

4. Summary/Zusammenfassung

4.1. Summary

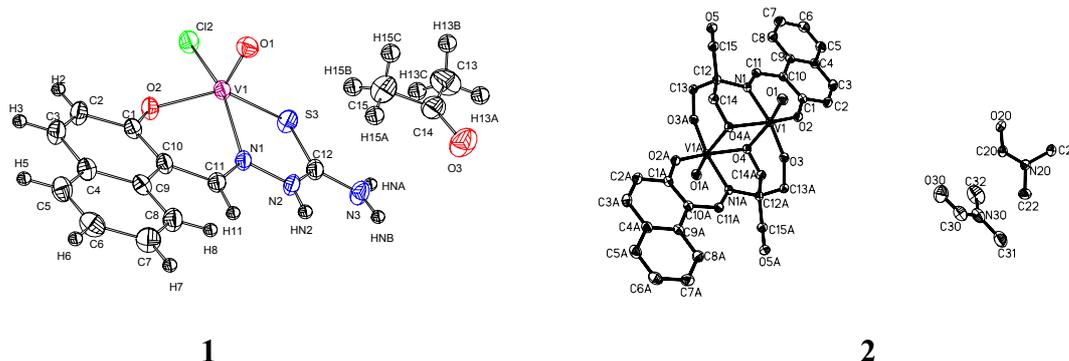
The objective of the present work was to synthesize vanadium coordination compounds which model the biological role of vanadium and/or are of potential interest in medicinal applications. Three differing fields of investigation have been dealt with in this context:

- (1) The preparation and characterization of potentially insulin-mimetic vanadium compounds as orally administered remedies for diabetes mellitus;
- (2) Model investigations towards the interaction (coordination and redox chemistry) of vanadium with sulfur-containing compounds (thiolates and disulfides) under physiological conditions;
- (3) Stabilization of decavanadates, and phospho- and tungsto-polyoxovanadates by cryptands and related macrocyclic ligands.

(1) Potentially insulin-mimetic vanadium coordination compounds

Seven oxovanadium(IV) and -(V) complexes containing *ONO*, *SN* or *ONS* donor sets have been synthesized and characterized, where *O* is phenolate, alkoxide or carboxylate, *N* is imine, aromatic or aliphatic amine, and *S* is thioamide or thiolate. Two of these complexes have also been structurally characterised by X-ray diffraction, viz. a chloro-oxovanadium(IV) complex containing a thiosemicarbazone ligand, **1**·acetone (Fig. I), and a dimeric oxovanadium(V) complex, **2**·4DMF (Fig. I), containing a Schiff base ligand based on 2-hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde and tris(ethanol)methylamine. In **1**, the thiosemicarbazone ligand coordinates out of its thioketonic tautomeric form. Specific structural features of **2**, which has an inversion centre, are the asymmetrically alkoxo-bridged *anti*-VO³⁺ moieties, and the dangling alcoholic groups.

Figure I: ORTEP drawings of the structures of complexes **1** and **2**

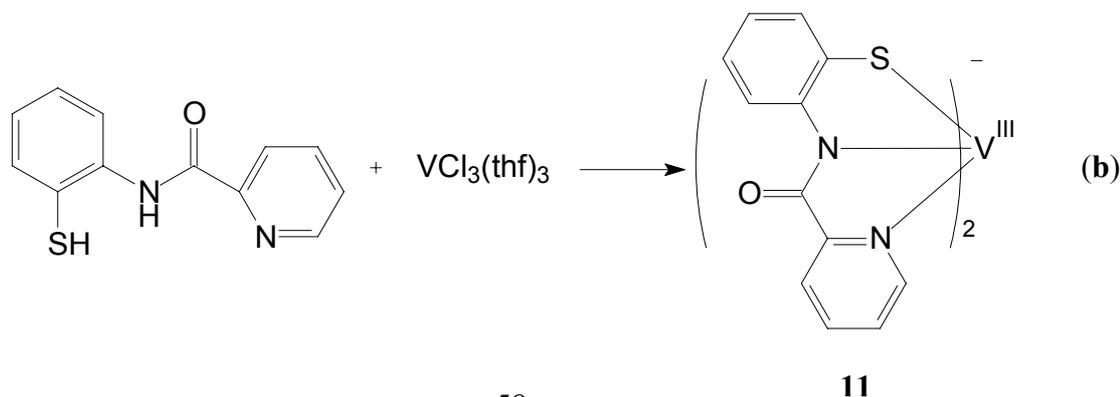
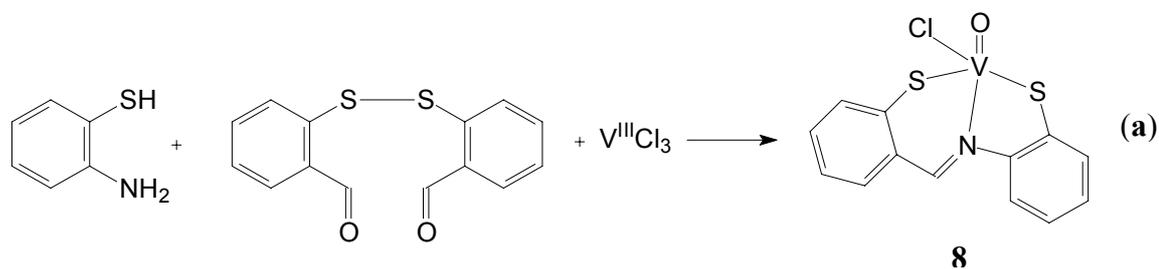


