

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

UFSC - Biblioteca Universitária
Santa Catarina - Coleções Especiais
Setor de Teses

ESTABILIDADE CINÉTICA E TERMODINÂMICA DE
BENZILCOBINAMIDA E DERIVADOS

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

CLAUDIA MARIA SABÓIA

FLORIANÓPOLIS
SANTA CATARINA - BRASIL
NOVEMBRO-1983

ESTABILIDADE CINÉTICA E TERMODINÂMICA DE
BENZILCOBINAMIDA E DERIVADOS

CLAUDIA MARIA SABÓIA

ESTA TESE FOI JULGADA E APROVADA EM SUA FORMA FI-
NAL PELO ORIENTADOR E MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA

Faruk Nome

PROF. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA, Ph.D.
Orientador

Luis Taylor S. Siedler

PROF. LUIS TAYLOR S. SIEDLER, Ph. D.
Coordenador

BANCA EXAMINADORA:

Faruk Nome

PROF. FARUK JOSÉ NOME AGUILERA, Ph.D.

Mauro Laranjeira

PROF. MAURO C. M. LARANJEIRA, Ph. D.

M. Graça Nascimento

PROFA MARIA DA GRAÇA NASCIMENTO, Ph.D.

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

- Ao professor Faruk Nome Aguilera por sua orientação e principalmente pelo conhecimento científico transmitido.
- Aos professores Rosendo Yunes, Eduardo Humeres e Janus Fendler pelo material cedido e uso de aparelhos que permitaram a realização deste trabalho.
- A banca examinadora.
- Aos colegas do curso pelo apoio recebido.
- Aos colegas da secretaria e biblioteca: Diva, Leonete, Graça, Jadir e Silvonete.
- Aos professores Juergen Heinrich Maar, Sônia Hückel Probst e Aldo Schütz que incentivaram este trabalho.
- À Eliane L. Nunes e Argemiro Batista pelo trabalho prestado.
- Ao CNPq, CAPES e FINEP pelo auxílio financeiro.

Grandes Espíritos encontram sempre uma violenta oposição das mentes mediócras.

Alberto Einstein

Aos meus avós e padrinhos
Maurício e M^a de Lourdes
(in memorian)

R E S U M O

Foram calculados os parâmetros termodinâmicos de ativação para decomposição térmica de alguns derivados da benzilcobinamida na presença de diferentes ligantes na posição trans a partir dos valores encontrados para as constantes de velocidade específica de primeira ordem (k_2), nas diferentes temperaturas.

Os seguintes ligantes utilizados foram: OH^- , CN^- , N_3 , NH_3 , imidazol, piridina e H_2O . Enquanto que a entalpia de ativação varia de 17,3 Kcal/mol, a energia livre de ativação varia 4,3 Kcal/mol, indicando que as reações são compensadas por uma mudança no sentido oposto da entropia de ativação. Este comportamento experimental sugere a presença de uma relação isocinética, que justifica um mecanismo único para as reações estudadas.

A ordem de efeito trans para os substituintes é : $\text{CN}^- > \text{piridina} > \text{imidazol} > \text{OH}^- > \text{N}_3 > \text{NH}_3 > \text{H}_2\text{O}$. A ordem obtida é paralela com a capacidade de doação de elétrons do ligante ao metal, um resultado que é contrário ao efeito do substituinte observado. O efeito do substituinte muda a entalpia de dissociação através da desestabilização dos reagentes.

Todas as reações foram mais lentas em ambiente nitrogenado, fato que caracteriza uma quebra homolítica da ligação Co-C.

O mecanismo para as reações estudadas é homolítico, tendo como intermediário cobinamida Co (II) e um radical livre.

A B S T R A C T

The thermodynamic activation parameters for thermal decomposition of some derivatives of benzilcobinamide, in the presence of different ligands in trans position, were determined from the specific first order rate constants (k_2), at different temperatures.

The following ligands were used: OH^- , CN^- , N_3 , NH_3 , imidazole, pyridine and H_2O . While the activation enthalpy changes 17,3 Kcal/mol, the free activation energy changes 4,3 Kcal/mol, indicating that the reaction are balanced by a change of the entropy of activation in the opposite direction.

This experimental behavior suggests isokinetic relationship, which in turn supports a single interaction mechanism for the reactions studied.

The order of decreasing trans effect is $\text{CN}^- > \text{py} > \text{imidazole} > \text{OH}^- > \text{N}_3 > \text{NH}_3 > \text{H}_2\text{O}$. The order obtained is parallel with the electron donating ability of the ligand. A result that is opposite to the observed substituent effect. The substituent effect changes the dissociation enthalpy through the destabilization of the reactants.

All reactions were slower under anaerobic conditions, an experimental fact that reinforces a reaction mechanism involving homolytic Co-C bond cleavage.

The homolytic type mechanism for the reactions studied goes through a Cob (II) imide and a free radical intermediates.

S U M Á R I O

	<u>PAG.</u>
<u>CAPÍTULO I</u>	
INTRODUÇÃO	
1.1 - Objetivos.....	01
1.2 - Vitamina B ₁₂	01
1.3 - Estados de oxidação do cobalto.....	05
1.4 - Cobaloximas, compostos modelos da vitamina B ₁₂	05
1.5 - Estrutura eletrônica de alquilcobalaminas e co baloximas.....	06
1.6 - Natureza da ligação Co-C.....	07
1.7 - Formação e quebra da ligação Co-C.....	07
1.8 - Reações de organocorrinóides.....	08
1.9 - Reações com cianeto.....	10
1.10- Fotoquímica da ligação Co-C.....	10
1.11- Reações de desalquilação espontânea.....	11
1.12- Efeitos de base axial na estabilidade de organo corrinóides.....	12
1.13- Equilíbrio conformacional em alquilcorrinóides	16
1.14- Homólise espontânea de organocobalaminas primá- rias e secundárias. Ruptura térmica da ligação Co-C.....	17
1.15- Considerações sobre o efeito trans e mecanismo de reações inorgânicas.....	26
1.16- Complexos octaédricos.....	26
1.17- Mecanismos das reações de substituição.....	27
1.18- Relações isocinéticas.....	31
<u>CAPÍTULO II</u>	
PARTE EXPERIMENTAL	
2.1 - Material.....	35
2.2 - Instrumentação.....	35
2.3 - Síntese.....	36
2.3.1 - Obtenção do composto benzilcobinamida.....	36
2.3.2 - Obtenção do composto p-metilbenzilcobinamida	36
2.4 - Cinéticas.....	37
<u>CAPÍTULO III</u>	
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
<u>CAPÍTULO IV</u>	
CONCLUSÕES.....	87
<u>CAPÍTULO V</u>	
BIBLIOGRAFIA.....	88

INDICE DAS FIGURAS

	<u>PAG.</u>
Figura 1 - Estrutura da vitamina B ₁₂	03
Figura 2 - Estrutura abreviada da coenzima B ₁₂ (DBC).....	04
Figura 3 - Bis(dimetilgloximato) de Co (III).....	06
Figura 4 - Conformação dobrada na direção do ligante orgânico do anel corrínico induzida pela base axial	13
Figura 5 - Estrutura da cobaloxima.....	22
Figura 6 - Estrutura do organo salophen.....	25
Figura 7 - Velocidade de hidrólise para uma série de complexos de Co(en) ₂ LCl ⁺ como uma função de poder de L na doação ou aceitação de elétrons.....	30
Figura 8 - Espectro UV-visível da diaquocobinamida em água a 25°C.....	38
Figura 9 - Espectro UV-visível da benzilcobinamida em água a 25°C.....	39
Figura 10 - Espectro UV-vis da p-metilbenzilcobinamida em água a 25°C.....	40
Figura 11 - Espectro UV-visível de aquohidroxidocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida em água a 25°C, na presença de NaOH=1,5 M	41
Figura 12 - Espectro UV-vis de diaquocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinada e p-metilbenzilcobinamida, em água a 25°C.....	42

- Figura 13 - Espectro UV-visível de dicianocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de KCN=0,5 M 43
- Figura 14 - Espectro UV-visível de bipyridilcobinamida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de piridina = 2 M..... 44
- Figura 15 - Espectro UV-visível de diazilcobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de NaN₃=1,5 M 45
- Figura 16 - Espectro UV-visível de dimidazolcobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de imidazol = 2 M..... 46
- Figura 17 - Espectro UV-visível de diaminocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de NH₃=3,5 M 47
- Figura 18 - Espectro UV-visível da cobinamida (CoII) produzida por decomposição térmica anaeróbica de benzilcobinamida em água a 25°C..... 49
- Figura 19 - Determinação da constante de velocidade de pseudo primeira ordem para a decomposição da benzilcobinamida na presença de: amônia 3,5 M a 70°C (▲); imidazol 2 M a 44°C (□); cianeto de potássio 0,5 M a 34,5°C (○), 29,5°C (●), 25°C (△). 50
- Figura 20 - Determinação da constante de velocidade de pseudo primeira ordem para a decomposição da ben

zilecobinamida na presença de: piridina 2 M a 25°C (▲), 29,5°C (■); hidróxido de sódio 1,5 M a 45°C (□); amônia 3,5 M a 65°C (●)..... 51

Figura 21 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração da piridina a 43,5°C 58

FIGURA 22 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de hidróxido de sódio a 70°C..... 59

FIGURA 23 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de azoteto de sódio a 66,5°C..... 60

FIGURA 24 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de cianeto de potássio a 25°C..... 61

FIGURA 25 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de amônia a 65°C..... 62

FIGURA 26 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de imidazol a 49°C... 63

FIGURA 27 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{obs}$, para a decomposição da ben

- zileobinamida em função do recíproco da concentração de piridina a $43,5^{\circ}\text{C}$ 64
- FIGURA 28 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{\text{obs}}$, para decomposição da benzileobinamida em função do recíproco da concentração de cianeto de potássio a 25°C 65
- FIGURA 29 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{\text{obs}}$, para a decomposição da benzileobinamida em função do recíproco da concentração de imidazol a 29°C 66
- FIGURA 30 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{\text{obs}}$, para decomposição da benzileobinamida em função do recíproco da concentração de amônia a 65°C 67
- FIGURA 31 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura para decomposição térmica da benzileobinamida na presença de H_2O 70
- FIGURA 32 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura para a decomposição térmica da p-metilbenzileobinamida na presença de H_2O 71
- FIGURA 33 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura para a decomposição térmica da benzileobinamida na presença de amônia 3,5 M..... 77

- FIGURA 34 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de azoteto de sódio 1,5 M..... 78
- FIGURA 35 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de hidróxido de sódio 1,5 M..... 79
- FIGURA 36 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de piridina 2 M.... 80
- FIGURA 37 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de imidazol 2 M.... 81
- FIGURA 38 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de cianeto de potássio 0,5 M..... 82
- FIGURA 39 - Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura $T_2 = 312,5^{\circ}\text{K}$ versus o logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura $T_1 = 298,0^{\circ}\text{K}$ 85

INDICE DAS TABELAS

	<u>PAG.</u>
TABELA I - Valores para pka e k_{Co} para neopentil, benzil e outas cobalaminas.....	20
TABELA II - Valores de k_{Co} a temperatura ambiente e tempo de meia vida para alquilcobalaminas.....	20
TABELA III - Constante de velocidade observada e parâmetros de ativação caculados para decomposição térmica aeróbica de alguns organocorrínicos em solução aquosa.....	21
TABELA IV - Dados cinéticos para a decomposição de arilcobalaminas, $L(dm_g)_2Co-CH(CH_3)C_6H_5$ em acetona..	23
TABELA V - Dados cinéticos para a decomposição de alguns compostos $R-Co(saloph)py$	24
TABELA VI - Constante de velocidade para hidrólise ácida de $Co(en)_2LCl^+$ a $25^{\circ}C$	29
TABELA VII - Bandas de absorção dos produtos.....	37
TABELA VIII - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de piridina a $43,5^{\circ}C$	53
TABELA IX - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de hidróxido de sódio a $70^{\circ}C$	53

TABELA X	- Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de azoteto de sódio a 66,5°C.....	54
TABELA XI	- Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de cianeto de potássio a 25°C.....	54
TABELA XII	- Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de amônia a 65°C.....	55
TABELA XIII	- Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de imidazol a 49°C.....	55
TABELA XIV	- Constantes de equilíbrio para a formação das benzilcobinamidas substituídas na posição trans	68
TABELA XV	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de H ₂ O.....	69
TABELA XVI	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da p-metilbenzilcobinamida na presença de H ₂ O.....	69
TABELA XVII	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de amônia 3,5 M.....	73

TABELA XVIII	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a de composição da benzilcobinamida na presença de azoteto de sódio 1,5 M.....	73
TABELA XIX	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a de composição da benzilcobinamida na presença de hidróxido de sódio 1,5 M.....	74
TABELA XX	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a de composição da benzilcobinamida na presença de piridina 2 M.....	74
TABELA XXI	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a de composição da benzilcobinamida na presença de imidazol 2 M.....	75
TABELA XXII	- Parâmetros termodinâmicos de ativação para a de composição da benzilcobinamida na presença de cianeto de potássio 0,5 M.....	75
TABELA XXIII	- Parâmetros de ativação e constante de velocidade de observada para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes li- gantes.....	76

INTRODUÇÃO

1.1 - OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é estudar a estabilidade cinética e termodinâmica de alguns derivados da benzilcobinamida na presença de diferentes ligantes na posição trans.

Para melhor entender os nossos resultados e discussão serão apresentados brevemente alguns assuntos considerados relevantes, tais como:

- a) Química da vitamina B₁₂ e organocobalaminas em geral
- b) Considerações sobre o efeito trans e mecanismo de reações inorgânicas
- c) Relações isocinéticas

1.2 - VITAMINA B₁₂

Um tópico que tem atraído os químicos inorgânicos é a química da vitamina B₁₂.

Muitas pesquisas tem sido feitas na área da bioquímica para entender o papel biológico da molécula e também descobrir o mecanismo químico de ação, porém nenhum destes problemas estão completamente entendidos até o momento ¹.

O tratamento com B₁₂ nos seres humanos previne a ocorrência de anemia perniciosa, entretanto a exata relação entre a deficiência de B₁₂ e a doença requer estudos mais completos antes de poder explicá-la satisfatoriamente ¹.

Para os químicos orgânicos, o complicado anel corrin

co proporciona um grande desafio quanto ao problema da síntese. Woodward e seus colaboradores sintetizaram a vitamina B_{12} em 1972 ².

Muitas pesquisas enfocam a preparação e investigação de complexos modelos, alguns destes modelos são bastante simples, enquanto que outros contêm ligantes macrocíclicos mais complicados. Isto é muito gratificante para os químicos inorgânicos porque alguns destes sistemas não biológicos exibem propriedades que a B_{12} possui. Por um longo período, não eram conhecidas ligações estáveis cobalto-carbono, a descoberta que a coenzima B_{12} contém uma ligação estável cobalto-carbono induziu os químicos de metais de transição a estudos mais intensivos ¹.

Hoje são conhecidos um grande número de complexos contendo ligações organocobalto, muitas destas são estáveis ¹.

A vitamina B_{12} é um complexo organometálico contendo o átomo de cobalto no centro da molécula. A estrutura tridimensional é sem dúvida de grande significado no controle de ação biológica da B_{12} . A estrutura geral da molécula é mostrada na figura 1, tendo o íon central $Co(III)$ ligado o quatro grupos pirrônicos, através do nitrogênio destes anéis. Os quatro anéis pirrônicos formam um ligante tetradentado macrocíclico denominado anel corrínico. O anel corrínico não é planar, sua planaridade depende dos grupos ligados na periferia do anel. Devido a falta de conjugação o anel corrínico é bastante flexível e podem ocorrer mudanças conformacionais ¹.

Além dos quatro ligantes equatoriais, a maioria dos derivados da B_{12} , tem dois ligantes axiais: a posição de coordenação que na figura 1 está representada por R, que pode ser CN^- ,

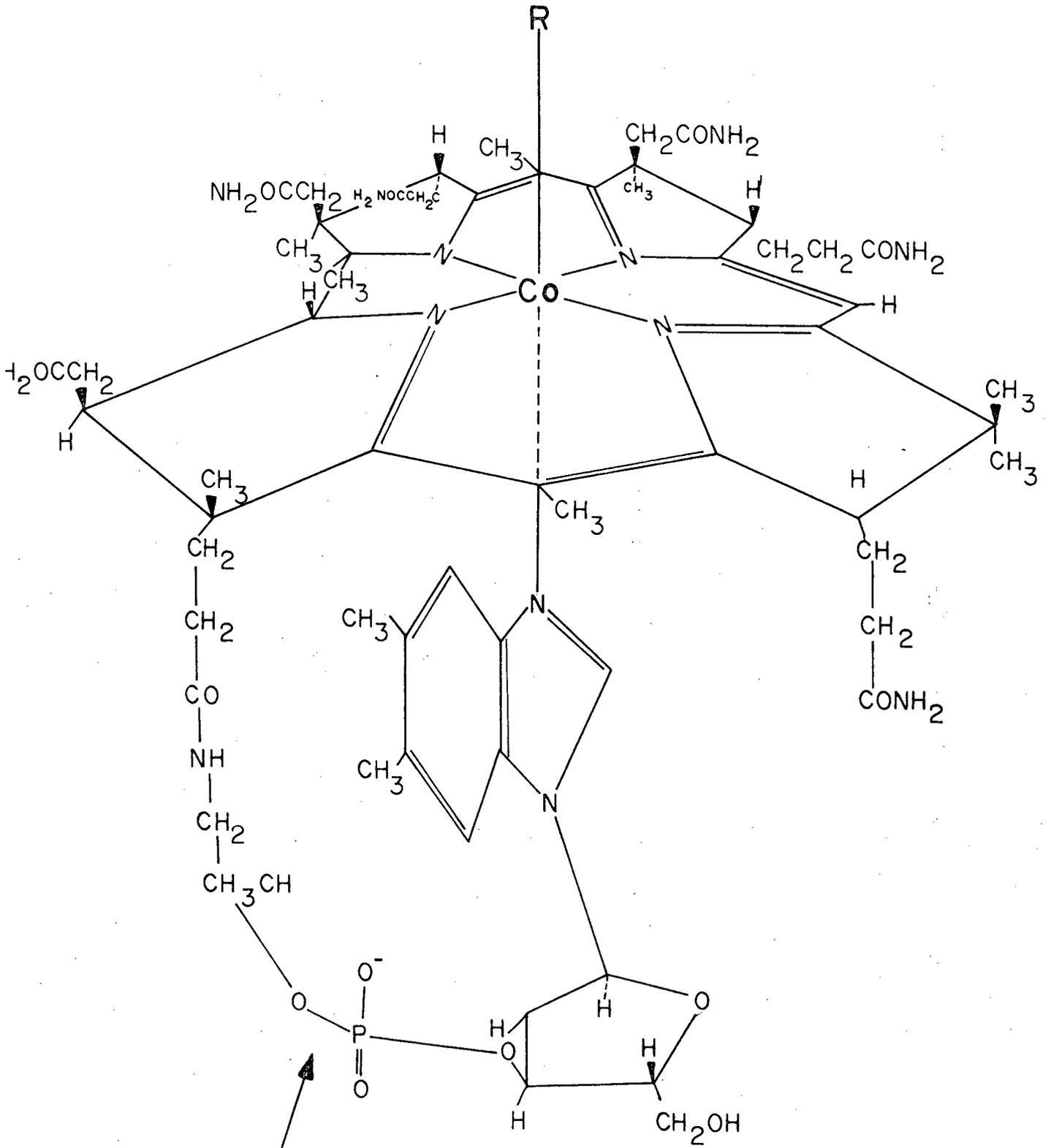


FIGURA 1 - Estrutura da vitamina B₁₂.

OH^- , H_2O , etc e a quinta posição é ocupada pelo ligante α -5,6-dimetilbenzimidazol (Bzm), quando este último ligante está presente, a molécula é denominada cobalamina. Se $\text{R} = \text{CN}^-$ a molécula é a cianocobalamina, que é a forma química conhecida por vitamina B_{12} . Outras cobalaminas conhecidas são metilcobalamina ($\text{R} = \text{CH}_3$), aquocobalamina ($\text{R} = \text{H}_2\text{O}$), hidroxicobalamina ($\text{R} = \text{OH}^-$), e 5'-dioxiadenosilcobalamina ($\text{R} = 5'$ -deoxiadenosina). Esta última é também denominada coenzima B_{12} (DBC) (Figura 2). Fazendo-se a hidrólise

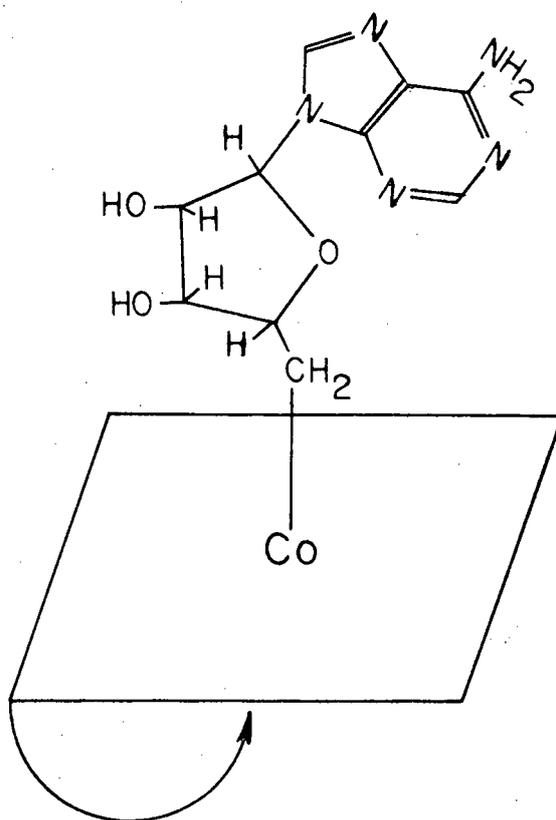


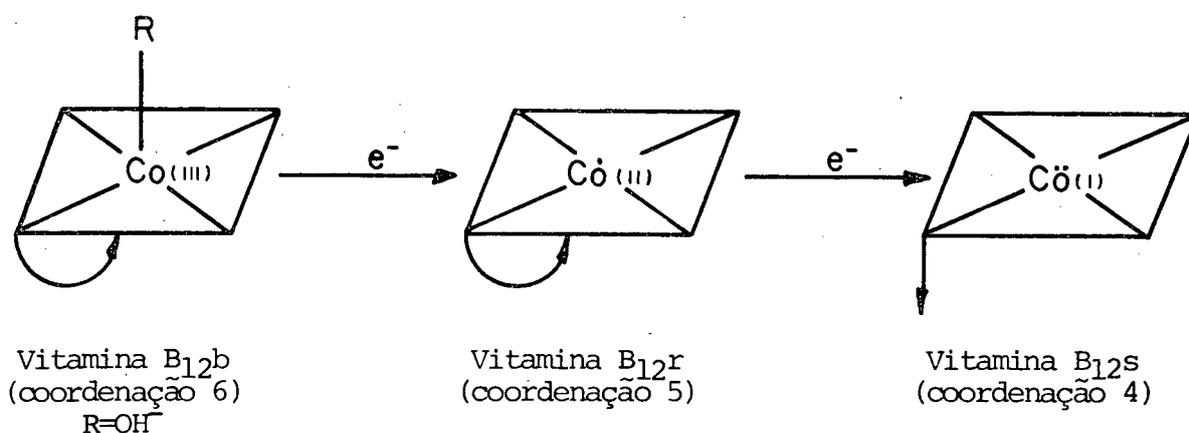
FIGURA 2 - Estrutura abreviada da coenzima B_{12} (DBC), o retângulo representando o anel corrínic e a seta o grupo Bzm.

ácida o Bzm pode ser retirado da molécula através da quebra da ligação isopropila do grupamento fosfato (ver seta figura 1) originando as cobinamidas, nestas a molécula de H_2O substitui o li

gante axial Bzm. Do mesmo modo como nas cobalaminas, o nome das derivadas cobinamidas, depende da natureza do ligante axial, isto é, metilcobinamida, aquocobinamida, etc. Outros ligantes também podem ocupar a 6^a posição axial, se $R = \text{CN}^-$ dicianocobinamida, $R = \text{H}_2\text{O}$ aquocobinamida ³.

1.3 - ESTADOS DE OXIDAÇÃO DO COBALTO

O cobalto nas cobalaminas e derivados corrínicos pode se encontrar em três estados de oxidação, de acordo com o esquema 1 ¹.



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

1.4 - COBALOXIMAS, COMPOSTOS MODELOS DA VITAMINA B₁₂

Desde 1963 foi observado que o bis(dimetilgloximato) de cobalto (III) (Figura 3) apresentava muitas reações semelhantes as do cobalto do anel corrínico ⁴.

Devido a semelhança com as cobalaminas, e por conveni

ência, complexos deste tipo são chamados de cobaloximas ⁵.

1.5 - ESTRUTURA ELETRÔNICA DE ALQUILCOBALAMINAS E COBALOXIMAS

A notável analogia química entre cobalaminas e cobaloximas tem sido essencialmente atribuída a fortuita identidade do poder de coordenação do plano corrínico e do plano ligante bisdimetilglioximato ^{5, 6}.

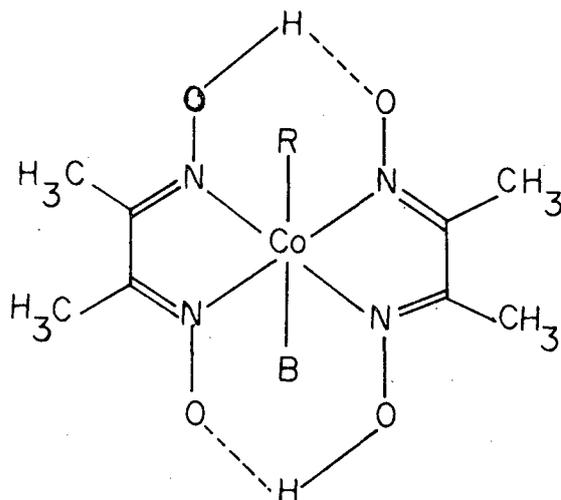


FIGURA 3 - Bis(dimetilglioximato) de cobalto (III), cobaloxima ou $\text{Co}(\text{dmgl})_2$.

Esta proposição tem sido comprovada por resultados de análise estrutural de Raio X ⁷ de cobaloximas como também por dados polarográficos ⁸ e ressonância de spin eletrônico ⁹.

Os resultados experimentais sugerem que as propriedades do átomo de cobalto não dependem da estrutura eletrônica do sistema vertical de elétrons- \uparrow dos ligantes no plano. Esta última conclusão não é imediatamente óbvia e foi justificada pela comparação direta das estruturas eletrônicas de alquilcobalami-

nas e cobaloximas ¹⁰⁻¹².

Foi demonstrado que cobaloximas tem uma grande carga parcial positiva no cobalto e nos átomos de nitrogênio do plano. A distribuição eletrônica nos ligantes axiais é virtualmente idêntica. A carga sobre o cobalto justificaria a rígida união das bases axiais nas cobaloximas e a baixa reatividade cinética de cobaloximas em reações de troca de ligantes axiais ¹³⁻¹⁵.

1.6 - NATUREZA DA LIGAÇÃO Co-C

A determinação da estrutura molecular da coenzima B₁₂ mostrou uma ligação Co-C aparentemente estável. Este é o único composto organometálico isolado de sistemas biológicos. Um aspecto surpreendente no sistema B₁₂ é a grande estabilidade da ligação Co-C, donde a metilcobalamina não é decomposta termicamente sob altas temperaturas. O primeiro composto simples descrito contendo uma ligação metil-cobalto é metiltetracarbonilcobalto (CH₃Co(CO)₄) o qual é estável somente abaixo de -35°C ¹⁶.

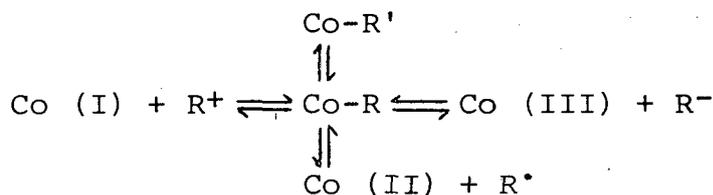
1.7 - FORMAÇÃO E QUEBRA DA LIGAÇÃO Co-C

A ligação Co-C pode ser formada ou quebrada através de diferentes caminhos ¹⁷.

O ligante orgânico R pode ser reversível ou irreversível modificado para R'. Estas reações de quebra da ligação Co-C são mostradas no esquema 2.

A ligação Co-C pode ser formada por muito métodos. Os métodos mais comuns são ¹⁷:

- a) Reações de corrinóides de Co (I) com reagentes eletrofílicos,
 b) Reações de Co (II) com radicais,
 c) Reações de complexos de Co (III) com reagentes nucleofílicos.



ESQUEMA 2

1.8 - REAÇÕES DE ORGANOCORRINÓIDES

A ligação Co-C pode permanecer intacta e o ligante orgânico reage reversivelmente (exemplo deste tipo de reação é a dissociação de CoCH_2COOH ou a coordenação de íons Ag (I) em Co-CH=CH_2) ou reage irreversivelmente (exemplo a conversão de $\text{Co-C}\equiv\text{CH}$ para Co-COCH_3). A ligação Co-C pode ser quebrada para dar os corrinóides Co (I), Co (II) ou Co (III). A dissociação homolítica para produzir Co (II) e um radical livre é mecanisticamente a reação mais simples, ocorrendo rapidamente sob a ação da luz ¹⁷.

