



**Thaís Valéria Barreiros Alves**

**Estudo de complexos binários e ternários de  
alumínio(III) com aminoácidos e ligantes  
fosfatados**

**Tese de Doutorado**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de  
Pós-graduação em Química do Departamento  
de Química da PUC-Rio.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Camilla Djenne Buarque  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Joanna Maria Teixeira de Azeredo Ramos

Rio de Janeiro  
Fevereiro de 2014



**Thaís Valéria Barreiros Alves**

**Estudo de complexos binários e ternários de  
alumínio(III) com aminoácidos e ligantes  
fosfatados**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de  
Pós-Graduação em Química do Departamento  
de Química do Centro Técnico Científico da  
PUC-Rio. Aprovada pela Comissão  
Examinadora abaixo assinada.

**Prof<sup>a</sup>. Camilla Djenne Buarque**

Orientadora  
Departamento de Química - PUC-Rio

**Prof<sup>a</sup>. Joanna Maria Teixeira de Azeredo Ramos**

Co-orientadora  
UFRJ

**Prof. Alexandre Braga da Rocha**

UFRJ

**Prof<sup>a</sup>. Annelise Casellato**

UFRJ

**Prof. Cláudio Alberto Téllez Soto**

UFF

**Prof. Roberto de Barros Faria**

UFRJ

**Prof. Flávio Napole Rodrigues**

IFRJ

**Prof. Jose Eugenio Leal**

Coordenador Setorial do Centro Técnico  
Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 14 de fevereiro de 2014

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e da orientadora.

### **Thaís Valéria Barreiros Alves**

Graduou-se em Licenciatura em Química no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro em 2007, em Nutrição na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro em 2007 e em Bacharelado em Química na Universidade do Grande Rio em 2008. Finalizou o Mestrado em Química com ênfase em Química Inorgânica na PUC-Rio em 2010.

#### Ficha Catalográfica

Alves, Thaís Valéria Barreiros

Estudo de complexos binários e ternários de alumínio(III) com aminoácidos e ligantes fosfatados / Thaís Valéria Barreiros Alves ; orientadora: Camilla Djenne Buarque ; co-orientadora: Joanna Maria Teixeira de Azeredo Ramos. – 2014.

287 f. : il. (color.) ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2014.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Complexos. 3. Alumínio(III). 4. Aminoácidos. 5. Fosfocreatina. 6. Adenosina 5-trifosfato. 7. Potenciometria. 8. Espectroscopia Raman. 9. Cálculos quantomecânicos. I. Buarque, Camilla Djenne. II. Ramos, Joanna Maria Teixeira de Azeredo. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. IV. Título.

CDD: 540

A meus pais, Sonia e Celso, pelo amor incondicional e a  
meu marido, André.

## Agradecimentos

Aos meus pais, Sonia Maria e Celso Alves.

Ao meu marido André Tenório Leite.

Aos familiares, Henrique e Juliana Alves.

Aos meus avós, Rosa e João Barreiros.

Aos meus sogros, Lília e Marcel Leite.

À minha amiga Josy Tomaz.

Aos demais familiares, amigos e colegas.

À minha orientadora Professora Camilla Buarque.

À minha co-orientadora Professora Joanna Maria Ramos.

À Professora Ana Lúcia Ramalho Mercê.

À Professora Judith Felcman (em memória).

À colega Natalie Szyfman.

Aos membros da comissão examinadora, Prof. Cláudio Téllez, Prof. Roberto Faria, Prof<sup>a</sup>. Annelise Casellato, Prof. Alexandre Rocha e Prof. Flavio Napole.

À secretária, Fátima Almeida.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química.

Ao CNPq e à PUC-Rio, pelos auxílios concedidos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