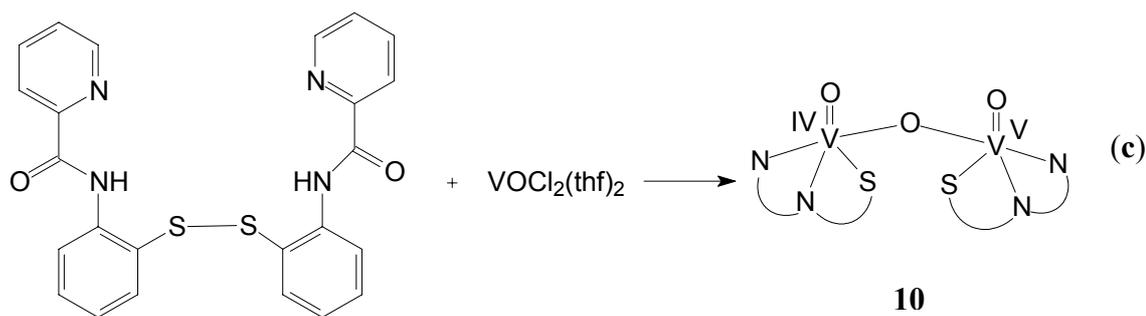
In vitro tests with these compounds have been carried out, using simian virus transformed fibroblasts from mice. Most of the compounds are cytotoxic at concentrations of 1 mM, and non-toxic (over an incubation period of three days) at concentrations of 0.01 mM and below. They show insulin-mimetic effects in that they stimulate the glucose intake by cells, which are comparable to the effect of insulin itself. VO(py-tris) [py-tris is the Schiff base from pyridine-2-carbaldehyde and tris(ethanol)methylamine], although comparatively toxic, is the most effective compound, while VO(van-hisser) (van-hisser is the Schiff base derived from *o*-vanillin and histidylserine), although non-toxic even at 1 mM concentrations, is only marginally effective.

(2) Model reactions for the interaction of vanadium complexes with thiolates and disulfides

The reaction between vanadyltrichloride and disulfides results in the reductive splitting of the disulfide and coordination of the resulting thiolate to V^VO^{3+} ; cf. reactions (a). In the case of **8**, an auxiliary ligand fragment, *o*-mercaptoaniline is necessary to provide a stable complex [eqn. (a)]. In the anionic complex **11**, formed in the reaction between VCl_3 and picolinic acid-(*o*-mercapto)anilide [eqn. (b)], the ligand coordinates through the pyridine-N, the deprotonated amide-N and the thiolate. Similarly, the disulfide bond is ruptured as vanadyl dichloride is reacted with the disulfide employed in eqn. (c). In the resulting complex **10** [eqn. (c)], the same coordination mode is attained as in **11**. **10** is a dimeric oxo-bridged complex, in which the two VO moieties of the mixed valence (IV and V) complex are about perpendicular to each other.

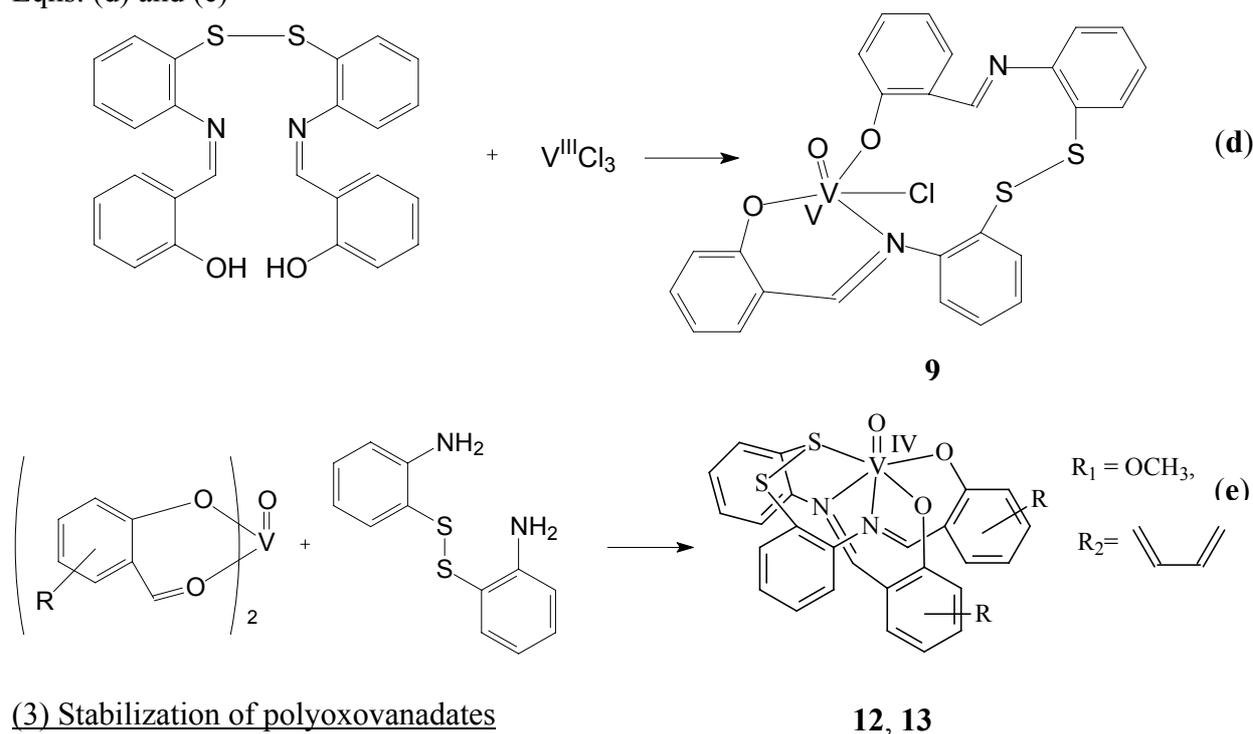
Eqns. (a), (b) and (c)





Retention of the disulfide bond is observed in the reactions between VCl_3 and a bis(Schiff base) ligand having a disulfide linkage [eqn. (d)], and in the reaction between $VO(o\text{-vanillin})_2$ and bis(*o*-aniline)disulfide [eqn. (e)]. The formation of complex **9** according to eqn. (d) is again accompanied by an oxidation of the vanadium centre, here a two-electron oxidation of V^{III} to V^VO^{3+} . Complexes **8**·pentane, **9**· CH_2Cl_2 , $[HNEt_3]10 \cdot 0.5NEt_3$ and $[HNEt_3]11$ have been characterised by X-ray diffraction analysis.