A fotólise da metilcobaloxima na presença de cobalamina cobalto (II) produz metilcobalamina, que pode ser tomada como evidência para a reação de Co (II) com radical metil para formar a ligação Co-C. A fotoquímica da metilcobalamina pode ser interpretada em termos de uma homólise inicial para dar Co (II) e o radical metil seguido da reação com O_2 , ou se feita em condições anaeróbicas ocorre rapidamente reformação da metilcobalamina. A posição de equilíbrio da equação 1 está deslocada para a

esquerda, e o equilíbrio somente será deslocado para a direita se a energia for suprida na forma de luz ou calor para cobrir a natureza endotérmica da homólise ou se um dos produtos for removido por reações adicionais ⁶.



Com excessão de poucos organocorrinóides que se decom_u põem lentamente mesmo em soluções neutras, a fissão heterolítica da ligação Co-C é induzida pela adição deliberada de nucleófilos ou eletrófilos. Estas reações podem ser classificadas de acordo com a natureza do agente atacante. Certas diferenças tem sido notadas entre cobalaminas e cobinamidas e não podemos assumir que os dois grupos organocorrinóides tenham comportamento semelhantes. O equilíbrio nas reações observadas no tratamento de um organocorrinóide com um reagente qualquer pode ser bastante complicado, desde que existam muitos pontos suscetíveis de ataque na molécula a saber ¹⁷:

- a) O ligante orgânico. Eletrófilos podem adicionar a um par de elétrons desemparelhados (exemplo $\text{Co}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} + \text{H}^+$), adicionar a uma dupla ligação ($\text{Co}-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{Ag (I)}$), deslocar um próton ($\text{Co}-\text{C}\equiv\text{CH} + \text{Ag (I)}$) ou atacar o átomo de carbono coordenado numa reação de transferência de alquila (exemplo $\text{Co}-\text{CH}_3 + \text{Hg (II)}$). Uma série semelhante de reações são conhecidas com reagentes nucleofílicos.
- b) O íon cobalto. Um nucleófilo tal como CN^- pode coordenar com o íon cobalto para formar um complexo estável, como no caso de metilcianocobinamida ou para labilizar a ligação Co-C, co

mo na decomposição do DBC para dicianocobalamina.

- c) O grupo Bzm. O átomo N-3 no Bzm pode ser protonado ou coordenar-se por íons tais como Ag (I) e Hg (II) que podem simultaneamente atacar o ligante orgânico.

1.9 - REAÇÕES COM CIANETO

Quando tratados com cianeto a maioria dos organocorrinóides conservam intacta a ligação Co-R e o íon cianeto coordena reversivelmente na posição trans ao radical orgânico com deslocamento de H₂O ou Bzm. Todos os organocorrinóides são sensíveis a luz e pelo menos no caso de alquilcorrinóides, tornam-se extremamente sensíveis na presença de cianeto. Os alquilcorrinóides sofrem uma reação térmica no escuro com altas concentrações de cianeto na presença de oxigênio. Provavelmente esta reação ocorre através de fissão homolítica da ligação Co-R⁶.

Dolphin, Johnson e Rodrigo publicaram em 1964, que a metilcobalamina é decomposta no escuro na presença de ar e 1 N de HCN, embora seja estável na ausência de oxigênio¹⁸.

Altas concentrações de cianeto ocasionam a decomposição da etilcobinamida e mais lentamente da metilcobinamida, enquanto que a vinilcobinamida é estável¹⁹.

As características da reação sugerem que a quebra da ligação Co-C é do tipo homolítico, mas não existem maiores evidências que apoiem o mecanismo¹⁷.

1.10 - FOTOQUÍMICA DA LIGAÇÃO Co-C

Existem paralelos óbvios entre a quebra térmica e fo

toquímica da ligação Co-C, desde que ambas são promovidas pelo cianeto e oxigênio ¹⁷.

Embora os alquilcorrinóides são estáveis em soluções ácidas ou básicas, a ligação Co-C é quebrada facilmente sob a luz visível. A natureza dos produtos formados dependem das condições nas quais a fotólise é feita. Um exemplo bastante conhecido é a fotólise da metilcobalamina, a qual na presença de excesso de oxigênio é fotolizada rapidamente ($t_{1/2} = 1 \text{ min}$) para produzir aquocobalamina e formaldeído como produtos principais. Por outro lado a fotólise na ausência de oxigênio é lenta ($t_{1/2} = 20 \text{ h}$) e produz vitamina B₁₂r, metano e etano ²⁰.

A rápida oxidação da B₁₂r durante a fotólise da metilcobalamina na presença de oxigênio é atribuída a reação da B₁₂r com radicais hidroxila ou alquilperóxido. A formação de metano e etano ocorre provavelmente via abstração de hidrogênio do solvente ou do anel corrinico e do acoplamento de radicais metil.

Para todos os alquilcorrinóides a constante de velocidade da reação fotoquímica depende da natureza da ligação axial ²¹.

1.11 - REAÇÕES DE DESALQUILAÇÃO ESPONTÂNEA

Embora as alquilcobalaminas primárias são normalmente consideradas como estáveis, foi encontrado que a maioria de fato são metaestáveis, desalquilando-se em solução estoque a temperatura ambiente na ausência de luz ²².

Somente a metilcobalamina que possui um impedimento estérico mínimo e não possui hidrogênio β , não mostrou mudança

espectral em solução estoque a pH 7, na ausência de luz durante 6 meses. As alquilcobalaminas primárias com maior número de carbonos sofrem uma decomposição lenta sob as mesmas condições. Os tempos de meia vida para alguns derivados da B₁₂ são os seguintes: metil (∞), etil (6 meses), n-propil (4 - 5 meses), n-octil (11 meses), isopentil (anos). A isobutilcobalamina é consideravelmente menos estável, sendo que a desalquilação em soluções neutras tem $t_{1/2} = 14$ dias. A neopentilcobalamina decompõe-se para gerar vitamina B_{12a} (aquocobalamina) em soluções neutras aeróbicas com $t_{1/2} = 30$ min. Comparando a série etil, n-propil, isobutil e neopentil observa-se um efeito crítico do carbono β na labilização da ligação Co-C para uma reação de quebra espontânea ²².

1.12 - EFEITOS DA BASE AXIAL NA ESTABILIDADE DE ORGANOCORRINÓIDES

Resultados experimentais tem demonstrado que a estabilidade de alquilcobalaminas secundárias e outros derivados estericamente impedidos dependem da coordenação da base axial com o cobalto. Quando a base axial está ausente (isto é, por protonação ou alquilação), a velocidade espontânea de desalquilação diminui por ordem de magnitude. Este feito não pode ser eletrônico, desde que a coordenação do nitrogênio do Bzm aumenta a densidade eletrônica sobre o cobalto e então desfavorece a quebra homolítica da ligação Co-C ²².

A origem da aceleração da reação de desalquilação pela coordenação da base axial é evidente a partir de dados cristalográficos sobre corrinóides. Em derivados corrínicos de ní

quel e ácido cobárico, quando a base axial está ausente, o sistema corrinico adota uma configuração planar ²³.

Em derivados de cobalaminas contatos entre o átomo de hidrogênio e carbono 4 do Bzm e os carbonos C-5 e C-6 do anel corrinico causam uma distorção do anel corrinico de uma configuração dobrada na direção do ligante orgânico (Figura 4).

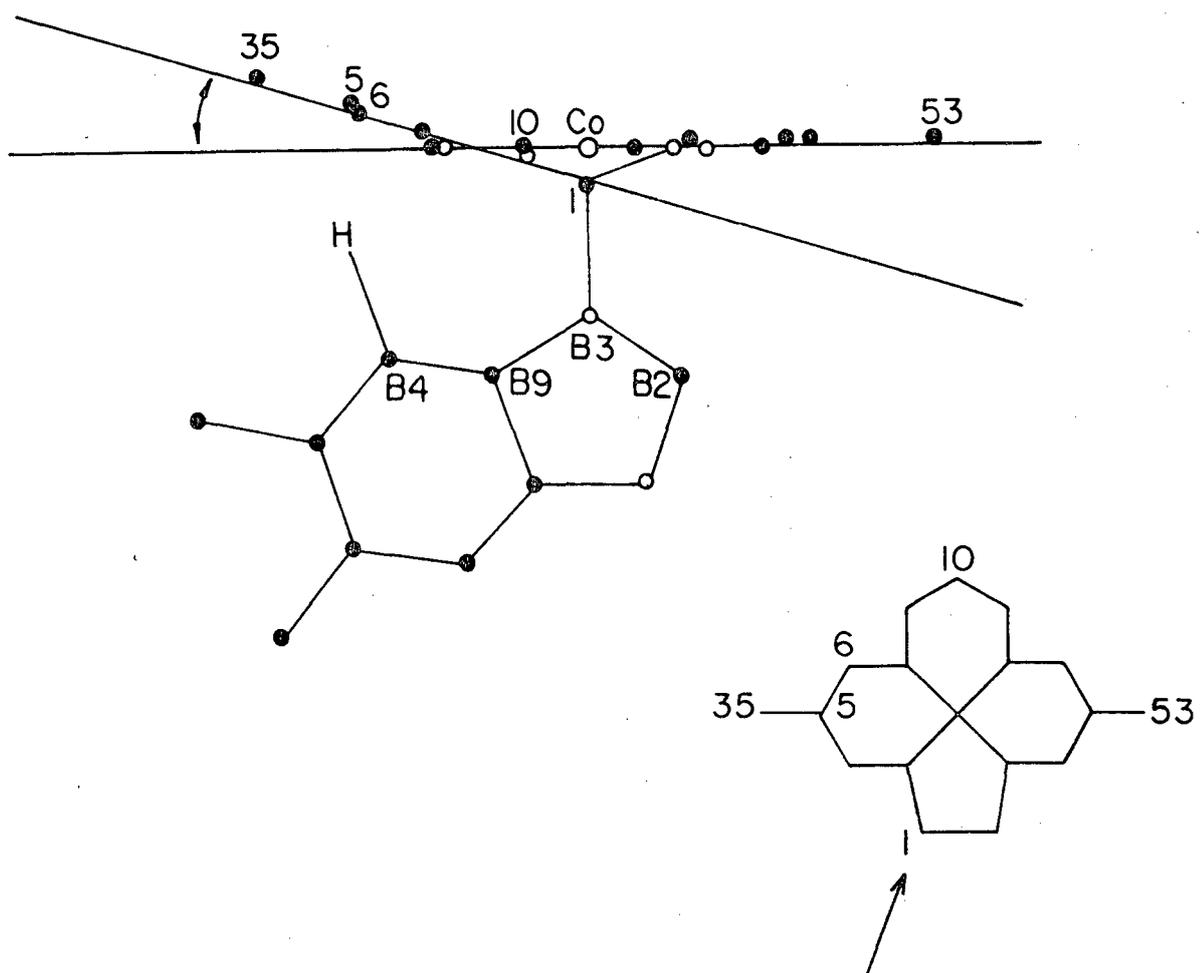


FIGURA 4 - Conformação dobrada na direção do ligante orgânico do anel corrinico induzida pela base axial.

Na vitamina B₁₂ esta inclinação equivale a um ângulo de 19° entre os dois planos do anel corrinico ²⁴.

Na DBC que contém um ligante axial volumoso na 6^a posição e uma ligação mais longa Co-N(B-3), a inclinação do anel corrínico é reduzida para 15° 23.

Estudos com ressonância magnética nuclear de H¹ e C¹³ sugerem que estas características estruturais são preservadas em soluções aquosas 25.

Quando o átomo de cobalto está unido a um substituinte alquílico volumoso, uma inclinação para cima do ligante corrínico é causada pela coordenação da base axial que aumenta as interações estéricas repulsivas, isto pode ser imaginado como efeito mecanoquímico de alavanca que conduz a quebra da ligação Co-C. A adição de imidazol, benzimidazol e Bzm, acelera a velocidade de desalquilação da isopropilcobinamida com a mesma extensão. A redução estérica de desalquilação esperada no caso do imidazol é aparentemente compensada pela maior coordenação com o cobalto. Isto se deve a alta basicidade e um pequeno requisito estérico 22. Muitos autores tem concordado que o átomo de cobalto na vitamina B₁₂ pode de alguma maneira mover-se significativamente para fora do ligante corrínico 26, 27.

Porém, o átomo de cobalto está unido de uma forma muito mais rígida ao anel corrínico quando comparado com o ferro nas porfirinas. Este é um forte argumento contra a mobilidade do cobalto desde que o anel corrínico é também mais flexível que as porfirinas totalmente insaturadas, sendo então mais plausível assumir que a mudança conformacional no corrínico seja devido a inclinação do anel corrínico, sem um movimento do cobalto para fora do plano dos nitrogênios corrínicos 22.

A coordenação axial é acompanhada por um efeito bato-

crômico na primeira transição $\pi - \pi^*$ ($7\pi - 8\pi$) do cromóforo corrínico. O orbital 7π está deslocalizado sobre toda a molécula tendo contribuição não somente o sistema π eletrônica do anel mas do átomo de cobalto ($3dz^2$, $4s$, $4pz$). Assim, uma mudança conformacional do anel corrínico resulta numa mudança do nível energético ²².

Salem e seus colaboradores recentemente denominaram o orbital 7π de "orbital tensionado" e formularam um mecanismo hipotético para reações enzimáticas da coenzima B_{12} baseado nesta mudança de energia com a coordenação da base axial e o suposto movimento axial do Co para fora do anel corrínico ²⁷.

Schrauzer e colaboradores demonstraram que a estabilidade da ligação Co-C em alquilcobalaminas é determinada por fatores estéricos, eletrônicos da natureza indutiva, e levemente por fatores de ressonância ²².

Se o sistema ligante é flexível em ambas as direções do eixo vertical, substituintes alquílicos grandes unidos ao cobalto inclinarão o anel corrínico para baixo, resultando na quebra da ligação coordenada entre a base axial e o átomo de cobalto corrínico. Dependendo do grau de distorção, as alquilcobalaminas secundárias podem existir totalmente na forma coordenada significativamente na forma de base não coordenada ²².

Previamente, as variações na coordenação da base axial em cobalaminas eram atribuídas a capacidade de doação σ de elétrons de ligação na posição trans, com pouca contribuição de fatores estéricos ²⁸.

Sem dúvida, a falta de coordenação da base axial em isopropil e ciclohexilcobalaminas tem sido descrito por alguns

autores como efeito indutivo destes grupos ²⁹. Considerando a pequena mudança relativa na coordenação da base com efeito indutivo visto entre n-alquilcobalaminas, parece pouco provável que somente o efeito indutivo seja o único contribuinte. Além disso, o grupo ciclopentil é melhor doador de elétrons que o isopropil ou ciclohexil porém, ainda a ciclopentilcobalamina tem um apreciável caráter de complexo de base-coordenada em soluções neutras ³⁰.

1.13.- EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL EM ALQUILCORRINÓIDES

Mudanças conformacionais no anel corrínico foram primeiramente discutidas por Willians e colaboradores que caracterizaram o espectro de absorção de corrinóides como sofrendo variação de normal par anômalo, dicianocobinamida e isopropilcobinamida representando os dois extremos. Entre as alquilcobinamidas o caráter anômalo aumenta na ordem de metil, etil, isopropil. Segundo Willians as organocobinamidas de caráter intermediário sofrem mudanças conformacionais dependendo da temperatura e mudam reversivelmente entre os dois extremos. Uma espécie de coordenação 5 de caráter anômalo é favorecida pelo aumento da temperatura e pela doação de elétrons da ligação axial ^{19, 31}.

Examinando a dependência de temperatura dos sinais de NMR-C¹³ de organocorrinóides enriquecidos com C¹³, Hogenkamp e colaboradores concluíram que as mudanças são melhores descritas, devida a uma mudança conformacional do ligante corrínico sem envolver uma mudança no número de coordenação ³². De acordo com o critério de Firth e colaboradores as alquilcobalaminas aumentam o caráter anômalo no espectro com o aumento do volume do grupo al

quílico, da mesma maneira que diminui a coordenação da base axial e conseqüentemente aumenta a velocidade de desalquilação ³¹. Então, entre as cobalaminas estudadas por Schrauzer, um aumento do caráter anômalo parece estar associado com um aumento da inclinação para baixo do anel corrínico ²².

1.14 - HOMÓLISE ESPONTÂNEA DE ORGANOCOBALAMINAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS. RUPTURA TÉRMICA DA LIGAÇÃO Co-C

Em condições estritamente anaeróbica soluções aquosas neutras de neopentil e benzilcobalamina parecem ser tão estáveis como organocobalaminas não impedidas estericamente. Porém aerobicamente decompõem-se com vidas médias de minutos a horas. As cobalaminas correspondentes tem vida média maior em condições aeróbicas, semelhantes a neopentil e benzilcobalamina na forma protonada com o Bzm não coordenado (soluções ácidas) ³³.

Em soluções neutras a ligação Co-C da neopentil e benzilcobalamina é notavelmente menos estável pela coordenação do Bzm ao Co, justamente como foi observado no estudo de alquilcobalaminas secundárias ²².

A quebra da ligação Co-C é iniciada pela movimentação para cima do ligante corrínico na forma de base coordenada produzindo vitamina B₁₂ e radical benzil ou neopentil (Esquema 3) ³³.

Em condições estritamente anaeróbicas em soluções neutras e recombinação das duas espécies para dar o organocorrinóide original ocorre com alta eficiência. Aerobicamente a reação de oxidação causa decomposição irreversível devido a reação de oxigênio com os radicais formados. A baixa velocidade de decompo

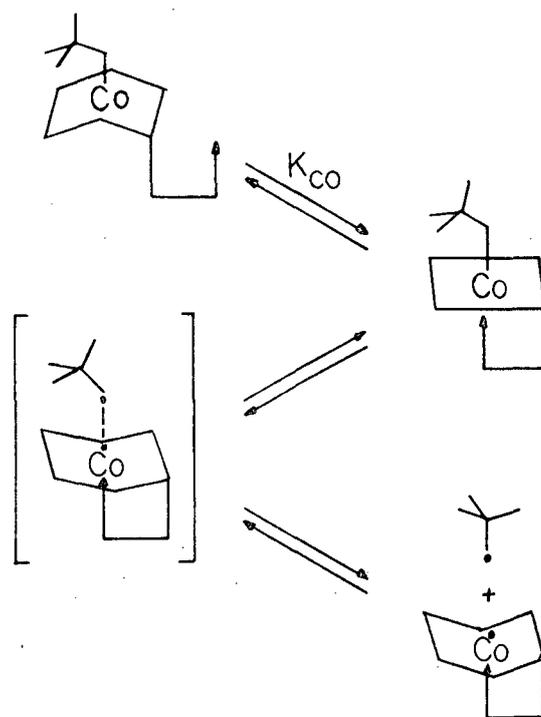
autores como efeito indutivo destes grupos ²⁹. Considerando a pequena mudança relativa na coordenação da base com efeito indutivo visto entre n-alquilcobalaminas, parece pouco provável que somente o efeito indutivo seja o único contribuinte. Além disso, o grupo ciclopentil é melhor doador de elétrons que o isopropil ou ciclohexil porém, ainda a ciclopentilcobalamina tem um apreciável caráter de complexo de base-coordenada em soluções neutras ³⁰.

1.13.- EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL EM ALQUILCORRINÓIDES

Mudanças conformacionais no anel corrínico foram primeiramente discutidas por Willians e colaboradores que caracterizaram o espectro de absorção de corrinóides como sofrendo variação de normal par anômalo, dicianocobinamida e isopropilcobinamida representando os dois extremos. Entre as alquilcobinamidas o caráter anômalo aumenta na ordem de metil, etil, isopropil. Segundo Willians as organocobinamidas de caráter intermediário sofrem mudanças conformacionais dependendo da temperatura e mudam reversivelmente entre os dois extremos. Uma espécie de coordenação 5 de caráter anômalo é favorecida pelo aumento da temperatura e pela doação de elétrons da ligação axial ^{19, 31}.

Examinando a dependência de temperatura dos sinais de NMR-C¹³ de organocorrinóides enriquecidos com C¹³, Hogenkamp e colaboradores concluíram que as mudanças são melhores descritas, devida a uma mudança conformacional do ligante corrínico sem envolver uma mudança no número de coordenação ³². De acordo com o critério de Firth e colaboradores as alquilcobalaminas aumentam o caráter anômalo no espectro com o aumento do volume do grupo al

sição da neopentil e benzilcobinamida em ambiente aeróbico mostra que a homólise térmica da ligação Co-C também ocorre na ausência da base axial do ligante corrínico, embora com mais baixa eficiência. Os resíduos neopentil e benzil não são estericamente considerados como típicos grupos alquílicos secundários. De acordo



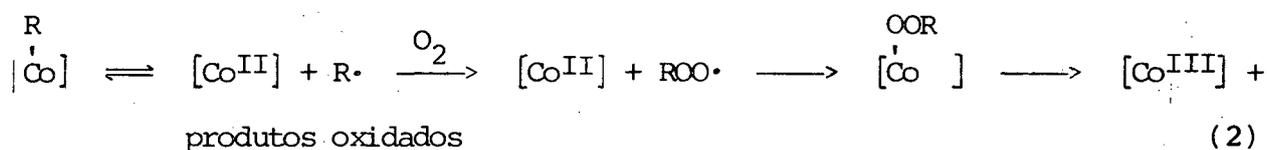
ESQUEMA 3 - Representação esquemática de mudanças conformacionais do anel corrínico na quebra homolítica da ligação Co-C da neopentilcobalamina induzida pela base axial.

K_{Co} = constante de equilíbrio entre a base coordenada e a base não coordenada.

do, neopentil e benzilcobalamina podem existir parcialmente na forma de base coordenada, tal como é observado com outras organocobalaminas primárias. O efeito da demanda estérica de grupos orgânicos e da base axial são refletidos na magnitude dos valores de K_{Co} dados na tabela I. Na série etil-, n-propil-, isobutil-, neopentilcobalamina, a coordenação da base axial diminui com o

aumento do tamanho do grupo alquílico, enquanto que a velocidade de decomposição aeróbica da ligação Co-C muda ordens de magnitude, como pode ser visto na tabela II ³³.

O grupo benzil é melhor acceptor de elétrons de que grupos alquílicos simples, porém devido ao efeito estérico observa-se um baixo valor de K_{Co} para a benzilcobalamina. A sensibilidade de neopentil e benzilcorrinóides na presença de oxigênio em soluções aquosas e ausência de luz, é tomada como evidência para a ocorrência da homólise espontânea da ligação Co-C. O radical orgânico e o cobalto (II) gerados reagem com o O_2 produzindo organoperoxicorrinóides (Equação 2) ³³.



O composto benzilperoxicobaloxima foi isolado a partir da fotólise aeróbica e termólise da benzilcobaloxima ³⁴.

Para melhor entender a quebra espontânea da ligação Co-C, em reações com organocorrinóides foram determinados os parâmetros de ativação (ver Tabela III).

Halpern recentemente sugeriu que os valores de ΔH^\ddagger para a quebra da ligação Co-C em organocobaloximas deveria estar próximo da entalpia de dissociação da ligação Co-C, uma afirmação que é extensiva a alquilcobinamidas ³⁵.

A diferença observada nos valores de ΔH^\ddagger entre organocobalaminas e organocobinamidas são atribuídas em grande parte a labilização da ligação Co-C, como resultado da base axial coordenada. As entalpias de ativação de organocorrinóides medidos estão

TABELA I - Valores de pK_a e K_{Co} para neopentil, benzil e outras cobalaminas.

GRUPO ORGÂNICO	pK_a	K_{Co}
neopentil	4,55	0,4
benzil	4,25	2
isobutil	4,20	2
n-propil	3,84	6
metil	2,72	95

TABELA II - Valores de K_{Co} a temperatura ambiente e tempo de meia vida para alquilcobalaminas.

GRUPO ALQUÍLICO	Nº DE GRUPOS CH_3	K_{Co}	$t_{1/2}$
etil	0	6	6 meses
n-propil	1	6	4-5 meses
isobutil	2	2	14 dias
neopentil	3	0,4	75 min.

TABELA III - Constantes de velocidades observadas e parâmetros de ativação calculados para decomposição térmica aeróbica de alguns organocorrínicos em solução aquosa ³³.

ORGANOCORRÍNICOS	SOLUÇÃO	t °C	k _{Obs} , seg ⁻¹	ΔH^\ddagger , Kcal/mol	ΔS^\ddagger , seg.	ΔG^\ddagger , Kcal/mol
neopentilcobalamina	pH 7,0	25	1,5 x 10 ⁻⁴			
		32	3,9 x 10 ⁻³			
		42	1,4 x 10 ⁻³	23,4 ± 0,2	2,6 ± 0,1	22,6 ± 0,2
		53	4,8 x 10 ⁻²			
		60	1,1 x 10 ⁻²			
neopentilcobinamida	pH 7,0	25	1,1 x 10 ⁻⁷			
		60	3,9 x 10 ⁻⁵			
		74	2,8 x 10 ⁻⁴	32,1 ± 0,1	17,3 ± 0,4	26,9 ± 0,3
		87,5	1,7 x 10 ⁻³			
benzilcobalamina	pH 7,0	8	1,9 x 10 ⁻⁴			
		10	2,8 x 10 ⁻⁴			
		16	7,7 x 10 ⁻⁴			
		24	2,3 x 10 ⁻³	24,6 ± 0,6	12,3 ± 2,0	20,9 ± 1,2
		25,5	2,7 x 10 ⁻³			
benzilcobinamida	pH 7,0	33	3,6 x 10 ⁻⁵			
		45	2,4 x 10 ⁻⁴			
		60	1,5 x 10 ⁻³	26,9 ± 0,5	9,2 ± 1,5	24,3 ± 0,9
		74	7,9 x 10 ⁻³			
isopropilcobalamina	pH 7,0	6	3,3 x 10 ⁻⁴			
		15	1,0 x 10 ⁻³	20,7 ± 0,5	-0,3 ± 1,8	20,8 ± 1,0
		25	3,8 x 10 ⁻³			
isobutilcobalamina	pH 7,0	59	1,1 x 10 ⁻⁴			
		73	5,5 x 10 ⁻³	26,8 ± 0,4	3,8 ± 1,2	25,7 ± 0,8
		88,5	3,3 x 10 ⁻³			

entre 20 e 32 Kcal/mol ³³. Uma faixa de 20 - 33 Kcal/mol foi relatada para algumas alquilcobaloximas secundárias. O mesmo autor também prediz que a entalpia de ativação para homólise da ligação Co-C da benzilcobalamina deve estar entre 15 - 20 Kcal/mol (assumindo $\Delta S^\ddagger \approx 0$), e que a energia de dissociação da ligação Co-C para alquilcobalaminas primárias deve estar entre 20 a 30 Kcal/mol ³⁵.

A tabela IV mostra o equilíbrio e parâmetros de ativação para a reação de arilcobaloximas (Figura 5 e Equação 3) sendo que $R = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ e diferentes bases ocupam a posição L ³⁶.

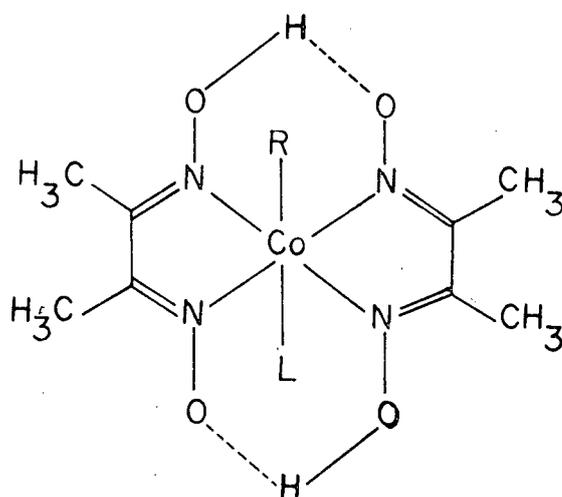


FIGURA 5 - Estrutura da cobaloxima.

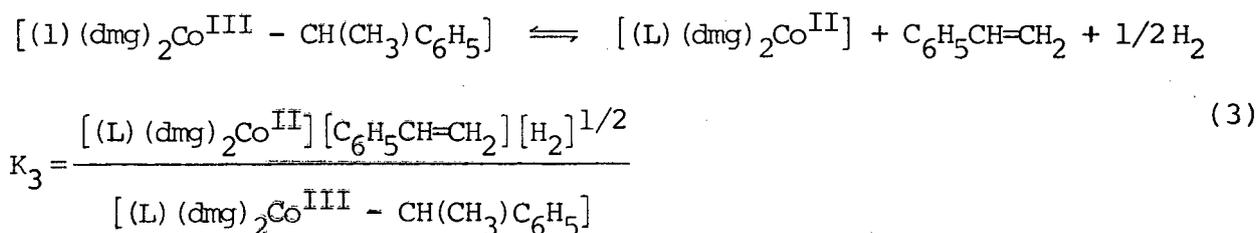
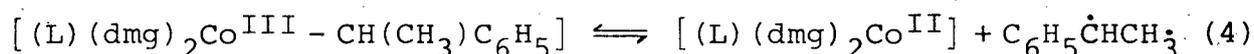


TABELA IV - Dados cinéticos e termodinâmicos para a decomposição de arilcobaloximas, $L(dm\dot{g})_2Co-CH(CH_3)C_6H_5$ em acetona 36 .