## Resumo

Alves, Thaís Valéria Barreiros; Buarque, Camilla D. **Estudo de complexos binários e ternários de alumínio(III) com aminoácidos e ligantes fosfatados**. Rio de Janeiro, 2014. 287 p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Neste trabalho investigou-se a complexação entre o íon alumínio e ligantes como a adenosina 5'-trifosfato, a fosfocreatina e aminoácidos pelas técnicas de titulação potenciométrica, espectroscopia Raman e cálculos teóricos em solução aquosa, para conhecer as características dos compostos formados. O estudo visou subsidiar o entendimento dos mecanismos de absorção e biodisponibilidade do alumínio. Tal compreensão poderia auxiliar as pesquisas clínicas relacionadas à prevenção e ao tratamento de doenças neurodegenerativas. O alumínio está presente na água e em vegetais, carnes, laticínios e aditivos alimentares. Soluções de nutrição parenteral, fórmulas infantis e medicamentos podem conter alumínio também. Em fluidos corporais, os nucleosídeos di e trifosfatos e os aminoácidos são bons ligantes para o íon alumínio. Biomoléculas da baixa massa molecular formam complexos que aumentam o pH de precipitação do íon e sua absorção gastrointestinal. Esta pesquisa analisou seis complexos formados com o íon alumínio em solução aquosa. Os compostos binários, tetraaquadenosina5'-trifosfato alumínio(III) e aquafosfocreatina alumínio(III), foram estudados por espectroscopia Raman e cálculos quantomecânicos. As análises dos complexos ternários, adenosina5'-trifosfatodiaquacisteína aluminato(III), adenosina5'-trifosfatotriaquametionina aluminato(III), aquacisteínafosfocreatina aluminato(III) e aquafosfocreatinametionina aluminato(III), envolveram ainda a potenciometria. Os cálculos computacionais usaram a teoria do funcional de densidade com o funcional híbrido (B3LYP), a base 6-311++G(d,p) e consideraram o efeito do solvente água pelo modelo de contínuo polarizável. Eles englobaram a obtenção de parâmetros geométricos, o cálculo do espectro Raman e a descrição da superfície de contorno do potencial eletrostático e do mapa do potencial eletrostático. No que tange os complexos binários, as análises ratificaram o comportamento bidentado da adenosina 5'-trifosfato por um

oxigênio do fosfato alfa e um oxigênio do fosfato beta. No complexo formado entre o íon alumínio e a fosfocreatina, o ligante atua como tridentado por um oxigênio do fosfato, um oxigênio do carboxilato e um nitrogênio. Os mapas do potencial eletrostático apontaram a presença de regiões “neutras” ao redor dos átomos e como as cargas totais das moléculas eram zero, elas devem ser solúveis em lipídios. Nos complexos ternários, os modos de coordenação da adenosina 5'-trifosfato e da fosfocreatina adotados nos compostos binários se mantêm. A cisteína se comporta como bidentada por um oxigênio do carboxilato e um nitrogênio. Na espécie adenosina5'-trifosfatotriaquametionina aluminato(III), a metionina atua como monodentada pelo oxigênio do carboxilato. Apesar da carga total negativa dos complexos, as moléculas não apresentam um potencial eletrostático tão negativo e possuem uma estrutura estável. Quatro outros sistemas ternários, o alumínio(III):adenosina 5'-trifosfato:homocisteína, o alumínio(III):fosfocreatina:homocisteína, o alumínio(III):adenosina 5'-trifosfato:penicilamina e o alumínio(III):fosfocreatina:penicilamina, foram examinados apenas por potenciometria. Ela mostrou a ocorrência de várias reações de complexação e diversos complexos são formados de acordo com o pH. Comumente, o alumínio(III) se torna insolúvel entre pH 2,5 a 5,5. Todavia, isso não ocorreu. Os resultados exibiram a variedade do comportamento dos ligantes na complexação com o íon alumínio. As pesquisas sugerem como podem estar formados alguns complexos nos organismos vivos.

## Palavras-chave

Complexos; alumínio(III); aminoácidos; fosfocreatina; adenosina 5'-trifosfato; potenciometria; espectroscopia Raman; cálculos quantomecânicos.

## Abstract

Alves, Thaís Valéria Barreiros; Buarque, Camilla D. (Advisor). **Study of binary and ternary complexes of aluminum(III) with amino acids and phosphate ligands.** Rio de Janeiro, 2014. 287 p. Ph.D Thesis - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

This thesis investigated complexation reactions between aluminum(III) and ligands such as adenosine 5'-triphosphate, phosphocreatine and amino acids by potentiometry, Raman spectroscopy and theoretical calculations in aqueous solution, with the aim to know the properties of formed complexes. The study was important to improve the knowledge about absorption mechanisms and bioavailability of aluminum(III). This learning could help clinical researches about prevention and treatment of neurodegenerative diseases. Aluminum is present in water and in vegetables, animal products and food additives. Parenteral nutrition solutions, infant formulas and medications also contain aluminum. In fluids, di- and triphosphate nucleosides and amino acids are good ligands for aluminum(III). Low molecular mass biomolecules form complexes which increase the pH of precipitation of the metal ion and its gastrointestinal absorption. This study analyzed six complexes with aluminum ions in aqueous solution. The binary compounds tetraaquadenosine 5'-triphosphate aluminum(III) and aquaphosphocreatine aluminum(III) were studied by Raman spectroscopy and quantum mechanical calculations. The analysis of the ternary complexes adenosine5'-triphosphatediaquacysteine aluminate(III), adenosine5'-triphosphatetriaquamethionine aluminate(III), aquacysteinephosphocreatine aluminate(III) and aquaphosphocreatinemethionine aluminate(III) also involved potentiometry. Computational calculations used density functional theory with the hybrid functional B3LYP and the 6-311++G(d,p) basis set regarding water solvent effects by the polarizable continuum model. They included the assessment of geometrical parameters, Raman spectrum calculations and the description of electrostatic potential contour surfaces and mapped electrostatic potential.