Eqns. (d) and (e)



(3) Stabilization of polyoxovanadates

The following iso- and hetero-polyoxovanadates have been obtained and characterised by X-ray diffraction spectrometry: $[(H^+)_2C23]_2[(H^+)_2V_{10}O_{28}] \cdot 6H_2O$ (**14**) and $[(H^+)_2C211]_2(H_3O^+)_2[V_{10}O_{28}] \cdot 6H_2O$ (**15**); $[C22(H^+)_{22}]_2NEt_4[H_4PV_{14}O_{42}] \cdot 8H_2O$ (**16**) and $[C221(H^+)_{22}]_2[H_5PV_{14}O_{42}] \cdot 8H_2O$ (**17**), $[(H^+)_{22}C22]_{2.5}[PV_2W_{10}O_{40}] \cdot 11H_2O$ (**18**).

Fig. II

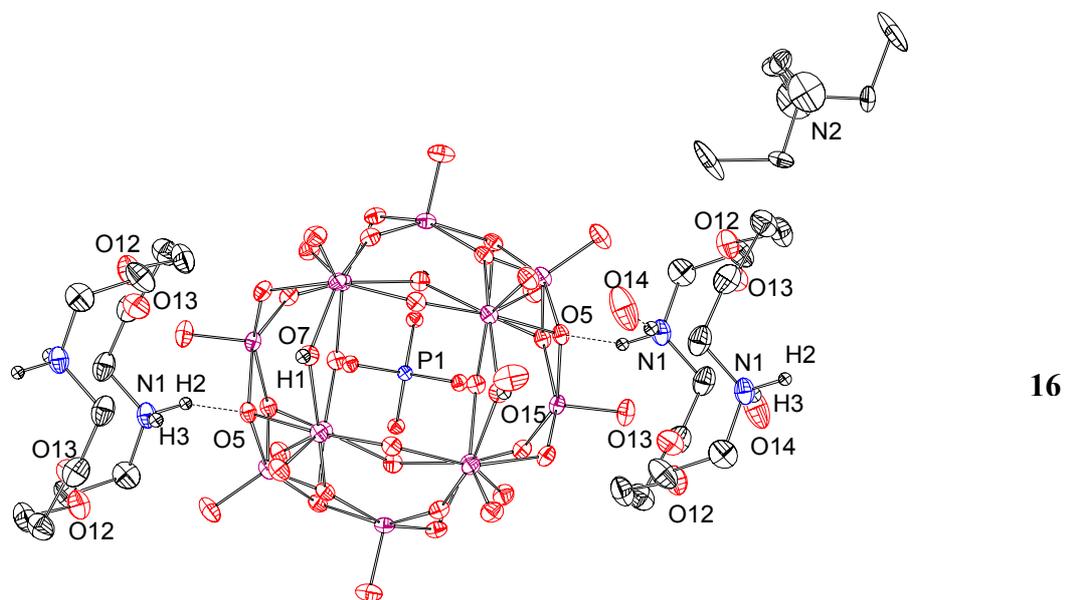
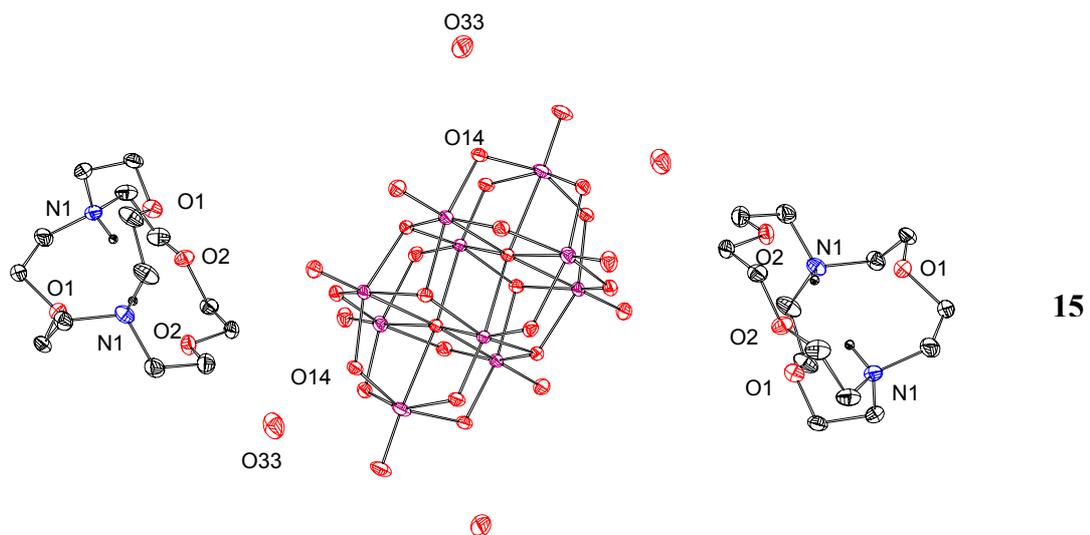
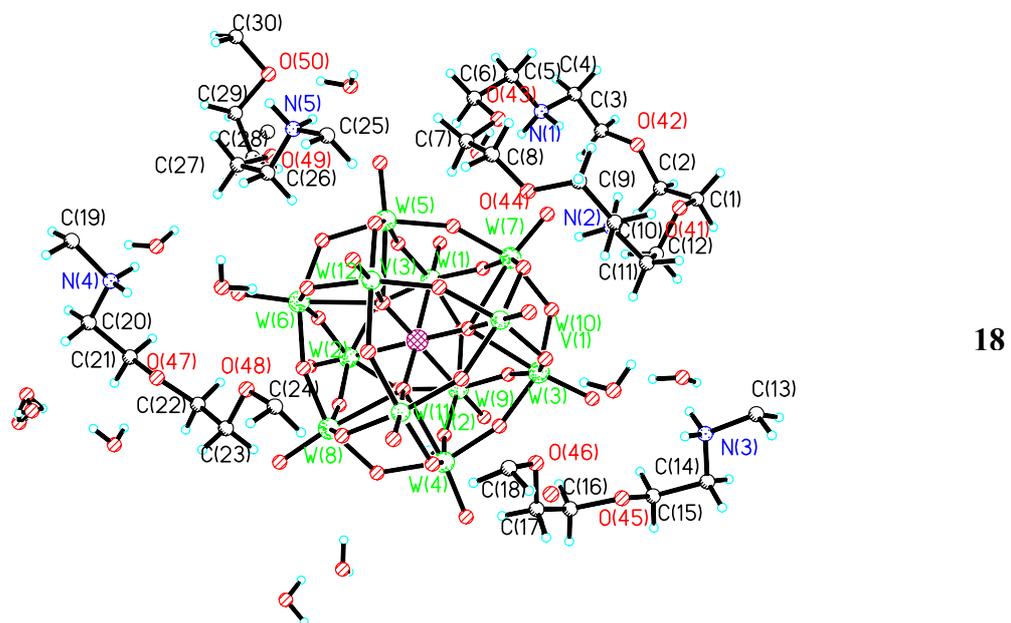