LIGANTES	$10^6 K$ (25°C) M ^{3/2}	ΔH_3^{\ddagger} Kcal/mol	ΔS_3^{\ddagger} cal/mol K	D_{Co-R} Kcal/mol	$10^4 k_3$ (25°C) s ⁻¹	ΔH_3^{\ddagger} Kcal/mol	ΔS_3^{\ddagger} cal/mol K
4-aminopiridina	5,5	23,4	54,3	21,2	4,0	23,1	3,8
4-metilpiridina	13,6	22,3	52,5	20,1	6,0	21,8	0,9
piridina	19,5	21,7	52,2	19,5	7,3	21,6	-0,2
4-cianopiridina	47,2	20,1	47,5	17,9	13,1	20,1	-3,9
imidazol	4,0	23,0	52,5	20,8	1,7	23,0	1,9

A energia de dissociação da ligação Co-C está entre 17,9 - 21,2 Kcal/mol. Para a série de complexos contendo piridinas substituídas na posição 4 como ligantes axiais, a influência estérica é constante. A energia de dissociação da ligação Co-C aumenta com a basicidade do ligante axial L. Isto é esperado desde que a dissociação da ligação Co-C (Equação 4) envolve a diminuição formal do estado de oxidação de cobalto +3 para +2 ³⁶.



Os ligantes mais básicos favorecem os estados de oxidação mais altos, e conseqüentemente estabilizam o composto organocobalto reduzindo a força diretora para a quebra homolítica da ligação Co-C.

A tabela V mostra parâmetros de ativação para a decomposição homolítica de organo-saloph (Figura 6 e Esquema 4), outro

TABELA V - Dados cinéticos para decomposição de alguns compostos R-Co(saloph)py de acordo com o esquema 4 ³⁶.

R	$k_1(70^\circ), s^{-1}$	ΔH^\ddagger Kcal/mol	ΔS^\ddagger cal/(mol K)	k_1/k_2 70°C	D_{Co-R} Kcal/mol
CH ₂ CH ₂ CH ₃	$4,7 \times 10^{-4}$	27,1	2,6	10	25
CH(CH ₃) ₂	$5,7 \times 10^{-2}$	21,8	-2,9	93	20
CH ₂ C(CH ₃) ₃	$3,4 \times 10^{-2}$	20,3	-6,2	8	18
CH ₂ C ₆ H ₅	$1,2 \times 10^{-2}$	23,6	1,3	70	22

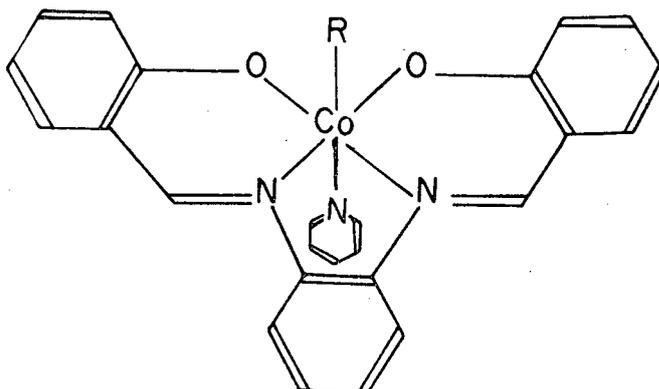
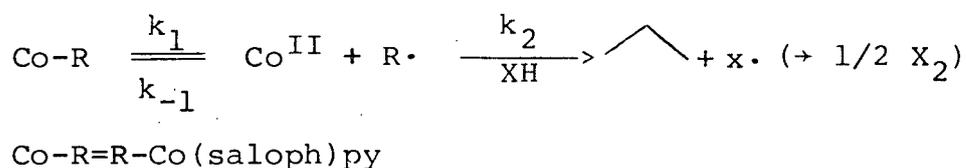


FIGURA 6 - Estrutura do organo-salophen.



ESQUEMA 4

composto modelo da vitamina B₁₂ ³⁶.

A energia de dissociação ($D_{\text{Co-R}}$) da ligação Co-R foi deduzida a partir de ΔH_1^\ddagger , assumindo-se que a recombinação de Co^{II} , e $\text{R}\cdot$ é controlada por difusão, isto é, $\Delta H_{-1}^\ddagger \sim 2 \text{Kcal/mol}$, e então $D_{\text{Co-R}} \sim \Delta H_1^\ddagger - 2 \text{Kcal/mol}$ (Tabela V). Os valores resultantes de $D_{\text{Co-R}}$ estão na faixa de 18 - 25 Kcal/mol. Comparando os valores de $D_{\text{Co-R}}$ para grupos R = propil, isopropil, neopentil e benzil confirmam a importância de efeitos estéricos complexos de cobalto. De fato $D_{\text{Co-R}}$ diminui com o aumento da compressão estérica da ligação ³⁶.

Schrauzer e colaboradores mediram ΔH^\ddagger para benzilcobalamina ($24,6 \pm 0,6 \text{Kcal/mol}$) com ΔS^\ddagger de $12,3 \pm 2 \text{u.e.}$ O mesmo au

tor sugere que isto se deve ao fato de que a ligação Co-C na benzilcobalamina é quebrada com menor auxílio do Bzm. Os valores de ΔS^\ddagger para a termólise de todas as organocobinamidas da tabela III foram positivos numa faixa de 9 - 18 u.e. Schrauzer interpretou estes valores sugerindo que a quebra da ligação Co-C em organocobinamidas ocorre sem envolver a distorção de configuração do anel corrínico que é criada pela coordenação com o Bzm nas cobalaminas. Em alquilcobalaminas, porém, a ordem imposta pela coordenação da base axial é preservada no estado de transição. Isto resulta em pequenos valores de ΔS^\ddagger (-0,3 a +3,8 u.e.) indiferente se a ligação é quebrada por homólise ou eliminação β ³³.

1.15 - CONSIDERAÇÕES SOBRE O EFEITO TRANS E MECANISMO DE REAÇÕES INORGÂNICAS

Segundo Basalo e Pearson "o efeito trans é o efeito de um grupo coordenado sobre a velocidade de reações de substituição de ligantes coordenados em posição oposta a estes grupos num complexo metálico" ³⁷.

Embora a maioria dos trabalhos sobre efeito trans tenham sido feitos em sistemas quadrado planares usando complexos de platina (II), o efeito é observado em complexos octaédricos ³⁸.

A ordem aproximada decrescente observada do efeito trans é a seguinte: CO, CN⁻, C₂H₄ > PR₃, H⁻ > CH₃, SC(NH₂)₂ > C₆H₅⁻, NO₂⁻, I⁻, SCN > Br⁻, Cl⁻ > py, NH₃, OH⁻, H₂O ³⁷.

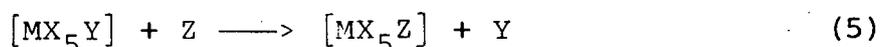
1.16 - COMPLEXOS OCTAÉDRICOS

A existência comprovada do efeito trans em complexos

planares de platina, e a determinação de atividade trans de vários ligantes, conduziu inicialmente a expectativa de que os complexos octaédricos também apresentassem o efeito trans, e que uma ordem similar de atividade de vários ligantes seria encontrada. Este não é definitivamente o caso, embora não é grande o número de exemplos estudados. Os sistemas mais estudados são os de cobalto (III) e platina (IV), para o primeiro foi encontrado que os substituintes cis afetam a velocidade da reação em igual ou maior grau do que os substituintes trans, para os complexos de platina (IV) há sem dúvida grande sensibilidade para os substituintes trans ³⁸.

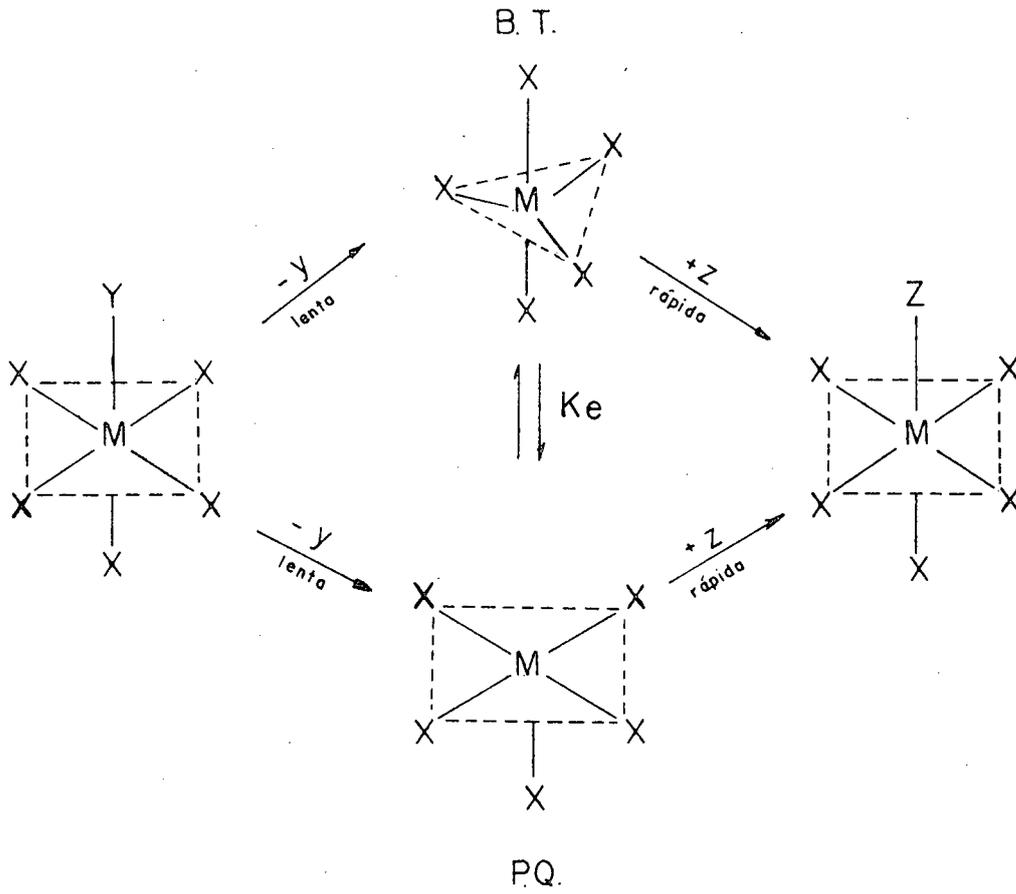
1.17 - MECANISMO DAS REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO

Existem dois mecanismos básicos para reações de substituição: processos de dissociação e processos de deslocamento, ilustrando estes dois mecanismos para o caso da reação geral de substituição octaédrica (Equação 5) ³⁹.

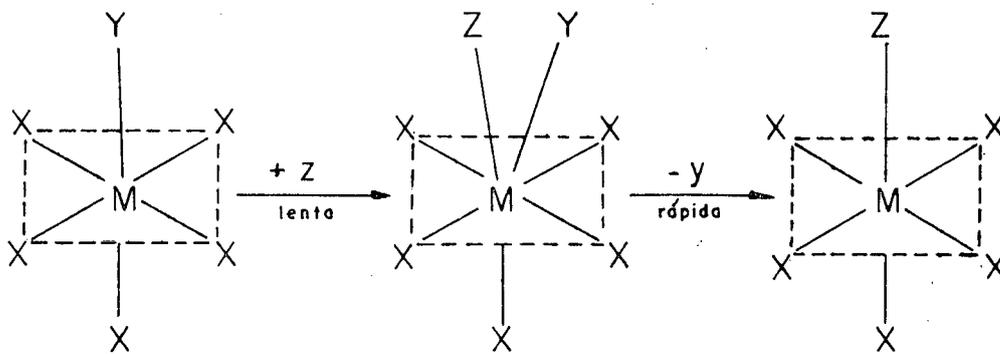


S_N1 consiste na perda lenta de y para dar um composto intermediário pentacoordenado, sendo este passo o determinante da velocidade, seguindo uma rápida adição de Z (Esquema 5).

S_N2 compreende a formação lenta de uma substância intermediária heptacoordenada, sendo este passo o que determina a velocidade, seguindo uma rápida dissociação de Y (Esquema 6) ³⁹.

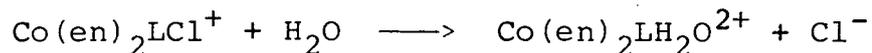


ESQUEMA 5



ESQUEMA 6

A tabela VI contém alguns dados importantes na reação:



Donde L é o grupo em posição cis ou trans ao grupo de saída ⁴⁰.

Os grupos L, estão na tabela VI em ordem decrescente para doar elétrons ao cobalto e ordem decrescente para aceitar e

TABELA VI - Constante de velocidade para hidrólise ácida de $\text{Co(en)}_2\text{LCl}^+$ a 25°C ³⁷.

L	$k_1 \times 10^5, \text{ s}^{-1}$
trans-OH ⁻	160
trans-Br ⁻	4,5
trans-Cl ⁻	3,5
trans-N ₃ ⁻	22
trans-NCS ⁻	0,005
trans-NH ₃	0,034
trans-H ₂ O	0,25
trans-NO ₂	98
cis-OH ⁻	1200
cis-Br ⁻	14
cis-Cl ⁻	24
cis-N ₃ ⁻	20
cis-NCS ⁻	1,1
cis-NH ₃	0,05
cis-H ₂ O	0,16
cis-NO ₂	11

lêtrons do cobalto. O íon hidróxido, por exemplo é um forte doador de elétrons não somente através de ligação σ , como também através da ligação π . Os íons haletos tem o mesmo comportamento:



Os grupos nitro e ciano são aceptores π . A posição do íon isotiocianato e azoteto é devido a contribuição das seguintes formas de ressonância:



A figura 7 mostra um gráfico esquemático de $\log k$ para

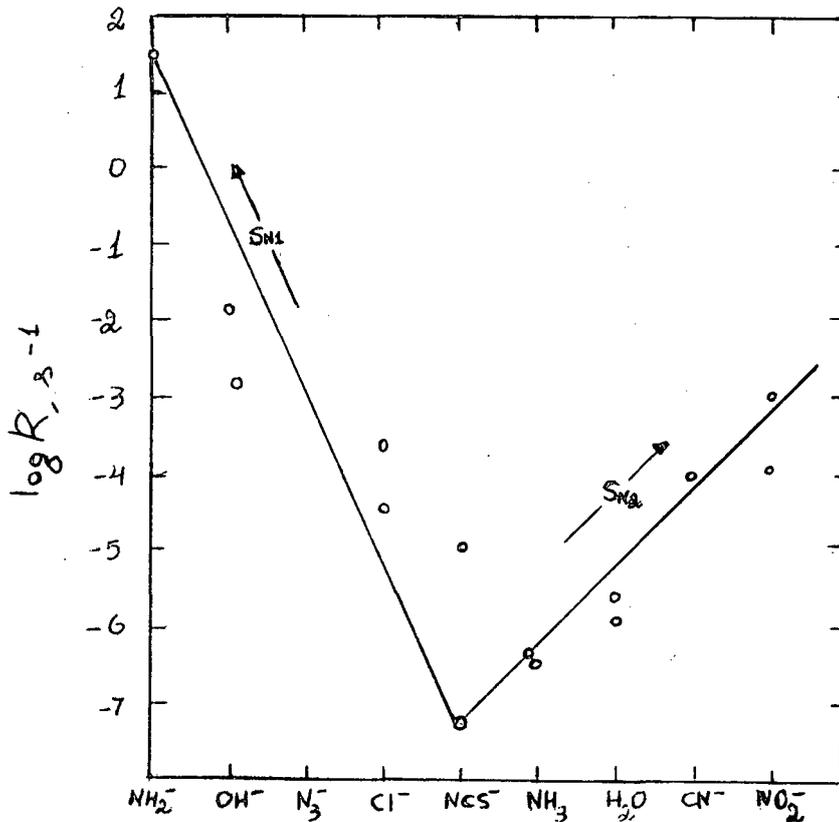


FIGURA 7 - Velocidade de hidrólise para uma série de complexos de $\text{Co}(\text{en})_2\text{LCl}^+$ como uma função do poder de L na doação de aceitação de elétrons. A curva ascendente esquerda indica um aumento do caráter $\text{S}_{\text{N}}1$, e a direita aumento do caráter $\text{S}_{\text{N}}2$.

equação contra a suposta ordem de doação e aceitação de elétrons . Os isômeros cis e trans comportam-se de um modo similar, mas não idêntico e a velocidade mínima ocorre para $L=\text{NH}_3$ na posição cis, e para $L=\text{NCS}^-$ no isômero trans. Ou seja, o ligante em posição trans pode influenciar a velocidade e inclusive mudar o mecanismo de uma reação ³⁷.

1.18 - RELAÇÕES ISOCINÉTICAS

Uma relação da forma $\delta\Delta H^\ddagger = \beta\delta\Delta S^\ddagger$, com $\beta > 0$ é chamada de relação isocinética ⁴¹.

Uma relação correspondente entre quantidades de equilíbrio é chamada de relação de isoequilíbrio. A razão para esta nomenclatura torna-se evidente quando as equações 6 e 7 são combinadas ⁴² (equações equivalentes são válidas para quantidades de equilíbrio).

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

$$\delta\Delta G^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger - T\delta\Delta S^\ddagger \quad (7)$$

$$\delta\Delta G^\ddagger = (T - \beta)\delta\Delta S^\ddagger \quad (8)$$

$$\delta\Delta G^\ddagger = \left(1 - \frac{T}{\beta}\right)\delta\Delta H^\ddagger \quad (9)$$

O parâmetro β tem dimensões de temperatura absoluta e pode ser identificado como um valor real ou virtual da temperatura no qual todas as diferenças em constante de velocidade ou constante de equilíbrio desaparecem (Equação 10) ⁴².

$$\delta\Delta G(\delta\Delta G)_{a T=\beta} = 0 \quad (10)$$

Se a melhor linha através de uma série de pontos num

diagrama de entalpia-entropia de ativação tem um coeficiente angular que se aproxima da temperatura experimental, os pontos experimentais deveriam ocupar uma escala de entalpia e entropia de ativação muitas vezes maior do que o erro experimental em ordem de excluir a hipótese de que as variações $\delta\Delta H$ e $\delta\Delta S$ são de fato diferentes de zero. A partir das equações 7 e 8 pode-se prever que o efeito do substituinte e o efeito do solvente, numa série de reações que envolvem somente um mecanismo simples de interação, mudam de sinal quando a temperatura passa através de β . Por exemplo, na reação de iodeto de metila com piridina em mistura álcool-benzeno, β é 340°K . A velocidade aumenta com o aumento de álcool numa temperatura acima de 340°K ⁴³.

Porém, este aumento não se deve a uma diminuição de energia de ativação. De fato a energia de ativação realmente aumenta, mas este aumento é mais do que compensado pela mudança em $T\Delta S$. Por outro lado, à temperaturas abaixo de 340°K a adição de álcool diminui a velocidade da reação. Similarmente, se a reação é acelerada por certos substituintes, isto não significa necessariamente que o substituinte acelerará a todas as temperaturas ou que exista uma diminuição na energia de ativação ⁴².

Embora a inversão de uma sequência de constantes de velocidade requer uma isocinética, a inversão de duas constantes de velocidade requer somente uma relação isocinética de dois pontos, na qual estes dois pontos estão relacionados de tal maneira que $\frac{\delta\Delta H}{\delta\Delta S}$ é positivo ⁴⁴.

Entretanto, se a constante de velocidade diferir por uma ou mais ordens de magnitude, a inversão provavelmente não será realizada experimentalmente. Uma grande diferença pode existir en

tre dois membros de uma série isocinética somente se o valor da temperatura experimental for distante do valor de β . Isto significa que quando a temperatura for ajustada a β , a velocidade pode ser muito rápida ou muito lenta para ser medida ⁴².

Ocasionalmente diferenças na energia de ativação tem sido usadas como evidência para uma mudança de mecanismo da reação, com convicção de que este é um bom procedimento. Porém, não é raro para reações que representam os extremos de uma relação isocinética, e por isso provavelmente tendo o mesmo mecanismo de reação, onde o valor da energia de ativação possa diferir por 5 Kcal/mol ou mais.

Reações com diferentes mecanismos provavelmente estarão deslocadas da linha isocinética do mecanismo de referência e também terão valores consideravelmente diferentes nas constantes de velocidade, mas podem facilmente ter a mesma energia de ativação como um dos pontos na linha isocinética podem ter a mesma entropia, na reação em questão, então mudanças ou semelhanças em ΔS^\ddagger não servem como critério para uma mudança de mecanismo ⁴².

Em geral um coeficiente de correlação $> 0,95$ é necessário para confiar numa relação isocinética ^{44, 45}.

Um coeficiente de correlação alto nem sempre significa uma certeza da validade da relação isocinética, em verdade é necessário que a variação em ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger seja muito maior do que o erro experimental ⁴².

A incerteza da interpretação é particularmente grande quando o valor de β estiver próximo da temperatura experimental. Para muitas das relações publicadas na literatura existe a possibilidade de que a $\delta\Delta H^\ddagger$ e $\delta\Delta S^\ddagger$ é de fato zero, esta possibilidade

não pode ser completamente excluída com a precisão dos dados experimentais disponíveis, embora tal hipótese não é muito implausível⁴².

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - MATERIAL

A vitamina B₁₂ (hidroxicobalamina) foi obtida da Merck e convertida para diaquocobinamida segundo Firth. O espectro UV-visível do produto (Figura 8) é idêntico com aquele reportado anteriormente ⁴⁶.

Os reagentes borihidreto de sódio, zinco em pó, ácido clorídrico, clorofórmio, fenol, foram obtidos da Merck. O brometo de benzila e para-metilbrometo de benzila foram preparados por métodos descritos na literatura ^{47, 48}.

Os solventes utilizados tinham procedência da Merck e Reagen, sendo que todos os outros reagentes utilizados foram de qualidade pro-análise.

Para obter atmosfera isenta de oxigênio, nas sínteses e cinéticas, utilizou-se argônio puro da White Martins.

2.2 - INSTRUMENTAÇÃO

Os espectros de absorção nas regiões UV-visível, foram medidos num espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-210 A, conectado com um registrador Shimadzu U-135, contendo células de quartzo com um caminho ótico de 1 cm. As medidas cinéticas foram realizadas no mesmo aparelho, tendo-se acoplado ao equipamento um banho regulador Haake F J, que fornecia um fluxo contínuo de água através do porta-cubetas, sendo a temperatura constante numa faixa de 15-77°C, com oscilações de +0,1°C.

2.3 - SÍNTESES

2.3.1 - Obtenção do Composto Benzilcobinamida

Este composto foi sintetizado na ausência de luz para evitar a decomposição por fotólise. A câmara de reação consistia de um balão de três bocas envolvido em papel escuro. Utilizou-se 100 mg de diaquocobinamida em 2 ml de água e purgou-se a solução com argônio durante 30 min. Adicionou-se 25 mg de borihidrito de sódio para reduzir o Co (III) sendo que a solução ficou com coloração verde-escura típica da espécie Co (I).

A seguir adicionou-se 0,5 ml de brometo de benzila e agitou-se a mistura por 10 min. Em seguida colocou-se 20 ml de HCl 1 ml e a cobinamida foi extraída com um volume mínimo de fenol/clorofórmio 1:1. Depois lavou-se a solução orgânica contendo a benzilcobinamida duas vezes com água. Adicionou-se 30 ml de éter e 10 ml de água, sendo que nestas condições a benzilcobinamida ficou na fase aquosa. A solução foi lavada duas vezes com porções de 20 ml de solvente orgânico (acetona/éter 2/3 v/v) e guardada na ausência de luz. As soluções assim preparadas tem estabilidade por 22 dias. O espectro da benzilcobinamida está na figura 9 sendo idêntico com aquele reportado na literatura ³³.

2.3.2 - Obtenção do Composto p-Metilbenzilcobinamida

A síntese deste composto tem o mesmo procedimento anterior, a única diferença é na etapa que foi adicionado brometo de benzila, nesta reação adicionou-se outro haleto orgânico, o p-me

til e brometo de benzila. O espectro da p-metilbenzilcobinamida está na figura 10, sendo idêntico com aquele obtido para a benzilcobinamida.

2.4 - CINÉTICAS

Em condições aeróbicas a velocidade foi seguida em 425 nm, acompanhando-se o desaparecimento dos diferentes derivados da benzilcobinamida. Os produtos de reação obtidos foram os derivados substituídos de diaquocobinamida. Por exemplo, na presença de cianeto o produto foi a dicianocobinamida. As características espectrais dos diversos produtos obtidos estão nas figuras 11 à 17. Os dados espectroscópicos estão contidos na tabela VII, e é importan

TABELA VII - Bandas de absorção dos produtos.

PRODUTO	B A N D A S			
	δ	T.C.	β	α
Aquohidroxycobinamida	354		512	532
Diaquocobinamida	348		492	520
Dicianocobinamida	367		539	579
Bispiridilcobinamida	362	455	508	540
Diazilcobinamida	358		520	542
Diimidazolcobinamida	358		516	544
Diaminocobinamida	356		510	540

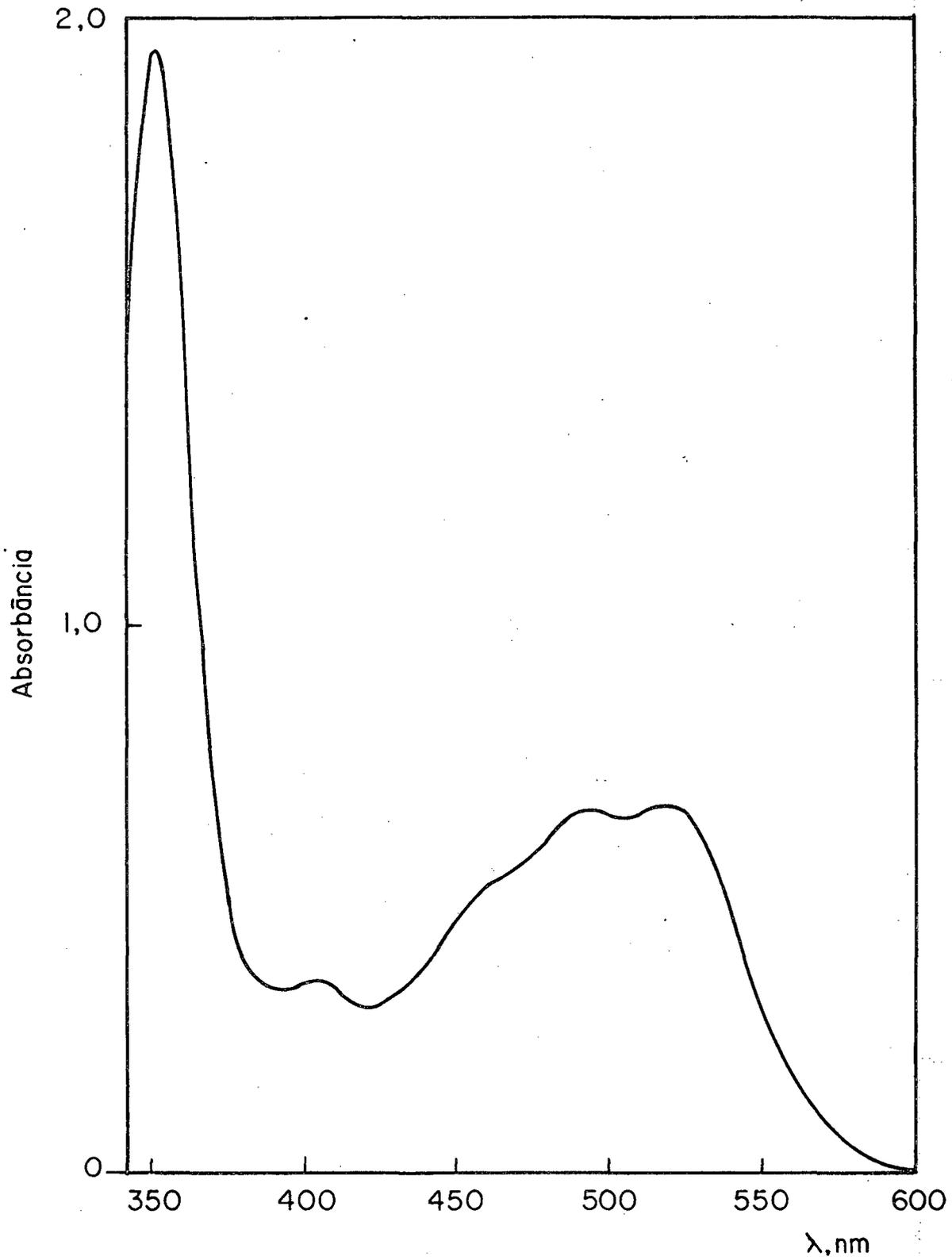


FIGURA 8 - Espectro UV-visível da diaquocobinamida em água a 25°C

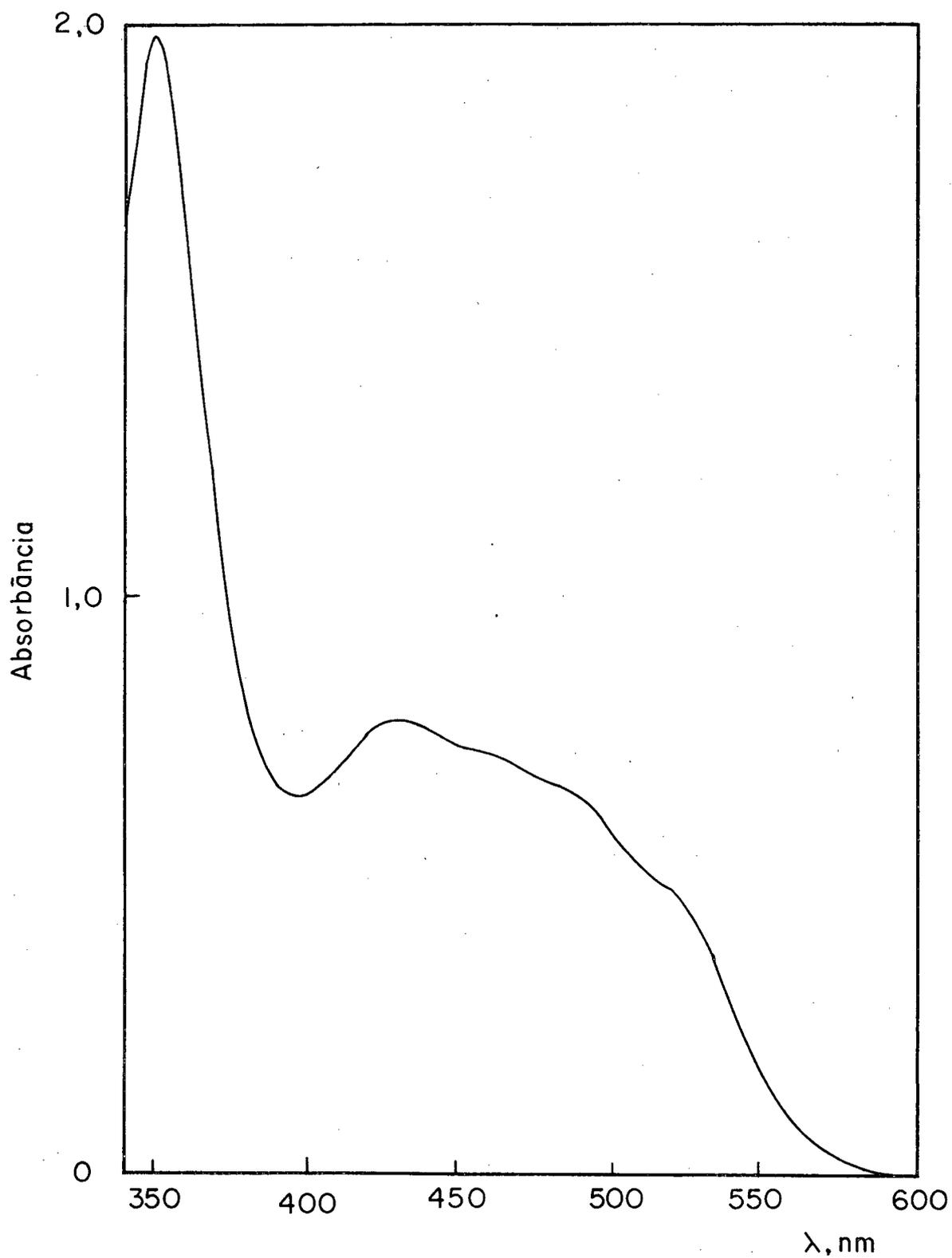


FIGURA 9 - Espectro UV-visível da benzilcobinamida ($8,00 \times 10^{-4}$ M) em água a 25°C.

