

**Insulin-mimetische  
Picolinatovanadium-Verbindungen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg

von

**Jessica Gätjens**

aus Hamburg

Hamburg 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. D. Rehder
2. Gutachter: Prof. Dr. J. Heck

Tag der mündlichen Prüfung 04.02.2005

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2002 bis Dezember 2004 am INSTITUT FÜR ANORGANISCHE UND ANGEWANDTE CHEMIE der UNIVERSITÄT HAMBURG im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. D. REHDER angefertigt.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. D. REHDER gilt mein besonderer Dank sowohl für die Überlassung des Themas als auch für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Ich bedanke mich bei ihm für die ständige Diskussionsbereitschaft, die vielen hilfreichen Anregungen und die Sicherstellung meiner Finanzierung während der Forschungsarbeiten.

Des Weiteren möchte ich meinem Arbeitskreis für die freundliche Aufnahme und die gute Arbeitskreisatmosphäre danken. Ich danke euch herzlich für die freundschaftliche Unterstützung, die anregenden Diskussionen und die netten außeruniversitären Unternehmungen.

Frau Prof. Dr. B. MEIER, ENTRISCHENBRUNN und Herrn Prof. H. SAKURAI, KYOTO, JAPAN, möchte ich danken für die Durchführung der Zelltests zur Bestimmung der Insulin-mimetischen Aktivität und der Toxizitäten. Herrn Dr. P. BUGLYÓ, DEBRECEN, UNGARN und Herrn Prof. T. KISS, SZEGED, UNGARN, danke ich für die Durchführung der Speziationsanalysen.

Herrn Prof. Dr. U. BEHRENS und Herrn Priv. Doz. Dr. F. OLBRICH danke ich besonders für die Unterstützung beim Lösen und Verfeinern der Röntgenstrukturanalysen.

Ferner bin ich den Damen und Herren der Serviceabteilungen zu Dank verpflichtet, die das Entstehen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Der FREIEN UND HANSESTADT HAMBURG bin ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit dankbar.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und vor allem ACHIM danken, die mich zu jeder Zeit liebevoll unterstützt haben. Sie haben entscheidend zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen.

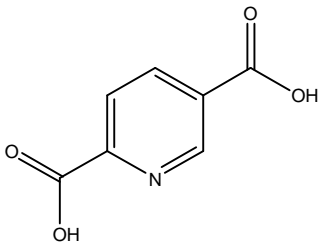
## Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
acac <sup>-</sup>	Acetylacetonat <sup>-</sup> /2,4-Pentandionato
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Ala, A	L-Alanin
Ar/ar.	Aryl/aromatisch
as	antisymmetrisch (FT-IR)
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
br	breit
BMOV	Bis(maltolato)oxovanadium(IV)
BSA	bovine serum albumine
Bu	Butyl
d	Dublett (NMR); Bindungsabstand
δ	Deformationsschwingung; chemische Verschiebung
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett von Dubletts
dipic <sup>2-</sup>	Pyridin-2,6-dicarboxylato <sup>2-</sup>
2,5dipicH <sup>-</sup> /2,5dipic <sup>2-</sup>	Pyridin-2,5-dicarboxylato <sup>-/2-</sup>
DMAE	Dimethylaminoethanol
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMEM	Dulbecco's modification of Eagle's medium
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EC	Enzyme Commission
EI	electron impact
EPR	Electron Paramagnetic Resonance
Et, et	Ethyl
EtOH	Ethanol

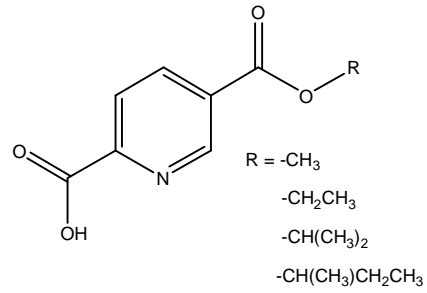
eV	Elektronenvolt
FAB	fast atom bombardment
FFA	free fatty acids
FT	Fourier-Transformation
Goof	Goodness of fit
Gly, G	Glycin
<i>i</i>	iso
IC	Inhibierungskonzentration
IR	Infrarot-Spektroskopie
K	Kelvin
L	Ligand
m	Multiplett
M	mol/L; Metall; Molare Masse
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromid
$\nu$	Streckschwingung (FT-IR)
NAD <sup>+</sup> /NADH	Nicotinamidadenindinukleotid (ox./red. Form)
NADP <sup>+</sup> /NADPH	Nicotinamidadenindinukleotid-Phosphat (ox./red. Form)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OAc <sup>-</sup>	Acetat <sup>-</sup>
pH	<i>potentia hydrogenii</i>
Phe, F	L-Phenylalanin
Pic <sup>-</sup> /pic <sup>-</sup>	Pyridin-2-carboxylato <sup>-</sup>
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PTP	Proteintyrosinphosphatase
Py/py	Pyridin
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch

RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	Singulett; symmetrisch (FT-IR)
s, sec	sekundär
sh	shoulder, Schulter im IR
Solv	Solvensmolekül
STZ	Streptozotocin
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF, thf	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TSP	Tetradeuterotrimethylsilylpropionsäure Natriumsalz
UV/VIS	Ultraviolett/Sichtbarer Bereich des Spektrums
Val, V	L-Valin

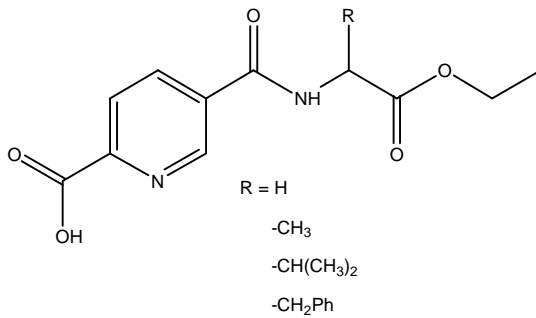
## Verwendete Liganden



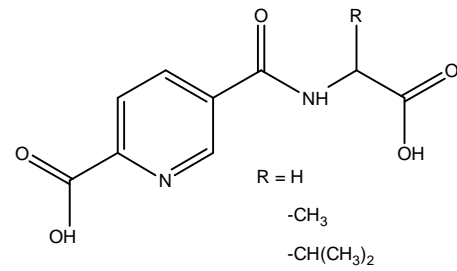
Pyridin-2,5-dicarbonsäure (2,5dipicH<sub>2</sub>)



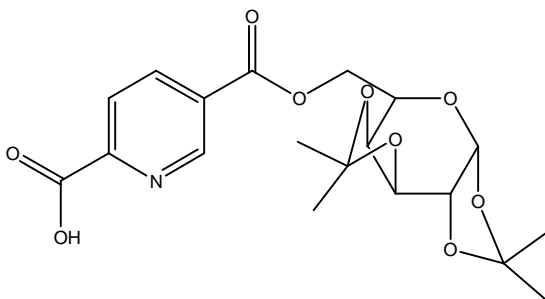
5-Carboalkoxy-pyridin-2-carbonsäure (5ROpicH)



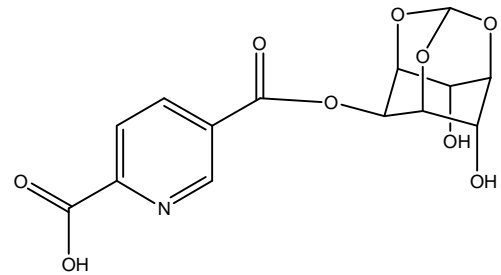
Pyridin-5-(AS-ethylester)amid-2-carbonsäure (5ASOEtpicH)



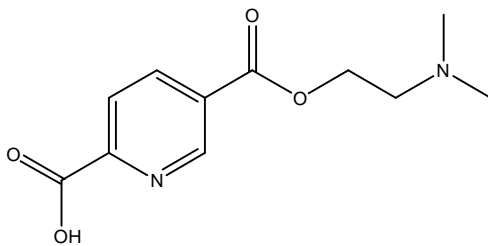
Pyridin-5-AS-amid-2-carbonsäure (5ASpicH)