Fig. III



For the macrocyclic ligands see Fig. II, for the structures of decavanadate (**14** and **15**), the VO³⁺ bi-capped α -Keggin-phosphovanadate (**16**, **17**) and the phosphovanadopolyoxotungstate **18** see Fig. III. While the dihydrogendecavanadate in **14**, linked by hydrogen bonds to the diprotonated C23, is stable in water (⁵¹V NMR evidence), this is not the case for the unprotonated decavanadate in **15**, where such hydrogen bonding interaction does not exist. Protonation sites in **14** are two doubly bridging (C-type) oxygens. The protonation sites have been found in the Fourier difference map and are also evident from the valence bond sums $\Sigma s = 1.13$ (in contrast to 1.7 to 2 for non-protonated oxygens). Hydrogen bonding between the anion and the cation, in addition to electrostatic attraction, is also present in the phosphovanadate **16**, but not in **17**. Another striking difference between **16** and **17** is the number of protonation sites: Four such sites are present in **16**, allowing for a highly symmetric arrangement, i.e. ideal tetrahedral symmetry for the central phosphate and equivalent trigonal-bipyramidal environments for the capping VO³⁺ fragments. In contrast, the symmetry is lifted in **17**, where there are six protonation sites of 80% occupancy each (i.e. five protons present), leading to distortions in the central phosphate and in one of the capping oxovanadium groups.

Apart from the hydrogen bonds between macrocyclic ligand cation and polyoxovanadate anion in **14** and **16**, there is a manifold of hydrogen bonding interactions between water molecules (of crystallization) and water molecules, and water molecules and cations. Noteworthy are the two types of H₂O molecules in **16**: Type one act as donors for cryptand-O and -N, type two are acceptor molecules for the protonated oxo sites in the anion. Further there are intra-cavity hydrogen bonds in the cryptand cations.

An extended hydrogen-bonding network is also present in the tungstate **18**. Here, three adjacent positions of the original Keggin-type phosphotungstate [PW₁₂O₄₀]³⁻ are occupied by 2/3 vanadium ions, leading to an overall composition [PV₂W₁₀O₄₀]⁵⁻. The five negative anionic charges are counter-balanced by 2.5 diprotonated C22. The partial occupation of tungsten sites by vanadium is in accord with the metal to terminal oxygen bond lengths, which are 1.653-1.660 Å for W=O and 1.611 Å for W/V=O.

4.2. Zusammenfassung

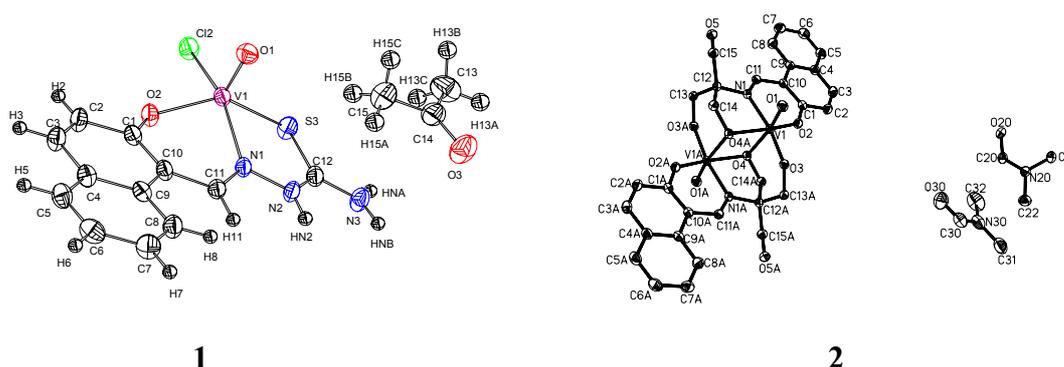
Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese von Koordinationsverbindungen des Vanadiums mit Modellcharakter für dessen biologische Funktion und/oder potenzieller Anwendung von Vanadiumverbindungen im medizinischen Bereich. In diesem Zusammenhang sind drei unterschiedliche Forschungsfelder behandelt worden:

- (1) Darstellung und Charakterisierung potenziell insulinmimetischer Vanadiumverbindungen für die orale Applikation bei Diabetes mellitus;
- (2) Modelluntersuchungen in Hinblick auf die Wechselwirkung (Koordination und Redoxchemie) von Vanadium mit schwefelhaltigen Verbindungen (Thiolaten und Disulfiden) unter physiologischen Bedingungen;
- (3) Stabilisierung von Dekavanadat sowie Phospho- und Wolframato-phospho-vanadaten mittels Cryptanden und vergleichbarer makrozyklischer Liganden.

(1) Potenziell insulinmimetische Koordinationsverbindungen des Vanadiums

Sieben Oxovanadium(IV) und -(V) Komplexe mit *ONO*, *SN* oder *ONS* Donorsätzen wurden synthetisiert und charakterisiert. Hierin steht *O* für Phenolat, Alkoxid oder Carboxylat, *N* für Imin, aromatisches oder aliphatisches Amin, und *S* für Thioamid oder Thiolat. Zwei dieser Komplexe wurden auch durch Röntgenstrukturanalyse abgesichert: ein Chloro-oxovanadium(IV)-Komplex mit einem Thiosemicarbazonliganden, **1**·Aceton (Abb. I), und ein dimerer Oxovanadium(V)-Komplex, **2**·4DMF (Abb. I), der einen Schiffbase-Liganden aus 2-Hydroxynaphthalin-1-carbaldehyde und Tris(ethanol)methylamin enthält. In **1** koordiniert das Thiosemicarbazon aus seiner tautomeren Thioketonform heraus. Besondere Strukturmerkmale von **2**, das inversionssymmetrisch ist, sind die unsymmetrisch alkoxoverbrückten, *anti* stehenden VO^{3+} -Einheiten, und die nicht koordinierten alkoholischen Funktionen.

Abbildung I: ORTEP Zeichnungen der Strukturen der Komplexe **1** und **2**



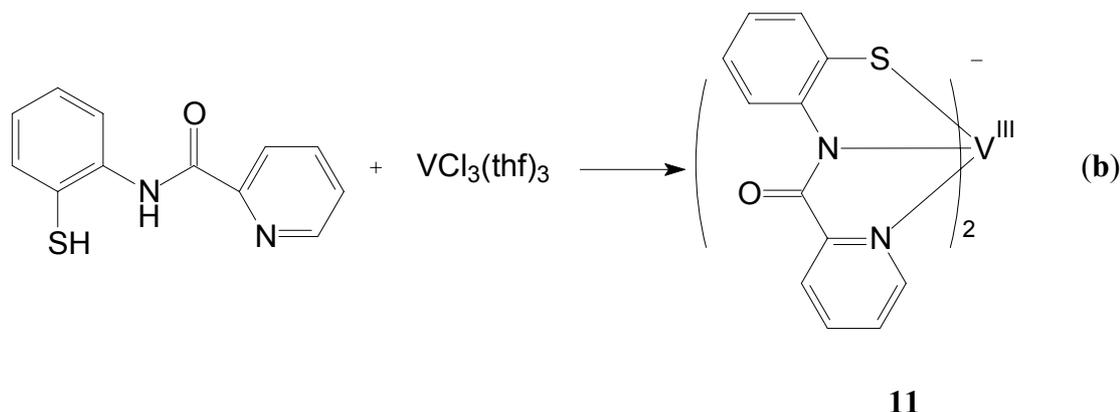
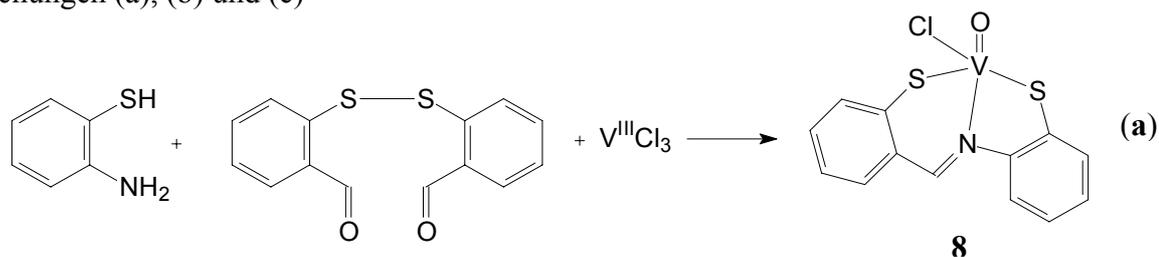
An diesen Verbindungen wurden *in vitro* Tests mit Simianvirus transformierten Mäuse-Fibroblasten durchgeführt. Die meisten Verbindungen sind bei Konzentrationen von 1 M cytotoxisch, unterhalb 0.01M aber bei einer Inkubationszeit von 3 Tagen nicht toxisch. Sie zeigen insulinmimetische Eigenschaften in Hinblick auf die Befähigung, die Aufnahme von Glucose durch die Zellen zu stimulieren. Die durch die Vanadiumverbindungen bewirkten

