

# Funcionalització d'*o*-carborans iodats per obtenir estructures dendrimèriques útils en aplicacions mèdiques

## Iodinated *o*-carboranes functionalization to produce dendrimeric structures useful in medicine

Ariadna Pepiol, Albert Vaca, Clara Viñas\* i Francesc Teixidor  
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

**Resum.** L'1,2-dicarba-*closo*-dodecaborà, l'*o*-carborà, és un clúster icosaèdric format per deu vèrtexs de bora-hidrogen i dos vèrtexs de carboni-hidrogen en posició adjacent. Aquesta molècula és químicament molt versàtil, ja que presenta una reactivitat diferenciada segons el tipus de vèrtex, la qual cosa en permet la derivatització en funció de l'aplicació mèdica desitjada. Al nostre grup de recerca, tenim una gran experiència en reaccions de substitució electrofílica sobre els àtoms de bor, sobretot per tal d'obtenir derivats *B*-iodats de l'*o*-carborà que continguin un elevat nombre d'àtoms de iode per molècula. Aquesta condició els converteix en bons candidats per ser usats com a **agents de contrast opacs als raigs X** en ciments ossis polimèrics de metilmecacrilat. Els enllaços de bor-iode d'aquests carborans poden ser posteriorment derivatitzats amb diferents grups orgànics funcionals, tot formant nous vèrtex de bor-carboni i obtenint, així, molècules útils com a nuclis d'estructures de tipus dendrò. El creixement dendrimèric d'aquests nuclis es du a terme mitjançant reaccions d'acoblament amb altres clústers de carborà funcionalitzats, tot obtenint molècules amb un elevat contingut en àtoms de bor, molt útils com a agents anticancerosos en la tècnica **BNCT** (Boron Neutron Capture Therapy).

**Paraules clau:** carborans, iode, agents de contrast, raigs X, dendrons, captura de neutrons, BNCT, EINS.

**Abstract.** The 1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane, *o*-carborane, is an icosahedral cluster consisting of ten boron-hydrogen vertices and two carbon-hydrogen adjacent vertices. This molecule is chemically versatile, has a differential reactivity depending on the type of vertex, and this enables the functionalization according to the desired medical application. Our research group has extensive experience in electrophilic substitution reactions on the boron atoms, especially to obtain boron-iodinated carborane derivatives, which contain a large number of iodine atoms per molecule. This condition makes them good candidates for use as **X-ray contrast agents** in methyl methacrylate bone cements. These boron-iodine bonds may be subsequently functionalized with various organic functional groups forming new boron-carbon vertices and producing useful molecules as dendron nuclei. The growth of these dendrimeric cores is carried out by coupling reactions with other functionalized carboranes yielding molecules with high boron content, useful as anticancer agents in **BNCT** (Boron Neutron Capture Therapy).

**Keywords:** carboranes, iodine, contrast agent, X-ray, dendrons, neutron capture, BNCT, EINS.

## Introducció

**E**l bor és un element químic força peculiar que es comporta com un no-metall capaç de formar compostos moleculars covalents, mentre que la resta dels elements del seu mateix grup 13 es consideren metalls que formen compostos iònics. De la mateixa manera que el carboni, el bor presenta la capacitat d'enllaçar-se amb ell mateix per formar estructures polièdriques diferents. Aquests agregats o clústers de bor, que podem anomenar borans, són poliedres de cares triangulars en els quals cada vèrtex està ocupat per un àtom de bor enllaçat a un àtom d'hidrogen. La substitució d'alguna d'aquestes unitats per un altre element dóna lloc als heteroborans, dels quals cal destacar la família dels carborans, que contenen un o més vèrtexs de carboni en la seva

estructura polièdrica de cares triangulars.<sup>1</sup>

L'existència d'un gran nombre de borans i carborans sintetitzats durant la primera meitat del segle XX va posar de manifest la necessitat d'establir-ne una classificació. Van ser R. E. Williams i K. Wade els qui van ordenar-los segons les seves característiques estructurals i estequiomètriques, determinades sobretot pel nombre de vèrtexs ocupats i d'electrons disponibles. En van diferenciar tres grans grups<sup>2</sup>: *closo*-, poliedres d'*n* vèrtexs amb  $2n + 2$  electrons; *nido*-, poliedres d'*n* -1 vèrtexs amb  $2n + 4$  electrons, i *arachno*-, poliedres d'*n* -2 vèrtexs amb  $2n + 6$  electrons (figura 1).