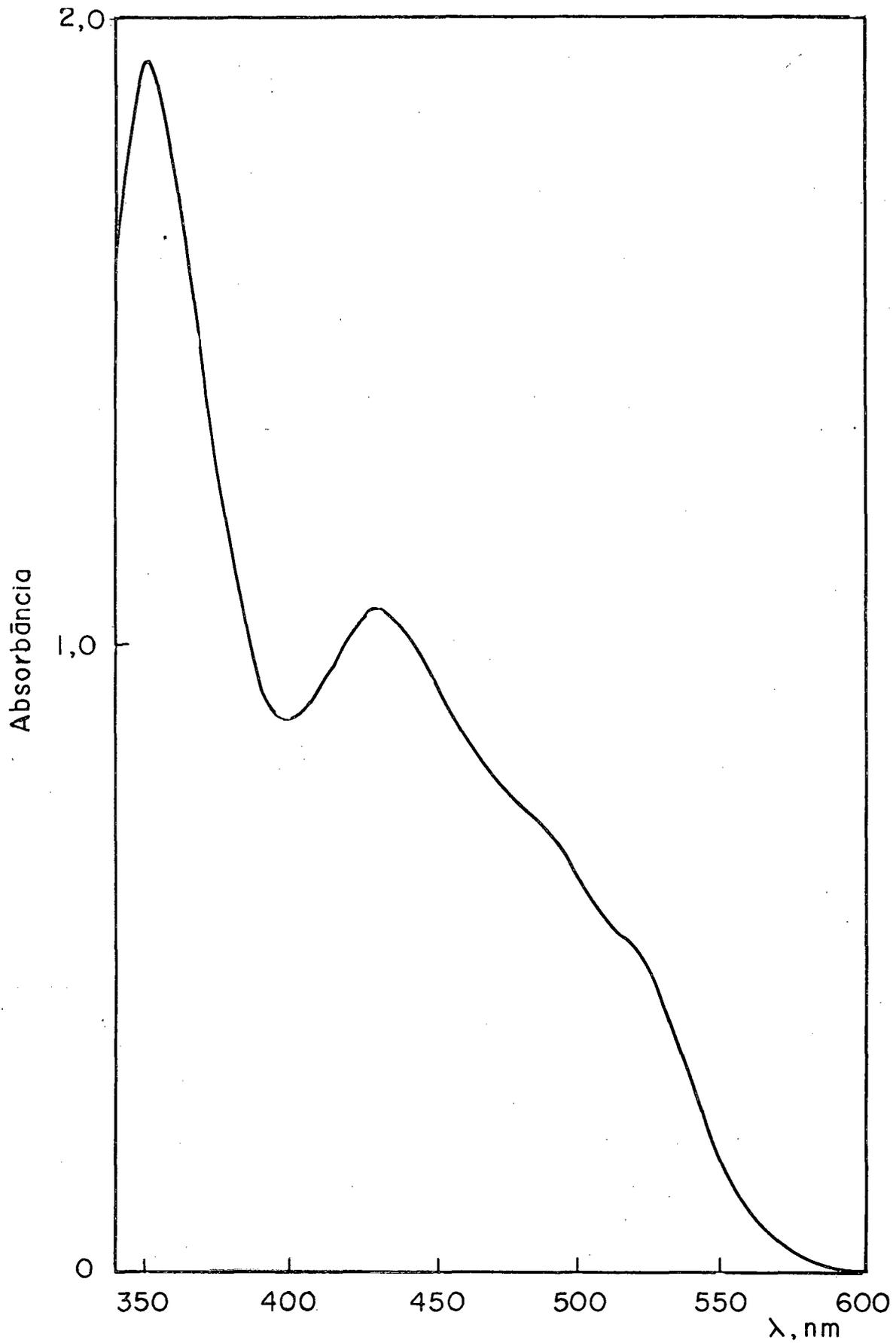


FIGURA 10 - Espectro UV-visível da p-metilbenzilcobinamida em água a 25°C.

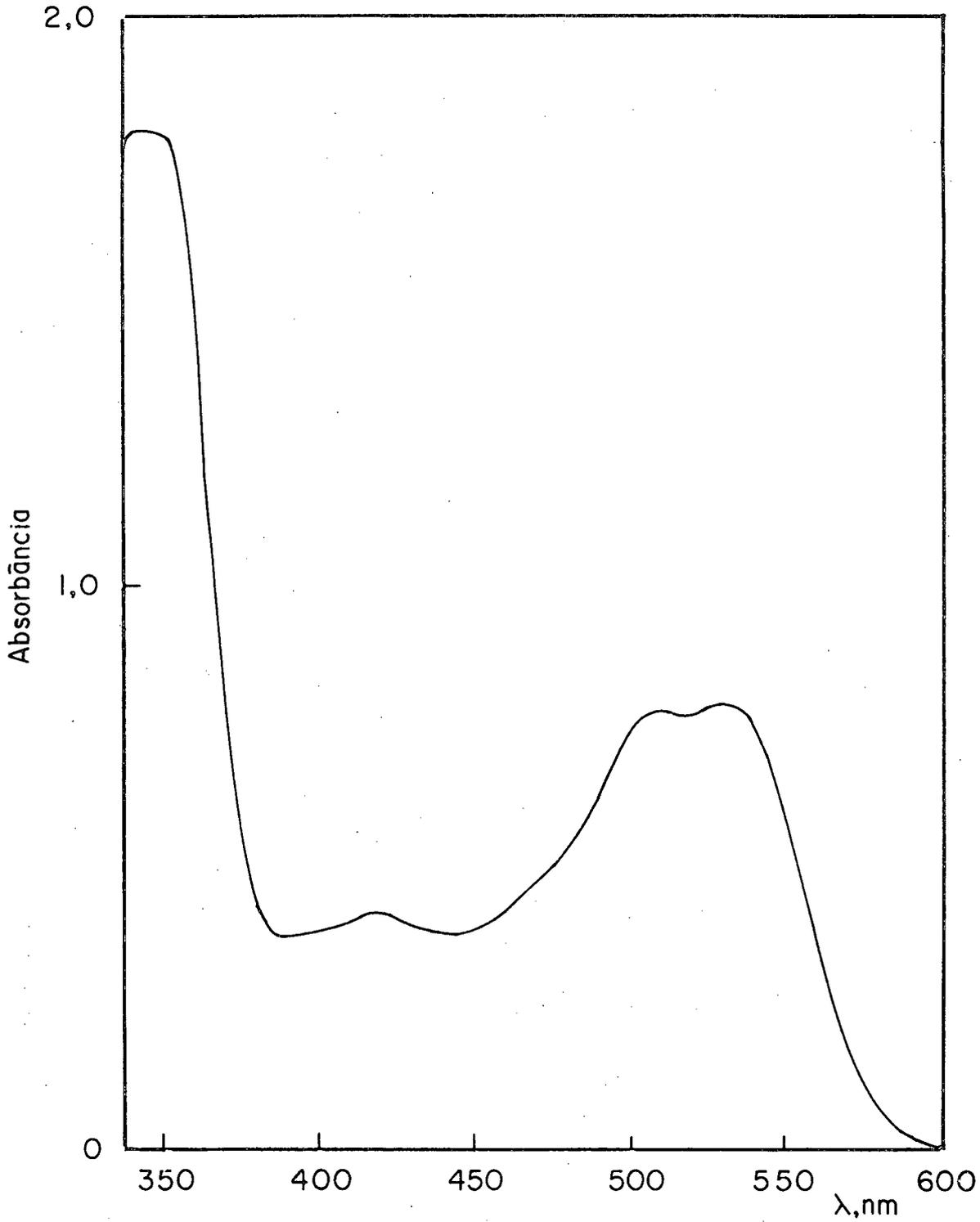


FIGURA 11 - Espectro UV-visível de aquohidroxycobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida em água a 25°C, na presença de NaOH = 1,5 M.

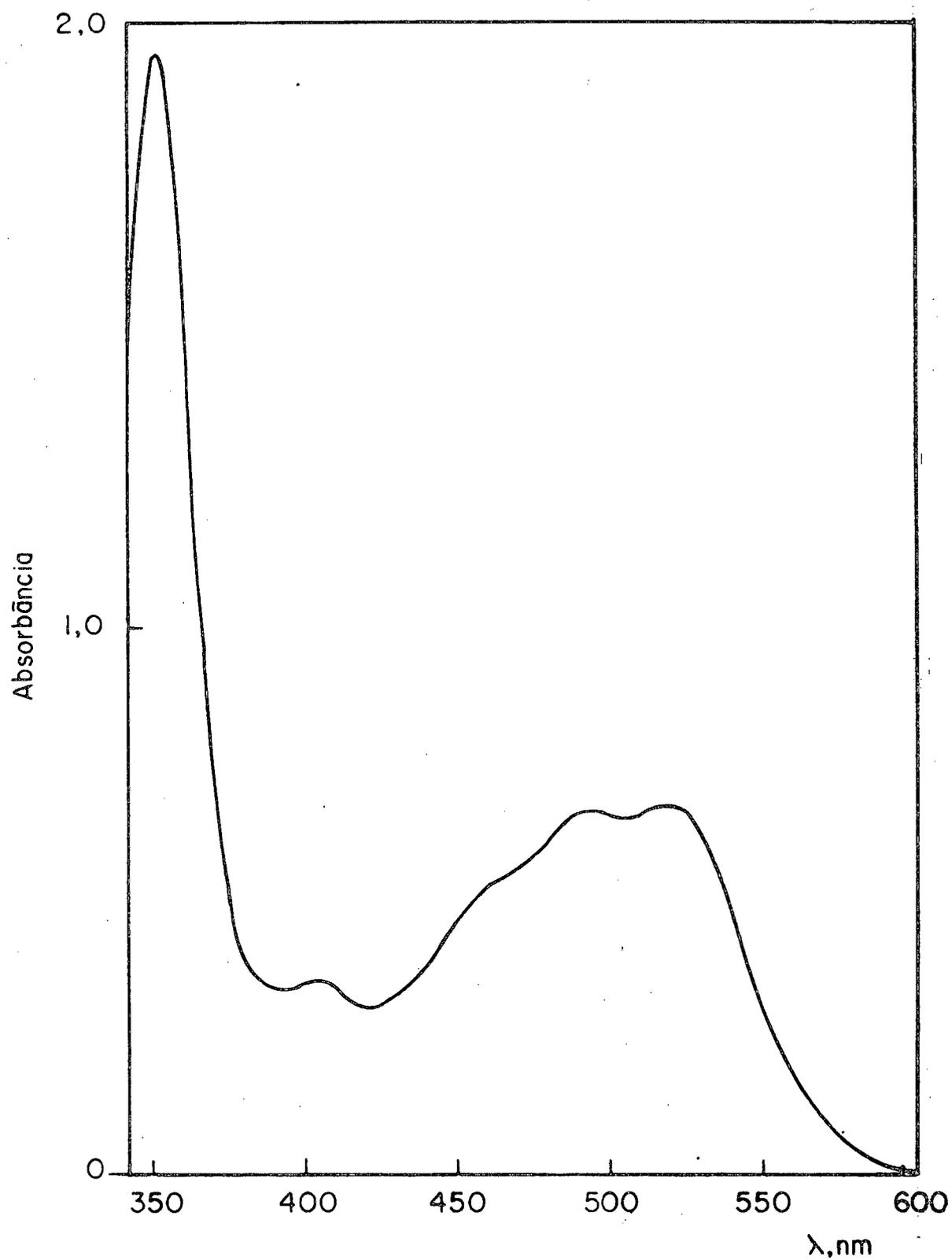


FIGURA 12 - Espectro UV-visível de diaquocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida e p-metilbenzilcobinamida, em água a 25°C.

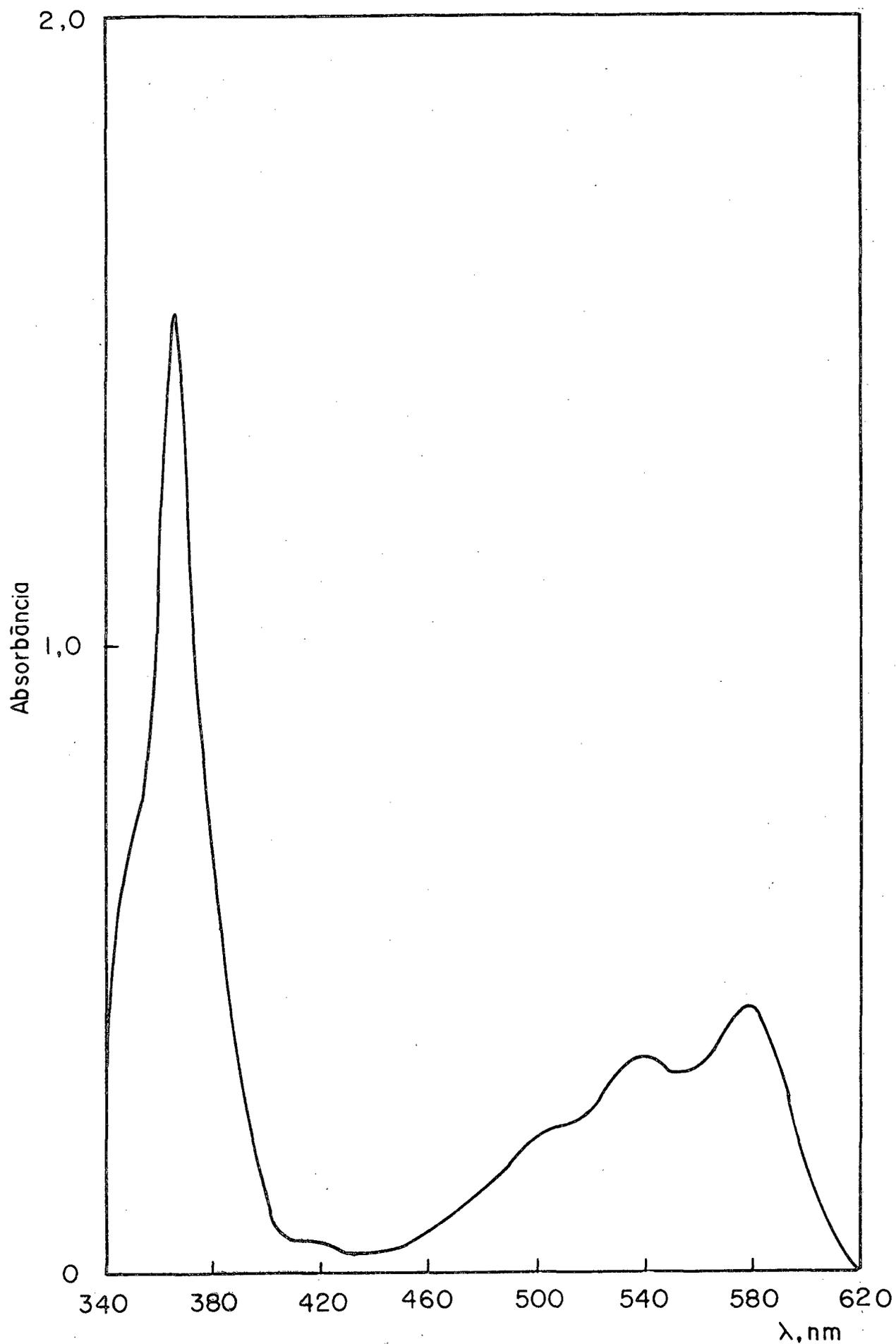


FIGURA 13 = Espectro UV-visível de dicianocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de KCN = 0,5 M.

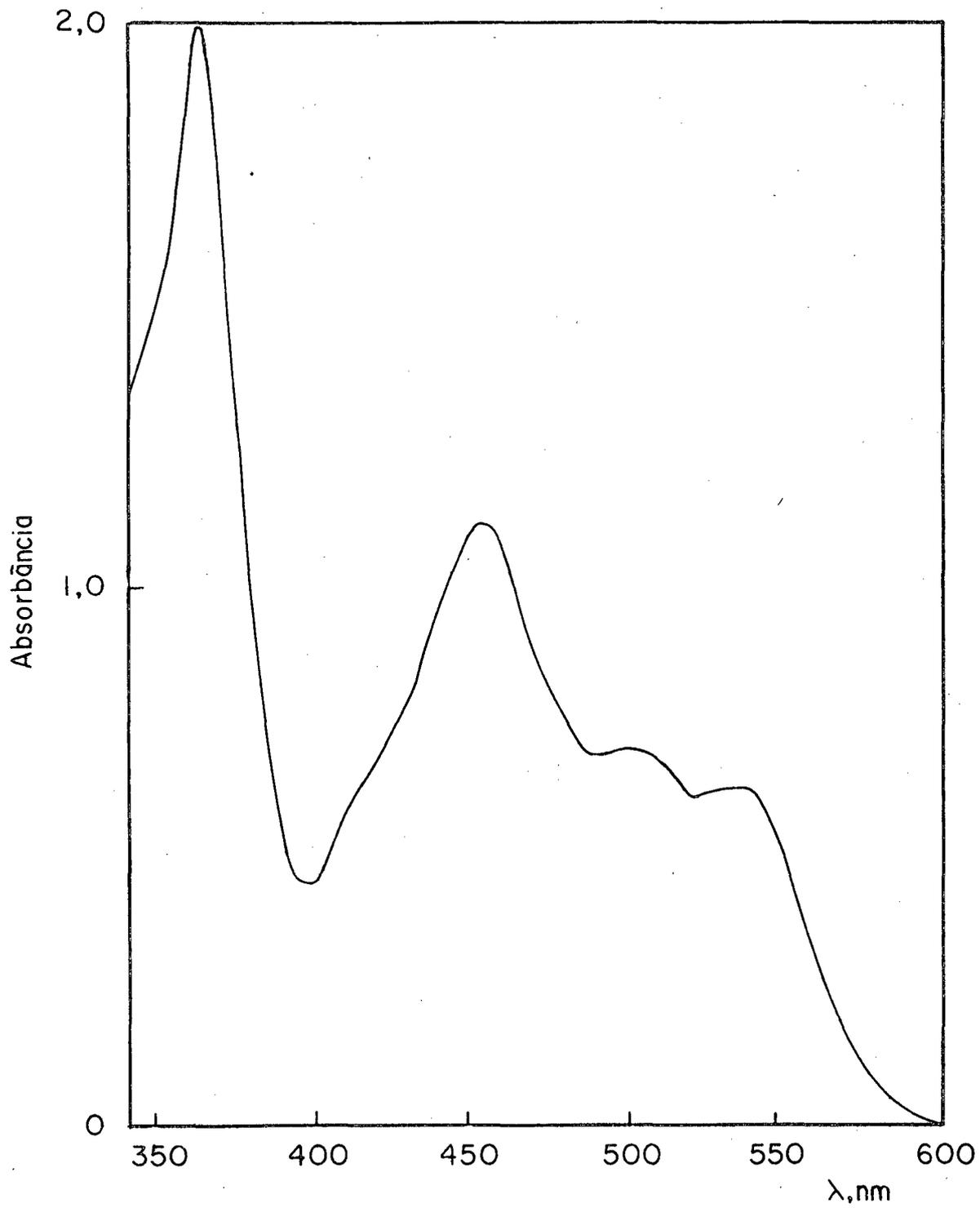


FIGURA 14 - Espectro UV-visível de bispíridilcobinamida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de piridina = 2M.

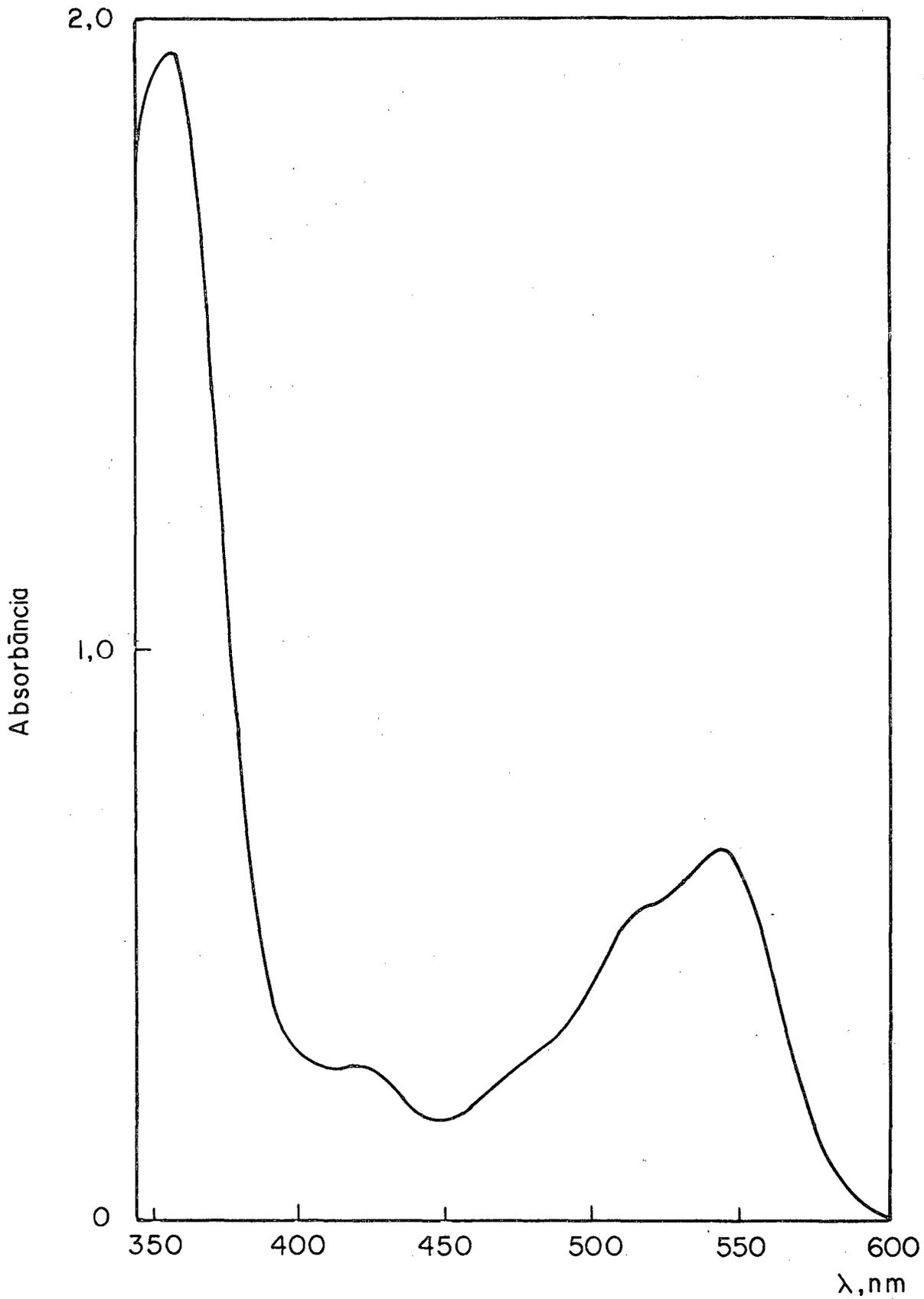


FIGURA 15 - Espectro UV-visível de diazylcobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de $\text{NaN}_3 = 1,5 \text{ M}$.

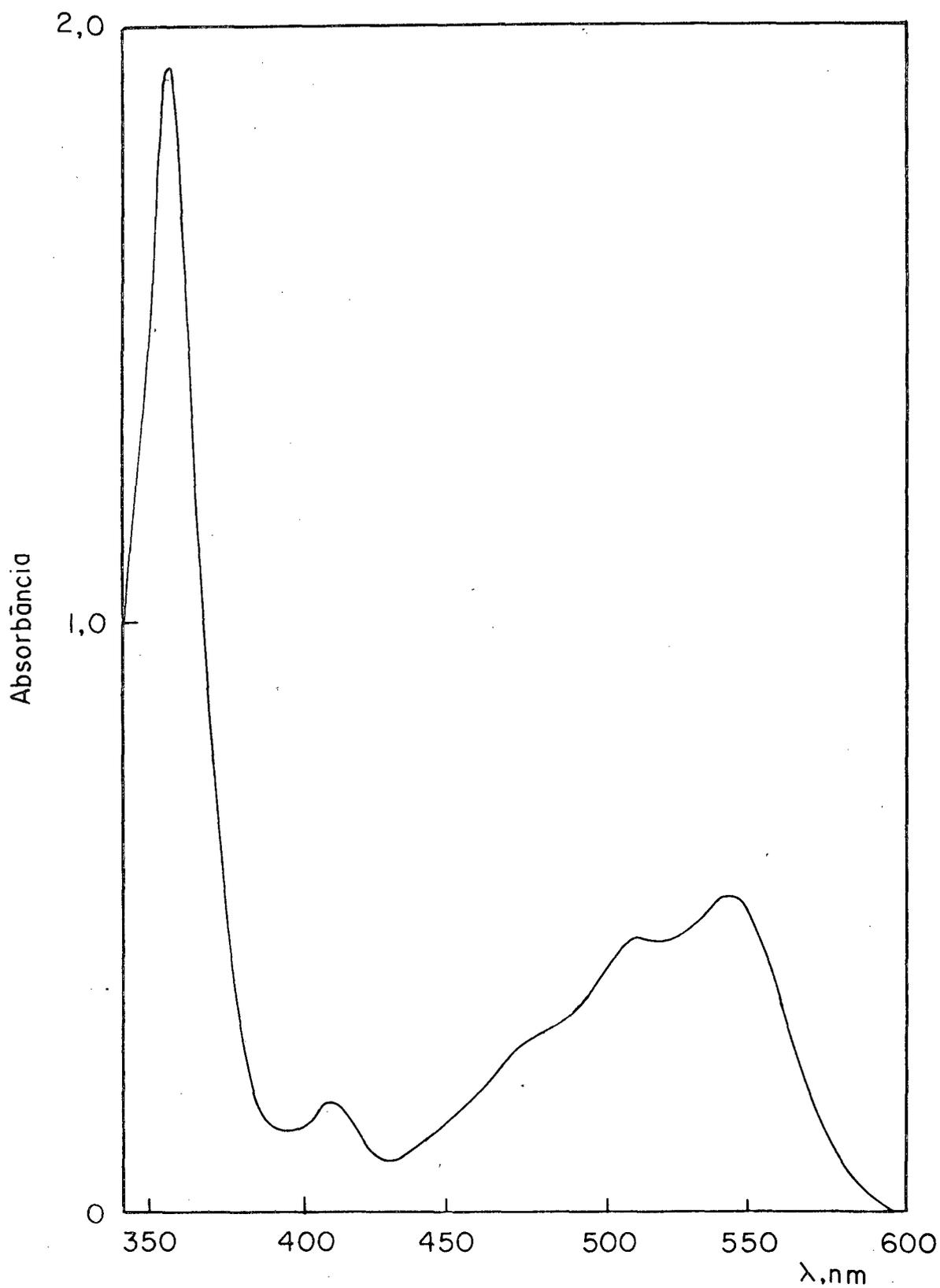


FIGURA 16 - Espectro UV-visível de diimidazolcobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de imidazol = 2 M.

