELA XIV - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em água, pH=11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$		
27		1,70		
34		2,77		
37		3,40		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^2$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	$\text{s}^{-1}$
12,8 ± 0,1	12,18 ± 0,1	-26,1 ± 0,1	19,95	1,47

TABELA XV - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em água, pH=11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$		
24		1,73		
27		2,21		
34		4,17		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^2$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	s <sup>-1</sup>
15,7 ± 1,9	15,1 ± 1,9	-15,7 ± 6,4	19,80	1,86

TABELA XVI - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em água, pH=11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

TEMPERATURA °C		$k_{obs} \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$		
27		1,45		
30		1,80		
34		2,45		
37		3,09		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^2$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol.°K	Kcal/mol	s <sup>-1</sup>
14,1 ± 0,5	13,5 ± 0,5	-21,9 ± 1,6	20,06	1,22

TABELA XVII - Constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem e parâmetros de ativação para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em água, pH = 11 a diferentes temperaturas na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

TEMPERATURA		$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$		
20		1,12		
24		1,50		
37		3,45		

Ea	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$k^{25} \cdot 10^2$
Kcal/mol	Kcal/mol	cal/mol. $^\circ\text{K}$	Kcal/mol	$\text{s}^{-1}$
12,0 $\pm$ 0,2	11,4 $\pm$ 0,2	-28,4 $\pm$ 0,8	19,91	1,58

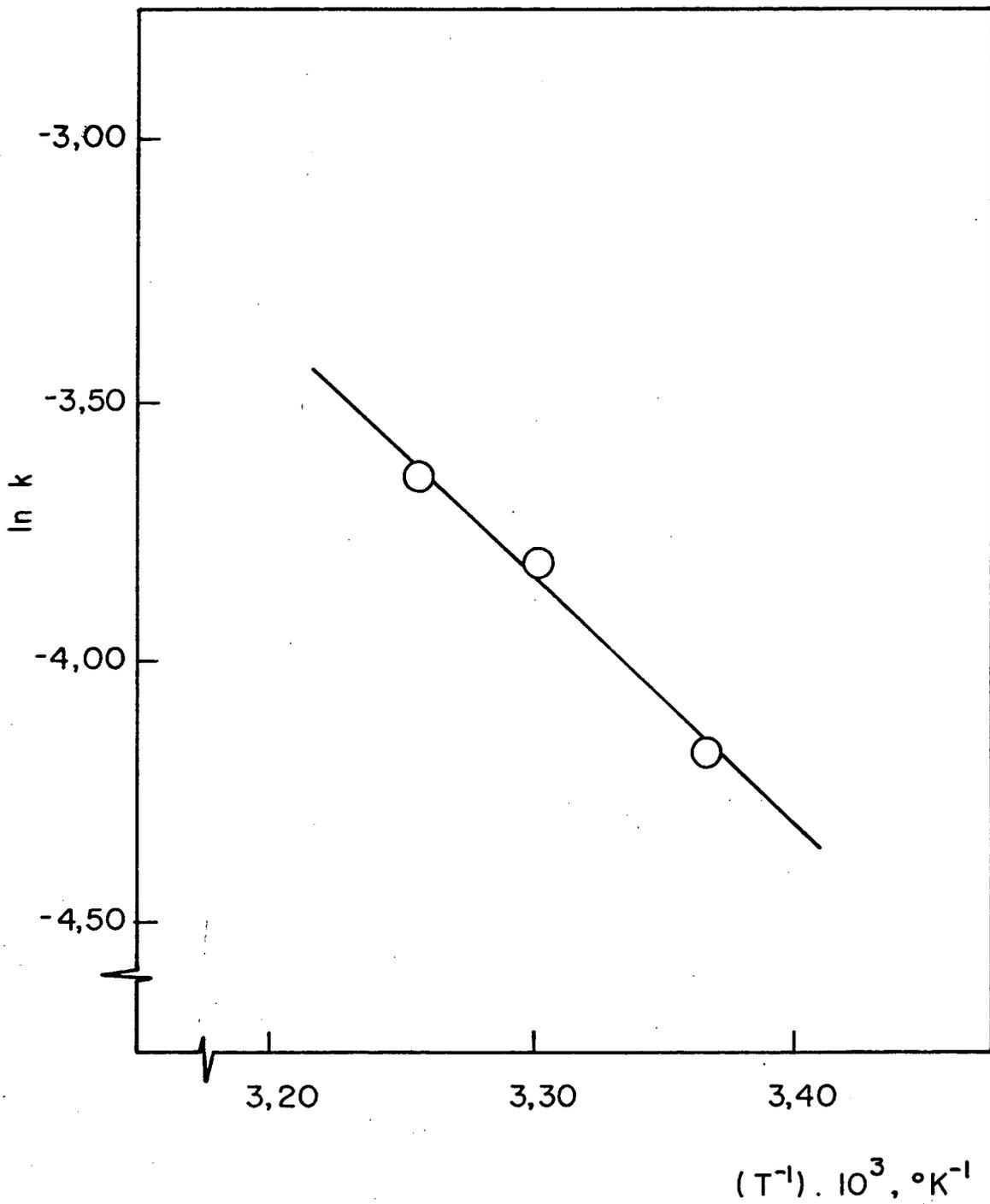


FIGURA 15 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica da benzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