Regarding the binary complexes, analyses confirmed the bidentate behavior of adenosine 5'-triphosphate through one oxygen of the phosphate beta and one oxygen of the phosphate gamma. In the complex that formed between aluminum(III) and phosphocreatine, the ligand behaved as a tridentate, coordinated through one oxygen in the phosphate, one oxygen in the carboxylate and one nitrogen in the guanidine group. The electrostatic potential maps pointed out the presence of "neutral" regions around atoms and, as the total charge of these molecules was zero, they should be soluble in lipids. In the ternary complexes, the coordination modes of adenosine 5'-triphosphate and phosphocreatine adopted in binary compounds remained. Cysteine behaved as a bidentate ligand through one carboxylate oxygen and nitrogen. In the adenosine 5'-triphosphatetriaquamethionine aluminate(III) species, methionine acted as a monodentate ligand via the carboxylate oxygen. Despite the negative net charge of the complexes, they did not exhibit a negative electrostatic potential and had stable structures. The four other ternary systems, aluminum(III):adenosine 5'-triphosphate:homocysteine, aluminum(III):phosphocreatine:homocysteine, aluminum(III):adenosine 5'-triphosphate:penicillamine and aluminum(III):phosphocreatine:penicillamine, were examined only by potentiometry. The results showed the occurrence of various complexation reactions, and several complexes are formed depending on the pH. Commonly, aluminum(III) becomes insoluble between pH 2.5 to 5.5. However, this did not occur. These results bring to light the multiplicity of ligand behaviors in complexation with aluminum(III). This research also suggests that some complexes may be formed in living organisms.

## Keywords

Complexes; aluminum(III); amino acids; phosphocreatine; adenosine 5'-triphosphate; potentiometry; Raman spectroscopy; quantum-mechanical calculations.

## Sumário

1	Introdução	15
1.1	Justificativa	16
1.2	Panorama da pesquisa	19
1.3	Objetivos	21
1.4	Organização da tese	23
2	Revisão da literatura	24
2.1	Alumínio(III)	24
2.1.1	A possibilidade da essencialidade do alumínio(III)	25
2.1.2	Absorção, distribuição e excreção do alumínio(III)	26
2.1.3	Contato dos seres humanos com o alumínio(III)	27
2.1.4	Alguns efeitos nocivos do alumínio(III) no corpo humano	31
2.1.5	O alumínio(III) e a diálise	33
2.1.6	O alumínio(III) e a terapia de nutrição parenteral	34
2.1.7	O alumínio(III) e a doença de Alzheimer	36
2.2	Ligantes fosfatados	44
2.2.1	Adenosina 5'-trifosfato (ATP)	46
2.2.1.1	Adenosina 5'-trifosfato e a doença de Alzheimer	47
2.2.2	Fosfocreatina (PCr)	49
2.2.2.1	Fosfocreatina e a doença de Alzheimer	52
2.3	Aminoácidos	53
2.3.1	Metionina (Met)	55
2.3.1.1	Metionina e a doença de Alzheimer	56
2.3.2	Cisteína (Cis)	59
2.3.2.1	Cisteína e a doença de Alzheimer	60
2.3.3	Homocisteína (Hcis)	62
2.3.3.1	Homocisteína e a doença de Alzheimer	64
2.3.4	Penicilamina (Pen)	66
2.3.4.1	Penicilamina e a doença de Alzheimer	70
3	Experimental	71
3.1	Reagentes	71