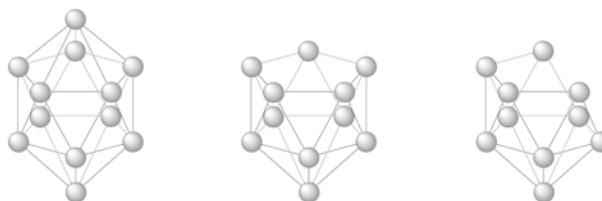


Figura 1. Exemple de la relació estructural entre *closo*-, *nido*-, i *arachno*-borans, ● = B-H.

## Propietats químiques i reactivitat de l'*orto*-carborà

De tots els compostos polièdrics de bor que existeixen, cal remarcar, per la seva estabilitat tèrmica i per la seva resistència química, el clúster d'*orto*-carborà, de fórmula empírica  $1,2\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ . Aquest compost presenta una estructura icosaèdrica *closo*- amb dos vèrtexs adjacents de carboni i deu vèrtexs de bor.

L'*o*-carborà té una gran versatilitat sintètica gràcies a la diferenciada reactivitat de cadascun dels seus vèrtexs. Una reactivitat condicionada, sobretot, per les diferències d'electronegativitat entre els àtoms de bor, de carboni i d'hidrogen (segons l'escala de Pauling: 2,0, 2,5 i 2,2, respectivament), que fan que els hidrògens enllaçats als àtoms de carboni tinguin un cert caràcter àcid, mentre que els que estan enllaçats als àtoms de bor tenen un cert caràcter d'hidrur. Alhora, dins del mateix clúster, es troben bors amb diferent reactivitat: d'una banda, els que estan connectats a ambdós àtoms de carboni, que queden empobrits electrònicament a causa de la major electronegativitat dels carbonis; de l'altra, els bors que es troben més allunyats dels carbonis, que presenten una certa densitat de càrrega negativa.

Així, doncs, gràcies a aquestes diferències d'electronegativitat, es pot donar un gran ventall de reaccions químiques regioselectives sobre el poliedre de l'*o*-carborà. Una d'aquestes reaccions és la substitució sobre els àtoms de carboni del clúster, en la qual els protons són arrencats per una base forta (com l'*n*-butilliti o l'hidrur sòdic) per tal d'obtenir una espècie C-litiada altament nucleòfila que reaccionarà amb metalls, halurs orgànics o molècules inorgàniques.<sup>3</sup>

D'altra banda, per aconseguir una halogenació electrofílica sobre els bors més allunyats dels carbonis, cal la presència d'un àcid de Lewis, com ara l'àcid trifílic o triclorur d'alumini, que s'emporta l'hidrogen unit al vèrtex de bor com a hidrur, i, seguidament, cal també la presència d'un nucleòfil (com ara un halogen elemental), que du a terme la substitució I-B del vèrtex. Aquesta seqüència de dues reaccions es coneix com a EINS (Electrophilic Induce Nucleophilic Substitution).<sup>4</sup>

Alhora, existeix un altre tipus de reacció àmpliament estudiada i molt important dins de la química de

carborans: la degradació parcial de l'*o*-carborà, en la qual es produeix la pèrdua d'un dels vèrtexs del poliedre *closo*- per obtenir el corresponent clúster *nido*-. Per fer-ho, cal l'efecte d'una espècie nucleòfila, com ara l'ió etòxid o metòxid, que ataqüi els bors més empobrits electrònicament extraient-ne un fragment  $\text{BH}^{2+}$ .<sup>5</sup>

Posteriorment, sobre aquell compost *nido*- anterior, es pot donar una reacció de complexació en presència de  $\text{CoCl}_2$ , en la qual el  $\text{Co(II)}$  dismuta per donar  $\text{Co}^0$  i un compost sandvitx de  $\text{Co(III)}$ : l'anió cobaltabis(dicarballur), de fórmula  $[\text{3,3}'\text{-Co}(1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$ .<sup>6</sup>