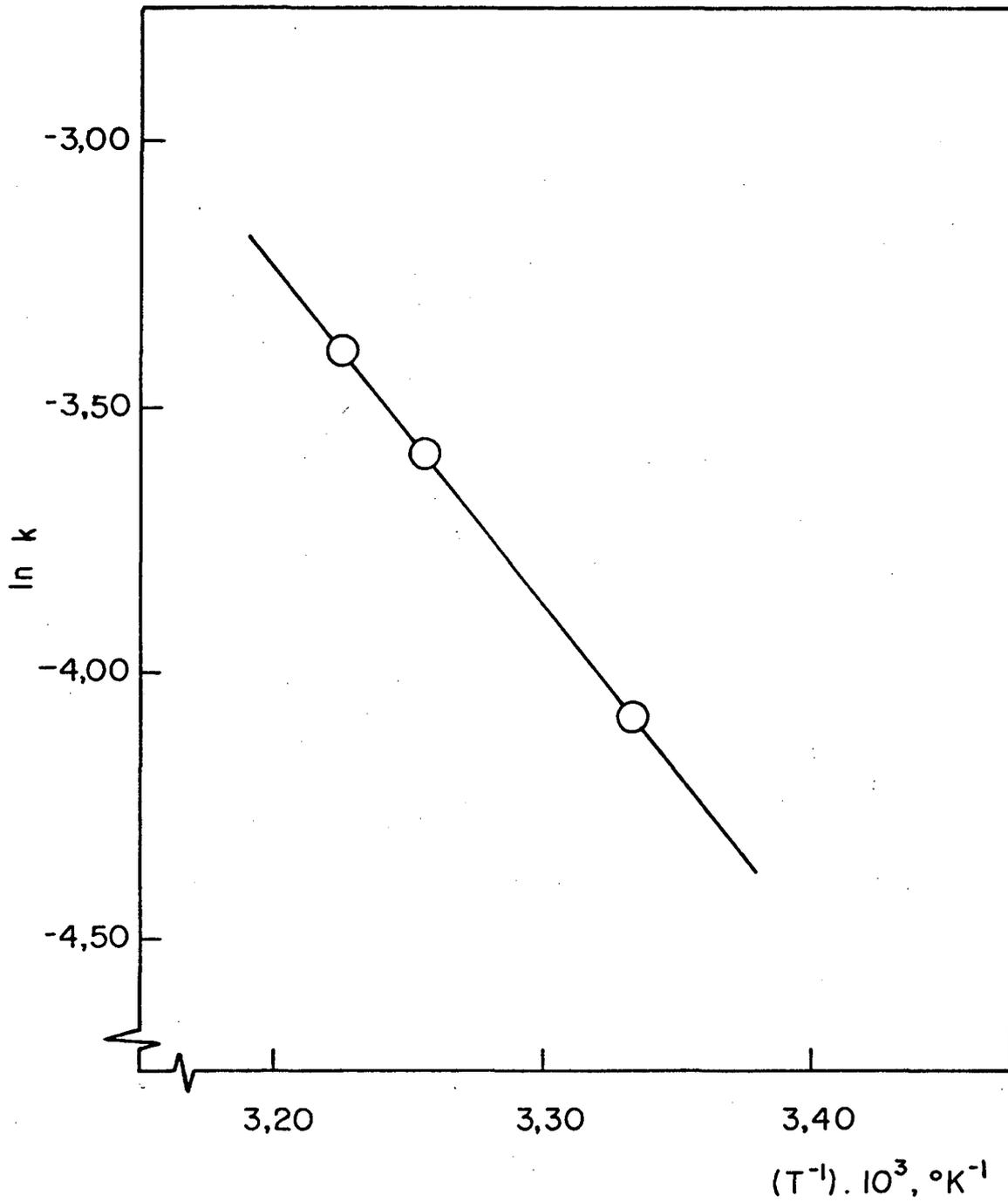


FIGURA 16 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metilbenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