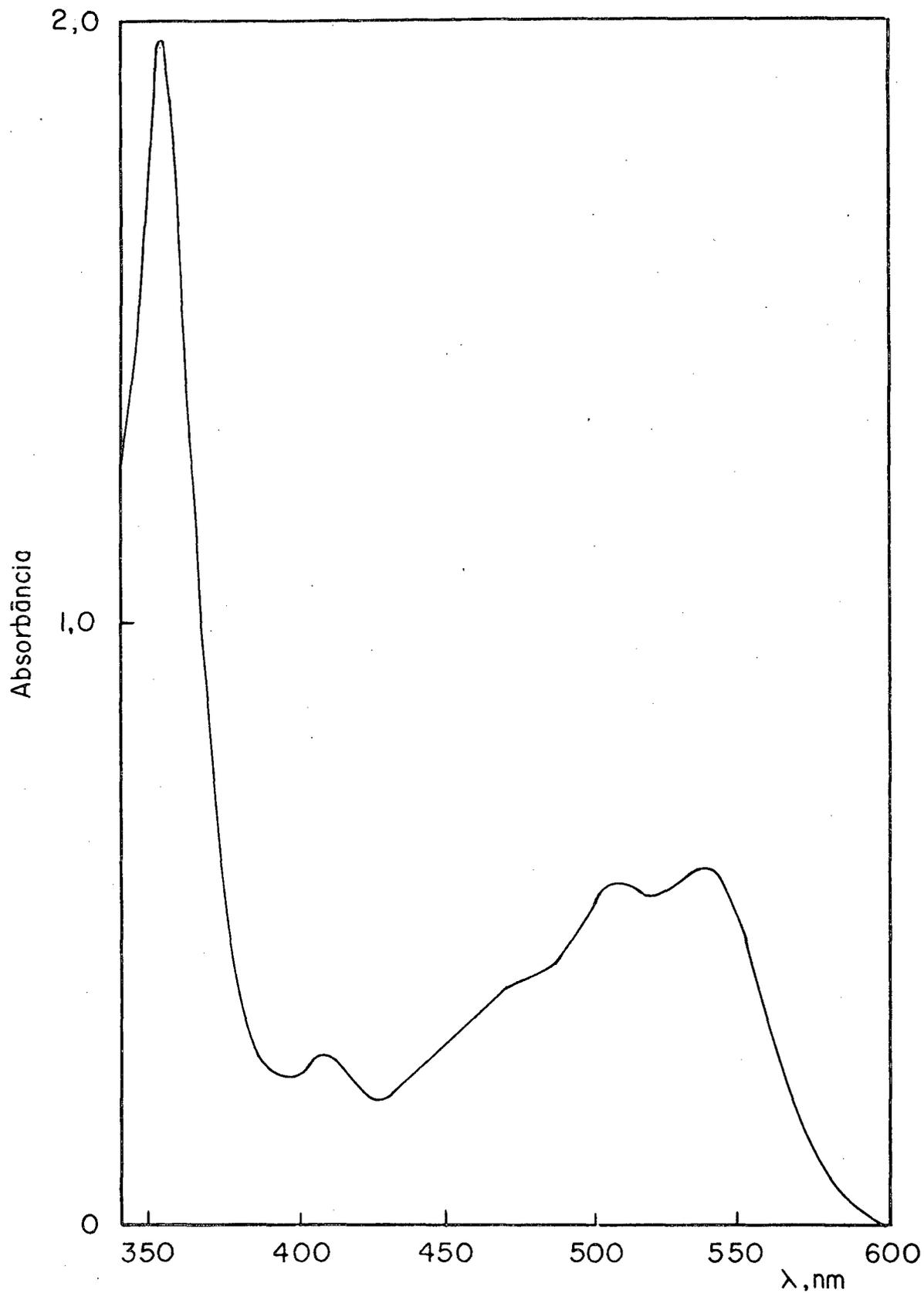


FIGURA 17 - Espectro UV-visível de diaminocobinamida produzida por decomposição térmica da benzilcobinamida, em água a 25°C, na presença de $\text{NH}_3 = 3,5 \text{ M}$.

te salientar que os espectros dos produtos foram idênticos com aqueles obtidos a partir de diaquocobinamida mais o ligante correspondente. Em condições anaeróbicas o produto da reação foi a cobinamida Co (II) (Figura 18). O radical orgânico, segundo Schrauzer³³, oxida-se a benzaldeído na presença de ar e produz tolueno e 1,2-difeniletano em ambiente anaeróbico. Todas corridas cinéticas foram realizadas em condições de pseudo-primeira ordem. Adicionando-se 200 ml de uma solução de benzilcobinamida ($8,00 \times 10^{-4}$ M) a 3 ml de diferentes soluções de ligantes.

Foram determinadas as constantes de velocidade em diferentes concentrações de ligantes numa faixa de temperatura de 15 - 77°C. Gráficos de $\ln \% R$ versus tempo mostraram comportamento linear, donde $\% R = \frac{A_{\infty} - A_t}{A_{\infty} - A_0}$ (Figuras 19 e 20).

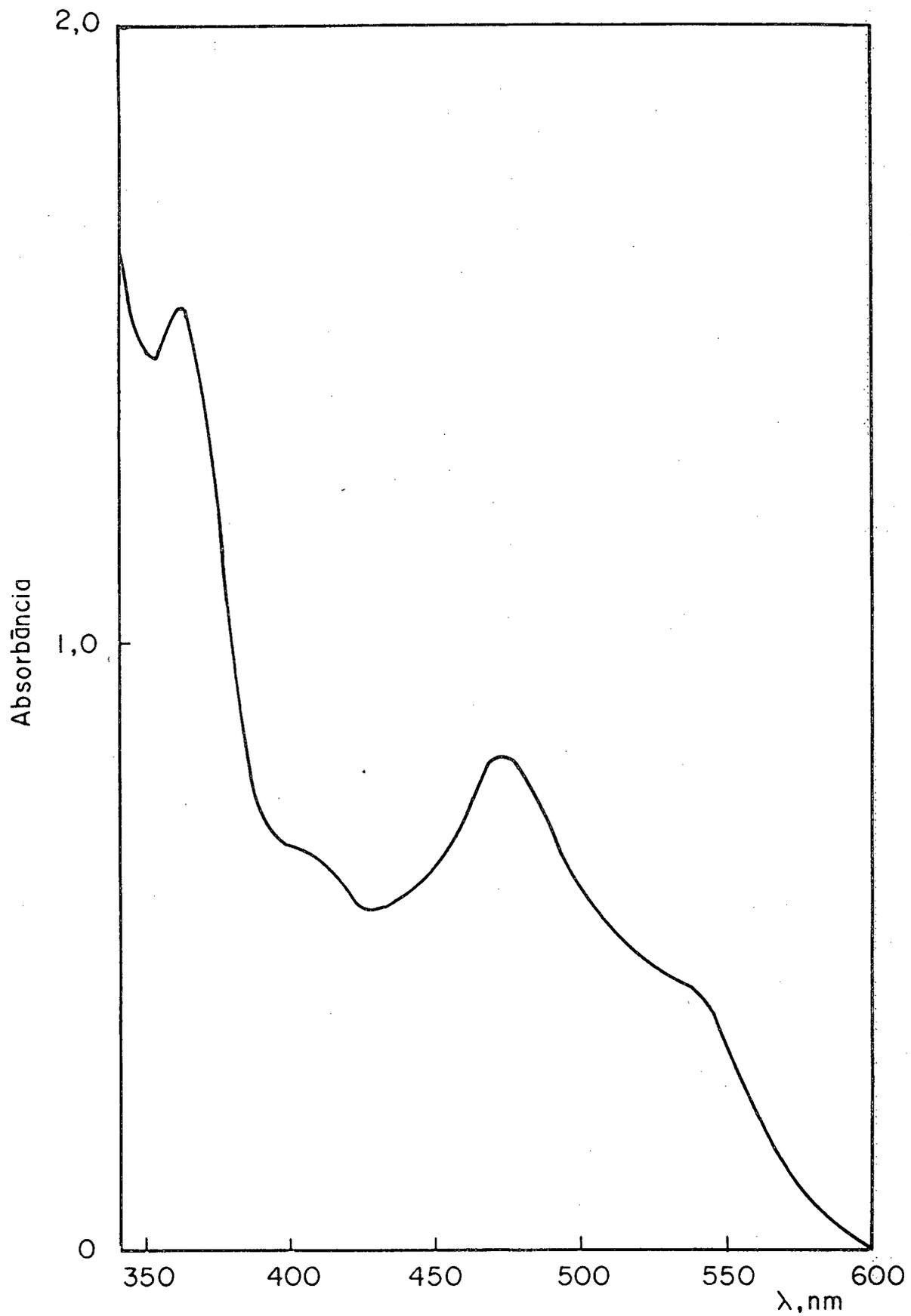


FIGURA 18 - Espectro UV-visível da cobinamida (Co II) produzida por decomposição térmica anaeróbica de benzilcobinamida, em água a 25°C.

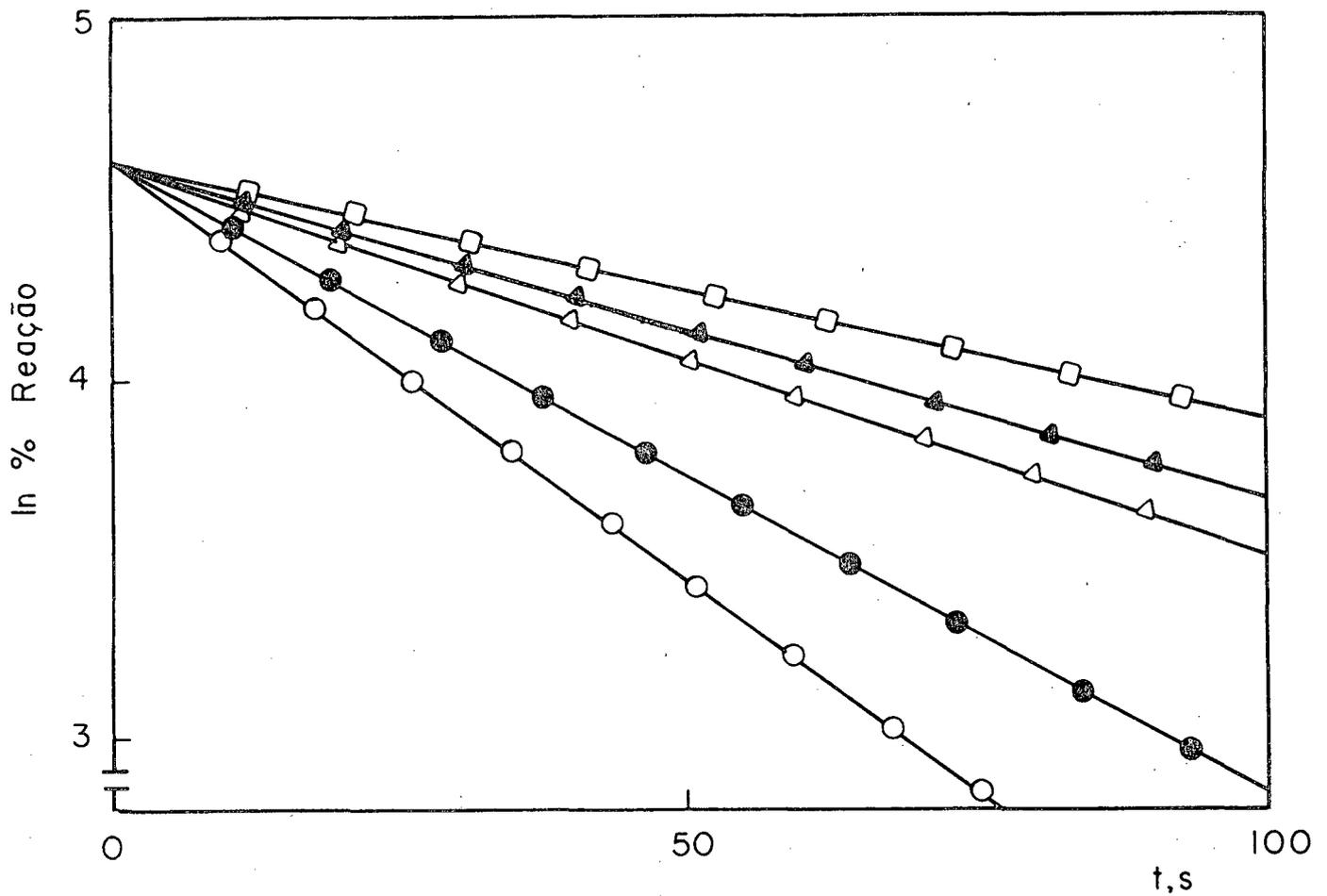


FIGURA 19 - Determinação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição da benzilcobina mida na presença de: amônia 3,5 M a 70°C (▲), imidazol 2 M a 44°C (□), cianeto de potássio 0,5 M a 34,5°C (○), 29,5°C (●), 25°C (△).

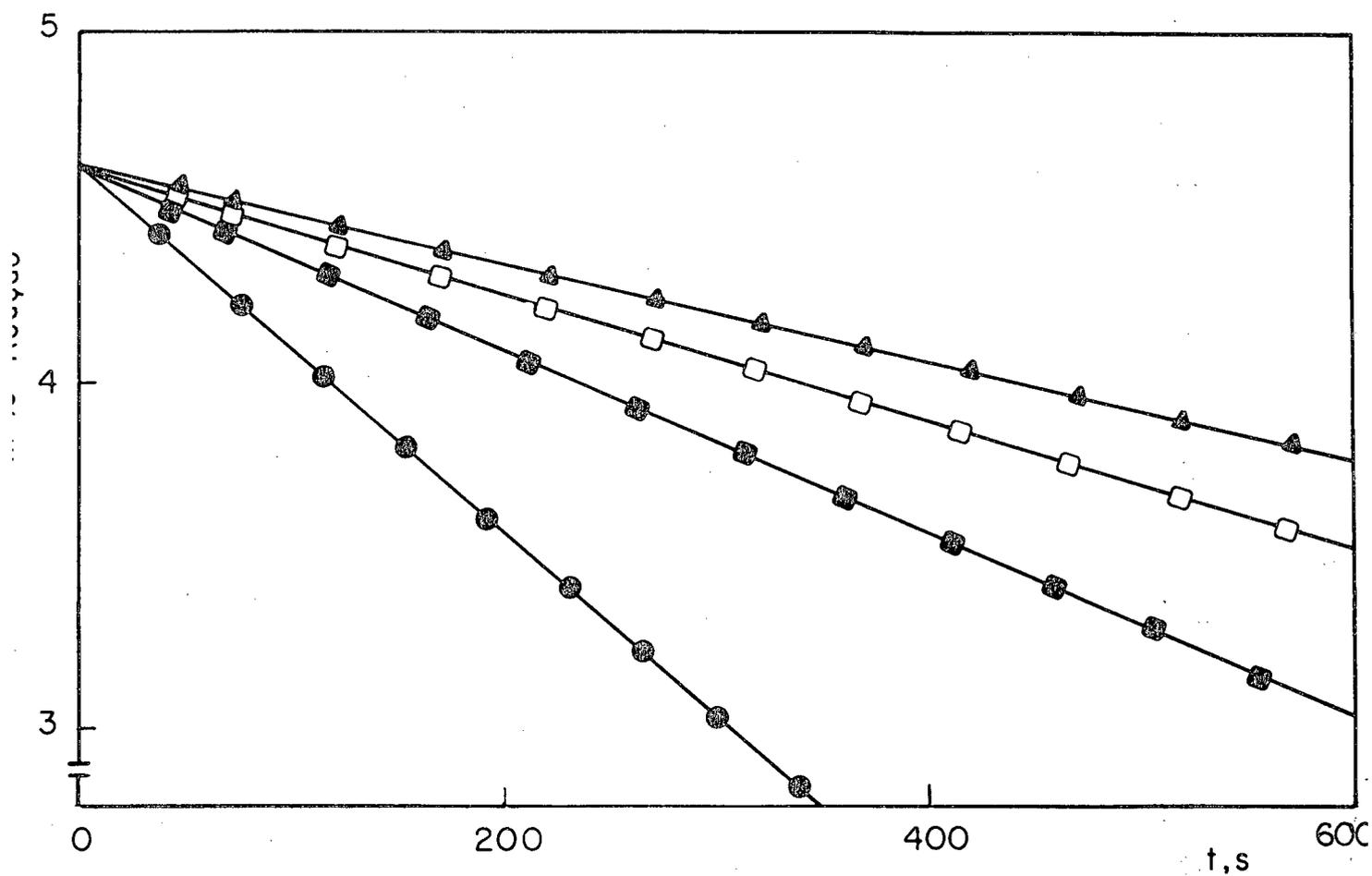
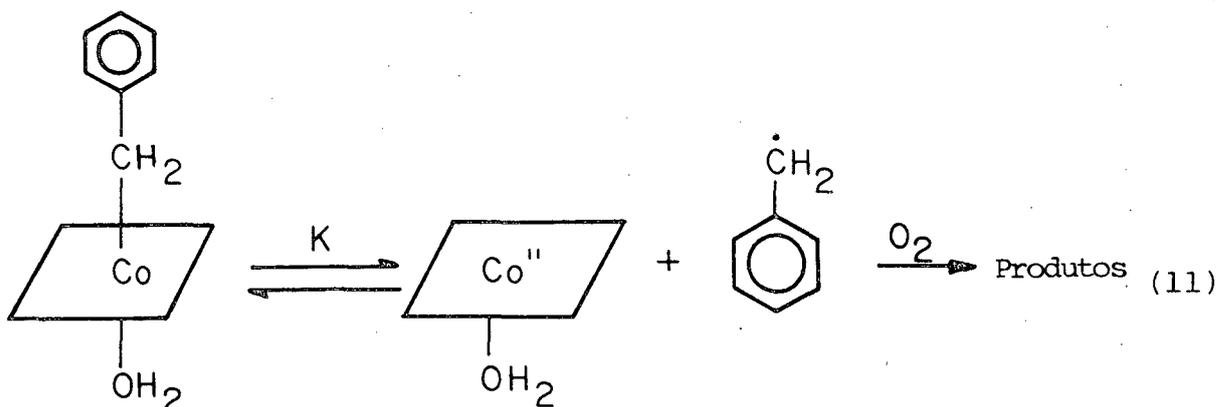


FIGURA 20 - Determinação da constante de velocidade de pseudo-primeira ordem para a decomposição da benzilcobinamida na presença de: piridina 2 M a 25°C (▲), 29,5°C (■), hidróxido de sódio 1,5 M a 45°C (□), amônia 3,5 M a 65°C (●).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação de decomposição térmica da benzilcobinamida foi estudada em função da concentração do ligante na presença e ausência de oxigênio.

A reação em ambiente nitrogenado é muito mais lenta que na presença de ar, fato que caracteriza uma quebra homolítica da ligação Co-C (Equação 11).



Na presença de oxigênio os produtos são diaquocobinamida e benzaldeído³³, sendo que em ambiente nitrogenado o produto é a cobinamida Co II (Figura 18).

Na presença de ligantes a constante de velocidade para decomposição térmica da benzilcobinamida aumenta com a concentração do ligante mostrando a tendência de atingir um patamar a altas concentrações do ligante.

As tabelas VIII à XIII mostram resultados obtidos na presença de piridina, hidróxido de sódio, azoteto de sódio, cianeto de potássio, amônia e imidazol, respectivamente.

TABELA VIII - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de piridina a 43,5°C.

PIRIDINA , M	$k_{obs} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
0,40	3,01
0,80	5,77
1,0	6,76
1,4	8,40
1,8	11,1
2,0	12,5
3,0	15,4
4,0	17,8
5,0	21,3
6,0	22,2

TABELA IX - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de hidróxido de sódio a 70°C.

NaOH , M	$k_{obs} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
0,10	7,70
0,30	6,93
0,60	7,70
0,90	9,24
1,2	12,6
1,5	13,8
2,4	13,8

TABELA X - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de azoteto de sódio a 66,5°C.

$ \text{NaN}_3 , \text{ M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
0	3,22
0,10	3,22
0,30	3,22
0,60	4,95
0,90	6,60
1,2	6,30
1,8	7,29
2,1	7,29
2,4	6,93
2,7	6,60
3,0	6,93

TABELA XI - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de cianeto de potássio a 25°C.

$ \text{KCN} , \text{ M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
0	1,00
0,05	4,77
0,10	6,19
0,20	8,07
0,30	10,1
0,40	10,8
0,50	11,1

TABELA XII - Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de amônia a 65°C.

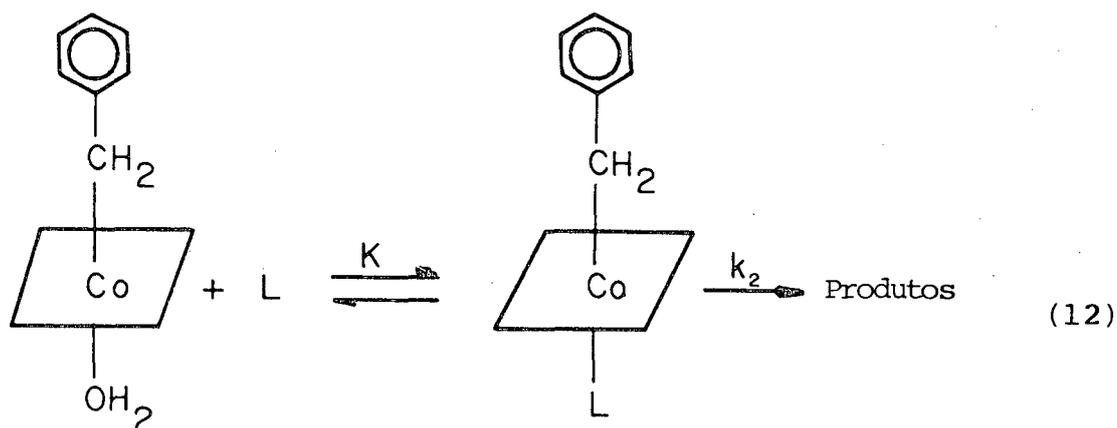
$ \text{NH}_3 $	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
0	3,00
1,0	3,64
3,0	4,33
4,0	4,62
5,0	4,95

TABELA XIII- Constante de velocidade de primeira ordem para a reação de decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de diferentes concentrações de imidazol a 49°C.

$ \text{IMIDAZOL} , \text{ M}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
0,40	2,88
0,80	4,95
1,0	5,54
1,4	8,15
1,8	9,24
2,0	11,1
3,0	13,2
4,0	17,3
6,0	18,5

Os dados obtidos sugerem que os ligantes agregados ao sistema atuam como catalizadores na ruptura da ligação Co-C.

Um esquema mecanístico consistente com os dados experimentais e que envolve a formação de um complexo da benzilcobinamida com o ligante trocando a água na posição trans ao grupo benzila (Equação 12).



As características espectroscópicas dos diferentes produtos de reação obtidas estão contidas na tabela VII, sendo que a posição da banda δ é deslocada entre 348 e 367 nm dependendo da capacidade de doação de elétrons dos diferentes ligantes estudados. A equação 12 acima descrita indica que um aumento de concentração do ligante desloca o equilíbrio no sentido da benzilcobinamida substituída na posição trans. Considerando que a etapa limitante da velocidade é dada pela decomposição da benzilcobinamida substituída na posição trans, o valor da constante de velocidade observada é dado por:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_2 K[\text{L}]}{1 + K[\text{L}]} \quad (13)$$

A equação 13 prediz que a concentração relativamente baixas de ligantes, quando $1 \gg K[\text{L}]$, $k_{\text{obs}} = k_2 K[\text{L}]$, ou seja, uma dependência de k_{obs} na concentração de ligante deve ser observada.

Quando a concentração de ligante é alta, $K[\text{L}] \gg 1$, neste caso $k_{\text{obs}} = k_2$ e um patamar deve ser observado.

As figuras 21 a 26 mostram os resultados obtidos com os diferentes ligantes estudados, sendo que os valores de K para o pré-equilíbrio inicial podem ser calculados dos dados cinéticos através de gráficos de $1/k_{\text{obs}}$ versus $1/[\text{L}]$ segundo a equação 14 (piridina, cianeto de potássio, imidazol e amônia) (Figuras 27 a 30)

$$\frac{1}{k_{\text{obs}}} = \frac{1}{k_2} + \frac{1}{k_2 K[\text{L}]} \quad (14)$$

ou usando valores de K que permitem calcular as constantes observadas usando o valor de k_2 no patamar (NaOH e NaN_3). Os valores de K obtidos estão contidos na tabela XIV, como pode ser observado, cianeto é o ligante mais forte, sendo o valor de $K = 10,3 \text{ M}^{-1}$.

Em geral os ligantes menos volumosos são aparentemente mais facilmente complexos, um resultado que concorda com a configuração dobrada que sugere Schrauzer para explicar a pouca estabilidade térmica dos complexos tipo benzilcobinamidas, benzilcobalaminas, alquilcobaloximas tensionadas em geral ³³.

Os parâmetros de ativação para a reação de decomposição térmica das diferentes benzilcobinamidas foram estudados medindo

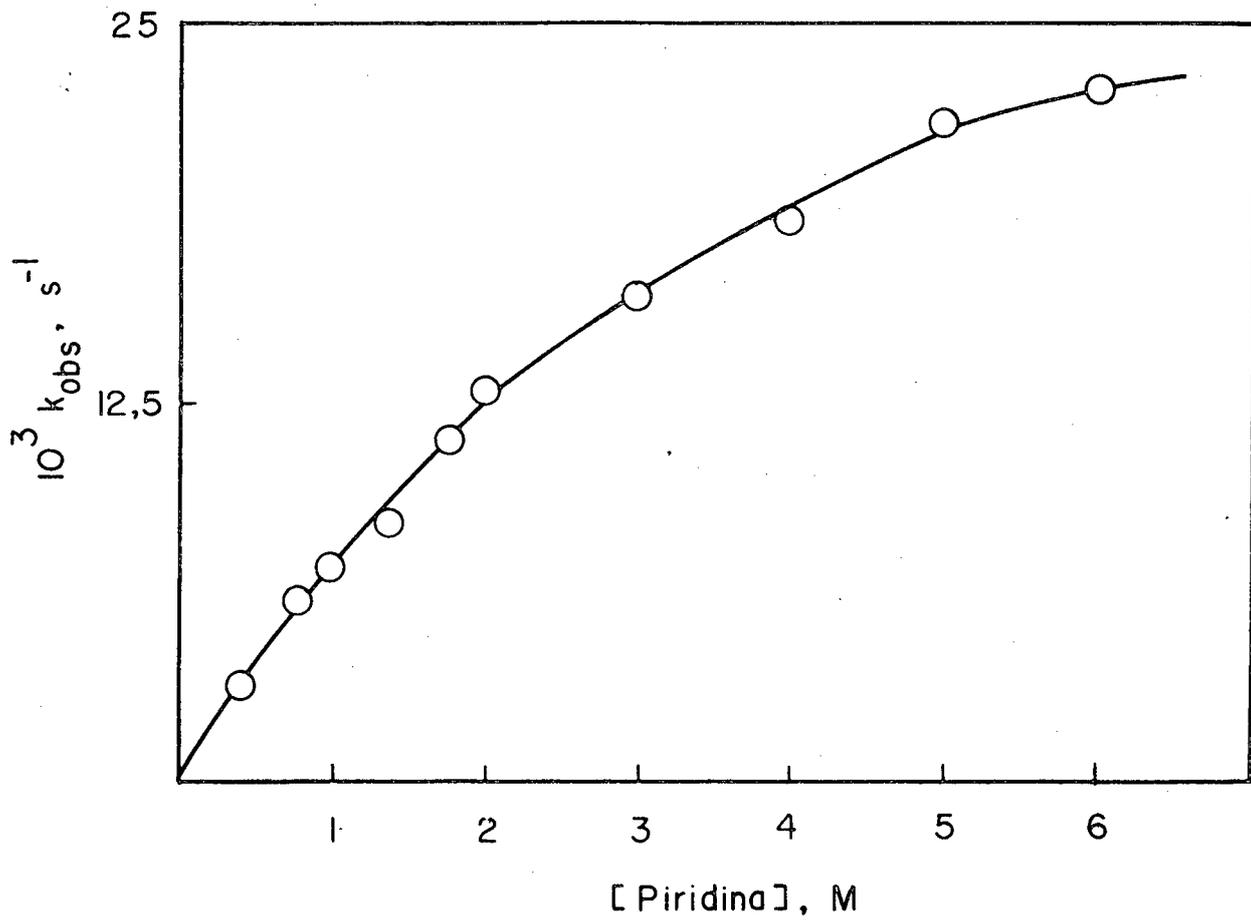


FIGURA 21 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de piridina a $43,5^{\circ}C$.

