

Fotoreatividade e propriedades teranósticas de complexos rutênio-nitrosilos acoplado a açúcares

Joicy S. dos Santos*, Loyanne C. Ramos (PG), Caroline R. de Jesus (IC), Vanessa L. Campos (PQ) Lucas C. D. de Rezende (PG), Flávio S. Emery (PQ), Roberto Santana da Silva (PQ).

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Paulo - Av. Bandeirantes 3900 – Monte Alegre CEP 14040-901, Ribeirão Preto-SP. E-mail: joicy.santamalvina@hotmail.com.

Palavras Chave: Óxido nítrico, complexo nitrosilo de rutênio, bodipy.

Introdução

Compostos tipo Borodipirometano (bodipy) são fotossensibilizadores que tem sido apontados na literatura como compostos promissores em terapia fotodinâmica (PDT), por induzir morte celular a partir da irradiação de luz.¹ A partir da conjugação de complexos de metais rutênio-nitrosilos com bodipy, pode-se levar a compostos que contenham atividade citotóxica aliada a emissão de fluorescência, em um processo conhecido como “teranóstico”.

No presente trabalho apresentamos um complexo nitrosilo de rutênio a um bodipy modificado $[(\text{NH}_4)[\text{Ru}(\text{dcbpy})_2(\text{bodipy})(\text{NO}_2)]^+$, e conjugamos este complexo a moléculas de açúcar (aminopropil- β -lactose), com o objetivo de estudar sua interação com células tumorais a partir de estudos fotofísicos, procurando aliar as propriedades citotóxicas dos complexos nitrosilos de rutênio com o bodipy e o efeito das n-lactoses.

Resultados e Discussão

O ligante Bodipy modificado foi sintetizado a partir da reação de 4-piridinacarboxialdeído com dimetilpirrol seguido da aromatização com BF_3OEt_2 .

A espécie foi caracterizada por diversas técnicas espectroscópicas e RMN de ^1H e ^{13}C . O complexo $[(\text{NH}_4)[\text{Ru}(\text{dcbpy})_2(\text{bodipy})(\text{NO}_2)]^+$ foi sintetizado através de conjugação do bodipy ao complexo precursor $[\text{Ru}(\text{dcbpy})_2(\text{bodipy})(\text{NO})\text{NO}_2]_2^+$. A aminopropil- β -lactose foi sintetizada em quatro etapas, a partir de benzil 3-hidroxiopropil carbamato e β -D-lactose e caracterizadas por ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. As moléculas de açúcar foram acopladas ao complexo rutênio-bodipy a partir de reação de acoplamento com PyBOP e HOBt em meio de DMF por 24 h, sob temperatura ambiente e separados por HPLC, utilizando-se coluna C18. Os complexos foram caracterizados por diversos métodos espectroscópicos e espectrométricos.

A caracterização fotofísica dos complexos (espectroscopia de fluorescência, e tempo de vida) confirmaram a formação de dois compostos, um mono e outro trifuncionalizado (Figura 1). Os complexos açúcar-funcionalizados possuem fluorescência estática com emissão a 510nm) menos intensa que o complexo-mãe, no entanto, o

tempo de vida de fluorescência é maior para os açúcar-funcionalizados.

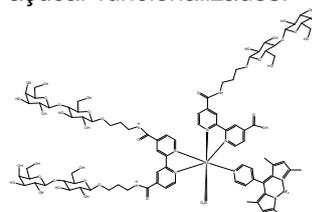


Figura 1. Estrutura química do complexo Ru-bodipy funcionalizado.

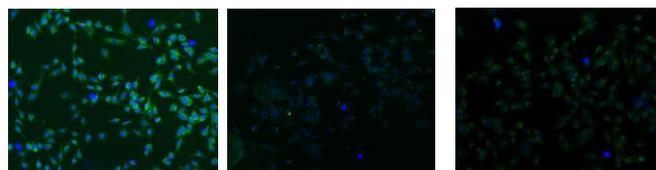


Figura 2. Microscopia de fluorescência (emissão 510 nm) de células B16-F10 após 1 h de incubação dos compostos a) Ru-bodipy, b) Ru-bodipy tri- e c) Ru-bodipy bifuncionalizado, utilizando reagente de Hoescht.

As análises de microscopia de fluorescência (Fig. 2) foram feitas utilizando-se células de melanoma murino de linhagem B16-F10, após incubação dos compostos por 30 minutos e 1 hora, na concentração de $5\mu\text{M}$. Foram utilizados marcadores celulares Hoescht (núcleo) e Rodamina 123 (mitocôndria). Imagens sugerem que os complexos Ru-bodipy e também os açúcar-funcionalizados atravessam a membrana celular, acumulando-se na mitocôndria, após 30 minutos de incubação. No entanto, estudos de uptake celular estão sendo concluídos para quantificar a internalização deste compostos.

Conclusões

A síntese do complexo fluorescente $[\text{Ru}(\text{dcbpy})_2(\text{bodipy})(\text{NO}_2)](\text{PF}_6)_3$ foi confirmada por sua caracterização por diversos métodos espectroscópicos, e sua caracterização fotofísica confirma a fluorescência a 510 nm. As imagens de microscopia confirmam a internalização dos compostos após 30 minutos de incubação.

Agradecimentos

FAPESP e CNPq

¹ Banfi, S.; Caruso, E.; Zaza, S.; Mancini, M.; Gariboldi, M. B.; Monti, E. *J. photochem. Photobiol. B*, 2012, 52.