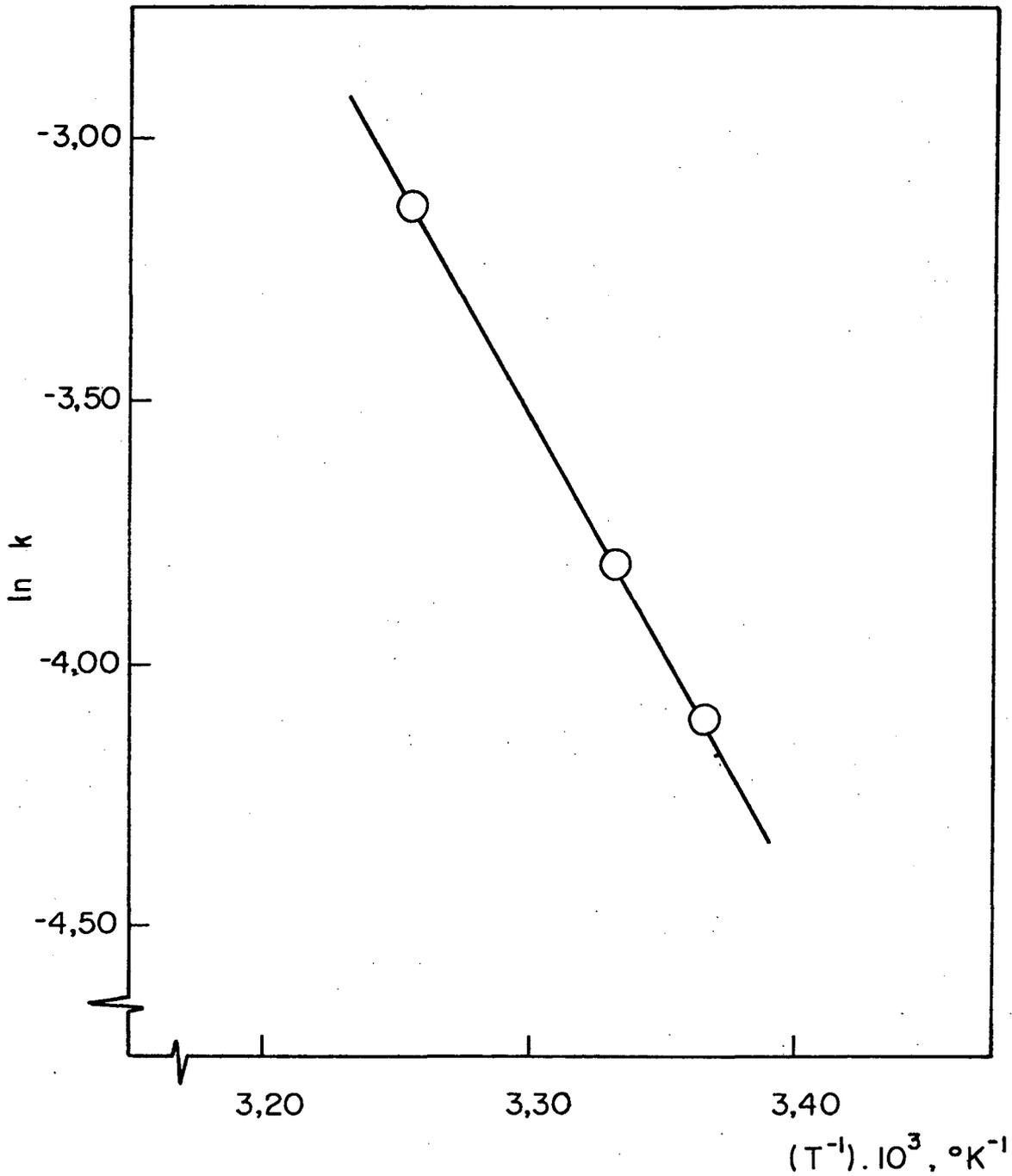


FIGURA 17 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-metoxibenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

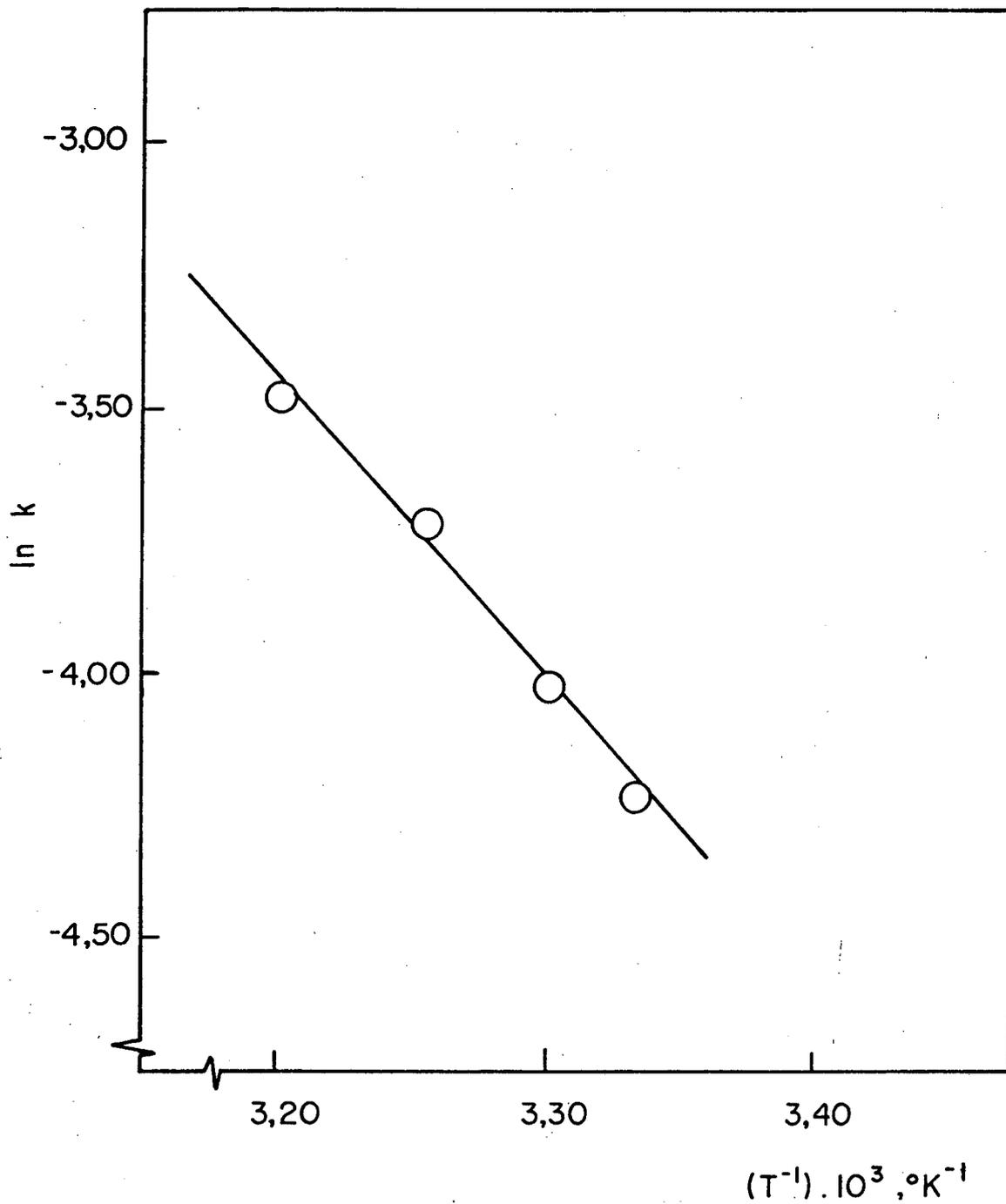


FIGURA 18 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-bromobenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