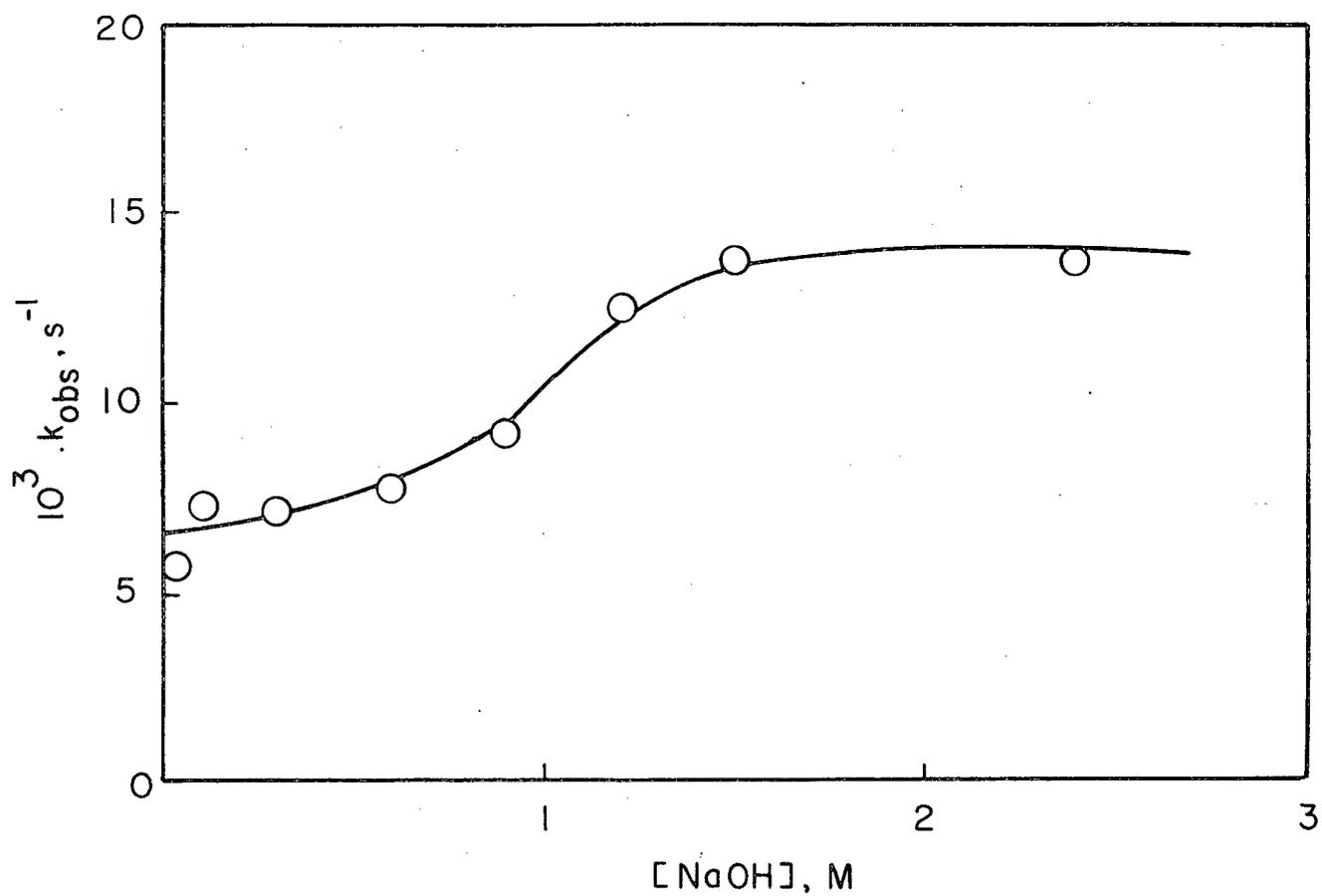


FIGURA 22 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição de benzilcobinamida em função da concentração de hidróxido de sódio a 70°C.

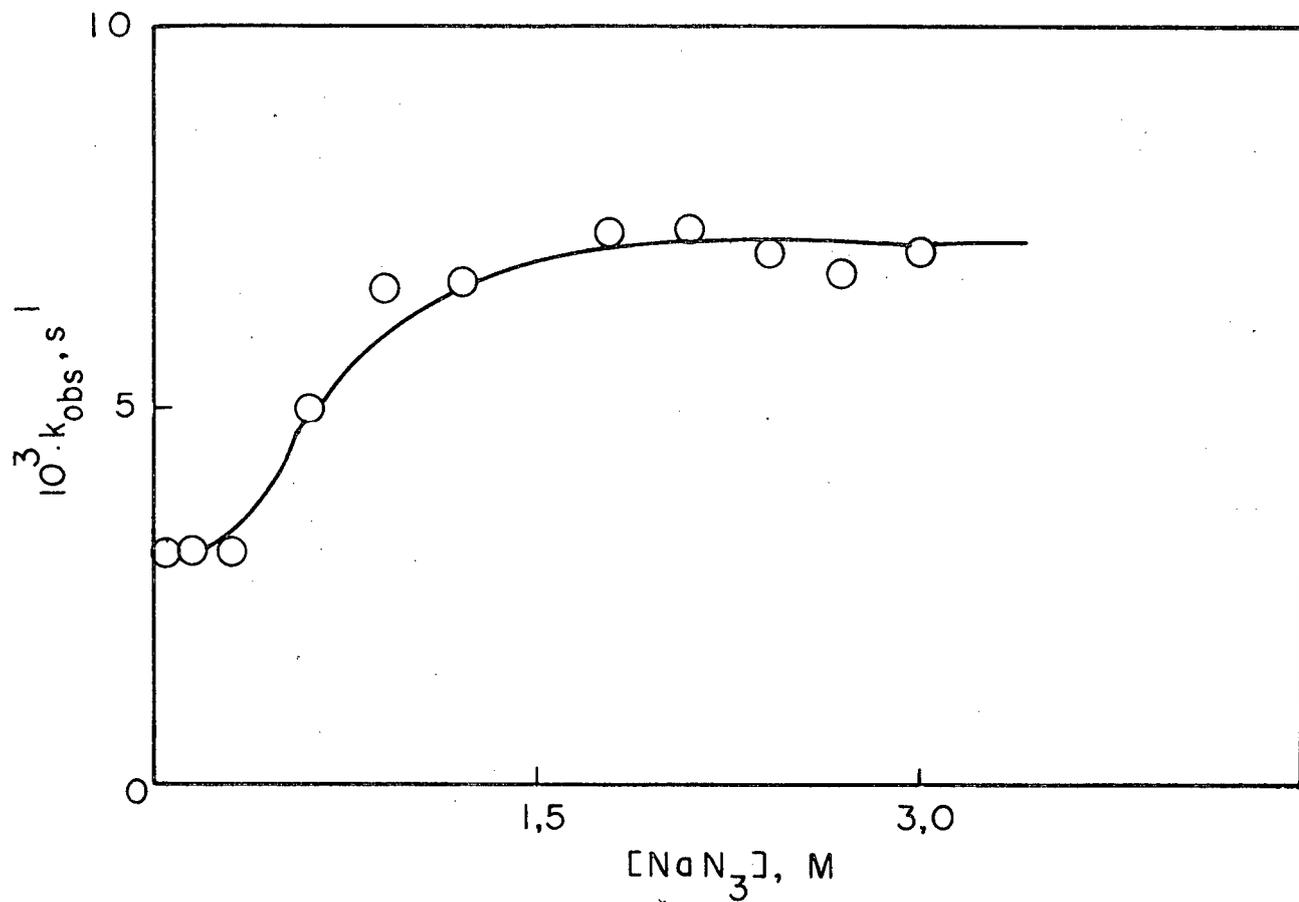


FIGURA 23 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição de benzilcobinamida em função da concentração de azoteto de sódio a $66,5^{\circ}C$.

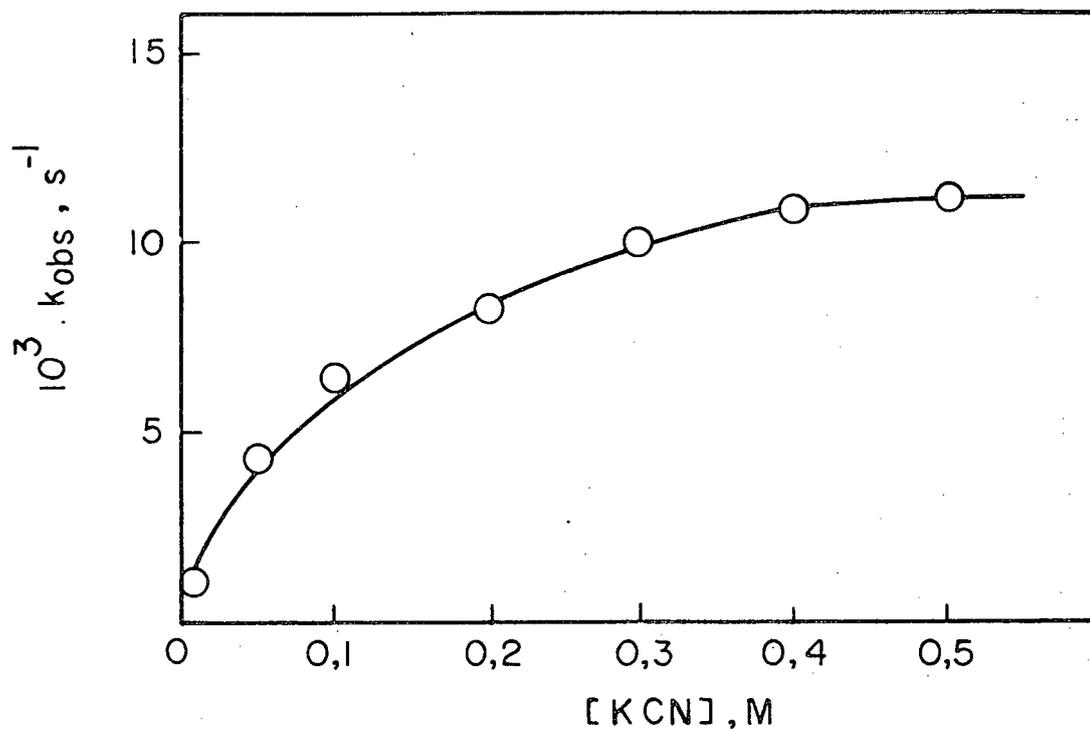


FIGURA 24 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de cianeto de potássio a 25°C.

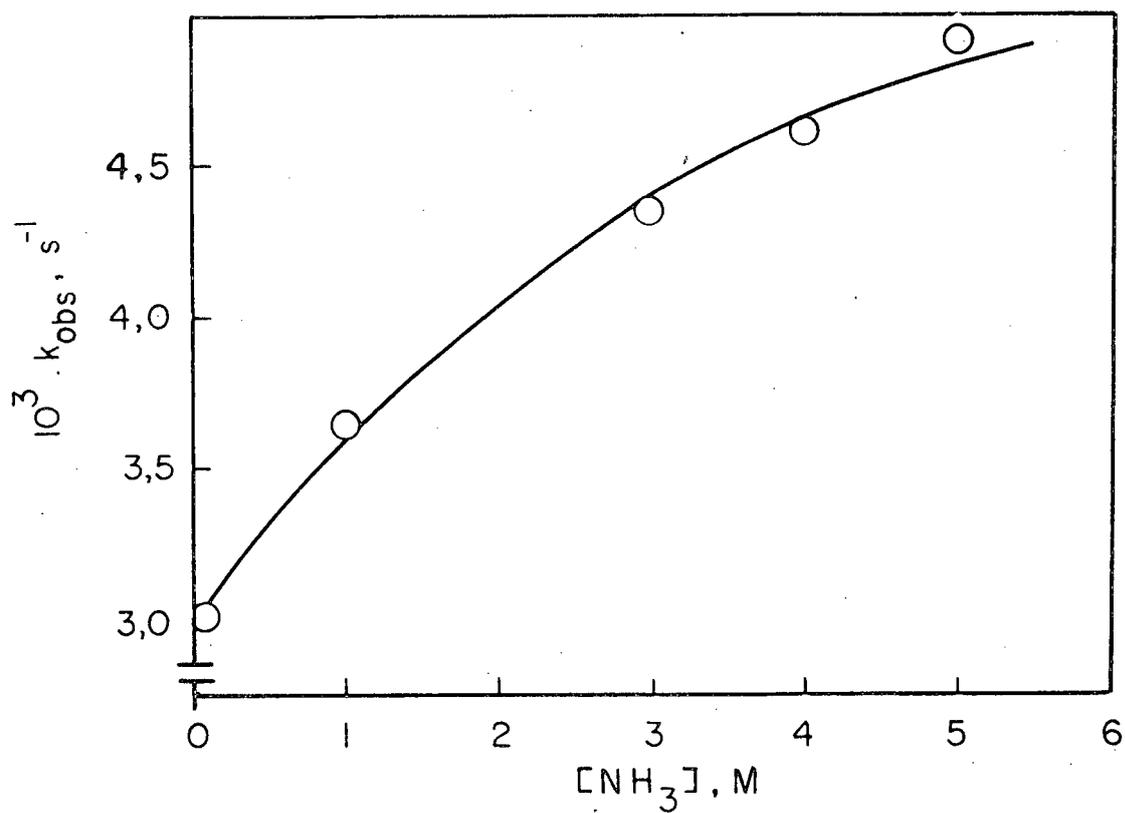


FIGURA 25 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de amônia a $65^\circ C$.

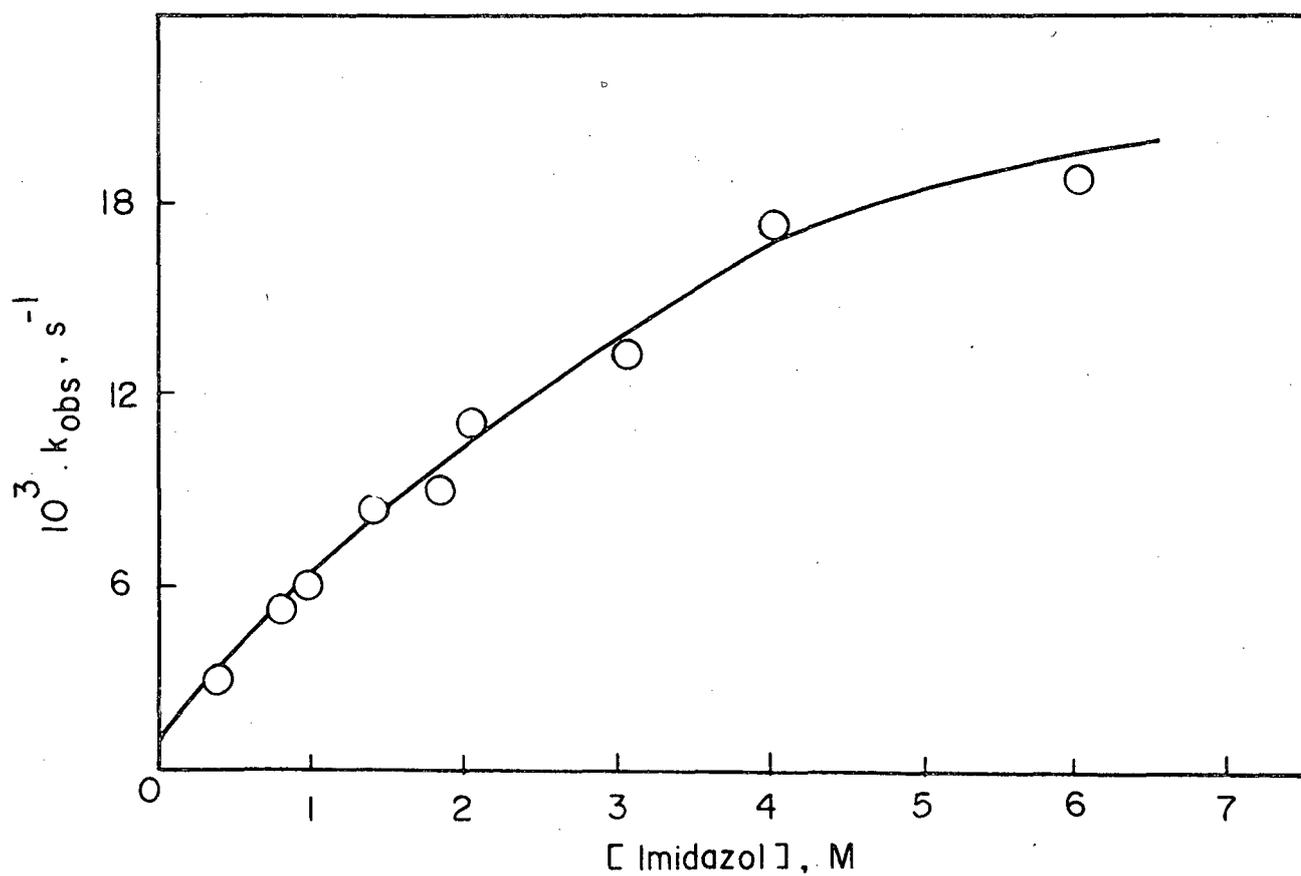


FIGURA 26 - Variação da constante de velocidade observada, k_{obs} , para a decomposição da benzilcobinamida em função da concentração de imidazol a 49°C.

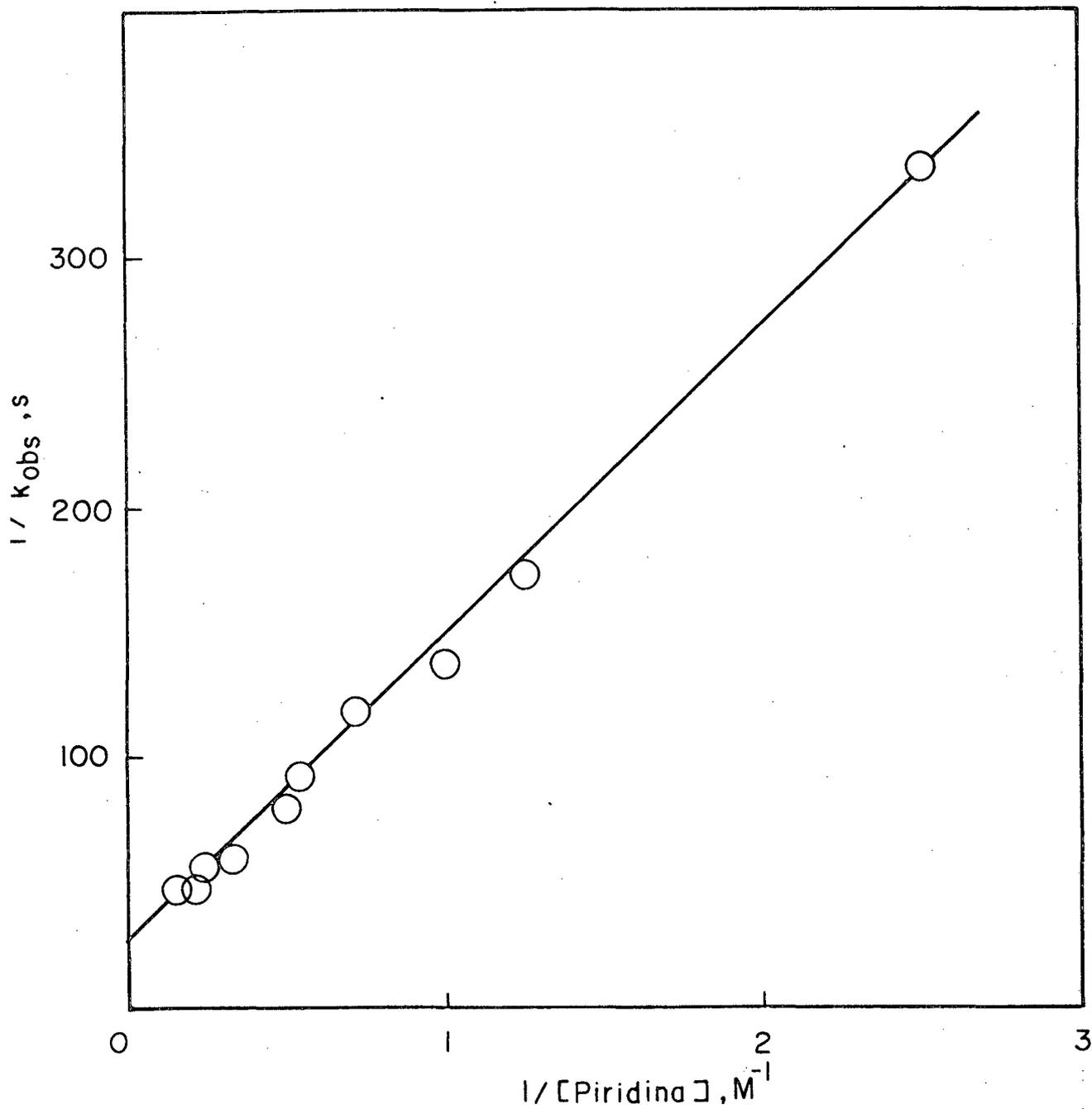


FIGURA 27 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{obs}$, para a decomposição da benzilcobina mida em função do recíproco da concentração de piridina a $43,5^{\circ}C$.

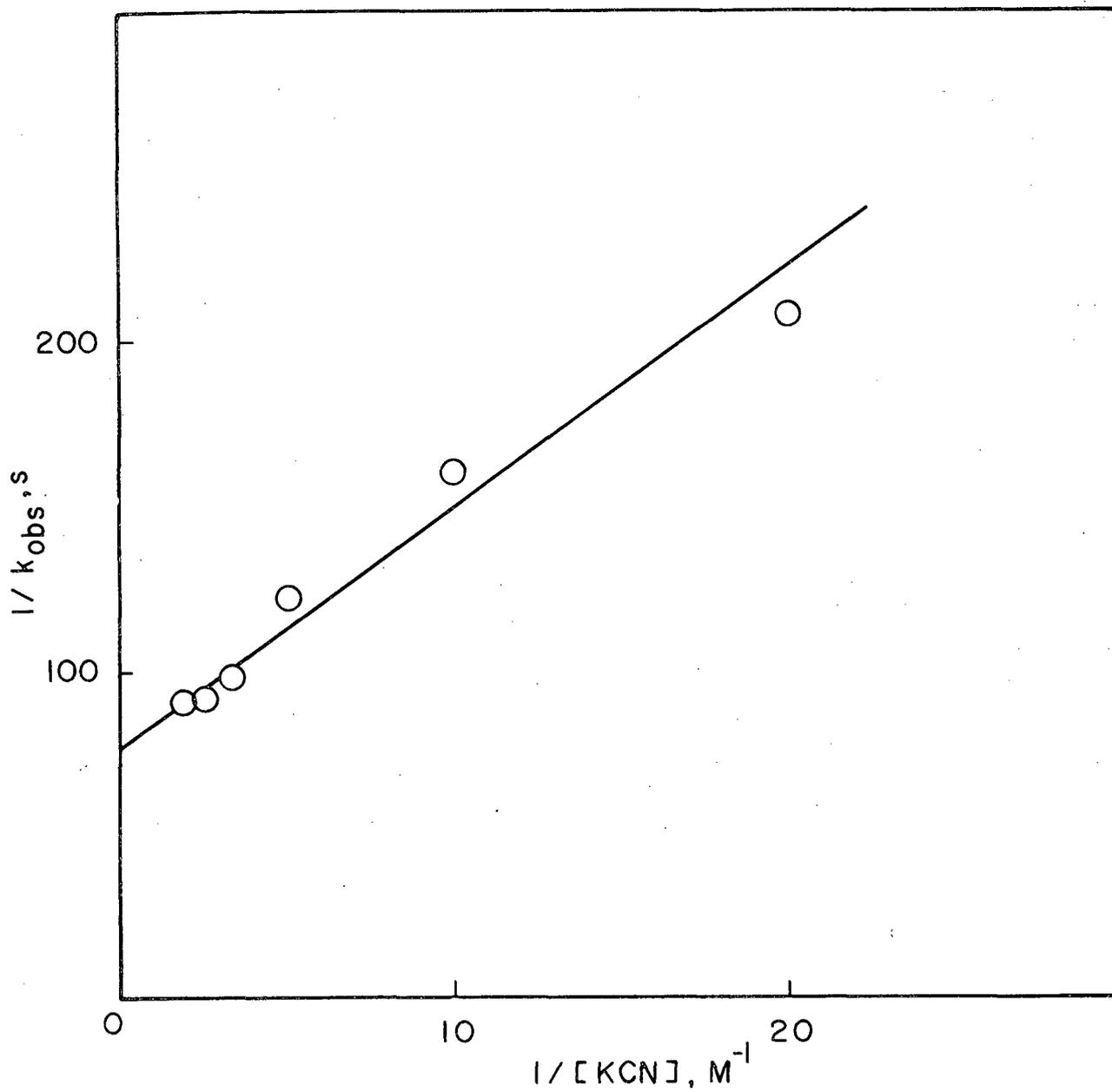


FIGURA 28 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{obs}$, para decomposição da benzilcobinamida em função do recíproco da concentração de cianeto de potássio a $25^{\circ}C$.

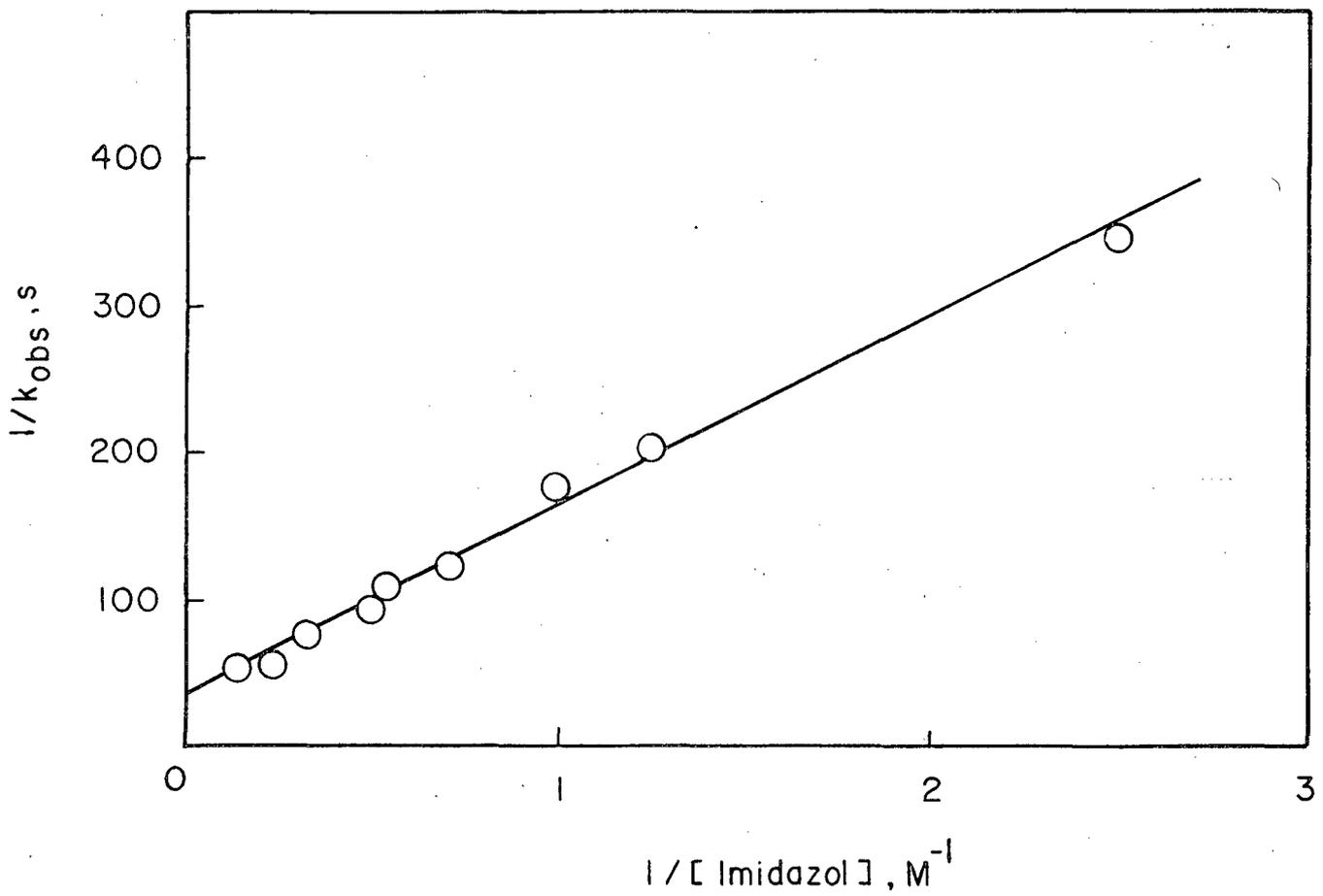


FIGURA 29 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{obs}$, para a decomposição da benzilcobina medida em função do recíproco da concentração de imidazol a $49^{\circ}C$.