3.2 Equipamentos	71
3.3 Titulação potenciométrica	72
3.3.1 Metodologia da titulação potenciométrica	73
3.4 Espectroscopia Raman	75
3.4.1 Metodologia da espectroscopia Raman	76
3.4.2 Métodos de caracterização das bandas nos espectros Raman	76
4 Programas computacionais	79
4.1 Hyperquad 2000	79
4.2 Hyss 2006	82
4.3 GaussView 5.0.8 e ChemCraft 1.6	82
4.4 Gaussian 09W	82
4.5 Origin 6.0 e QtiPlot 0.9.8.9	86
5 Resultados e discussão: estudo dos complexos $[Al(ATP)(H_2O)_4]$ e $[Al(PCr)(H_2O)]$	87
5.1 Sistema binário $Al^{3+}:ATP$ (Complexo I)	87
5.1.1 Modelagem molecular do complexo $[Al(ATP)(H_2O)_4]$	88
5.1.2 Estudo espectral do complexo $[Al(ATP)(H_2O)_4]$	91
5.1.3 Distribuição de carga de Mulliken na conformação de equilíbrio	101
5.1.4 Linhas de contorno do potencial eletrostático	102
5.1.5 Mapa do potencial eletrostático molecular	104
5.2 Sistema binário $Al^{3+}:PCr$ (Complexo II)	106
5.2.1 Modelagem molecular do complexo $[Al(PCr)(H_2O)]$	106
5.2.2 Estudo espectral do complexo $[Al(PCr)(H_2O)]$	108
5.2.3 Distribuição de carga de Mulliken na conformação de equilíbrio	117
5.2.4 Linhas de contorno do potencial eletrostático	118
5.2.5 Mapa do potencial eletrostático molecular	119
6 Resultados e discussão: estudo potenciométrico dos sistemas ternários	121
6.1 Estudo potenciométrico dos sistemas ternários do alumínio(III) com os aminoácidos sulfurados e a fosfocreatina	121
6.2 Estudo potenciométrico dos sistemas ternários do alumínio(III) com os aminoácidos sulfurados e a adenosina 5'-trifosfato	132

6.3 Estudo das interações entre os complexos mistos $AlL_aL_b$	142
6.3.1 Estudo das interações entre os complexos mistos $AlPCraa$	143
6.3.2 Estudo das interações entre os complexos mistos $AlATPaa$	144
6.4 Adutos moleculares	144
7 Resultados e discussão: estudo de alguns complexos ternários	147
7.1 Complexo $[AlMetATP(H_2O)_3]^{1-}$ (Complexo III)	147
7.1.1 Modelagem molecular	148
7.1.2 Estudo espectral e atribuição vibracional	149
7.1.3 Distribuição de carga de Mulliken na conformação de equilíbrio	156
7.1.4 Linhas de contorno do potencial eletrostático	157
7.1.5 Mapa do potencial eletrostático molecular	158
7.2 Complexo $[AlCisATP(H_2O)_2]^{2-}$ (Complexo IV)	159
7.2.1 Modelagem molecular	159
7.2.2 Estudo espectral e atribuição vibracional	160
7.2.3 Distribuição de carga de Mulliken na conformação de equilíbrio	168
7.2.4 Linhas de contorno do potencial eletrostático	169
7.2.5 Mapa do potencial eletrostático molecular	170
7.3 Complexo $[AlMetPCr(H_2O)]^{1-}$ (Complexo V)	171
7.3.1 Modelagem molecular	171
7.3.2 Estudo espectral e atribuição vibracional	172
7.3.3 Distribuição de carga de Mulliken na conformação de equilíbrio	179
7.3.4 Linhas de contorno do potencial eletrostático	180
7.3.5 Mapa do potencial eletrostático molecular	180
7.4 Complexo $[AlCisPCr(H_2O)]^{2-}$ (Complexo VI)	181
7.4.1 Modelagem molecular	182
7.4.2 Estudo espectral e atribuição vibracional	183
7.4.3 Distribuição de carga de Mulliken na conformação de equilíbrio	190
7.4.4 Linhas de contorno do potencial eletrostático	191
7.4.5 Mapa do potencial eletrostático molecular	191
8 Conclusões	193
9 Referências Bibliográficas	197

10 Anexos	229
10.1 Artigos publicados	229
10.2 Permissões de imagens	231
10.3 Tabelas	237

## Lista de símbolos e abreviações

aa - aminoácido  
A $\beta$  - beta amilóide  
AMPc - adenosina monofosfato cíclico  
APP - proteína precursora amilóide  
ATP - adenosina 5'-trifosfato  
B3LYP - Becke3-Lee-Yang-Parr  
Cis - cisteína  
DFT - teoria do funcional de densidade  
DNA - ácido desoxirribonucléico  
DOPA - 3,4-dihidroxifenilalanina  
DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica  
f.e.m. - força eletromotriz  
GTP - guanosina trifosfato  
Hcis - homocisteína  
HF - hartree fock  
I - força iônica  
T - temperatura  
L - ligante  
M - metal  
Met - metionina  
PCr - fosfocreatina  
PCM - modelo do contínuo polarizável  
Pen - penicilamina  
RNA - ácido ribonucléico  
SAC - S-alil-L-cisteína  
SCRF - campo de reação auto-consistente  
SNC - sistema nervoso central  
SPRC - S-propargil-cisteína  
 $\beta$  - constante de estabilidade  
 $v_s$  - estiramento simétrico  
 $v_{as}$  - estiramento assimétrico  
 $\delta$  - deformação  
 $\omega$  - wagging ou balanceio  
 $\rho$  - rotação  
 $\tau$  - torção  
 $S_{Ra}$  - atividade Raman