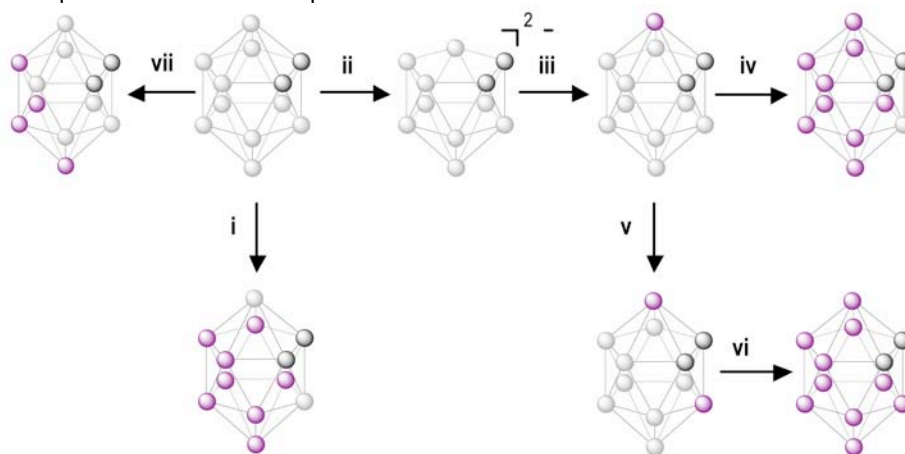
I, finalment, també sobre aquest mateix compost *nido*-, es pot dur a terme una reacció d'inserció d'un nou vèrtex per tornar a donar el corresponent clúster *closo*-, en aquest cas, mitjançant l'addició d'àcids de Lewis, com ara els halurs de bor ( $\text{BX}_n\text{R}_{(3-n)}$ ,  $n = 2,3$ ).<sup>7,4b-d</sup>

## Síntesi d'*orto*-carborans iodats per ser usats com a agents de contrast

Al nostre grup de recerca s'han desenvolupat diverses rutes sintètiques per tal d'obtenir *o*-carborans altament iodats, amb la intenció d'usar-los com a agents de contrast als raigs X en biomaterials polimèrics radioopacs.<sup>4</sup> Per aquesta aplicació resulta indispensable que l'agent de contrast contingui un gran nombre d'àtoms de iode, ja que són els àtoms de iode els que presenten un elevat coeficient d'absorció en aquesta radiació.<sup>8</sup>

Així, doncs, els clústers d'*o*-carborà *B*-iodats es consideren uns bons candidats per ser usats com a agents dopants de contrast en ciments ossis radioopacs, ja que contenen un elevat percentatge de iode per molècula (que pot arribar a ser del 90 %). D'aquesta manera, per obtenir valors òptims de radioopacitat dins de les pròtesis òssies, calen quantitats raonablement petites d'*o*-carborans iodats, ja que són agents de contrast altament efectius.

Tal com es mostra a l'esquema 1, s'han dissenyat diferents vies de síntesi que han permès obtenir compostos *B*-iodats «a la carta», en les quals no només ha estat possible controlar el grau de iodació, sinó també



Esquema 1. Ruta sintètica per la iodació regioselectiva de compostos derivats de l'*o*-carborà: i:  $\text{ICl}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ; ii:  $\text{KOH}/\text{EtOH}$ ; iii:  $\text{BI}_3/\text{hexà}$ ; iv:  $\text{ICl}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ; v: primer pas  $\text{KOH}/\text{EtOH}$ , segon pas eliminar  $\text{EtOH}$ , tercer pas  $\text{BI}_3/\text{hexà}$ ; vi:  $\text{ICl}/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ; vii: 10 eq.l./ $265^\circ\text{C}/3.5\text{h}$ . El color gris fosc es correspon amb un vèrtex C-H i el color líl·los amb un vèrtex B-I.

la posició dels àtoms de iode dins del clúster d'*o*-carborà.