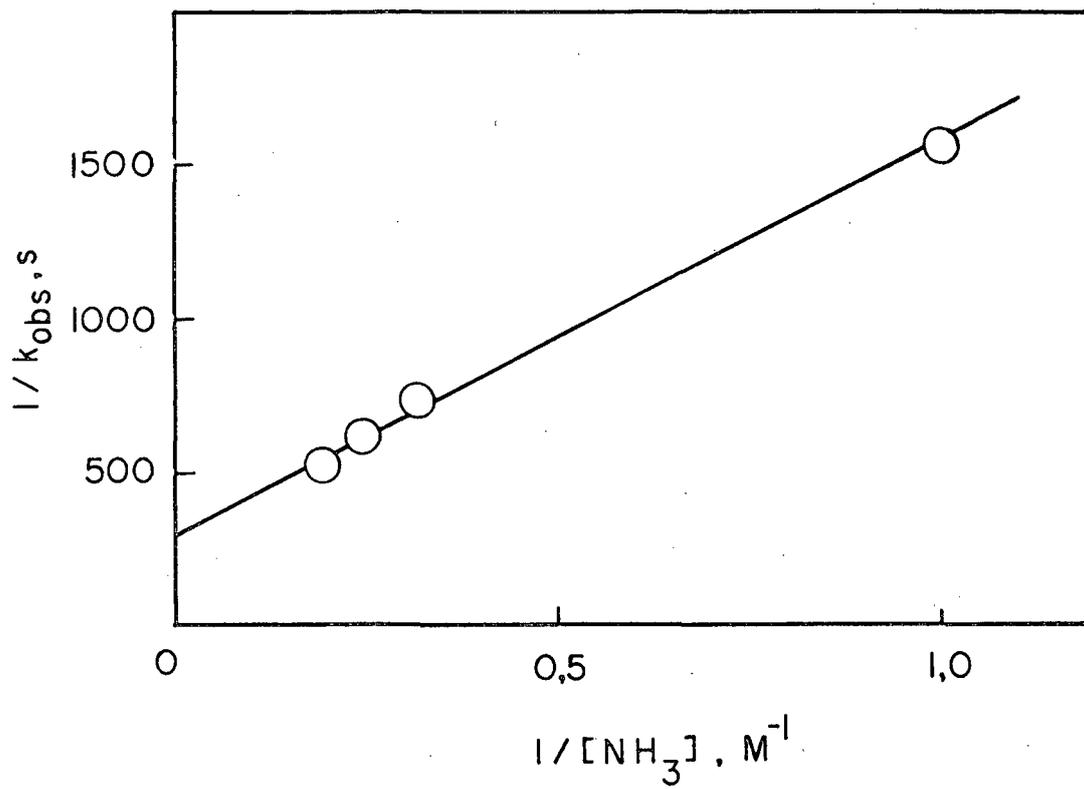


FIGURA 30 - Variação do recíproco da constante de velocidade observada, $1/k_{obs}$, para a decomposição da benzilcobinamida em função do recíproco da concentração de amônia a $65^{\circ}C$.

TABELA XIV - Constantes de equilíbrio para a formação das benzilcobinamidas substituídas em posição trans.

LIGANTES	K, M ⁻¹
KCN	10,3
NaN ₃	1,67
NaOH	1,00 (pKa = 14)
Imidazol	3,07 x 10 ⁻¹
NH ₃	2,30 x 10 ⁻¹
Piridina	2,10 x 10 ⁻¹

a variação de k_{obs} com a temperatura e tratando os dados experimentais conforme descrito na parte experimental.

As tabelas XV e XVI mostram os resultados obtidos quando foi estudada a decomposição térmica de benzil e p-metilcobinamida. Como pode ser observado nas figuras 31 e 32 uma relação linear entre $\ln k_{obs}$ e $1/T$ foi obtida.

Os parâmetros de ativação para a benzil e p-metilbenzilcobinamida não são significativamente diferentes considerando o erro experimental. Este resultado concorda com uma reação de quebra homolítica da ligação Co-C, desde que o estado de transição da reação deve ter uma natureza semelhante com o radical livre intermediário, sendo assim pouco sensível ao efeito do substituinte. Comparando os valores da constante de velocidade a 25°C, calcula-

TABELA XV - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de H₂O.

t ^o C	k _{obs} x 10 ³ s ⁻¹
77	12,6
70	5,33
62,5	2,31
56,3	1,01
46,4	0,22
43,7	0,15

$$E_a = (29,2 \pm 2,8) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^\ddagger = (28,6 \pm 2,8) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = (14,4 \pm 9,5) \text{ u.e}$$

$$\Delta G^\ddagger = 24,3 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 9,29 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XVI - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da p-metilbenzilcobinamida na presença de H₂O.

t ^o C	k _{obs} x 10 ³ s ⁻¹
67,5	3,85
62	1,93
53,5	0,66
50	0,43
43,5	0,16

$$E_a = (27,8 \pm 1,4) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^\ddagger = (27,2 \pm 1,4) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = (10,1 \pm 4,7) \text{ u.e.}$$

$$\Delta G^\ddagger = 24,2 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 1,11 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

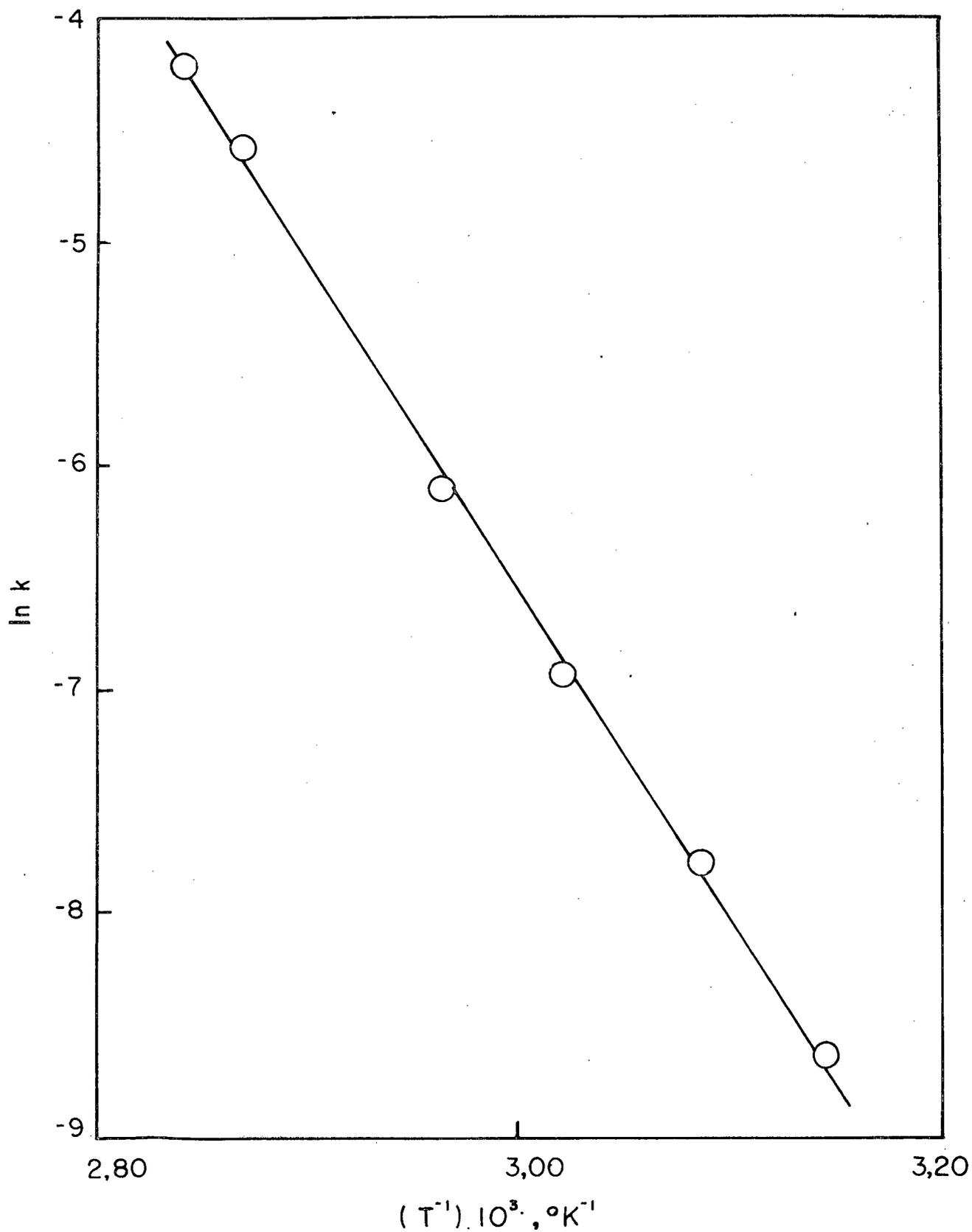


FIGURA 31 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura para decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de H_2O -

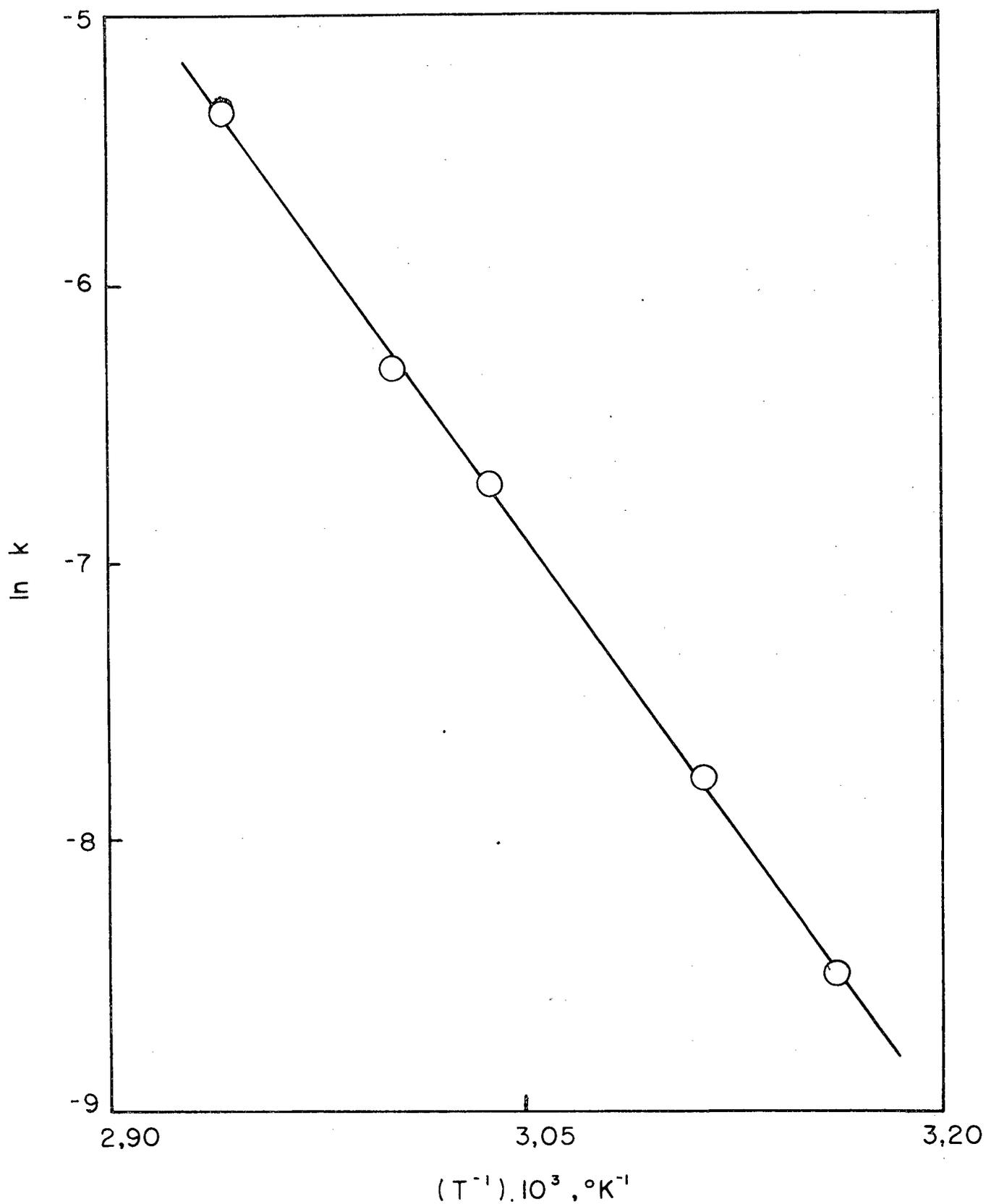


FIGURA 32 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura a de composição térmica da p-metilbenzilcobinamida na presença de H_2O .

dos por extrapolação usando os parâmetros de ativação, a p-metilbenzilcobinamida reage aproximadamente 1,2 vezes mais rapidamente que o derivado não substituído. Este efeito, ainda que pequeno, sugere que a transferência de elétrons do carbono ao cobalto não é completa no estado de transição, assim teríamos um radical eletrofílico no estado de transição.

As tabelas XVII a XXII mostram os resultados obtidos na decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de amônia, azoteto de sódio, hidróxido de sódio, piridina, imidazol e cianeto respectivamente. Os resultados podem ser visualizados nas figuras 11 à 38.

Em todos os casos um aumento da constante de velocidade observada é observado com um aumento da temperatura. Os gráficos de $\ln k_{\text{obs}}$ versus $1/T$ mostraram boa linearidade sendo o coeficiente de correlação superior a 0,99 em todos os casos.

Para fins de comparação a tabela XXIII resume os dados obtidos, a ordem do efeito trans para os substituintes estudados é: $\text{CN}^- > \text{Piridina} > \text{Imidazol} > \text{OH}^- > \text{N}_3^- > \text{H}_2\text{O}$.

A ordem obtida é paralela com a capacidade de doação de elétrons do ligante ao metal, um resultado que é contrário ao efeito do substituinte observado. A doação de elétrons ao metal deveria resultar numa desestabilização do estado de transição e portanto, numa diminuição da constante de velocidade como aumento da capacidade de doação σ do ligante.

Uma possibilidade de explicar este resultado estaria no efeito dos ligantes sobre o estado inicial da reação. De fato a medida que aumenta a capacidade de doação de elétrons do ligante, a ligação Co-C (vista como a ligação de um carbânion com Co(III))

TABELA XVII - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de amônia 3,5 M.

$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
65	4,95
56	2,13
50	1,08
43,5	0,51

$$E_a = (22,8 \pm 2,3) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^{\ddagger} = (22,3 \pm 2,3) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = (-3,2 \pm 7,6) \text{ u.e}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 23,2 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 5,56 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XVIII - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de azoteto de sódio 1,5 M.

$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
72	13,8
62	5,13
54	2,31
46,5	0,97
40	0,48

$$E_a = (22,5 \pm 1,2) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^{\ddagger} = (21,9 \pm 1,2) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = (-3,7 \pm 3,8) \text{ u.e.}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 23,1 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 7,75 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XIX - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de hidróxi do de sódio 1,5 M.

$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
50	1,98
49	1,77
43,5	1,08
38,5	0,68
35	0,52
25	0,20

$$E_a = (17,6 \pm 2,7) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^{\ddagger} = (17,1 \pm 2,7) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = (-18,2 \pm 9,3) \text{ u.e.}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 22,5 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 1,91 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XX - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de piridina 2 M.

$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
49	21,7
43,5	12,5
39	7,49
29,5	2,52
25	1,30

$$E_a = (22,3 \pm 2,7) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^{\ddagger} = (21,7 \pm 2,7) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = (1,3 \pm 9,3) \text{ u.e.}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 21,3 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 1,41 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XXI - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de imidazol 2 M.

$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
49	12,1
44	7,29
40,5	4,70
25	0,65

$$E_a = (23,1 \pm 2,7) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^{\ddagger} = (22,5 \pm 2,7) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = (2,6 \pm 9,1) \text{ u.e.}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 21,7 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 6,94 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XXII - Parâmetros termodinâmicos de ativação para a decomposição da benzilcobinamida na presença de cianeto de potássio 0,5 M.

$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{obs}} \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
34,5	22,1
29,5	16,9
25	12,2
20	8,76
15	5,98

$$E_a = (11,8 \pm 1,5) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta H^{\ddagger} = (11,2 \pm 1,5) \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta S^{\ddagger} = (-29,5 \pm 5,2) \text{ u.e.}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 20,0 \text{ Kcal/mol}$$

$$k_{25} = 1,24 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$$

TABELA XXIII - Parâmetros de ativação e constante de velocidade observada para a decomposição térmica de benzilcobinamida na presença de diferentes ligantes.

LIGANTES	$D_{\text{Co-C}}$ kcal/mol	ΔH^\ddagger kcal/mol	ΔS^\ddagger u.e.	ΔG^\ddagger kcal/mol	k_{25} s ⁻¹
H ₂ O	26,5	28,5	14,3	24,3	9,29 x 10 ⁻⁶
H ₂ O ^a	25,2	27,2	10,1	24,2	1,11 x 10 ⁻⁵
NH ₃	20,2	22,2	-3,1	23,2	5,56 x 10 ⁻⁵
N ₃ ⁻	19,9	21,9	-3,7	23,1	7,76 x 10 ⁻⁵
OH ⁻	15,1	17,1	-18,2	22,5	1,91 x 10 ⁻⁴
Imidazol	20,5	22,5	2,6	21,7	6,94 x 10 ⁻⁴
Piridina	19,7	21,7	1,3	21,3	1,41 x 10 ⁻³
CN ⁻	9,2	11,2	-29,5	20,0	1,24 x 10 ⁻²

a - p-metilbenzilcobinamida

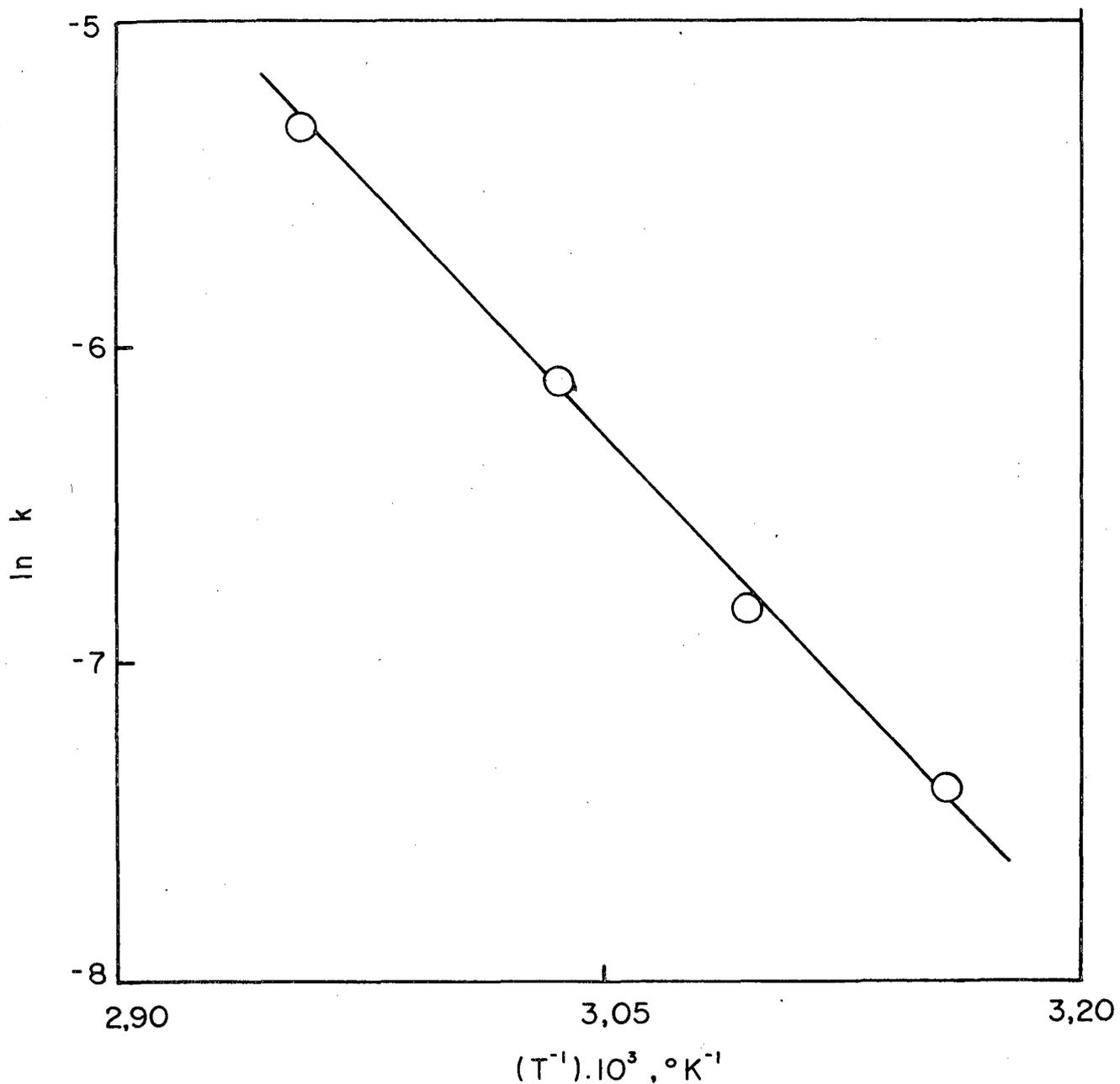


FIGURA 33 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de amônia 3,5 M.

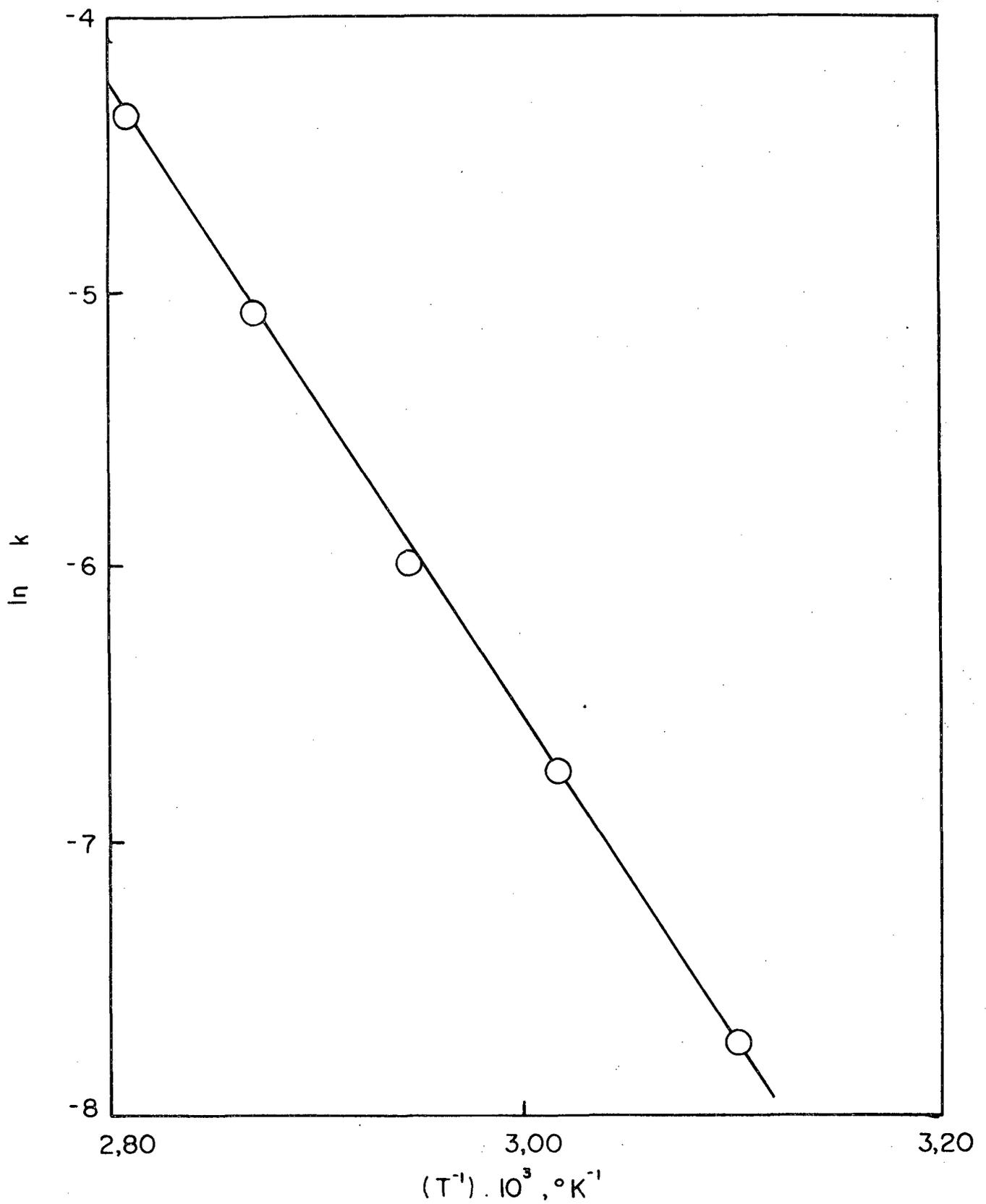


FIGURA 34 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de azoteto de sódio 1,5 M.

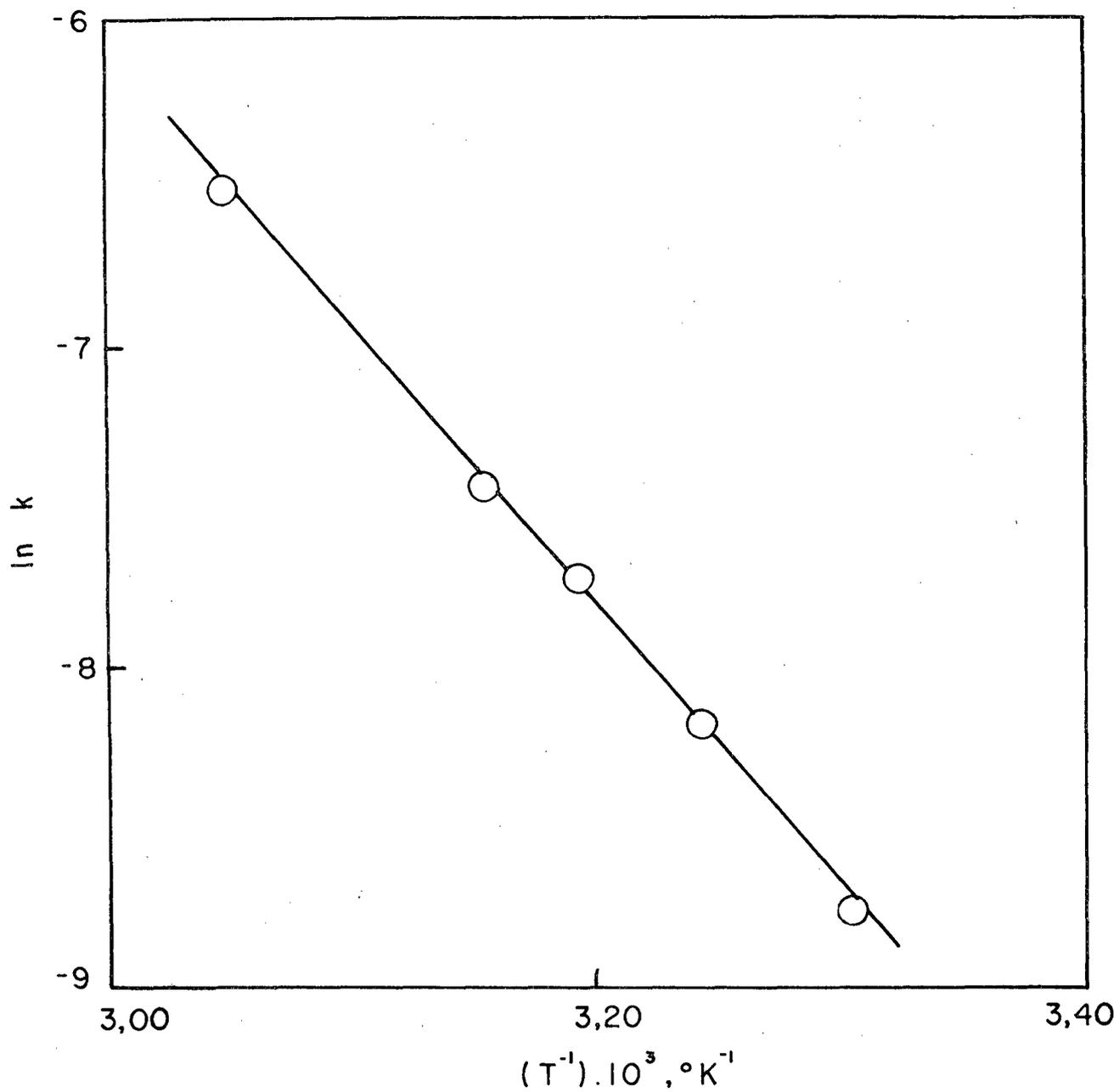


FIGURA 35 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de hidróxido de sódio 1,5 M.