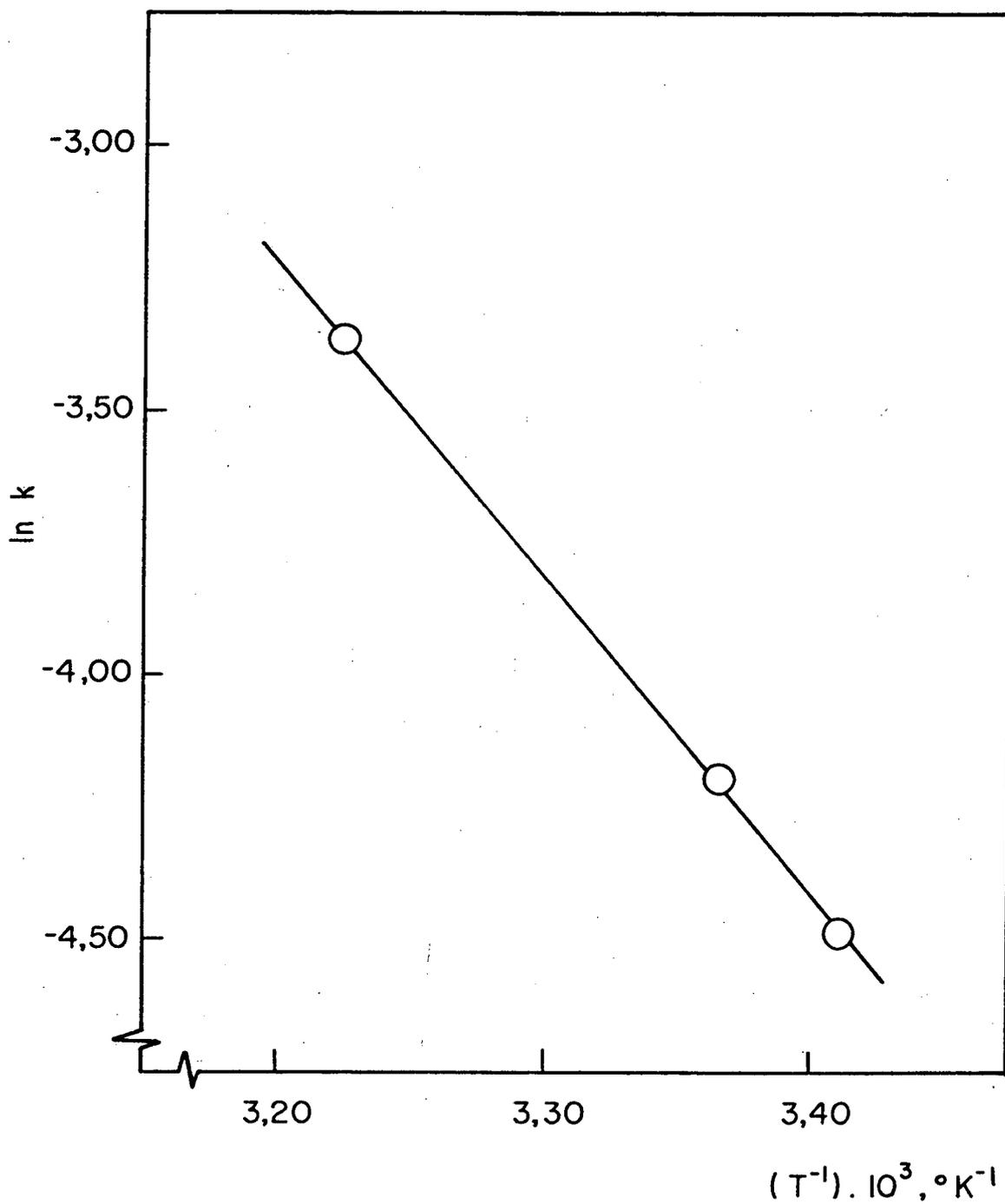


FIGURA 19 - Variação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição térmica de p-carboxilatobenzilcobalamina em função da temperatura na presença de cianeto de potássio 0,83 M.

TABELA XVIII - Parâmetros de ativação para a decomposição térmica de benzilcobalamina p-substituídas.  
na presença de cianeto de potássio.

SUBSTITUINTE	Ea Kcal/mol	$\Delta H^\ddagger$ Kcal/mol	$\Delta S^\ddagger$ cal/mol. $^\circ$ K	$\Delta G^\ddagger$ Kcal/mol	$k^{25} \cdot 10^2$ s <sup>-1</sup>	$\sigma$ subst.
Benzil	9,7 ± 0,7	9,1 ± 0,7	-36,2 ± 2,4	19,98	1,64	0
p-Metilbenzil	12,7 ± 0,1	12,2 ± 0,1	-26,1 ± 0,1	19,95	1,47	-0,17
p-Metoxibenzil	15,7 ± 1,9	15,1 ± 1,9	-15,6 ± 6,4	19,80	1,86	-0,27
p-Bromobenzil	14,1 ± 0,5	13,5 ± 0,5	-21,9 ± 1,6	20,06	1,22	0,23
p-Carboxilatobenzil	12,0 ± 0,2	11,4 ± 0,2	-28,4 ± 0,8	19,91	1,58	0,13

faixa de  $-15$  a  $-36$  u.e.. Novamente, temos que a variação de aproximadamente  $6$  Kcal/mol na entalpia de ativação, não é refletida na energia livre de ativação. Uma mudança na entropia de ativação no sentido oposto, contrabalança o efeito na entalpia de ativação, sendo que a constante de velocidade a  $25^{\circ}\text{C}$  muda num fator menor do que  $2$  na série de substituintes estudados.