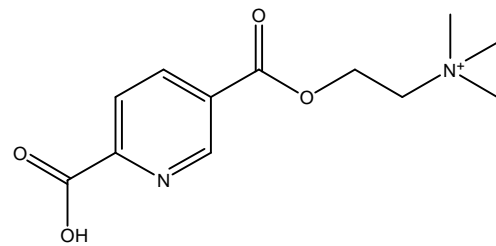
5-(1',2':3',4'-Di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)-pyridin-2-carbonsäure (5GalpicH)



Pyridin-5-(*myo*-inositol-orthoformiat)ester-2-carbonsäure (5InopicH)



Pyridin-5-(2-dimethylaminoethyl)ester-2-carbonsäure (5DMAEpicH)



Pyridin-5-cholinester-2-carbonsäure (5CholinpicH)

## Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
A.1. Vanadium in biogenen Systemen	1
A.2. Diabetes mellitus	4
A.3. Insulin-mimetische Eigenschaften des Vanadiums	5
B. Stand der Forschung	7
B.1. Zielsetzung	16
C. Ergebnisse und Diskussion	17
C.1. Darstellung der Insulin-mimetischen Vanadiumkomplexe mit Alkylesterderivaten als Liganden	18
C.1.1. Synthese der Liganden <b>4a-d</b>	18
C.1.2. Synthese der Vanadium(IV)-Verbindungen <b>5a-d</b>	25
C.1.3. EPR-Spektroskopie	26
C.1.4. Röntgenstrukturanalysen	30
C.1.5. Thermoanalysen	35
C.1.6. Synthese der Vanadium(V)-Verbindungen, <b>6</b>	36
C.2. Vanadiumkomplexe mit Aminosäurederivaten als Liganden	39
C.2.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(Aminosäureethylester)amide, <b>9a-d</b>	39
C.2.1.1. Röntgenstrukturanalyse des Nebenprodukts <b>7b</b>	42
C.2.2. Synthese der Vanadium(IV)komplexe <b>10a-d</b>	44
C.2.3. Pyridin-2-carbonsäure-5-(Aminosäure)amide, <b>11a-c</b>	47
C.2.4. Synthese der Vanadium(IV)komplexe <b>12a-c</b>	48
C.3. Liganden mit Galactose- und Inositolderivaten	50
C.3.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(1',2':3',4'-di-O-iso- propylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)ester, <b>13a</b>	51
C.3.2. 2-Carbomethoxypyridin-5-(myo-inositolorthoformiat)ester, <b>13b</b>	53
C.3.3. Synthese der Vanadium(IV)komplexe <b>14a, b</b>	55



C.4. Darstellung von Vanadiumverbindungen mit Pyridin-2,5-dicarbonsäure	57
C.4.1. Bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)oxovanadium(IV), <b>15</b>	57
C.4.2. M[Dioxo-bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)vanadat(V)], M = NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , <b>16a-c</b>	58
C.4.3. Darstellung der Peroxovanadium(V)komplexe <b>17, 18</b>	60
C.5. Vanadiumkomplexe mit Cholinderivaten als Liganden	68
C.5.1. Synthese der Liganden <b>19a, b</b>	68
C.5.2. Synthese der Vanadium(IV)-Verbindungen <b>20a, 20b</b>	71
C.6. Speziationsanalysen	73
C.6.1. Speziationsanalysen binärer Systeme	73
C.6.2. Speziationsanalysen ternärer Systeme	75
C.6.3. Speziationsanalysen weiterer Systeme	79
C.7. Insulin-mimetische Aktivität der Verbindungen	81
C.7.1. Bestimmung der Insulin-mimetischen Aktivität in Hinblick auf Glucoseaufnahme und -oxidation	81
C.7.1.1. <i>Insulin-mimetische Tests mit den Verbindungen 5a-5d</i>	82
C.7.1.2. <i>Insulin-mimetische Tests mit weiteren Verbindungen</i>	83
C.7.1.3. <i>Zeitabhängigkeit Insulin-mimetischer Effekte</i>	83
C.7.1.4. <i>Insulin-mimetische Tests mit den Verbindungen 10a-d</i>	85
C.7.1.5. <i>Vergleich der Aktivität unterschiedlicher Verbindungsklassen</i>	86
C.7.1.6. <i>Insulin-mimetische Aktivität der Vanadium(V)-Verbindungen</i>	86
C.7.1.7. <i>Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität in       Abhängigkeit der Zeit</i>	88
C.7.2. Insulin-mimetische Tests in Hinblick auf die Inhibierung der Lipolyse	91
C.7.3. Vanadiumaufnahme durch Zellen	94
C.7.4. Bestimmung der Zelltoxizität	95
D.A. Zusammenfassung	96
D.B. Summary	103

E. Experimenteller Teil	109
E.1. Physikalische Untersuchungsmethoden	109
E.1.1. IR-Spektroskopie	109
E.1.2. NMR-Spektroskopie	109
E.1.3. Elementaranalysen	109
E.1.4. Massenspektrometrie	110
E.1.5. Röntgenstrukturanalysen	110
E.1.6. EPR-Spektroskopie	111
E.1.7. Thermoanalyse	111
E.2. Biochemische Untersuchungsmethoden	112
E.2.1. Speziationsanalysen	112
E.2.2. Insulin-mimetische Tests, Glucoseaufnahme, -oxidation	112
E.2.3. Insulin-mimetische Tests, Inhibierung der Lipolyse	112
E.2.4. Toxizitätstests	113
E.2.5. Vanadiumaufnahme	113
E.3. Allgemeine Arbeitsmethoden, Lösungsmittel und Ausgangsverbindungen	114
E.4. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur Synthese der Liganden (Picolinsäurederivate)	115
E.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridin-2,5- dicarbonsäure-dialkylester <b>2a-d</b> (AAV 1)	115
E.4.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 5-Carboalkoxy-pyridin-2-carbonsäuren (5ROpicH) <b>4a-d</b> (AAV 2)	115
E.4.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Chloro- carbonylpyridin-2-methylester, <b>8</b> (AAV 3)	116
E.4.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-Carbo- methoxy-pyridin-5-(Aminosäureethylester)amide (2MeOpic5ASOEt) <b>9a-d</b> (AAV 4)	116
E.4.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Galactose-/ Inositol-/Cholin-Derivate <b>13a, 13b, 19b</b> (AAV 5)	117
E.4.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridin-2- carbonsäure-5-AS-carbonsäureamide (5ASpicH), <b>11a-c</b> (AAV 6)	117
E.5. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese der Vanadium(IV/V)- komplexe	118

E.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Vanadium(IV)-komplexe mit <b>4a-d</b> , <b>11a-c</b> als Liganden (AAV 7)	118
E.5.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Vanadium(IV)-komplexe mit an 2-Position geschützten Liganden (AAV 8)	118
E.6. Insulin-mimetische Vanadiumkomplexe mit Alkylesterderivaten als Liganden	119
E.6.1. Synthese und Charakterisierung der Liganden <b>4a-d</b>	119
E.6.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV/V)komplexe <b>5a-d</b>	128
E.7. Darstellung der Insulin-mimetischen Vanadiumkomplexe mit Aminosäurederivaten als Liganden	132
E.7.1. Synthese und Charakterisierung der 2-Carbo-methoxypyridin-5-(Aminosäureethylester)amide <b>9a-d</b>	132
E.7.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)-Verbindungen <b>10a-d</b>	136
E.7.3. Synthese und Charakterisierung der Pyridin-2-carbonsäure-5-(Aminosäure)amide <b>11a-c</b>	139
E.7.4. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)komplexe <b>12a-c</b>	140
E.8. Darstellung der Insulin-mimetischen Vanadiumkomplexe mit Galactose- und Inositolderivaten als Liganden	142
E.8.1. Synthese und Charakterisierung der Liganden <b>13a, b</b>	142
E.8.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)komplexe <b>14a, b</b>	145
E.8.3. Darstellung der Vanadium(IV/V)komplexe mit Pyridin-2,5-dicarbonsäure als Liganden <b>15, 16a-c, 17, 18</b>	146
E.9. Darstellung der Vanadiumkomplexe mit Cholinderivaten als Liganden	151
E.9.1. Synthese und Charakterisierung der Liganden <b>19a, b</b>	151
E.9.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)komplexe <b>20a, b</b>	154
E.10. Kristallographische Daten	155
E.10.1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_8H_7NO_4 \cdot H_2O$ , <b>4a</b>	155
E.10.2. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_9H_9NO_4$ , <b>4b</b>	156
E.10.3. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{10}H_{11}NO_4$ , <b>4c</b>	158
E.10.4. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{11}H_{13}NO_4$ , <b>(S)-4d</b>	159
E.10.5. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{16}H_{32}MgN_2O_{18}$ , <b>7b</b>	160
E.10.6. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{16}H_{12}N_2O_9V \cdot H_2O$ , <b>5a</b>	162