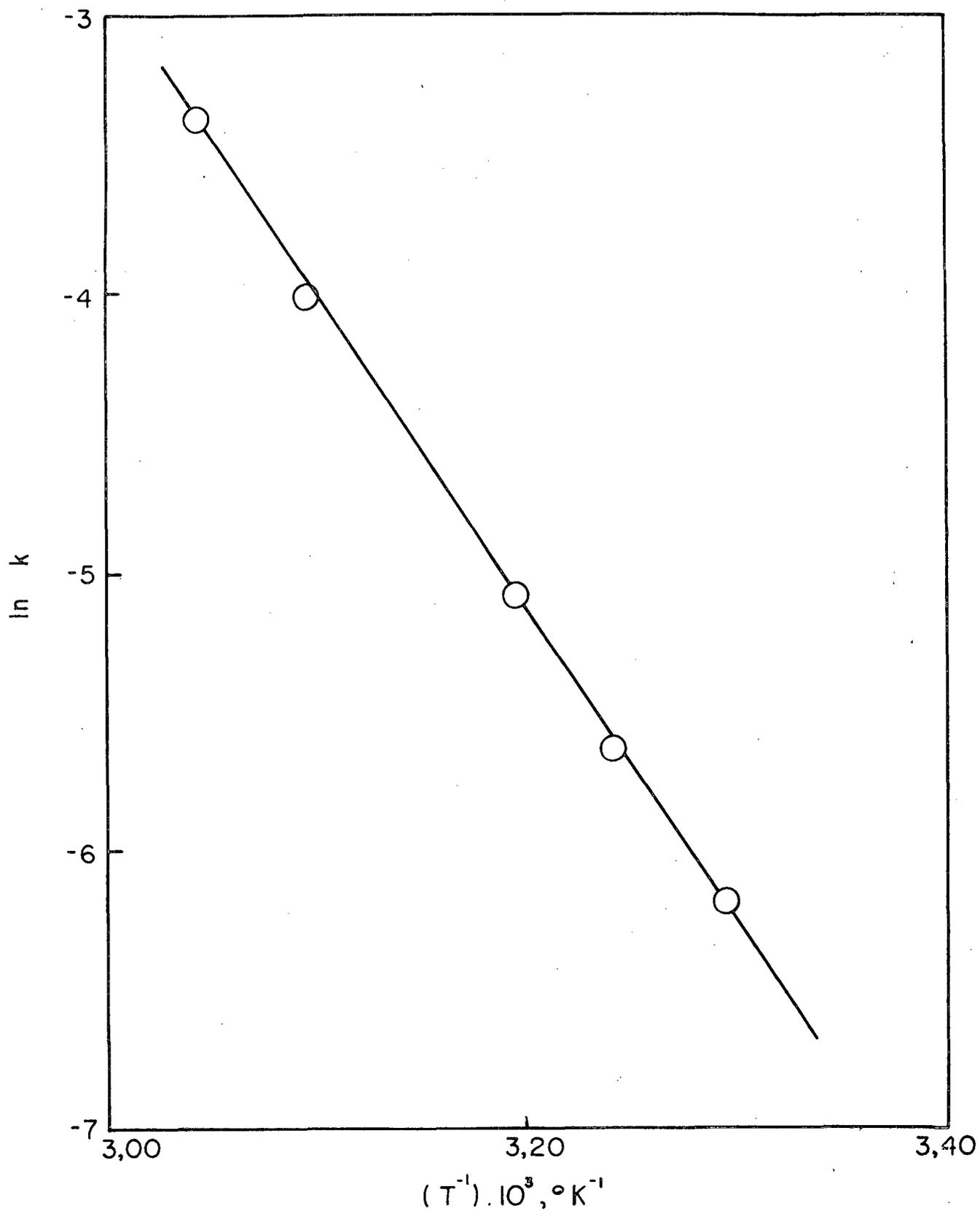


FIGURA 36 - Dependência do logarítmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de piridina 2 M.

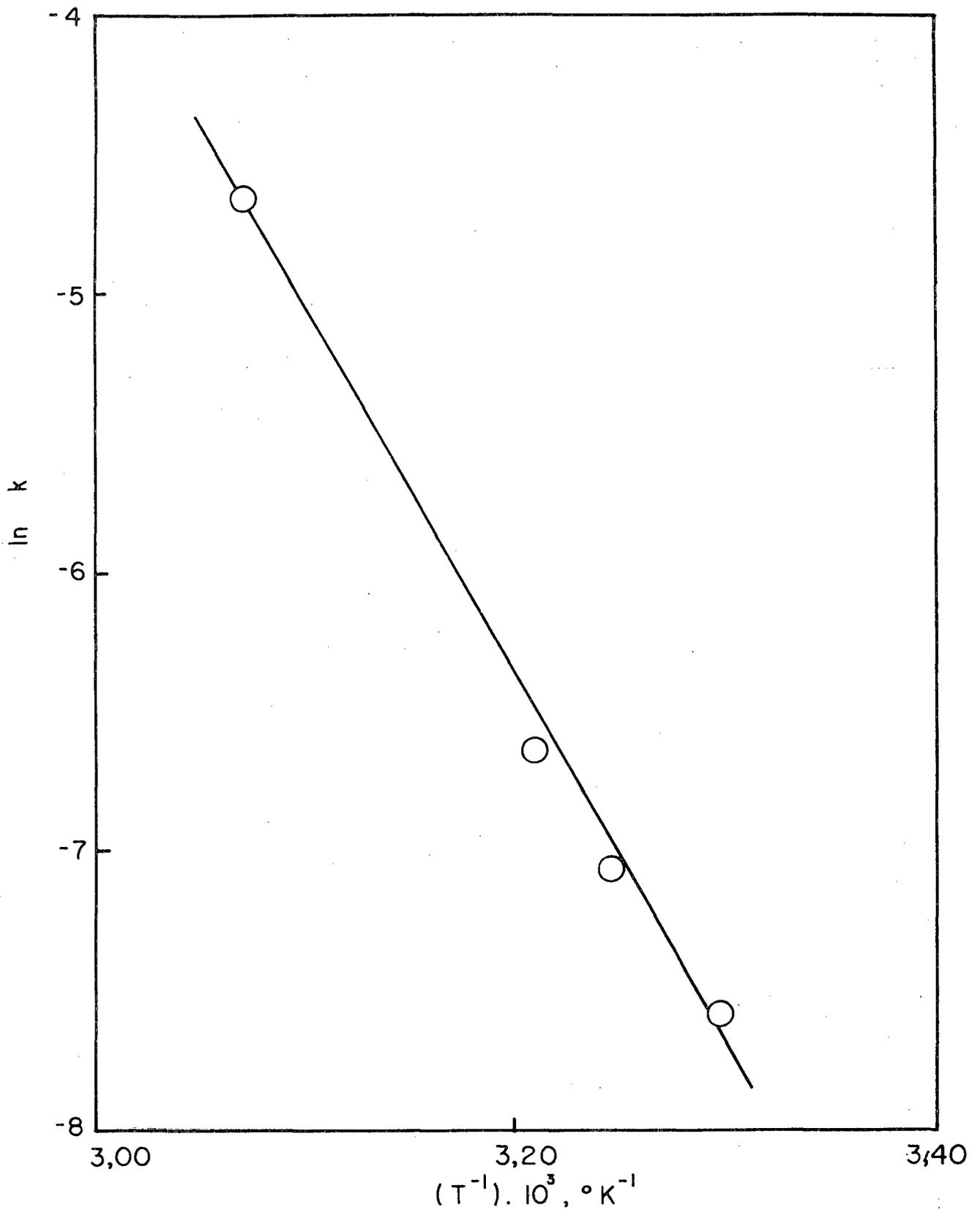


FIGURA 37 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica da benzilcobinamida na presença de imidazol 2 M.

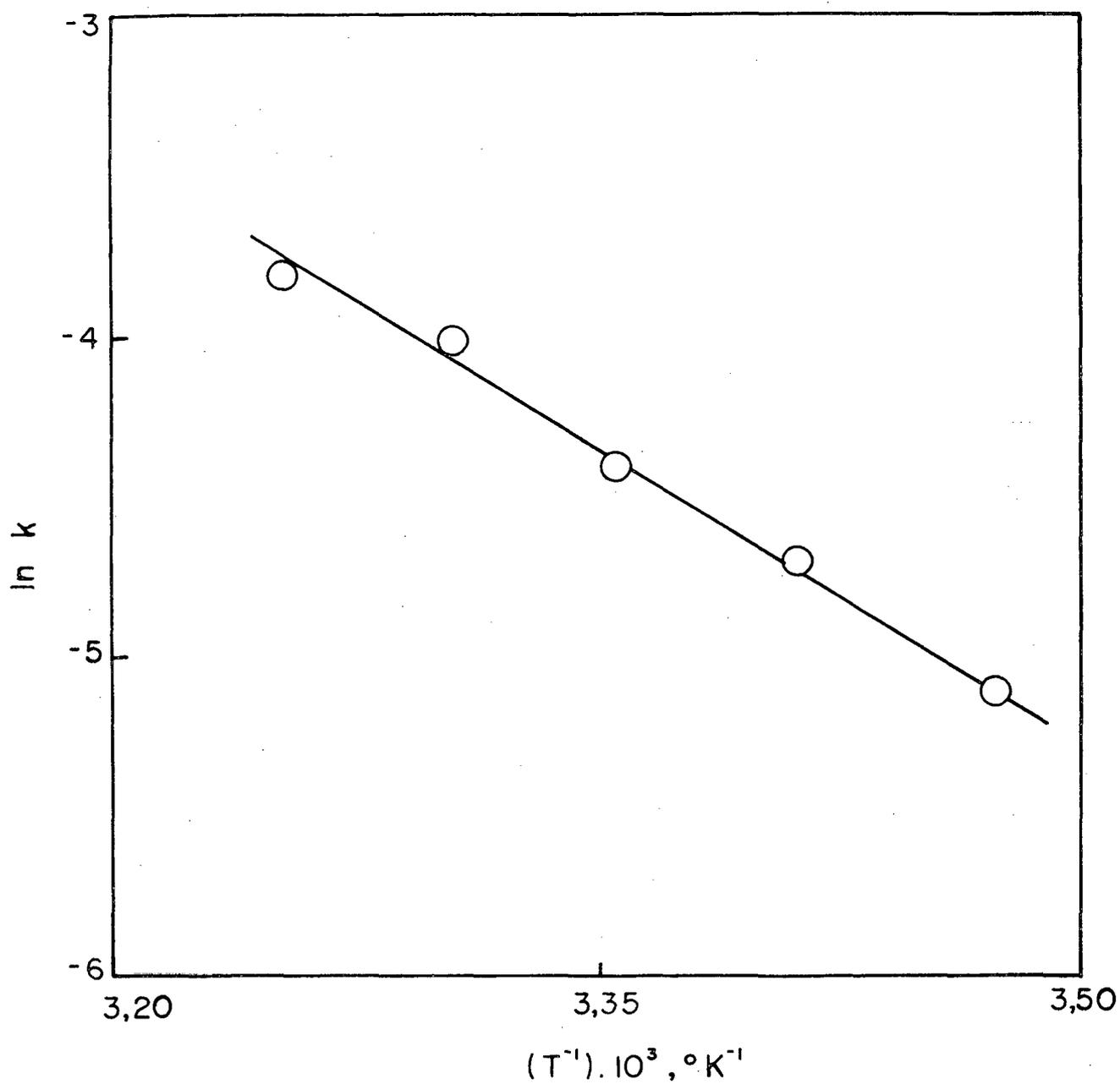


FIGURA 38 - Dependência do logaritmo natural da constante de velocidade observada, no recíproco da temperatura, para a decomposição térmica na benzilcobinamida na presença de cianeto de potássio 0,5 M.

deve ser enfraquecida pelo aumento da densidade eletrônica ao redor do átomo de cobalto. A desestabilização do estado inicial, que resulta do aumento da densidade eletrônica ao redor do átomo de cobalto, deve ser necessariamente maior que a desestabilização do estado de transição no qual o radical eletrofílico está no melhor dos casos fracamente coordenado com um cobalto de estado de oxidação próximo a 2. O efeito resultante seria portanto, catálise da reação de quebra homolítica da ligação Co-C através da desestabilização do estado inicial. O resultado obtido da ordem de efeito trans para os diversos substituintes estudados concorda plenamente com o argumento utilizado. De fato a ordem observada para reações de intercâmbio de ligante de Co (III), sem mudança no estado de oxidação, é exatamente coincidente com a ordem determinada experimentalmente neste trabalho.

É interessante observar que a mudança nos valores de entalpia de ativação determinados experimentalmente.

Os valores de ΔH^\ddagger variam entre 28,5 Kcal/mol e 11,2 Kcal/mol, se considerarmos que estes valores representam aproximadamente o valor de $D_{\text{Co-C}}^{36}$ ($D_{\text{Co-C}} = \Delta H^\ddagger - 2 \text{ Kcal/mol}$) nossos resultados (ver tabela XXIII) sugerem que a ligação Co-C tem uma entalpia de dissociação que depende fortemente da natureza do ligante coordenado em posição trans.

Basicamente o efeito de substituintes mudaria a entalpia de dissociação através de um efeito no estado inicial da reação. É interessante observar que apesar da variação de aproximadamente 17,3 Kcal/mol nos valores de ΔH^\ddagger , os valores de energia livre mudam somente 4,3 Kcal/mol na série de reações estudadas.

Este resultado indica uma série de reações compensadas termicamen

te, na qual as mudanças de entalpia de ativação são compensadas por uma mudança no sentido oposto da entropia de ativação.

Este comportamento experimental sugere a presença de uma relação isocinética, fato que deve ser válido, justificaria um mecanismo único para a série de reações estudadas.

Desde que gráficos de ΔH^\ddagger versus ΔS^\ddagger , apesar de amplamente utilizados não possuem validade nenhuma como teste estatisticamente significativo da presença ou ausência de relações isocinéticas um gráfico de $\ln k_{312,5}$ versus $\ln k_{298,0}$ foi feito para verificar se esta relação existe.

Como pode ser visualizado na figura 39, uma relação linear com um coeficiente de correlação de 0,9944 foi obtida.

O valor do coeficiente angular desta relação ($b=0,8728$) nos permite calcular o valor de β através da relação ⁴⁹:

$$\beta = \frac{T_1 T_2 (1-b)}{T_1 - b T_2}$$

O valor de β calculado foi 471^oK (130^oC) que está fora da faixa experimental e portanto a reversão da ordem de reatividade que deve ocorrer quando $T_{\text{exp}} > \beta$ não é possível observar experimentalmente.

O fato de ter uma relação estatisticamente significativa, é um argumento em favor de um mecanismo único para a série de reações estudadas.

Portanto, o efeito de cianeto, não é um "efeito anômalo" ¹⁷ senão meramente uma desestabilização da ligação Co-C que resulta numa diminuição considerável da entalpia desta ligação sem

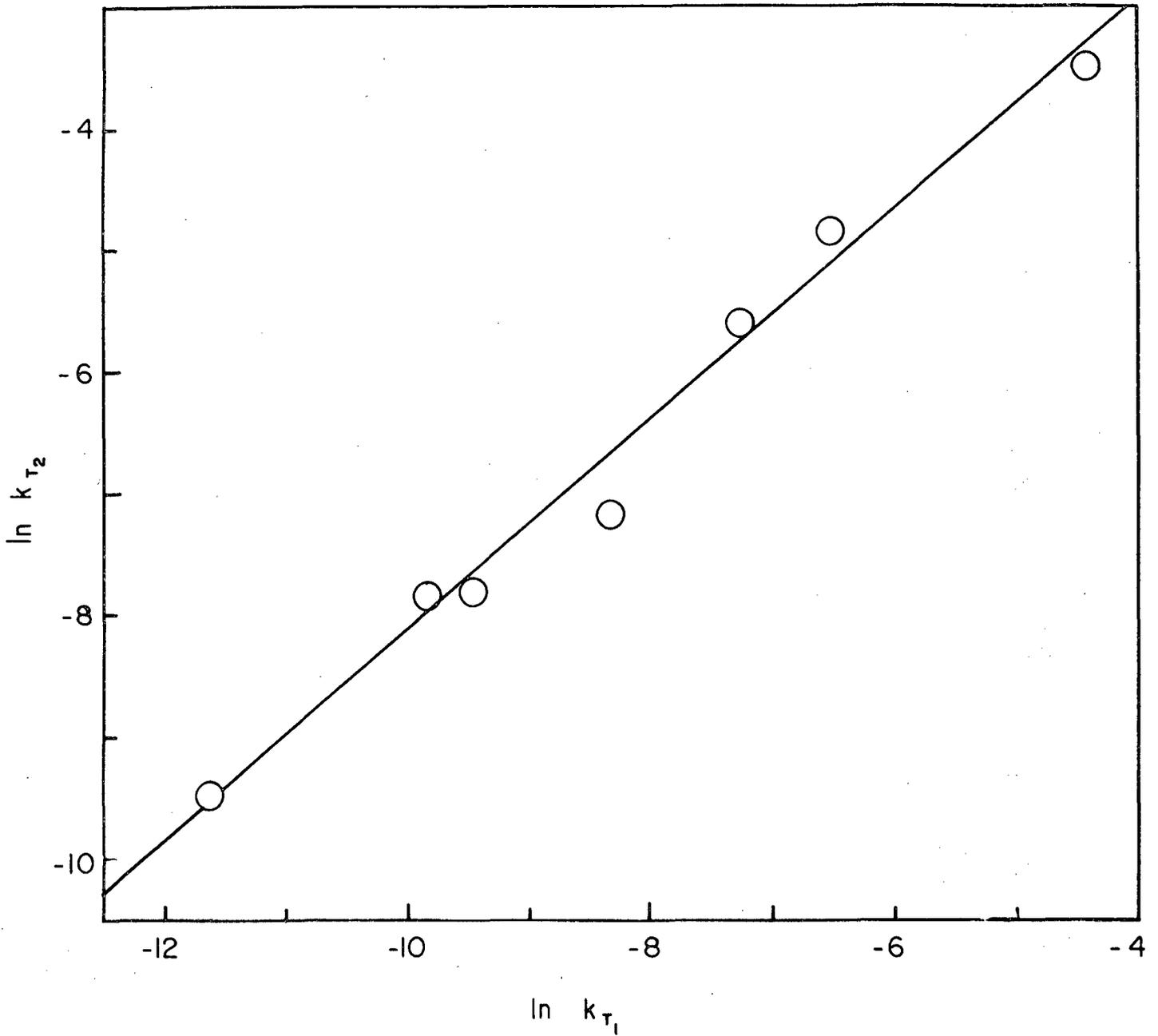


FIGURA 39 - Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura $T_2 = 312,5^\circ\text{K}$ versus o logaritmo natural da constante de velocidade a temperatura $T_1 = 298,0^\circ\text{K}$.

mudar o mecanismo da quebra da ligação.

Finalmente, é importante salientar que os resultados deste trabalho não coincidem com aqueles observados por Jencks e colaboradores no efeito de cianeto e, quebra de ligações Co-C em [(metoxycarbonil)metil]cobalamina, sendo que o mesmo autor sugere que a reação é iônica⁵⁰.

É óbvio que a partir de dados experimentais deste trabalho que a quebra homolítica da ligação Co-C é a rota mecanística preferida (de menor energia de ativação) em benzilcobinamidas.

Uma possibilidade de explicar esta mudança de mecanismo estaria no aumento relativo da estabilidade do estado de transição não iônico com a introdução de um grupo benzila.

Porém, um maior número de exemplos seria necessário para determinar os fatores que contribuem a mudança de um mecanismo heterolítico para homolítico.

CONCLUSÕES

- a) O mecanismo para a série de reações estudadas é homolítico.
- b) Os parâmetros de ativação obtidos sugerem que a ligação Co-C tem uma entalpia de dissociação que depende fortemente da natureza do ligante coordenado na posição trans.
- c) O efeito do substituinte muda a entalpia de dissociação através de desestabilização dos reagentes.
- d) Enquanto que a entalpia de ativação varia 17,3 Kcal/mol, a energia livre de ativação varia 4,3 Kcal/mol nas reações estudadas indicando que as reações são compensadas por uma mudança no sentido oposto da entropia de ativação. Este comportamento sugere a presença de uma relação isocinética, que justifica um mecanismo único para as reações estudadas.

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

1. BROWN, D. G. The chemistry and related inorganic model systems. Prog. Inorg. Chem., 18:177-95, 1973.
2. WOODWARD, R. B. Total synthesis of vitamin B₁₂. Pure Appl. Chem., 33:145-77, 1973.
3. IUPAC. Definitive rules for the nomenclature of the vitamin. J. Amer. Chem. Soc., 82:5581-83, 1960.
4. SCHRAUZER, G. N & KOHNLE, J. A nickel (II) chelate with cu bane structure. Ber., 97:1727-31, 1964.
5. SCHRAUZER, G. N. Organocobalt chemistry of vitamin B₁₂ model compounds (cobaloximes). Acc. Chem. Res., 1:97-103, 1968.
6. SCHRAUZER, G. N. et alii. Photochemical and thermal cobalt-carbon bond cleavage in alkylcobalamins and related organometallic compounds. A comparative study. J. Amer. Chem. Soc., 90:6681-88, 1968.
7. LENHERT, P. G. Cristal structure of a substituted alkylcobaloxime. Chem. Commun., 19:980-2, 1976.
8. SCHRAUZER, G. N. et alii. Chemistry of metal-coordination compounds. VIII. Constitution of vitamin B₁₂s. Chem. Ber., 98:3325-33, 1965.

- 9 . SCHRAUZER, G. N. & LEE, L. P. The molecular and electronic structure of vitamin B₁₂r, cobaloximes (II), and related compounds, J. Amer. Chem. Soc., 90:6541-43, 1968.
10. SCHRAUZER, G. N. Electron structure, light absorptin and reactions of vitamin B₁₂ and its derivatives. Naturwissenschaften, 53:459-63, 1966.
11. SCHRAUZER, G. N. & RABINOWITZ, H. N. Charge distribution and nucleophilic reactivity in sulfur ligand chelats. Di alkil derivatives of nickel (II), palladium (II), and pla tinun (II) bis (cis) ethylenedithiolates. J. Amer. Chem. Soc., 90:4297-4302, 1968.
12. NAKAGIMA, T. & KATAGIRI, S. Bond length alternations of so me nonbenzenoid aromatic hidrocarbons. Mol. Phys., 7: 149-59, 1963.
13. BOYD, G. V. & SINGER, N. Metil chemical shifts and electron densities in cyclopentadienylidenedihydropyridines. J. Chem. Soc. B, :1017-20, 1966.
14. HAGUE, D. N. & HALPERN, J. Kinetics of some substitution reactions of trans-bis (dimethylglyoximato) cobalt (III) complexes. Inorg. Chem., 6:2059-63, 1976.
15. SCHRAUZER, G. N. et alii. Alkylcobalamins and alkylcobaloxi mes electronic structure, spectra and mechanism of photo dealkylation. J. Amer. Chem. Soc., 92:2997-3005, 1970.

16. BRAUN, G. et alii. Methylcobaltnetracarboxyl, Z. Naturforsch
ch, 13b:192-4, 1958.
17. PRATT, J. M. Inorganic chemistry of vitamin B₁₂. London ,
William Clowes and Sons, 1972. p. 222-38.
18. DOLPHIN, D. H. et alii. Reactions of the alkylcobalamins .
J. Chem. Soc., :3186-93, 1964.
19. FIRTH, F. G. et alii. The chemistry of vitamin B₁₂. Part X.
Cis and trans-effects. J. Chem. Soc. A, :2428-33, 1968.
20. PRATT, J. M. et alii. The chemistry of vitamin B₁₂. I. The
valency and spectrum of the coenzyme. J. Chem. Soc. ,
:5149-53, 1964.
21. HOGENKAMP, H. P. The photolysis of methylcobalamin. Bioche
mistry, 5: 417-22, 1966.
22. SCHRAUZER, G. N. & GRATE, J. H. Sterically induced, sponta
neous dealkylation of secondary alkylcobalamins (due to a
xial base coordination and conformational changes of the
corrin ligand. J. Amer. Chem. Soc., 101:4601-11, 1979.
23. LENHERT, P. G. The structure of vitamin B₁₂. VII. The x-ray
analysis of the vitamin B₁₂ coenzyme. Proc. Roy. Soc.
Ser. A, :45-84, 1968.
24. SHOEMAKER-BRINK, C. et alii. Structure of vitamin B₁₂. VI.
Structure of crystals of vitamin B₁₂ grown from and imme

- rsed in water. Proc. Roy. Soc. Ser. A, 278:1-26, 1964.
25. HOGENKAMP, H. P. et alii. Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies of adenosylcobalamin and alkylcorrinoids, selectively enriched with carbon-13. Biochemistry, 14:3707, 1975.
26. TOBER, C. L. et alii. Metabolism and enzymology of fluorosuccinic acids. II. Substrate and inhibitor effects with soluble succinate dehydrogenase. Arch. Biochem. Biophys., 138:506-14, 1970.
27. SALEM, L. et alii. Enzymatic catalysis. A theoretically derived transition state for coenzyme B₁₂ - catalyzed reactions. Nouv. J. Chim., 1:335-48, 1977.
28. PRATT, J. M. Inorganic chemistry of vitamin B₁₂. London, William Clowes and Sons, 1972. p. 163-74.
29. _____. _____. p. 168.
30. TAFT, R. W. Steric effects in organic chemistry. New York, Wiley, 1956. p. 556-675.
31. FIRTH, R. A. et alii. The circular dichroism and absorption spectra of some vitamin B₁₂ derivatives. Biochemistry, 6:2178-89, 1967.
32. HOGENKAMP, H. P. et alii. Effect of temperature and light on the carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of alkyl

- corrinoids, spectra of alkylcorrinoids, selectively enriched with carbon-13. J. Chem. Soc., Dalton Trans., :2628-33, 1975.
33. SCHRAUZER, G. N & GRATE, J. H. Sterically induced, spontaneous Co-C bond homolysis and β -elimination reactions of primary and secondary organocobalamins. J. Amer. Chem. Soc. , 103:541-46, 1981.
34. BIED-CHARRETON, C. & GAUDEMER, A. Kinetic study of molecular oxygen insertion reaction into the cobalt-carbon bond of alkylcobaloximes. J. Organomet. Chem., 124:299-313, 1977.
35. HALPERN, J. et alii. Metal-alkyl bond dissociation energies in organocobalt compounds related to vitamin B₁₂ coenzymes. J. Amer. Chem. Soc., 101:7124-26, 1979.
36. HALPERN, J. Determination and significance of transition-metal-alkyl bond dissociation energies. Acc. Chem. Res., 15:238-44, 1982.
37. BASOLO, F. & PEARSON, R.G. Mechanisms of inorganic reactions; a study of metal complexes in solution. 2.ed. New York, J. Wiley & Sons, 1967.
38. BASOLO, F. & PEARSON, R. G. The trans effect in metal complexes. In: Progress in inorganic chemistry. New York, J. Wiley & Sons, 1962. v. 4, p. 381.
39. BASOLO, F. & JOHNSON, B. C. Introduction to coordination

chemistry. New York, W. A. Benjamin, 1964.

40. STAPLES, P. J. & TOBE, M. L. Mechanism and steric course of octahedral aquation. III. Aquation and basic hydrolysis of some azidobis-(ethylenediamine)cobalt (III) salts. J. Chem. Soc., :4846-50, 1960.
41. LEFFER, J. E. Entropy requirements of the Hammett relationship. J. Chem. Phys., 23:2199-2200, 1955.
42. LEFFER, J. E. & GRUNWALD, E. Rates and equilibria of organic reactions. London, J. Wiley & Sons, 1963. cap. 9.
43. FAIRCLOUGH, R. A. & HINSHELWOOD, C. N. The functional relationship between the constants of the Arrhenius equation. Solvent effects in the formation of quaternary ammonium salts. J. Chem. Soc., :1573-6, 1937.
44. SCHUBERT, W. M. & MINTON, F. G. Alkyl substituents. VII. Solvent dependence of the Baker-Nathan effect in the solvolysis of m-alkylbenzhydrylchlorides. J. Amer. Chem. Soc., 82:6188-93, 1960.
45. MOFFAT, A. & HUNT, H. The effect of substituents upon the rates of hydrolysis of fluorinated esters. J. Amer. Chem. Soc., 79:54, 1957.
46. FIRTH, F. G. et alii. The chemistry of vitamin B₁₂. VII. Stereoisomerism involving the axial ligands. J. Chem. Soc. A, :453, 1968.

47. SILVA, A. Trabalho a ser publicado. Universidade Federal de Santa Catarina.
48. VOGEL, A. Análise orgânica qualitativa. Rio de Janeiro, Ao livro técnico, 1971. p. 574.
49. EXNER, O. The enthalpy-entropy relation. Coll. Czech. Chem. Communs., 29:1094-113, 1964.
50. JENCKS, W. et alii. Mechanism of the cyanide-induced formation of methyl acetate from [(methoxycarbonyl)methyl]cobalamin. J. Amer. Chem. Soc., 104:1016-24, 1982.