A figura 20 mostra o gráfico de  $\ln k_{T_2}$  versus  $\ln k_{T_1}$  para a reação na presença de cianeto. Aparentemente existe uma relação isocinética. Unindo os dados obtidos na ausência de cianeto (Figura 11) com os dados obtidos na presença de cianeto (Figura 20), é possível traçar uma reta que une todos os pontos, indicando que uma mesma relação é observada para todos os compostos estudados em ambos os sistemas (Figura 21).

Usando os dados na figura 21 foi calculado o coeficiente angular da reta como sendo  $b = 0,768$ , que resulta num valor de  $\beta = 341^{\circ}\text{K}$ . O valor de  $\beta$  é certamente maior que a faixa da temperatura estudada, e infelizmente não temos possibilidade de medir a constante de velocidade a essa temperatura. Porém, a relação linear encontrada, indica que o mecanismo na presença e ausência de cianeto é o mesmo, fato que concorda com as evidências experimentais anteriormente descritas, tais como: decréscimo da constante de velocidade na ausência de oxigênio e formação de vitamina  $B_{12r}$  em ambiente nitrogenado.

O mecanismo via radicais livres proposto é reforçado pela dependência  $\log k_{\text{obs}}$  da constante do substituinte (Figura 22). Tanto na presença como na ausência de cianeto, a reação é muito pouco sensível ao efeito de substituintes na posição para, e valores de  $\rho = -0,21$  (na presença de cianeto) e  $\rho = -0,08$  (na ausência de cianeto), foram obtidos para a constante da rea

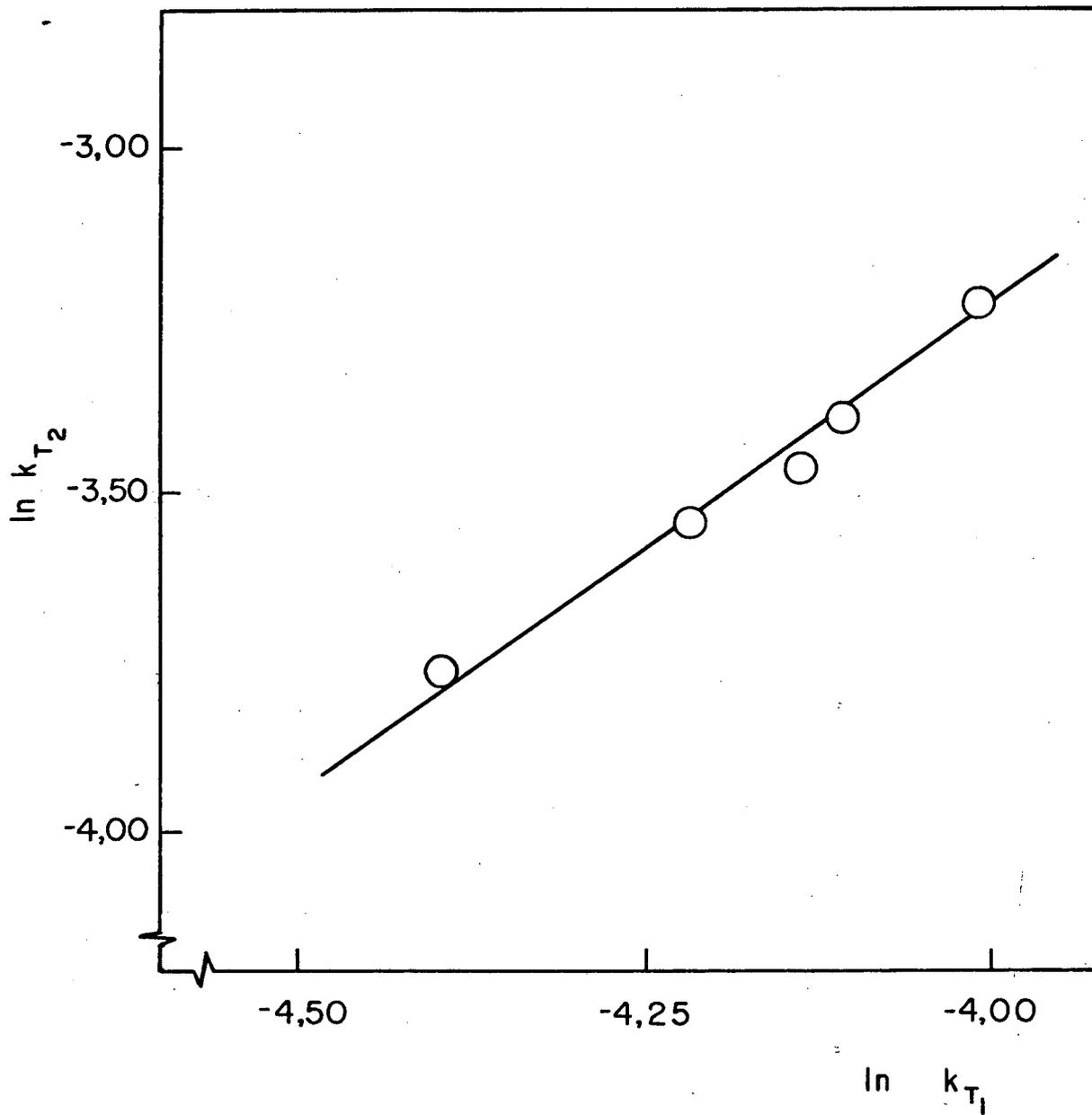


FIGURA 20 - Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_2 = 307^\circ\text{K}$  versus o logaritmo natural da constante de velocidade em temperatura  $T_1 = 298^\circ\text{K}$ , na presença de cianeto.