E.10.7. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{20}H_{20}N_2O_9V \cdot H_2O$ , <b>5c</b>	164
E.10.8. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{16}H_{16}N_3O_{10}V$ , <b>6a</b>	166
E.10.9 Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{14}H_6K_3N_2O_{13}V$ , <b>17</b>	167
E.11. Toxizität von Vanadiumverbindungen	170
E.12. Aspekte des Arbeits- und Umweltschutzes	171
E.12.1. Rechtliches Umfeld und Reglementierung des Chemikers	171
E.12.2. Entsorgung	174
E.12.3. Stoffbilanz	175
F. Literatur	176

## A. Einleitung

### A.1. Vanadium in biogenen Systemen

Vanadium ist ein essentielles Spurenelement für Menschen, Tiere und Pflanzen<sup>1</sup> (Abbildung 1) und das zweithäufigste Übergangsmetall im Meerwasser (20 – 35 nM), in dem es in Form von Ionenpaaren,  $\text{Na}^+\text{H}_2\text{VO}_4^-$ , vorliegt.

IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIII	VIII	VIII	IB	IIB	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIA	0
(H)																	He
Li	Be											[B]	(C)	(N)	(O)	[F]	Ne
(Na)	(Mg)											Al	[Si]	(P)	(S)	(Cl)	Ar
(K)	(Ca)	Sc	Ti	[V]	[Cr]	[Mn]	[Fe]	[Co]	[Ni]	[Cu]	[Zn]	Ga	Ge	[As]	[Se]	[Br]	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	[Mo]	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	[Sn]	Sb	Te	[I]	Xe
Cs	Ba	Ln	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U												

Bulk biological elements     
 Trace elements believed to be essential for plants or animals     
 Possibly essential trace elements

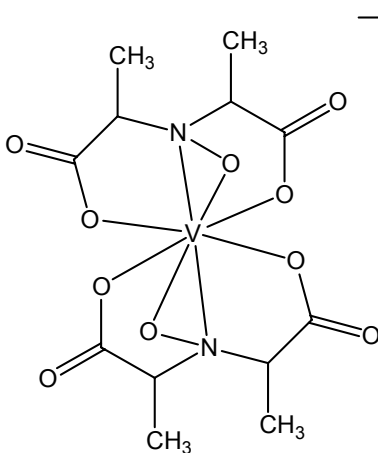
Abbildung 1: Elemente mit biologischen Funktionen.<sup>2</sup>

Der menschliche Körper enthält ca. 100-200 µg Vanadium, die hauptsächlich in Leber, Milz, Nieren, Schilddrüsen und der Skelettmuskulatur deponiert sind. In zu hohen Konzentrationen wirken Vanadiumverbindungen jedoch toxisch. Vergiftungen, für die grippeähnliche Symptome typisch sind, treten insbesondere durch  $\text{V}_2\text{O}_5$ -Stäube in der Industrie auf.<sup>3</sup>

Untersuchungen an Ratten und Hühnerküken haben gezeigt, dass Vanadium essentiell für deren Wachstum und die Fortpflanzung ist.<sup>4</sup> Es ist außerdem beteiligt an der Chlorophyllsynthese bei Pflanzen.<sup>5</sup> Biologisch relevante Oxidationsstufen des Vanadiums sind hauptsächlich +V und +IV. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt eine leichte Oxidation von Vanadium(IV) zu Vanadium(V) (in der Form von Vanadat(V),  $\text{H}_2\text{VO}_4^-$ ). Im intrazellulären Medium wird Vanadat(V) zu  $\text{V}^{\text{IV}}$ , meist Vanadyl  $\text{VO}^{2+}$ , reduziert.<sup>5,6</sup> Bei pH-Werten um 7 bildet  $\text{VO}^{2+}$  schwerlösliche Hydroxide. Damit es *in vivo* verfügbar bleibt, muss es an Liganden koordinieren.

Hierfür kommen im Blutserum insbesondere Citrat, Phosphat und Proteine wie Transferrin in Frage.

Eine weitere wichtige Oxidationsstufe des Vanadiums unter physiologischen Bedingungen ist auch die Stufe +III. In dieser Form, als hydratisiertes  $V^{3+}$ , kommt es in verschiedenen Meeresorganismen vor.<sup>5</sup> So können Seescheiden (*Ascidiae*), die zu den Manteltieren (*Tunicatae*) gehören, Vanadium bis zum  $10^7$ -fachen gegenüber dem Meerwasser in speziellen Blutzellen, den Vanadocyten, anreichern. Die genaue Funktion ist derzeit noch nicht bekannt. Eine Möglichkeit wäre, neben dem Schutz vor Fressfeinden, eine Speicherung von Redoxäquivalenten.<sup>3</sup> Vanadium



**Abbildung 2: Struktur des Amavadins.**

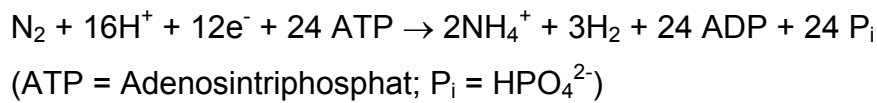
wird jedoch nicht nur in marinen Lebewesen in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen. Auch *Amanita*-Arten (Pilze aus der Gattung der Wulstlinge) und verwandte Pilze reichern Vanadium an. Der Fliegenpilz, *Amanita muscaria*, weist besonders in der Knolle hohe Gehalte auf (bis zu 180 mg V/kg Trockengewicht).<sup>7</sup> Die Anreicherung erfolgt als Vanadium(IV)-Komplex, das so genannte Amavadin (Abbildung 2)

Wie in den späten 70ern des letzten Jahrhunderts nachgewiesen, kann Vanadat(V) aufgrund der strukturellen Analogie zwischen  $H_2VO_4^-$  und  $HPO_4^{2-}$  als Phosphat-Antagonist wirken, z.B. als Inhibitor für die  $Na^+/-K^+$ -ATPase.<sup>8</sup>

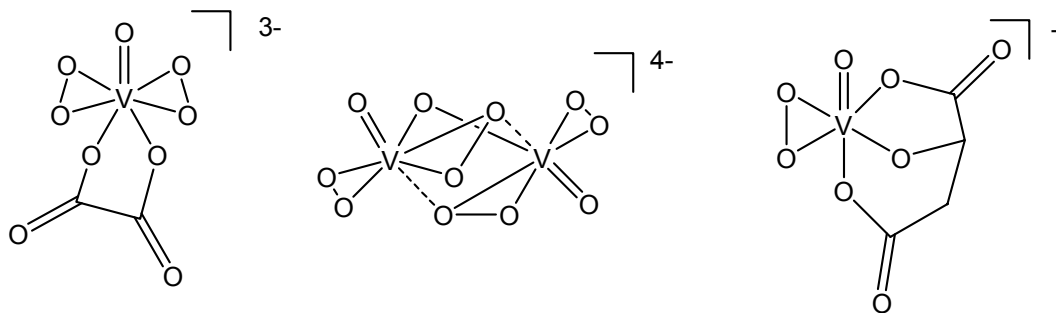
Vanadat-abhängige Haloperoxidasen, die u.a. in marinen Braunalgen (Knotentang, *Ascophyllum nodosum*) gefunden wurden<sup>9</sup>, enthalten Vanadium(V) im aktiven Zentrum und katalysieren die Oxidation von Halogenid mit Wasserstoffperoxid zu Unterhalogeniger Säure. Durch die Unterhalogenige Säure werden dann organische Substrate in einer nicht-enzymatischen Reaktion halogeniert.<sup>10</sup>