La substitució electrofílica dels hidrògens (units als bors) per àtoms de iode es pot realitzar a partir de diferents mètodes: a) en dissolució, o b) a partir d'un mètode desenvolupat pel nostre grup de recerca amb el qual no s'han d'emprar dissolvents. En aquestes reaccions de substitució electrofílica, l'ordre de reactivitat de cadascun dels vèrtexs és: B(9,12) > B(8,10) > B(4,5,7,11) >> B(3,6), totalment coherent amb la decreixent densitat electrònica en els diferents vèrtexs de bor (vegeu la numeració dels vèrtexs de l'*o*-carborà a l'esquema 1).

A partir de les reaccions de substitució electrofílica en dissolució, és possible obtenir derivats altament substituïts, com ara el 4,5,7,8,9,10,11,12-*I*<sub>8</sub>-1,2-carborà, tot usant ICl i CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (vegeu i en esquema 1).<sup>9</sup> En aquesta reacció, s'han introduït àtoms de iode en tots els vèrtexs de bor del clúster, excepte en els que estan connectats alhora als dos carbonis, o sigui, els vèrtexs més empobrits electrònicament: el B(3) i el B(6).

Per aconseguir funcionalitzar una d'aquestes dues posicions anteriors, que són poc favorables a una substitució electrofílica, cal recórrer a l'estratègia sintètica següent: primer, s'ha d'eliminar el vèrtex de bor B(3) mitjançant una degradació parcial de clúster *closo*-. Per fer possible aquesta reacció s'utilitza un agent nucleòfil fort, com ara l'EtOK, per obtenir el corresponent derivat aniònic *nido*- de l'*o*-carborà, anomenat [7,8-*nido*-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> (vegeu ii en esquema 1). Després, és necessari dur a terme la inserció d'un nou vèrtex B-I amb l'ús del BI<sub>3</sub>, per obtenir novament un clúster *closo*- neutre que té la posició B(3) iodada (vegeu iii en esquema 1), és a dir, el compost 3-I-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>.

A continuació, fent ús novament del clorur de iode i de l'àcid trifílic sobre el derivat anterior, és possible iodar la resta dels vèrtexs susceptibles a atacs nucleofílics per obtenir el derivat amb nou àtoms de iode, el 3,4,5,7,8,9,10,11,12-*I*<sub>9</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>3</sub> (vegeu iv en l'esquema 1).<sup>4b</sup>

La preparació del derivat periodat de l'*o*-carborà passa per un plantejament sintètic similar a l'anterior: es comença per una degradació parcial del compost 3-I-7,8-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>, que dóna lloc al corresponent derivat *nido*- [6-I-7,8-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup>, i, seguidament, s'inserix el vèrtex B-I que li manca al clúster. D'aquesta manera, s'obté un carborà *closo*- amb dos àtoms de iode sobre els vèrtexs no susceptibles a la substitució nucleofílica, el 3,6-*I*<sub>2</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>10</sub> (vegeu v en l'esquema 1). Arribat aquest punt, només resta l'últim pas per aconseguir l'*o*-carborà amb tots els deu vèrtexs de bor substituïts amb àtoms de iode, que consisteix a sotmetre el derivat diodat anterior a condicions de iodació electrofílica usant ICl i CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, per obtenir finalment el compost 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-*I*<sub>10</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>2</sub> (vegeu vi en l'esquema 1).<sup>4a</sup>

Finalment, segons una reacció de substitució electrofílica en absència de dissolvents, ha estat sintetitzat el precursor B-iodat 8,9,10,12-*I*<sub>4</sub>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>8</sub> amb una molt bona selectivitat (vegeu vii en esquema 1).<sup>49</sup> Aquest mètode de síntesi resulta molt més net, ràpid i efectiu que no pas qualsevol dels mètodes en dissolució, ja que, d'una banda, no s'utilitzen dissolvents i, de l'altra,

es recupera gairebé tot l'excés d'un dels reactius (*I*<sub>2</sub>) per sublimació; per tant, és un mètode amb una elevada eficiència atòmica.