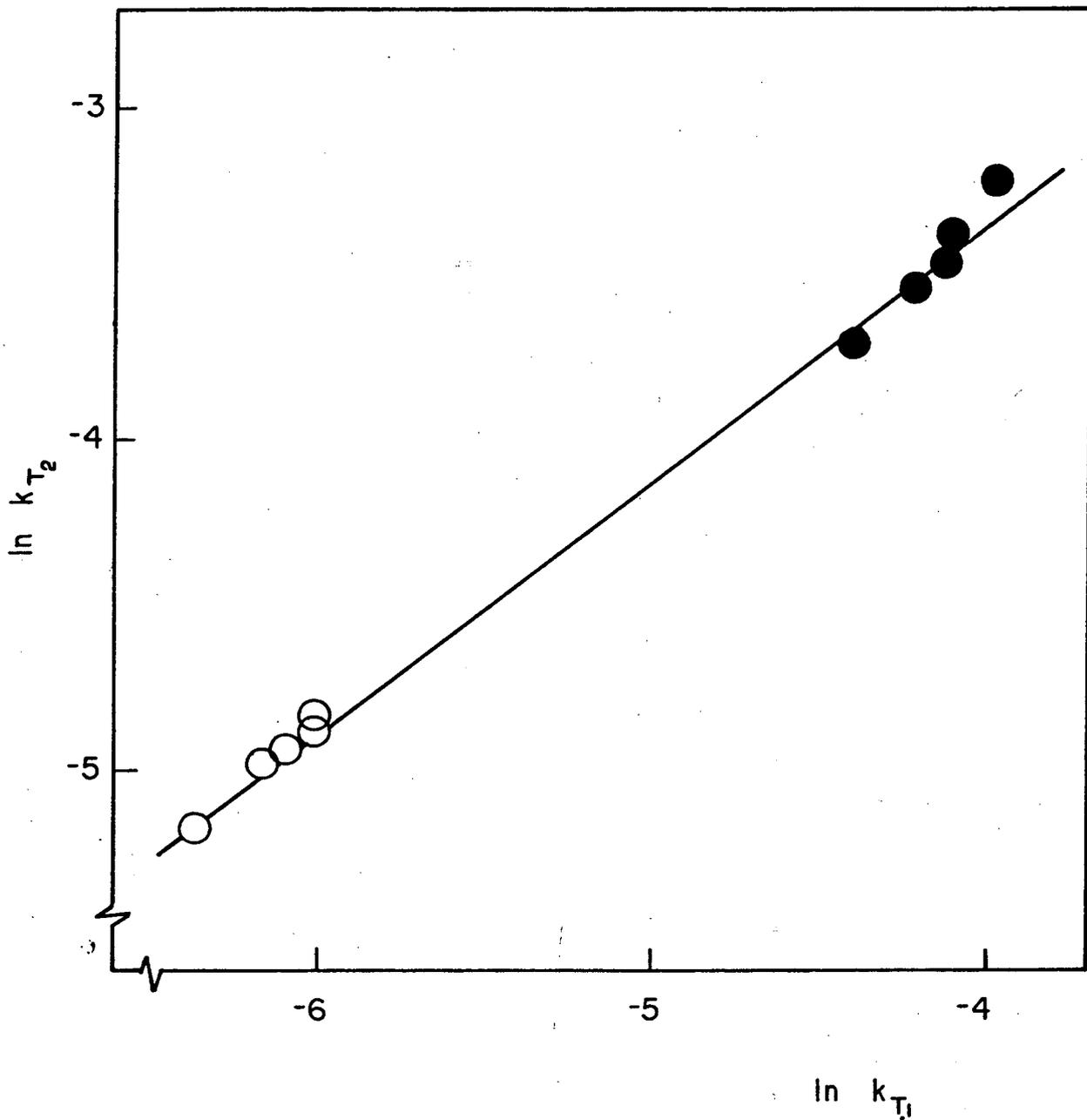


FIGURA 21 - Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_2 = 307,15^\circ\text{K}$  versus o logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura  $T_1 = 298,15^\circ\text{K}$ , na ausência (O) e na presença (●) de cianeto.