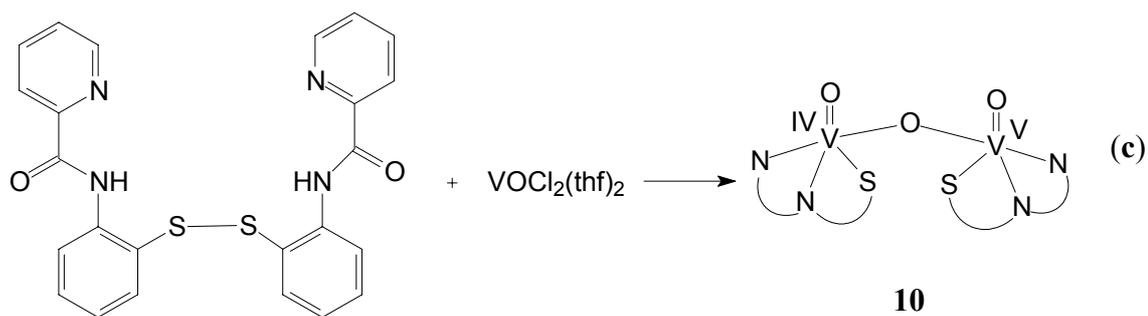
Effekte sind dabei ähnlich der Wirkung des Insulins selbst. VO(py-tris) [py-tris ist die Schiffbase aus Pyridine-2-carbaldehyd und Tris(ethanol)methylamin], obwohl vergleichsweise giftig, zeigt den ausgeprägtesten insulinmimetischen Effekt, während VO(van-hisser) (van-hisser ist die sich von *o*-Vanillin und Histidylserin herleitende Schiffbase) nur einen geringen Effekt zeigt, obwohl der Komplex bereits bei Konzentrationen von 1 mM ungiftig ist.

(2) Modellreaktionen für die Wechselwirkung von Vanadiumkomplexen mit Thiolaten und Disulfiden

Die Reaktion zwischen Vanadiumtrichlorid und Disulfiden führt zur reduktiven Spaltung der Disulfidbindung und Koordination des resultierenden Thiolats an V^VO^{3+} ; Gl. (a). Im Falle der Verbindung **8** bedarf es eines Hilfsliganden - *o*-Mercaptoanilin - um einen stabilen Folgekomplex zu generieren [Gl. (a)]. Im anionischen Komplex **11**, gebildet aus VCl_3 und Picolinsäure-(*o*-mercapto)anilid [Gl. (b)] koordiniert der Ligand über den deprotonierten Amid-N, Pyridin-N und Thiolat. In ähnlicher Weise wird auch die Disulfidbrücke in dem in Gl. (c) eingesetztem Disulfid gespalten, wenn dieser potenzielle Ligand mit Vanadyldichlorid umgesetzt wird. Im resultierenden Komplex **10** [Gl. (c)] ist dieselbe Koordinationsweise realisiert wie in **11**. **10** ist ein zweikerniger, oxoverbrückter Komplex, in dem die beiden VO Einheiten des gemischt-valenten (IV und V) Komplexes annähernd senkrecht zueinander stehen.

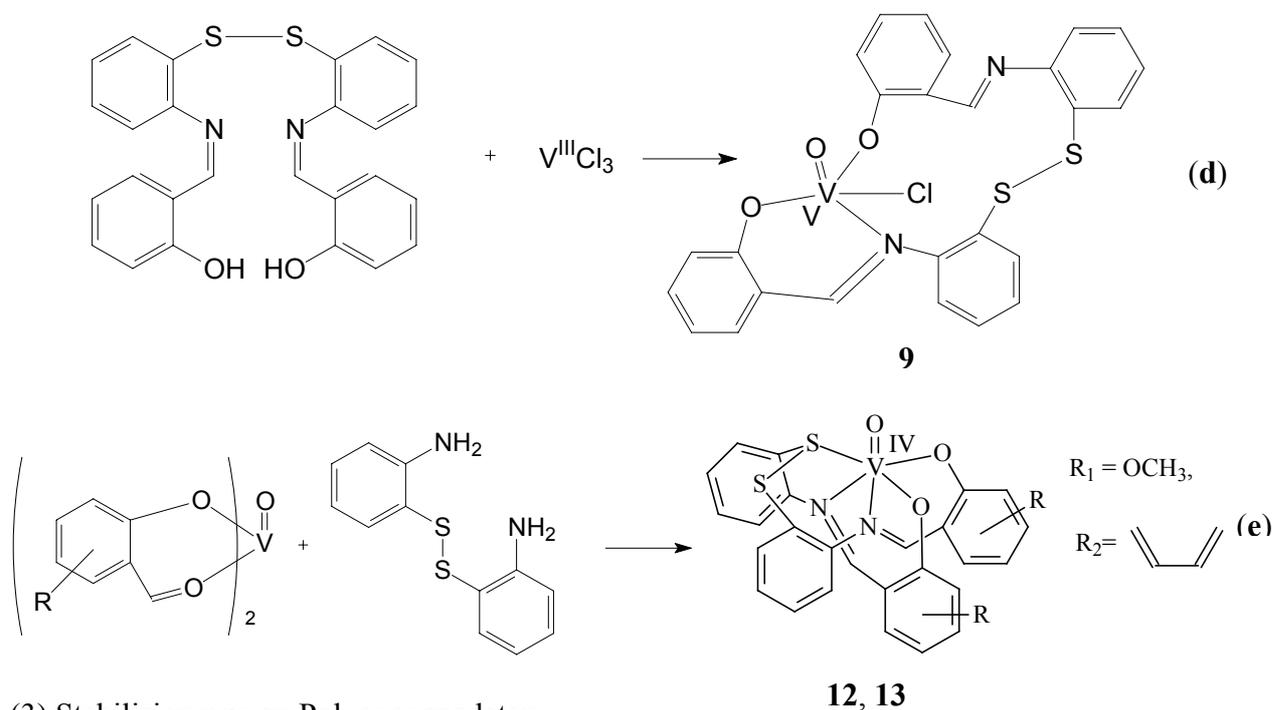
Gleichungen (a), (b) und (c)