En aquesta reacció s'afegeixen directament els dos sòlids, l'*o*-carborà i l'*I*<sub>2</sub>, dins d'un tub de vidre Pyrex™. Seguidament, es congela el tub amb nitrogen líquid i se segella al buit amb una torxa de propà/O<sub>2</sub>. La reacció es du a terme dins d'un forn, on l'ascens de la temperatura és progressiu, fins que s'assoleix la temperatura màxima de treball de 265 °C durant tres hores i mitja. Per cada molècula de iode que genera un nou enllaç B-I es desprèn un mol de iodur d'hidrogen, fet que fa augmentar considerablement la pressió dins del tub. A temperatura i pressió elevades, el iode es troba en estat líquid i dissol l'*o*-carborà, per la qual cosa no es pot considerar una reacció en estat sòlid. Un cop finalitzada la reacció, se sublima l'excés de iode i s'obté, amb un rendiment del 93 %, un sòlid d'aspecte cristal·lí que correspon al derivat tetraiodat de l'*o*-carborà.

## Funcionalització d'*o*-carborans iodats per obtenir estructures dendrimèriques útils per a BNCT

El BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) és un sistema binari de radioteràpia que consisteix en la irradiació d'un feix de neutrons lents sobre compostos que continguin un elevat nombre d'àtoms de bor. Aquesta teràpia de captura de neutrons per part dels àtoms de bor, que va ser descoberta per Locher l'any 1936, es fonamenta en la capacitat de l'isòtop <sup>10</sup>B (d'una abundància natural del 19,8 %) per absorbir neutrons tèrmics i transformar-se en un nucli excitat de <sup>11</sup>B. Com a conseqüència d'això, s'alliberen ràpidament per fissió nuclear partícules α (<sup>4</sup>He<sup>2+</sup>), ions <sup>7</sup>Li<sup>3+</sup> i, en la majoria dels casos, fotons gamma (vegeu la figura 2).

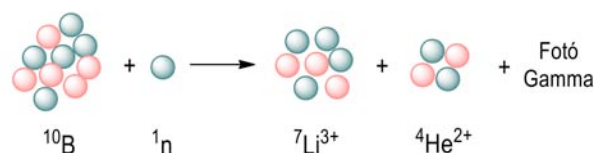


Figura 2. Esquema de la tècnica del BNCT, reacció d'absorció de neutrons tèrmics per part de l'isòtop <sup>10</sup>B.

Aquests ions generats són altament energètics, però tenen una trajectòria força curta, aproximadament d'un diàmetre cel·lular de 10 μ, i durant el seu recorregut seran capaços de produir exclusivament la mort de la cèl·lula on hagin estat alliberats. Resulta imprescindible, per tant, que el fàrmac que té un elevat contingut en bor es trobi situat dins del tumor, de manera que les partícules energètiques que s'alliberaran destruiran únicament cèl·lules cancerígenes, mentre que les cèl·lules sanes del voltant restaran intactes.

La recerca en el camp del BNCT està enfocada a l'optimització dels fàrmacs que s'utilitzen, que han de ser alhora efectius i eficients. Primer, és necessari aconseguir compostos eficients, és a dir, que continguin un elevat nombre d'àtoms de bor, la qual cosa faci augmentar la quantitat de partícules energètiques generades. I segon, cal funcionalitzar aquests compostos

de bor amb grups portadors (hidrats de carboni, pèptids, aminoàcids i porfirines, entre d'altres)<sup>10</sup> que tinguin especificitat per les cèl·lules cancerígenes, de manera que augmenti l'eficàcia de la tècnica.

Per tal d'obtenir compostos amb un elevat percentatge d'àtoms de bor, que resultin prou efectius per al BNCT, una manera pot ésser sintetitzant molècules ramificades que puguin actuar de nuclis d'estructures dendrímèriques (tipus dendró).