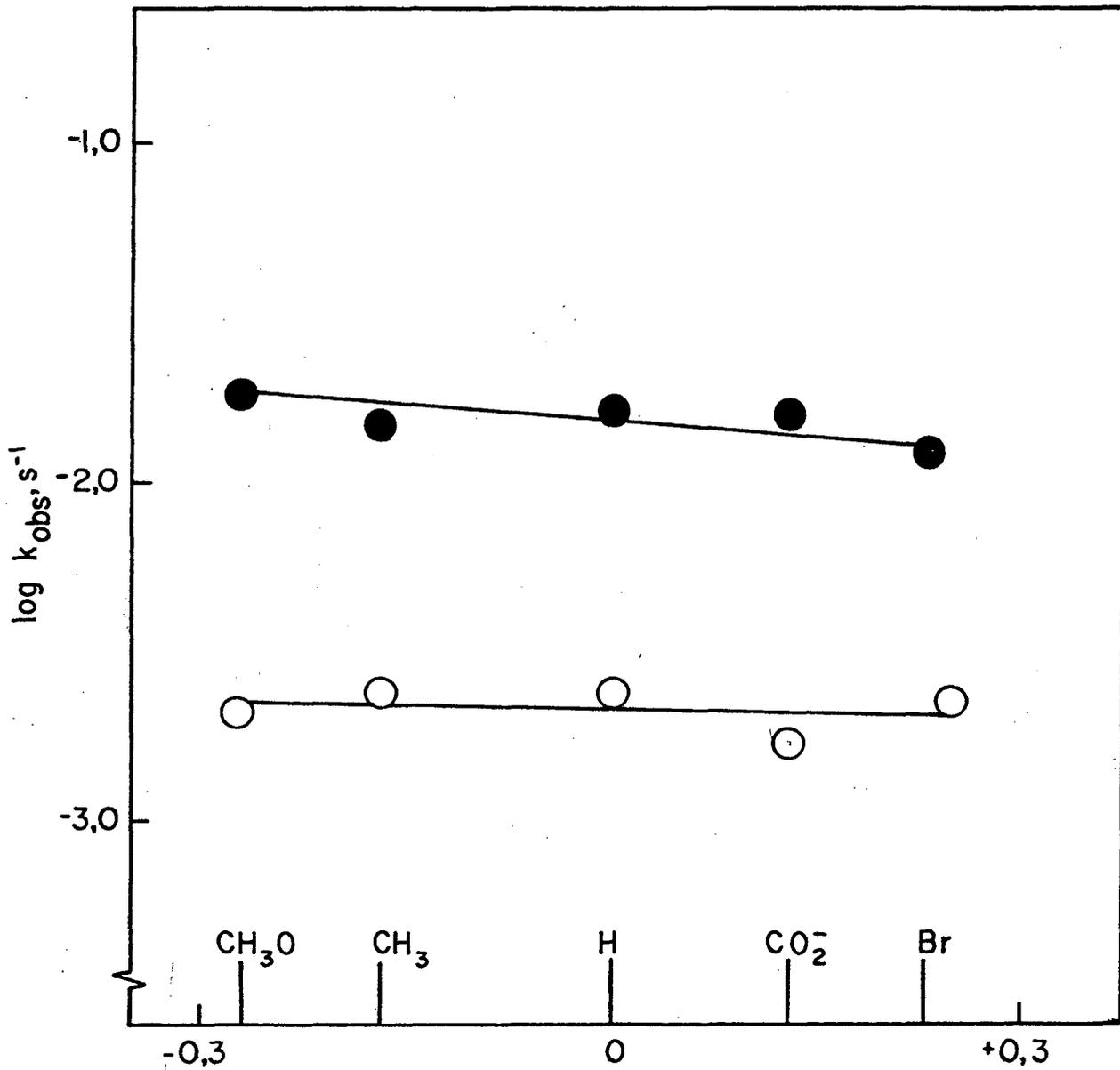


FIGURA 22 - Variação da constante de velocidade observada para a decomposição térmica de benzilcobalaminas substituídas em função da constante de substituinte na presença (●) e ausência (○) de cianeto de potássio a 25°C.

ção.

Os dados desse trabalho indicam que o estado de transição é muito parecido com o estado Co (II), ou seja, um elétron é transferido quase formalmente ao cobalto antes de atingir o estado de transição, e no estado de transição temos a participação de uma espécie de radical eletrofílico. Considerando que o estado de transição é próximo de Co (II), é possível calcular os valores da energia de dissociação para a ligação cobalto-carbono, os quais segundo Halpern devem ser aproximadamente 2,2 Kcal/mol menor que a entalpia de ativação para estes tipos de reações.

Os dados desse trabalho sugerem que a energia de dissociação da ligação cobalto-carbono para as benzilcobalaminas estudadas estão dentro da faixa de valores sugerida por Halpern. Porém, cianeto reduz consideravelmente o valor da energia de dissociação da reação. Assim, o efeito de cianeto na estabilidade térmica de benzilcobalaminas é um efeito sobre o estado inicial da reação, desestabilizando a ligação cobalto-carbono, e portanto, diminuindo a energia de dissociação ( $D_{Co-C}$ ). Portanto, os resultados obtidos explicam o efeito de cianeto sobre a estabilidade cinética e termodinâmica de organocobalaminas, desde que seria de esperar que um aumento da densidade eletrônica sobre o cobalto, deveria diminuir sua capacidade de aceitar um elétron para passar a Co (II). Assim, o efeito de desestabilização do estado de transição que é esperado, é compensado pela desestabilização do estado inicial.

C A P Í T U L O   I VCONCLUSÕES

a) A reação de decomposição térmica de benzilcobalaminas, na presença e ausência de cianeto ocorre via quebra homolítica da ligação Co-C.

b) Os produtos da reação na ausência de cianeto são vitamina B<sub>12a</sub> e os benzaldeídos correspondentes. Na presença de cianeto os produtos são os derivados de benzaldeídos e uma mistura em equilíbrio de ciano e dicianocobalamina.

c) O íon cianeto aumenta a constante de velocidade da reação em uma ordem de magnitude.

d) Substituintes na posição para tanto na presença ( $\rho = -0,21$ ) como ausência ( $\rho = -0,08$ ) de cianeto tem um efeito muito pequeno na velocidade de dissociação da ligação Co-C, confirmando que a reação ocorre via radicais livres.

e) Apesar da grande variação na entalpia de ativação, a energia de ativação para a série de reações estudadas não varia muito, devido a que a mudança na entalpia de ativação são compensadas por uma mudança na entropia de ativação, no sentido oposto. Este fato experimental para ambos os casos, sugere a presença de uma relação isocinética, justificando assim um mecanismo único para a série de substituintes estudados.