Vanadium spielt neben Molybdän eine zentrale Rolle bei der Stickstofffixierung. Das Metall sitzt im aktiven Zentrum einer speziellen Nitrogenase, die man aus den stickstofffixierenden Bakterien *Azotobacter chroococcum* und *Azotobacter vinelandii*

isolieren kann. Diese Vanadium-abhängige Nitrogenase katalysiert hauptsächlich die reduktive Protonierung des Distickstoffs gemäß der folgenden Gleichung:<sup>11</sup>



Einigen Vanadiumverbindungen wird Antitumoraktivität zugeschrieben (Abbildung 3).<sup>12</sup> Die Verbindung Vanadocendichlorid [ $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$ ] zeigt eine zu *cis*-Platin vergleichbare Aktivität.<sup>13</sup>



**Abbildung 3: Vanadiumverbindungen mit cytostatischer Wirkung.**

Seit längerer Zeit ist außerdem ein weiterer medizinischer Aspekt der Vanadium-Chemie von großer Bedeutung und wird intensiv beforscht: Vanadiumverbindungen können einige Effekte des Insulins nachahmen. Sie sind in der Lage, erhöhten Blutglucosespiegel *in vivo* und *in vitro* zu senken. Vanadium stimuliert die Aufnahme und die nachfolgende Oxidation von Glucose in Glucose-metabolisierenden Zellen sowie die Glykogen-Synthese *in vitro*. Zusätzlich unterstützt Vanadium die Inhibierung der Gluconeogenese, die Inhibierung der Lipolyse und die Aktivierung der Lipogenese.<sup>14</sup>

Substanzen, welche teilweise die Wirkung des Insulins nachahmen, vor allem in Bezug auf den Blutglucosespiegel-senkenden Effekt, werden in der Literatur als Insulin-mimetisch oder Insulin-verstärkend (insulin-enhancing) bezeichnet. Der genauere Begriff „Insulin-mimetische Verbindungen“ wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen.

## A.2. Diabetes mellitus

Die häufigste schwerwiegende Stoffwechselerkrankung der heutigen Zeit ist Diabetes mellitus, so benannt von ARETAIOS, einem Arzt aus Kappadokien (Türkei, 2. Jh. n. Chr.)<sup>15</sup> Symptomatisch für diese Erkrankung ist eine chronische Erhöhung des Blutzuckerspiegels verbunden mit dem Risiko für schwere Begleit- und Folgeerkrankungen. Es kommt zu einer Beeinträchtigung des peripheren Blutkreislaufs und somit zur Schädigung peripheren Gewebes. Betroffen sind vor allem die Augen, die Nieren, das Nervensystem, das Herz sowie die unteren Extremitäten. Besonders hoch ist die Zahl der Schlaganfälle und Herzinfarkte bei Diabetikern (nahezu jeder 2. Fall trifft einen Diabetiker).

Im Jahr 2003 betrug die Zahl der Diabeteskranken weltweit 194 Millionen, während es 1985 nur 30 Mio. Betroffene waren. Allein in Deutschland waren 5.1 Millionen Erkrankte registriert. Man geht davon aus, dass die Dunkelziffer bei ca. 8 Mio. Erkrankten liegt. Diabetes mellitus ist die vierthäufigste Todesursache in den meisten entwickelten Staaten. Die WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) schätzt, dass in 25 Jahren weltweit bereits 366 Mio. Menschen an Diabetes erkrankt sein werden. Es wird angenommen, dass Diabetes AIDS als Todesursache weit hinter sich lassen wird.<sup>16</sup>

Es gibt zwei unterschiedliche Typen des Diabetes. Bei Typ 1 handelt es sich um den so genannten Insulin-abhängigen Diabetes (IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus), welcher hauptsächlich bei Menschen im jungen Alter (unter 40 Jahre) auftritt. Der Körper ist bei dieser Form der Krankheit nicht mehr in der Lage, Insulin zu produzieren, da die  $\beta$ -Zellen (Langerhansschen Inseln) des Pankreas durch eine Autoimmunreaktion des Abwehrsystems des Körpers zerstört wurden bzw. genetisch fehlen. Eine Behandlung erfolgt über die Gabe von Insulin und das Einhalten einer Diät.

Typ 2 beschreibt den nicht-Insulin-abhängigen Diabetes (NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus). Die WHO empfiehlt anstelle dieser Termini folgende zu benutzen: Typ 1: Insulin requiring for survival, Typ 2: Not insulin requiring. Der Körper produziert in diesem Fall zu wenig Insulin, bzw. das körpereigene Insulin zeigt keine Wirkung. Hier liegt eine angeborene oder erworbene Insulinresistenz vor. Es ist die



häufigste Form des Diabetes. Die Behandlung kann je nach Schwere der Erkrankung eine Diät, eine Kombination aus Diät und Einnahme von Tabletten (Hilfe bei der Insulin-Produktion/Verwertung) oder aus Diät und vereinzelt Insulin-Injektionen beinhalten. Dieser Typ tritt bei älteren Menschen (ab ca. 40 Jahre, „Alterszucker“) auf, zunehmend aber auch bei jüngeren Übergewichtigen. So ist der jüngste an Typ 2 erkrankte Diabetiker der Welt ein 5jähriger Junge aus Leipzig.<sup>17</sup>

In Versuchstieren (Mäuse, Ratten, Schweine) kann Diabetes, ähnlich dem Typ 1 bei Menschen, durch Injektion von Streptozotocin (STZ) (Abbildung 4) künstlich erzeugt werden. Bei STZ handelt es sich um ein Antibiotikum (ein Glucose-Derivat), das die  $\beta$ -Zellen des Pankreas zerstört, vermutlich, indem es den Gehalt an  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  innerhalb der Zelle reduziert.<sup>18</sup>

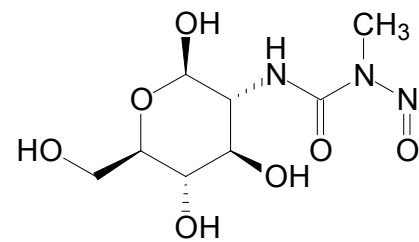


Abbildung 4: Streptozotocin.

Katzen und Hunde können unter Diabetes Typ 2 leiden.

### A.3. Insulinmimetische Eigenschaften des Vanadiums

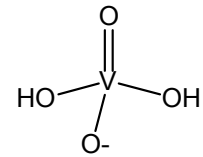
Insulin ist ein 6-kD-Polypeptidhormon, das von den  $\beta$ -Zellen des Pankreas (Bauchspeicheldrüse), stimuliert durch Glucose und vom parasympathischen Nervensystem, sezerniert wird. Es wirkt unter anderem als hormoneller Regulator des so genannten Brennstoffmetabolismus auf den Glykogenstoffwechsel (Glucosespeicher). Ein hoher Blutglucosespiegel nach der Nahrungsaufnahme bewirkt eine gesteigerte Freisetzung von Insulin. Dies fördert die Aufnahme von Glucose in verschiedene Arten von Zellen, besonders in die Muskeln und ins Fettgewebe. Zu Beginn der so genannten Insulin-Signal-Kaskade bindet Insulin auf der extrazellulären Seite der Zellmembran an den Insulinrezeptor. Es kommt zu intrazellulärer Phosphorylierungen der Tyrosinreste des Insulinrezeptors; dies leitet die Insulin-Signalkaskade ein. Der Glucose-Carrier wird aktiviert und Glucose gelangt in die Zellen. In Abwesenheit von Insulin wird die Signaltransduktion durch die Hydrolyse der Phosphat-Tyrosin-Bindung durch eine Protein-Tyrosin-Phosphatase (PTP) unterbrochen. Bei Insulinmangel erfolgt nur noch unzureichende Glucoseaufnahme und -verwertung.