Erhalt der Disulfidbindung wird in der Reaktion zwischen VCl_3 und einem Bis(Schiffbase)-Liganden mit einer Disulfid-Brücke [Gl. (d)], sowie in der Reaktion zwischen $\text{VO}(o\text{-vanillin})_2$ und Bis(*o*-Anilin)disulfid [Gl. (e)] beobachtet. Die Bildung des Komplexes **9** gemäß Gl. (d) wird wieder durch eine Oxidation des Vanadiumzentrums begleitet, hier durch eine Zweielektronen-Oxidation von V^{III} zu $\text{V}^{\text{VO}^{3+}}$. Die Komplexe **8**·Pentan, **9**· CH_2Cl_2 , $[\text{HNEt}_3]\mathbf{10} \cdot 0.5\text{NEt}_3$ und $[\text{HNEt}_3]\mathbf{11}$ wurden durch Röntgendiffraktometrie charakterisiert.

Gleichungen (d) und (e)



(3) Stabilisierung von Polyoxovanadaten

Die folgenden Iso- und Heteropolyoxovanadate wurden synthetisiert und durch Röntgendiffraktometrie charakterisiert: $[(\text{H}^+)_{2}\text{C23}]_2[(\text{H}^+)_{2}\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**14**) und $[(\text{H}^+)_{2}\text{C211}]_2(\text{H}_3\text{O}^+)_{2}[\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**15**); $[\text{C22}(\text{H}^+)_{2}]_2\text{NEt}_4[\text{H}_4\text{PV}_{14}\text{O}_{42}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (**16**) und $[\text{C221}(\text{H}^+)_{2}]_2[\text{H}_5\text{PV}_{14}\text{O}_{42}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (**17**), $[(\text{H}^+)_{2}\text{C22}]_{2.5}[\text{PV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ (**18**).

Abbildung II

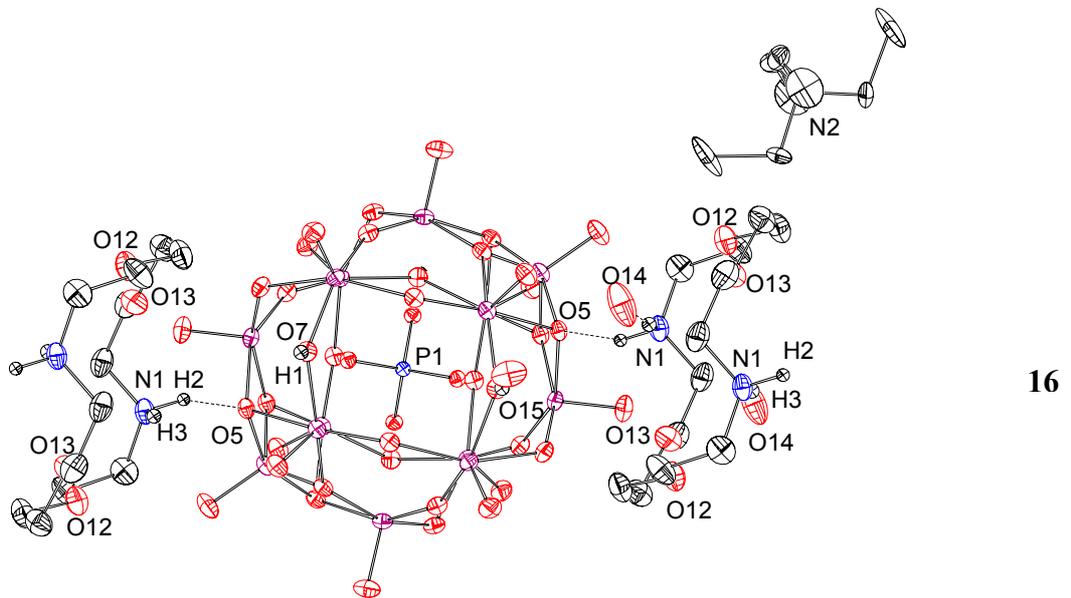
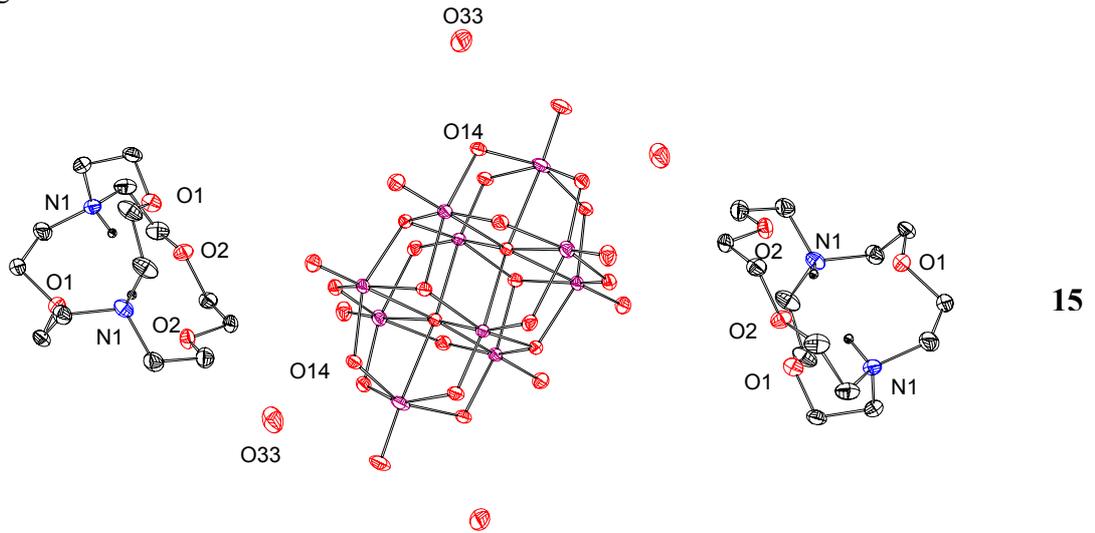
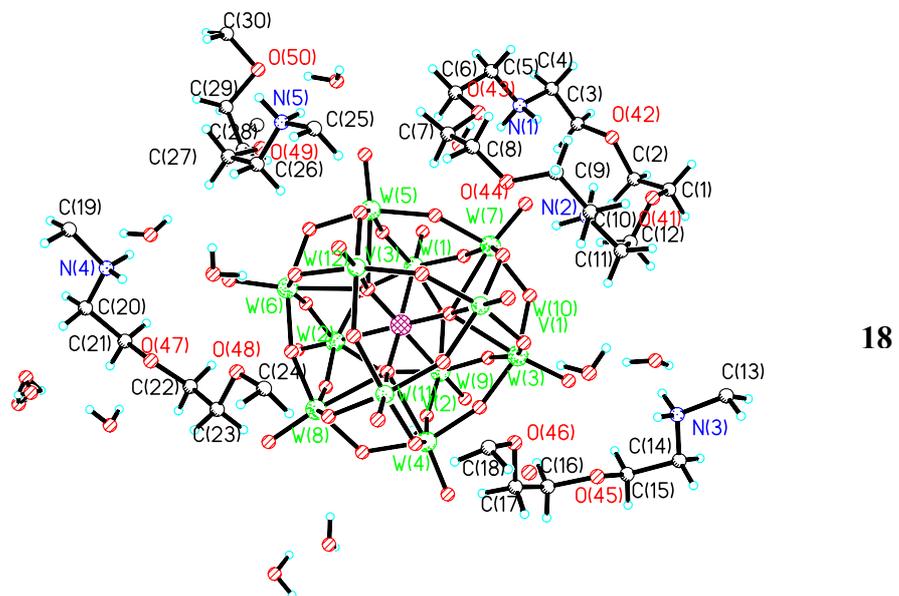