B I B L I O G R A F I A

1. FANTES, K. H. et alii. Crystalline antipernicious anemia factor from liver. Proc. Roy. Soc. (London) B, 136: 592-609, 1950.
2. BRINK, N. G. et alii. Vitamin B<sub>12</sub>: further characterization of vitamin B<sub>12</sub>. J. Am. Chem. Soc., 71: 1854-56, 1949.
3. BOOS, R. N. et alii. The exchange stability of cobalt in vitamin B<sub>12</sub>. J. Am. Chem. Soc., 73: 5446-47, 1951.
4. COLLAT, J. W. & TACKER, S. L. Polarography of cyanocobalamin. J. Electroanal Chem., 4: 59-61, 1962.
5. DIEHL, H. et alii. Polarography of vitamin B<sub>12</sub>. Iowa State Coll. J. Sci., 24: 433-42, 1950.
6. JASELSKIS, B. & DIEHL, H. The polarography of vitamin B<sub>12r</sub> and B<sub>12a</sub>. J. Am. Chem. Soc., 76: 4345-48, 1954.
7. BARLOW, G. H. & SANDERSON, N. D. Self-degradation of cobalt-60-labelled vitamin B<sub>12</sub>. Biochim. et Biophys. Acta, 41: 146-7, 1960.
8. SMITH, E. L. The chemistry of new purines in the B<sub>12</sub> series of vitamins. Ciba foundation symposium. Chem. and Biol. Pu

- rines, 160-8, 1957. Apend. C.A. 49: 6397b.
9. ZANETTE, D. Estudo da reação da vitamina B<sub>12s</sub> com DDD. Tese (M.Sc.), Curso de Pós-Graduação em Físico-Química, UFSC, Florianópolis, 1978. 106 f.
  10. SCHRAUZER, G. N. & DEUTSCH, E. Reaction of cobalt (I) super nucleophiles. The alkylation of vitamina B<sub>12s</sub>, cobaloximes (I) and related compounds. J. Am. Chem. Soc., 91: 3341-49, 1969.
  11. HILL, J. A. et alii. The corphyrins. J. Theoret. Biol., 3: 423-45, 1962.
  12. BROWN, D. G. The chemistry of vitamin B<sub>12</sub> and related inorganic model systems. Prog. Inorg. Chem., 18: 177-285 , 1973.
  13. OFFENHARTZ, P. O. D. et alii. A theorectical analysis of corrin optical spectra. J. Am. Chem. Soc., 92: 2966-73 , 1970.
  14. FIRTH, R. A. et alii. The circular dichroism and absorpction spectra of some vitamin B<sub>12</sub> derivatives. Biochemistry , 6: 2178-89, 1967.
  15. SCHRAUZER, G. N. & GRATE, J. H. Sterically induced, spontaneous dealkylation of secondary alkylcobalamins due to a xial base coordination changes of the corrin ligand. J.

Am. Chem. Soc., 101: 4601-11, 1979.

16. SCHRAUZER, G. N. & WINDGASSEN, R. J. Alkylcobaloximes and their relation to alkylcobalamins. J. Am. Chem. Soc., 88: 3738-43, 1966.
17. SICHER, J. et alii. Stereochemical studies. XXXVI. An approach to conformational analysis of medium ring compounds. Unsaturated tenmembered ring derivatives Tetrahedron, 22 (2): 659-71, 1966.
18. SAUNDERS, W. H. et alii. Mechanism of elimination reactions. New York Wiley-Interscience, 1973. 656 p.
19. SCHRAUZER, G. N. & GRATE, J. H. Sterically induced, spontaneous Co-C bond: homolysis and  $\beta$ -elimination reactions of primary and secondary organocobalamins. J. Am. Chem. Soc., 103(3): 541-46, 1981.
20. SCHRAUZER, G. N. et alii. Alkylcobalamins and alkylcobaloximes: electronic structure, spectra and mechanism of photodealkylation. J. Am. Chem. Soc., 92: 2997-3005, 1970.
21. HALPERN, J. et alii. Metal-alkyl bond dissociation energies in organocobalt compounds related to vitamin B<sub>12</sub> coenzymes. J. Am. Chem. Soc., 101: 7124-26, 1979.
22. SCHRAUZER, G. N. et alii. Photochemical and thermal cobalt-carbon bond cleavage in alkylcobalamins and related orga

- nometallic compounds. A comparative study. J. Amer.Chem. Soc., 90: 6681-88, 1968.
23. DOLPHIN, D. et alii. Reaction of the alkylcobalamins. J. Am. Chem. Soc., 86: 3186-93, 1964.
24. PRATT, J. M. Inorganic chemistry of vitamina B<sub>12</sub>. New York, Willian Clowes and Sons, 1972. p. 222-38.
25. RUDAKOVA, I. P. et alii. Synthesis of purines 5'-deoxynucleoside analogs of cobamide coenzyme. Zh. Obshch Khim., 43 (2): 400-5, 1973.
26. YURKEVICH, A. M. et alii. Effect of aglycone on the rate of cyanide cleavage of cobalt-carbon bond in nucleoside analogs of cobamide coenzyme. Tetrahedron Lett., 25: 2309-12, 1971.
27. JOHNSON, C. D. The Hammett equation. London, Cambridge University Press, 1973.
28. EXNER, O. The enthalpy-entropy relation. In: progress in physical organic chemistry, New York, John Wiley. v.10. p. 411, 1973.
29. ORGANIC Syntheses (Collective). New York, J. Wiley, Ac 1943. v.2, p. 590.
30. VOGEL, A. J. Química Orgânica. 3 ed. Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1978. v.2, p. 835.

31. ORGANIC Syntheses (Collective). New York, J. Wiley, Ac 1943  
v.2, p. 443.
  
32. JENCKS, W. P. et alii. Mechanism of the cyanide-induced for-  
mation of methyl acetate from [(Methoxycarbonyl)methyl]co-  
balamin. J. Am. Chem. Soc., 104: 1016-24, 1982.