Insulin wirkt u.a. auch stimulierend auf die Fettsäuresynthese und Inhibierung der Lipolyse. Zusätzlich hat Insulin Einfluss auf den Aminosäure- und Proteinstoffwechsel. Es fördert die Aufnahme verzweigter Aminosäuren (L-Valin, L-Leucin, L-Isoleucin) in den Muskel, begünstigt dort die Proteinsynthese und hemmt den intrazellulären Proteinabbau.<sup>15</sup>

Allgemein lässt sich sagen, dass ein hoher Insulinspiegel im Blut eine gute Versorgung mit Nahrung anzeigt, während eine niedrige Konzentration an Insulin ein Zeichen für den Hungerzustand ist.

## B. Stand der Forschung

Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts berichteten LYONNET, MARTZ und MARTIN über den Einsatz von Natriummetavanadat bei der Behandlung von Diabetes mellitus.<sup>19</sup> Sie behandelten Patienten mit unterschiedlichsten Krankheitsbildern, z.B. Bleichsüchtige und Tuberkulose sowie Diabetiker durch die Gabe einer wässrigen Natriummetavanadat-Lösung (in der das Dihydrogenorthovanadation vorliegt; Abbildung

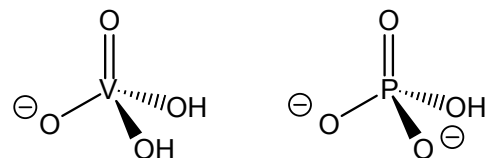


**Abbildung 5:**  
Vanadat-Ion.

5). Sie beobachteten unter anderem eine Zunahme des Appetits und eine merkliche Gewichtszunahme. Im Falle der Diabetiker konnte auch eine Verringerung der Blutzuckerwerte festgestellt werden. LYONNET ET AL. sahen Natriummetavanadat als ein wertvolles Medikament zur Behandlung von Mangelzuständen. Die Entdeckung von Insulin im Jahre 1921 durch BANTING und MACLEOD (Nobelpreis 1923) bot vollkommen neue Möglichkeiten in der Behandlung von Diabetes-Patienten. Darüber gerieten die therapeutischen Fähigkeiten der einfachen Vanadium(V)salze in Vergessenheit.

Vereinzelt wurden aber weiterhin die medizinischen Aspekte der Vanadiumverbindungen untersucht. A. E. BRAUNSTEIN untersuchte im Jahre 1931 z.B. den Einfluss von Vanadat auf den Phosphatumsatz und die Glykolyse im Blut.<sup>20</sup> Er konnte eine erhöhte Freisetzung von Phosphat und eine Steigerung der Glykolysegeschwindigkeit in Gegenwart von Natrium- und Ammoniumvanadat feststellen. BERNHEIM und BERNHEIM zeigten 1939, dass Vanadium steigernd auf die Oxidation von Phospholipiden wirkt, d.h. den Fettsäurestoffwechsel beeinflusst, konnten aber bezüglich der Oxidation anderer Substrate, z.B. Glucose und Aminosäuren, keine Aussage treffen.<sup>21</sup> Vereinzelt arbeiten befassen sich mit der inhibierenden Wirkung der Vanadiumverbindungen auf enzymatische Vorgänge, an denen Phosphatasen im Allgemeinen beteiligt sind.<sup>22</sup> Um 1977 berichteten

CANTLEY ET AL. von der Inhibierung der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (EC 3.6.1.4) durch Vanadium in der Oxidationsstufe +V.<sup>8</sup> Dies wurde auf die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Vanadat, unter physiologischen Bedingungen H<sub>2</sub>VO<sub>4</sub><sup>-</sup>, und HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, zurückgeführt (Abbildung 6). Vanadium in den Oxidationsstufen +IV und +V wirkt als Übergangszustandsanalogon für die Hydrolyse der Phosphoesterbindung.<sup>23</sup>



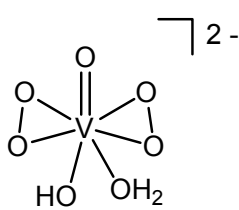
**Abbildung 6: Strukturelle Ähnlichkeit zwischen Vanadat und Phosphat.**

Unabhängig voneinander berichteten in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts mehrere Gruppen von einem Einfluss des Vanadiums auf den Glucosemetabolismus *in vitro* und *in vivo*. MEEKS ET AL. beobachteten nach der Injektion von Ammoniumvanadat (in Kochsalzlösung) eine Verringerung der  $^{14}\text{CO}_2$ -Ausatmung bei Ratten, denen Trinkwasser mit Glucose-U- $^{14}\text{C}$  (U bezeichnet den Deuterierungsgrad der Glucose) verabreicht wurde.<sup>24</sup> TOLMAN ET AL. untersuchten den Einfluss von Vanadium in den Oxidationsstufen +IV/+V auf unterschiedliche Pfade des Glucosestoffwechsels *in vitro*.<sup>25</sup> Sie stellten einen direkten Einfluss der eingesetzten Salze auf den Glucosehaushalt fest. Der Zusammenhang zwischen Inhibierung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase durch eine Vielzahl anorganischer sowie organischer Verbindungen und einer anschließenden Insulin-ähnlichen Stimulation des Glucose-Transports in Zellgeweben, veranlasste DUBYAK und KLEINZELLER zu der gezielten Untersuchung des Effekts von Vanadat auf den Hexose-Transport in Adipocyten (Fettzellen).<sup>26</sup> Sie schlugen eine Beeinflussung der Phosphorylierung wichtiger Membranproteine als Mechanismus vor.

In dem Bestreben, den Wirkmechanismus des Insulins aufzuklären, konnten SHECHTER ET AL. 1980 *in vitro* einen Insulin-mimetischen Effekt für Vanadat-Ionen quantifizieren. In geringen Konzentrationen (ca. 0.1 mM) kann Vanadium(V) (verabreicht als Natriumorthovanadat,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ; tatsächlich liegt in wässrigen Lösungen eine Mischung aus  $\text{H}_2\text{VO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{V}_2\text{O}_7^{2-}$  und  $\text{V}_4\text{O}_{12}^{4-}$  vor) Glucose im Fettgewebe, isoliert aus Ratten, oxidieren und somit einen Effekt des Insulins nachahmen. Es wurde vermutet, dass dieser Effekt eigentlich durch Vanadyl hervorgerufen wird, d.h. Vanadium in der Oxidationsstufe +IV, da Vanadium(V) intrazellulär reduziert wird.<sup>27</sup>

1985 berichteten HEYLIGER ET AL., dass der Insulin-mimetische Effekt von Vanadat auch *in vivo* nachzuweisen ist.<sup>28</sup> Es konnte an Ratten, die mit STZ (Abbildung 4) diabetisch gemacht wurden, den Blutglucosespiegel annähernd auf den durchschnittlichen Wert von gesunden Ratten senken. Den Versuchstieren wurde Natriumorthovanadat,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , (0.6 – 0.8 mg/mL) in einer 0.5%igen NaCl-Lösung als Trinkflüssigkeit verabreicht. Im Gegensatz zu Insulin besitzen Vanadiumverbindungen offensichtlich auch bei oraler Anwendung eine Insulin-mimetische Aktivität.