Els dendrons són macromolècules tridimensionals de mida controlada, d'estructura ramificada ben definida i, a diferència dels polímers ramificats (que tenen un elevat grau de polidispersió a causa de la seva síntesi aleatòria), són monodispersos. La síntesi d'aquest tipus de macromolècules es dona mitjançant reaccions «en cascada», és a dir, a partir d'una seqüència iterativa d'etapes de reacció. Amb cada nova etapa s'aconsegueix fer créixer el dendró afegint una generació superior. L'estructura en forma d'arbre dels dendrons consta de tres parts: el nucli (o core), d'on neixen les diferents branques; les branques unides al nucli, que s'estenen de forma radial, i la perifèria, on es troben els grups funcionals que determinen el comportament químic i físic del compost, com, per exemple, la viscositat, la solubilitat o l'estabilitat tèrmica.<sup>11</sup>

El nucli d'un dendró ha de ser una molècula versàtil que permeti un elevat grau de creixement de l'estructura dendrímèrica. Per això ha de contenir grups funcionals prou reactius que n'afavoreixin la ramificació. Així, al nostre grup de recerca s'han sintetitzat clústers d'o-carborà tetrasubstituïts acabats amb diferents grups orgànics funcionals (alquens, alcohols, halogens, azides, ...) que es poden considerar uns nuclis de dendrons molt vàlids per a aquesta aplicació, ja que és possible tenir estructures dendrímèriques amb un elevat contingut en bor.

L'obtenció d'aquests nuclis de dendrons es dona gràcies a la substitució dels enllaços B-I del compost 8,9,10,12-I<sub>4</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>8</sub> per enllaços B-C, mitjançant una reacció catalítica d'acoblament creuat de Kumada. En aquesta reacció s'utilitza un reactiu de Grignard com a font de grup orgànic en presència d'un catalitzador de pal·ladi [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] i de CuI com a cocatalitzador. Aquest tipus d'acoblament s'ha realitzat amb diferents reactius de Grignard, com ara clorurs d'al·lil, de fenil o de vinilmagnesi, tot obtenint compostos tetrasubstituïts amb diferents cadenes orgàniques (R), de tipus 8,9,10,12-R<sub>4</sub>-closo-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>8</sub>.<sup>12</sup>

Posteriorment, sobre aquestes cadenes orgàniques unides al clúster d'o-carborà s'han dut a terme noves reaccions de funcionalització per obtenir grups orgànics terminals més reactius davant de properes reaccions de creixement dendrímèric. Aquestes reaccions poden ser d'acoblament amb altres clústers de carborà per fer augmentar el contingut en bor de la macromolècula, o bé amb molècules biològiques per aconseguir dendrons amb una certa especificitat per les cèl·lules tumorals.



A. Pepiol



A. Vaca



C. Viñas



F. Teixidor

A. Pepiol és llicenciada en ciències químiques per la Universitat Autònoma de Barcelona (2005) i actualment està realitzant la tesi doctoral sobre la funcionalització de clústers d'o-carborà per ser usats en diferents aplicacions mèdiques a l'Institut de Ciència dels Materials de Barcelona del CSIC.

A. Vaca és llicenciat en química per la Universitat de Barcelona (2000) i doctor en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (2007). Actualment és investigador a la Queen's University de Belfast, on treballa en col·laboració amb multinacionals com Invista o Petronas per millorar l'eficiència i reduir les emissions atmosfèriques de processos químics o petroquímics emprant líquids iònics.

C. Viñas és llicenciada en ciències químiques per la U.A.B. (1975), en Farmàcia per la U.B. (1980) i doctora en Farmàcia (1991). Va iniciar-se en la recerca als laboratoris del Prof. R.W. Rudolph a la University of Michigan. Va treballar a la indústria i posteriorment al Laboratori Municipal de Sabadell del que en va ésser la directora. L'any 1992, va guanyar una plaça de Científica Titular del CSIC a l'ICMAB. Va passar a Investigadora Científica l'any 2002 i es Professora d'Investigació des del 2006. Ha dirigit 7 tesis doctorals i 12 màsters, ha publicat més de 230 articles científics en revistes incloses al SCI, 18 capítols de llibre i 1 capítol d'enciclopèdia, entre altres.