Abbildung III



Die makrozyklischen Liganden sind in Abb. II, die Strukturen von Dekavanadat (**14** und **15**), der VO^{3+} -verkappten α -Keggin-Phosphovanadate (**16** und **17**) sowie des Phosphovanadatowolframats **18** in Abb. III zusammengestellt.

Während das Dihydrogendecavanadat in Verbindung **14**, verknüpft durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem zweifach protonierten C23, in Wasser - wie ^{51}V NMR-Spektren zeigen - stabil ist, ist dies im Falle des nicht protonierten Dekavanadats der Verbindung **15**, in der eine solche Wasserstoffbrücke fehlt, nicht der Fall.

Protonierungsstellen in **14** sind zwei doppelt verbrückende (C-Typ) Oxo-Liganden. Die Wasserstoffatome wurden in der Fourier-Differenz-Mappe gefunden; ihre Existenz wird aber auch durch die Valenzbindungssummen $\Sigma s = 1.13$ (gegenüber 1.7 bis 2 für nicht-protonierte Oxo-Liganden) gestützt. Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen Kation und Anion, zusätzlich zu elektrostatischer Wechselwirkung, liegen auch im Phosphovanadat **16**, nicht aber in **17** vor. Ein weiterer auffälliger Unterschied zwischen **16** und **17** ist die Anzahl der Protonierungsstellen: Vier solcher Protonierungsstellen liegen in **16** vor. Hierdurch wird eine hohe Symmetrie ermöglicht, nämlich ideale Tetraedersymmetrie für das zentrale Phosphat, und äquivalente trigonal-bipyramidale Umgebungen für die beiden verkappten VO^{3+} -Fragmente. Im Gegensatz dazu wird die hohe Symmetrie in **17** aufgehoben durch insgesamt sechs Protonierungsstellen mit jeweils ca. 80% Besetzung; effektiv liegen hier also fünf Protonen vor. Dies führt zu einer Verzerrung der Geometrie für das zentrale Phosphat und einer der verkappten Oxovanadiumgruppen.

Neben den Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen dem makrozyklischen, kationischen Liganden und dem Polyoxovanadatanion in **14** und **16** gibt es eine Vielzahl von Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen zwischen Kristallwasser-Molekülen und Wasser plus Kation. Erwähnenswert sind zwei unterscheidbare Typen von Wassermolekülen in **16**: Typ 1 ist ein H-Donor für O- und N-Funktionen im Kryptanden, Typ 2 ist ein H-Akzeptor für protonierte Oxoanionen des Polyoxovanadats. Darüberhinaus finden sich intramolekulare H-Brücken in den Kryptanden.

Ein ausgedehntes Wasserstoffbrücken-Netzwerk findet sich schließlich auch im Wolframmat **18**. Hier sind drei benachbarte Positionen des ursprünglichen Keggin Phosphowolframats $[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ besetzt durch 2/3 Vanadium, was zu der Zusammensetzung $[\text{PV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]^{5-}$ führt. Den fünf negativen Ladungen des Anions stehen 2.5 zweifach protonierte C22 gegenüber. Die partielle Besetzung von Wolframpositionen durch Vanadium manifestiert sich auch in den Bindungslängen der Metallionen zu den endständigen Oxoliganden; sie betragen 1.653-1.660 Å für $\text{W}=\text{O}$ und 1.611 Å für $\text{W}/\text{V}=\text{O}$.