In den folgenden Jahren wurden die Forschungen auf diesem Gebiet verstärkt. Da seit längerem bekannt war, dass auch Wasserstoffperoxid Insulin-mimetische Eigenschaften besitzt, wurde in einigen Arbeiten um 1987 Mischungen aus Vanadat und  $\text{H}_2\text{O}_2$  auf einen möglichen synergetischen Effekt *in vitro* getestet.<sup>29</sup> Es kam

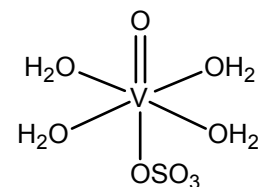


**Abbildung 7:**  
**Peroxovanadat.**

tatsächlich zu einer beachtlichen Wirkungssteigerung (ca. 220 %), was auf die Bildung von Peroxovanadaten (Abbildung 7) als wirksame Spezies zurückgeführt wurde. Diese Vanadiumverbindungen sind starke Phosphotyrosinphosphatase-Inhibitoren. Daraus konnte geschlossen werden, dass es sich um sehr gute Insulinmimetika handelt. Von weiteren Tests mit Peroxovanadiumverbindungen wurde aufgrund der Bildung von freien Radikalen (unter anderem entsteht Hyperoxid,  $\text{O}_2^-$ ), die den oxidativen Stress innerhalb der Zellen erhöhen, abgesehen.<sup>30</sup>

Große Probleme bei der Applikation der einfachen Vanadate werden durch die schlechte Absorption im Magen-Darm-Trakt und die hohe Toxizität der Vanadium(V)-Verbindungen nach Einnahme verursacht. Die Toxizität macht sich bei den Versuchstieren durch Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhöe bemerkbar.

Aufgrund dieser negativen Eigenschaften der einfachen Vanadium(V)-Verbindungen und der bekannten intrazellulären Reduktion von  $\text{V}^{\text{V}}$  zu  $\text{V}^{\text{IV}}$ , testeten MCNEILL ET AL. 1989 Vanadylsulfat,  $\text{VO}\text{SO}_4$  (Abbildung 8), hinsichtlich eines Insulin-mimetischen Effekts.<sup>31</sup> Vanadylsulfat ist weitaus weniger toxisch als Verbindungen mit Vanadium in der Oxidationsstufe +V, wird aber ähnlich schlecht absorbiert, u.a. wegen der Schwerlöslichkeit im Darmmilieu (Bildung von Vanadiumhydroxid). Zusätzlich treten immer noch Unverträglichkeitsreaktionen auf. Aus diesem Grund ist der therapeutische Nutzen einfacher anorganischer Vanadiumverbindungen stark eingeschränkt.

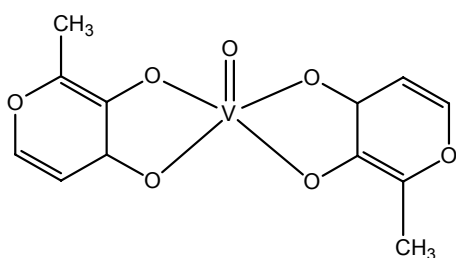


**Abbildung 8:**  
**Vanadylsulfat.**

Eine Möglichkeit, die Verträglichkeit der Vanadium(IV/V)-Verbindungen zu erhöhen, besteht darin, organische Liganden an das Vanadium zu binden. Metallorganische Verbindungen, die Anwendung als Therapeutika finden sollen, müssen allerdings gewisse Anforderungen erfüllen. Vorteilhaft ist eine geringe Molmasse in Verbindung

mit einer ausgeglichenen Lipophilie und Hydrophilie, um die Aufnahme und den Transport in der Blutbahn zu unterstützen. Dies kann durch ein geeignetes Design des Ligandensystems erreicht werden. Um eine effektive Absorption mittels passivem Transports durch hydrophobe Membranen in die Zellen zu erleichtern, können die Liganden auch eine funktionelle Gruppe besitzen, die durch Zellmembranrezeptoren erkannt wird, z.B. Aminosäure-, Inositol- oder Galactose-Derivate. Von großem Vorteil sind nichttoxische Stoffwechselprodukte, möglichst eine neutrale Ladung der wirksamen Spezies und hohe Ausbeuten in der Synthese der Verbindungen. Weitere Aspekte sind eine hohe Stabilität der Verbindungen in Hinblick auf Oxidation/Reduktion und Dekomplexierung.<sup>32</sup>

1992 berichteten ORVIG ET AL. über die Insulin-mimetischen Eigenschaften einer organischen Vanadium(IV)-Verbindung, das Bis(maltolato)oxovanadium (Abbildung



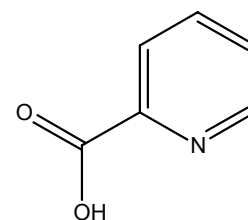
**Abbildung 9:**  
**Bis(maltolato)oxovanadium(IV).**

9), auch BMOV oder  $[\text{VO}(\text{ma})_2]$ .<sup>33</sup> Maltol ist ein organischer Ligand, der nicht nur einen amphipathischen Charakter und eine geringe Molmasse besitzt, sondern auch ein in den USA und Großbritannien zugelassener Nahrungsmittelzusatz ist, demnach hinsichtlich der Stoffwechselprodukte unbedenklich sein sollte. Dieser

zweizählige Ligand wurde gewählt, um die Lipophilie und damit die Resorption im Magen-Darm-Trakt zu erhöhen. *In vivo*-Studien mit  $[\text{VO}(\text{ma})_2]$  (Konzentrationen im Trinkwasser der Versuchstiere im mMol-Bereich) haben gezeigt, dass es bis zu drei Mal effektiver als unkomplexiertes Vanadylsulfat wirkt.<sup>34</sup> Nachteilig kann sich aber die Labilität in Bezug auf Oxidation und Reduktion auswirken. Der Komplex wird in alkoholischer Lösung leicht zu der entsprechenden Alkoxobis(maltolato)oxovanadium(V)-Spezies, *cis*- $[\text{VO}(\text{OR})(\text{ma})_2]$ , oxidiert. In wässriger Lösung erfolgt eine Oxidation durch Sauerstoff zum Dioxoanion, *cis*- $[\text{VO}_2(\text{ma})_2]^-$ , das keine Insulin-mimetischen Eigenschaften mehr besitzt.<sup>35</sup>

Eine weitere Verbindung mit Vanadium in der Oxidationsstufe +IV, die zunächst von SHECHTER ET AL. auf ihre Insulin-mimetischen Eigenschaften getestet wurde, ist das Bis(acetylacetonato)oxovanadium(IV),  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ .<sup>36</sup> In späteren Studien hat sich gezeigt, dass dieser Vanadiumkomplex und vor allem das Derivat  $[\text{VO}(\text{Et-acac})_2]$  *in vivo* effektiver im Senken eines erhöhten Blutglucosespiegels ist als z.B. BMOV.<sup>37</sup>

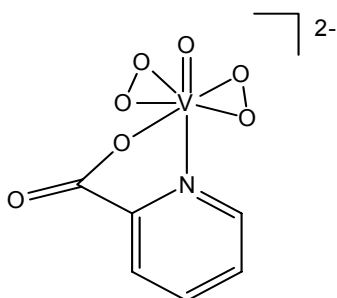
Sehr viel versprechende Ergebnisse im Hinblick auf die oben angesprochenen Aspekte der Stabilität und Verträglichkeit wurden mit Vanadiumkomplexen mit Derivaten der Pyridin-2-carbonsäure (Picolinsäure, pic-H, Abbildung 10) als Liganden erzielt. Ein Vorteil dieses Liganden ist das natürliche Vorkommen als Stoffwechselprodukt beim Abbau der Aminosäure Tryptophan und der amphophile Charakter. Außerdem sind die Vanadiumkomplexe hydrolysestabil. Zusätzlich ist der Wechsel zwischen Vanadium(IV) und Vanadium(V), im Gegensatz zu den Maltolatoverbindungen, in Komplexen mit Picolinat als Ligand erschwert. Die Picolinate bilden Vanadiumverbindungen mit einer (NO)-Koordination. Ein erster Überblick über diese Verbindungsklasse findet sich bereits bei J. SELBIN aus dem Jahr 1966.<sup>38</sup>



**Abbildung 10:**  
Pyridin-2-  
carbonsäure.

Komplexe mit Vanadium in der Oxidationsstufe +IV und Picolinato-Liganden,  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$ , wurden im Jahre 1995 von SAKURAI ET AL. auf ihre Insulin-mimetischen Eigenschaften getestet. Die Verbindungen waren in der Lage, erhöhte Blutglucosewerte in Ratten zu normalisieren und den Gehalt an freien Fettsäuren (free fatty acid, FFA) *in vitro* zu senken.<sup>39</sup>

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde die Klasse der Picolinato-Vanadiumverbindungen mit dem Metall in unterschiedlichen Oxidationsstufen (+IV/+V), sowohl im Hinblick auf das chemische Verhalten als auch auf ihre Insulin-mimetischen Eigenschaften, intensiv beforscht. Einer der Peroxo-/Diperoxokomplexe des Vanadiums mit Picolinsäure, die 1993 auf einen Insulin-mimetischen Effekt u.a. von SHAVER ET AL. untersucht wurden, ist das Kaliumoxodiperoxo(pyridin-2-carboxylato)vanadat(V). Diese Verbindungen bewirkten eine Steigerung der Insulin-Rezeptor-Kinase-Aktivität.<sup>40</sup> Es konnte aber keine Wirksamkeit *in vivo* nachgewiesen werden, wenn diese Verbindungen oral verabreicht wurden.