F. Teixidor es va llicenciar en ciències químiques per la U.A.B. l'any 1975 i s'hi va doctorar el 1979. Va fer una estada post-doctoral a la University of Michigan amb el Prof. R.W. Rudolph durant dos anys i mig. De tornada a Barcelona, es va incorporar a la U.A.B. com a Professor Adjunt de Química. L'any 1987 va guanyar una plaça d'Investigador Científic del CSIC a l'ICMAB i n'és Professor d'Investigació des de l'any 1999. Ha dirigit 21 tesis doctorals i 20 màsters i ha publicat més de 293 articles científics en revistes incloses al SCI, 25 capítols de llibre i 1 capítol d'enciclopèdia, entre altres aportacions científiques.

## Referencias

- Grimes, R. N. *Carboranes*, 2ona edició, Academic Press, New York, 2011.
- (a) Williams, R. E. *Inorg. Chem.*, 1971, 10, 210. Mingos, D. M. P. *Nature (Phys. Science)*, 1972, 236, 99. (b) Wade, K., *J. Chem. Soc. D*, 1971, 792. (c) Wade, K., *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* 1976, 18, 1. (d) Williams, R. E., *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 1976, 18, 67. (e) Rudolph, R. W.; Pretzer, W. R., *Inorg. Chem.*, 1972, 11, 1974. (f) Rudolph, R. W., *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 446.
- Teixidor, F.; Viñas C., en *Science of Synthesis*, Ed.: Thieme: Stuttgart, 2005; Vol. 6, p.1235, i referències que es citen.
- (a) Teixidor, F.; Barberà, G.; Viñas, C.; Sillanpää, R.; Kivekäs, R. *Inorg. Chem.*, 2006, 45, 3496. (b) Barberà, G.; Teixidor, F.; Viñas, C.; Sillanpää, R.; Kivekäs, R. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2003, 1511. (c) Barberà, G.; Teixidor, F.; Vaca, A.; Sillanpää, R.; Kivekäs R.; Viñas C. *Inorg. Chem.*, 2008, 47, 7309. (d) Barberà, G.; Viñas, C.; Teixidor, F.; Rosair G. M.; Welch, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 3647. (e) Puga, A.V.; Teixidor, F.; R. Sillanpää, R. Kivekäs, R.; Arca, M.; Barberà G.; Viñas, C. *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 9755. (f) Puga, A.V.; Teixidor, F.; Sillanpää, R.; Kivekäs R.; Viñas, C. *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 9764. (g) Vaca, A.; Teixidor, F.; Kivekäs, R.; Sillanpää, R.; Viñas C. *Dalton Transactions*, 2006, 4884. (h) Teixidor, F.; Barberà, G.; Viñas, C.; Sillanpää, R.; Kivekäs R. *Dalton Transactions*, 2007, 1668.
- Hawthorne, M. F.; Young, D. C.; Garret, P. M.; Owen, D. A.; Tebbe, F. N.; Wegner, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 862.
- Hawthorne, M. F.; Andrews, T. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1965, 443.
- Hawthorne, M. F.; Wegner, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 896.
- Saralidze, K.; van Hooy-Corstjens, C. S. J.; Koole, L. H.; Knetsch, M. L.W. *Biomaterials*, 2007, 28, 2457.
- Srivastava, R. R.; Hamlin, D. K.; Wilbur, D. S. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 9041.
- (a) Plešek, J. *J. Chem. Rev.*, 1992, 92, 269. (b) Prashar, J. K.; Moore, D. E.

- J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1993, 1051. (c) Schaeck, J. J.; Kahl, S. B. *Inorg. Chem.* 1999, 38, 204. (d) Fanning, J.C. *Coord. Chem. Rev.* 1995, 140, 27. (e) Mehta, S. C.; Lu, D. R. *Pharm. Res.* 1996, 13, 344. (f) Barth, R. F.; Soloway, A. H.; Brugger, R. M. *Cancer Invest.* 1996, 14, 534. (g) Grimes, R. N. *J. Chem. Educ.* 2004, 81, 658. (h) Hawthorne, M. F.; Maderna, A. *Chem. Rev.* 1999, 99, 3421.
11. (a) Newkome, G.R. *Advances in dendritic macromolecules*, JAI, Greenwich, 1996. (b) Fisher, M.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 885.
12. Puga, A. V.; Teixidor, F.; Sillanpää, R.; Kivekäs, R.; Viñas, C. *Chem. Commun.* 2011, 47, 2252.