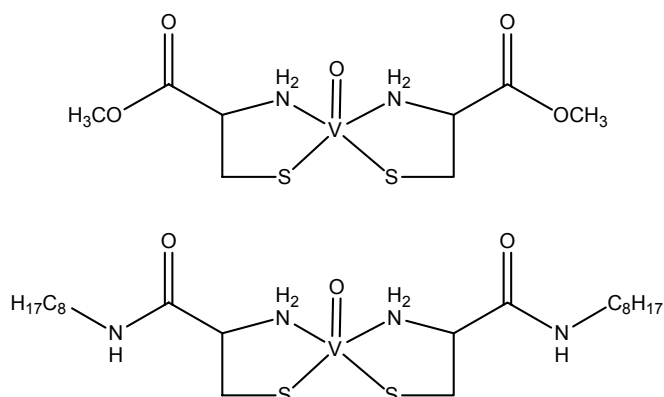
**Abbildung 11:**  
Kaliumoxodiperoxo-  
(pyridin-2-  
carboxylato)-  
vanadat(V).

Ende der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts testeten ORVIG ET AL. weitere Picolinato-Komplexe mit Vanadium(IV/V) auf ihre *in vivo* Insulin-mimetische Aktivität. Sie konnten zeigen, dass diese Verbindungen in der Lage sind, erhöhte Plasma-

Glucose-Spiegel bei Ratten zu senken und bestätigten somit die Ergebnisse von SAKURAI und seiner Gruppe.<sup>41</sup> Etwas später berichteten CRANS und ihre Mitarbeiter über die erste anionische Vanadium(V)-Verbindung mit Pyridin-2,6-dicarbonsäure (Dipicolinsäure, dipic) als Liganden, die erfolgreich in der Behandlung diabetischer Katzen angewendet wurde.<sup>42</sup> Alle vorher beschriebenen oral wirksamen Vanadiumkomplexe enthielten Vanadium in der Oxidationsstufe +IV und waren ungeladen. In diesem Fall aber wird eine Insulin-mimetische Wirkung dem Komplexanion  $[\text{VO}_2\text{dipic}]^-$  zugeschrieben. Weitere Tests stehen jedoch noch aus.

Im Bemühen, die Toxizität der Vanadiumverbindungen zu senken und die Insulin-mimetische Aktivität sowie die Bio-Verfügbarkeit zu erhöhen, werden Veränderungen an der Picolinat-Matrix vorgenommen, z.B. durch Einfügen elektronenziehender/-schiebender Gruppen. SAKURAI ET AL. konnten zeigen, dass Vanadium(IV)komplexe mit 6-Methylpicolinat sowie 5-Iodpicolinat als Liganden eine höhere Insulin-mimetische Aktivität als das einfache Bis(picolinato)oxovanadium(IV) aufweisen.<sup>43</sup>

Es werden einige Insulin-mimetisch wirksame Vanadiumkomplexe in der Literatur erwähnt, in denen u.a. auch Schwefelfunktionen an das Vanadium koordinieren (Abbildung 12).<sup>44</sup> Diese wurden jedoch nicht so intensiv beforscht, wie die vorher beschriebenen Verbindungen.



**Abbildung 12: Vanadiumkomplexe mit Schwefelfunktionen.**

Die Insulin-mimetische Wirkung ist nicht beschränkt auf Verbindungen mit Vanadium in den Oxidationsstufen +IV/V. Erst kürzlich wurde über eine Insulin-verstärkende Wirkung bei Vanadium(III)komplexen mit Maltolato-Liganden, in der Zusammensetzung  $[\text{V}(\text{ma})_3]$ , berichtet.<sup>45</sup> Es bleibt hier aber noch zu klären, welches die eigentlich aktive Spezies ist, da bei  $\text{pH} > 3$  eine rasche Oxidation der Vanadium(III)-Verbindungen zu Vanadium(IV) bzw. Vanadium(V) erfolgt.

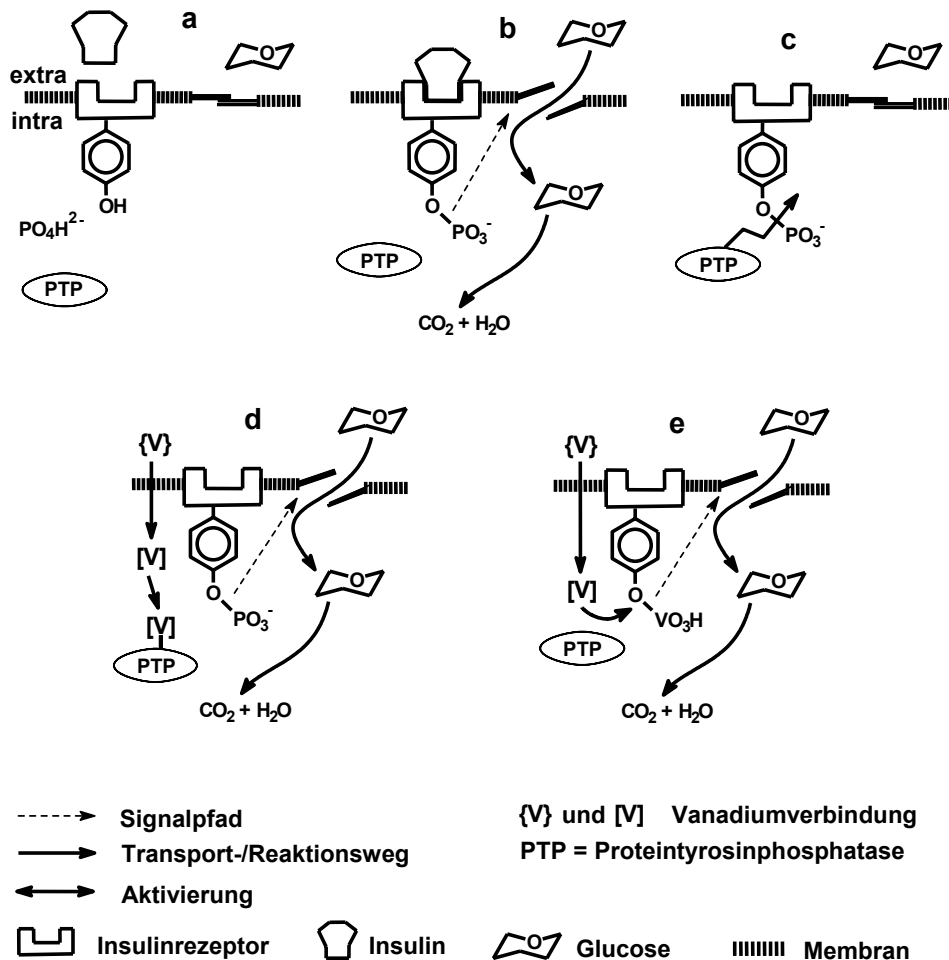


Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich eine grobe Einteilung der untersuchten Vanadiumverbindungen durchführen. Zusätzlich zu Vanadat, Peroxovanadat, Vanadylsulfat,  $[\text{VO}(\text{ma})_2]$  und  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  wurden eine Reihe weiterer Verbindungen der allgemeinen Zusammensetzung  $[\text{V}^{\text{IV}}\text{OL}_2]$  und  $[\text{V}^{\text{V}}\text{O}(\text{O}_2)_2\text{L}]$  auf ihre Insulin-mimetischen Eigenschaften, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*, getestet, in denen L ein zweizähniger organischer Ligand ist. Als besonders effektiv haben sich Komplexe mit einer  $\text{VO}(\text{NO})_2$ -Koordination erwiesen.

Vorteilhaft ist die Möglichkeit der oralen Anwendung dieser Verbindungen, im Gegensatz zu Insulin, das injiziert werden muss. Darüber hinaus haben Vanadiumverbindungen auch bei Diabetes Typ 2 einen nachgewiesenen Effekt.

Auch andere Metalle können in ihren Verbindungen Insulin-mimetisch auf Zellkulturen wirken, z.B. Wolfram und Molybdän in Form von Polyoxometallaten<sup>46</sup>, als Natriumwolframat<sup>47</sup> bzw. -molybdat<sup>48</sup> sowie als deren Peroxoderivate.<sup>49</sup> Außerdem sind noch Zink, Lithium, Mangan, Cobalt und Chrom hinsichtlich eines möglichen Insulin-mimetischen Effekts untersucht worden.<sup>50</sup> Mit der Chromverbindung Chrompicolinat (Chromax<sup>®</sup>) sind bereits klinische Studien durchgeführt worden.<sup>51</sup> Auch mit  $[\text{VO}(\text{ma})_2]$  wurde die erste klinische Studie (Phase I) abgeschlossen.<sup>52</sup>

Die Wirkweise der Vanadiumverbindungen ist noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die Wirkung durch Insulin-Rezeptor-unabhängige, so genannte alternative Signalübertragungswege, vermittelt wird.<sup>14,29d</sup> Die Schlüsselkomponenten dieses Weges sind integrale Protein-Phosphotyrosinphosphatasen (PTPasen) und eine cytosolische (non-Rezeptor) Protein-Tyrosinkinase (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Möglicher Mechanismus der Insulin-mimetischen Aktivität der Vanadiumverbindungen.**

a) Ausgangssituation; b) Insulin dockt am Membranrezeptor an und induziert die Tyrosin-Phosphorylierung, löst Glucoseaufnahme aus; c) Proteintyrosinphosphatase (PTPase) hydrolysiert die Phosphat-Tyrosin-Bindung und unterbricht die Signaltransduktion in Abwesenheit von Insulin/bei Insulinresistenz; d) Vanadat inhibiert die PTPase, Signaltransduktion bleibt intakt durch Autophosphorylierung des Tyrosins; e) Alternativ kann ein Tyrosinrest vanadyliert werden, Glucose gelangt in die Zelle.

Eventuell koordiniert das Vanadium an ein Cysteinat im aktiven Zentrum der Protein-Tyrosinphosphatase und inhibiert diese dadurch.<sup>36</sup> Möglich wäre auch eine PTPase-

Inhibierung durch die Oxidation eines katalytischen Cysteinatrestes in Proteinphosphatasen.<sup>53</sup>

Es wird vermutet, dass Vanadium +IV und Vanadium +V einen Insulin-mimetischen Effekt auf unterschiedliche Art hervorrufen. Vanadium in der Oxidationsstufe +IV ist auf dem Level der Plasmamembran aktiv und bewirkt eine Erleichterung der Glucoseaufnahme und evtl. eine Inhibierung der Lipolyse, während Vanadium +V im Cytosol aktiv ist und dort auf den Glucose- und Fettstoffwechsel wirkt.<sup>54</sup>

## **B.1. Zielsetzung**

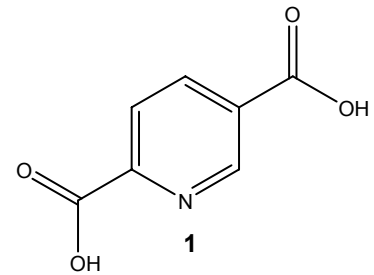
Ziel dieser Arbeit war die Synthese von Vanadium(IV/V)komplexen mit Derivaten der Pyridin-2-carbonsäure als Liganden. Dieses Ligandensystem wurde ausgewählt, da die zugehörigen Vanadiumverbindungen besonders gut verträgliche und sehr wirksame Insulinmimetika sind. Um die Transporteigenschaften und die Aufnahme zu verbessern sowie die Toxizität zu verringern, wurde ein Derivat der Picolinsäure eingesetzt, das Möglichkeiten zur Modifikation bietet. Ausgehend von Pyridin-2,5-dicarbonsäure sollten Liganden entwickelt werden, die sich durch eine ausgewogene Lipophilie und Hydrophilie auszeichnen, um einen passiven Transport durch die hydrophoben Membranen zu unterstützen. Um eventuell auch einen aktiven Transport in die Zielzellen einzuleiten, sollten Moleküle entwickelt werden, die an der 5-Position Erkennungsmerkmale für Zellmembranrezeptoren tragen. Geeignet erschienen Aminosäuren und Galactose sowie Inositol.

Nach der Umsetzung mit Vanadiumausgangsverbindungen sollten die erhaltenen Komplexe vollständig charakterisiert werden. Anschließend sollten die Verbindungen auf ihre Zelltoxizität und auf die Insulin-mimetischen Eigenschaften sowohl im Hinblick auf die Glucoseaufnahme und -oxidation als auch auf die Inhibierung der Lipolyse untersucht werden.

## C. Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Ligandensysteme entwickelt, die auf der Pyridin-2-carbonsäure (Picolinsäure) basieren. Vanadiumverbindungen mit diesem Liganden sind besonders gut verträgliche und sehr wirksame Insulinmimetika.

Als Grundgerüst für die Ligandensysteme wurde Pyridin-2,5-dicarbonsäure gewählt (Abbildung 14). Es handelt sich um ein Derivat der Picolinsäure mit einer weiteren funktionellen Gruppe, die Möglichkeit zur Modifikation bietet. Es wurden organische Reste an der 5-Position eingeführt, die sowohl eine Verringerung der Toxizität der Vanadiumkomplexe als auch eine Verbesserung der Transporteigenschaften sowie der Aufnahme in die Zellen bewirken sollen.



**Abbildung 14: Pyridin-2,5-dicarbonsäure.**

Zunächst wurden einfache Alkylestergruppen eingeführt, um Liganden mit einem geringen Molekulargewicht und einer ausgeglichenen Lipophilie und Hydrophilie zu erhalten. Dies soll eine effiziente Absorption der zugehörigen Vanadiumkomplexe mittels passiven Transports durch hydrophobe Membranen gewährleisten.

Im weiteren Verlauf wurden organische Reste mit biologischer Relevanz eingeführt. Es handelt sich hierbei um Aminosäurederivate, Inositol und Galactose sowie Cholin und das verwandte Dimethylaminoethanol. Für diese Gruppen existieren Zellmembranrezeptoren. Möglicherweise kann auf diesem Weg ein aktiver Transport der entsprechenden Vanadiumverbindungen in die Zielzellen eingeleitet werden.

## C.1. Darstellung der Insulin-mimetischen Vanadiumkomplexe mit Alkylesterderivaten als Liganden

### C.1.1. Synthese der Liganden

Zur Synthese der 5-Carboalkoxyppyridin-2-carbonsäuren (5ROpicH) wurden zunächst, ausgehend von der Pyridin-2,5-dicarbonsäure (**1**), die entsprechenden Dialkylester mit Methanol (**2a**), Ethanol (**2b**), 2-Propanol (**2c**) sowie *rac*-2-Butanol (**2d**) als Alkoholkomponente dargestellt.<sup>55</sup> Nach der Umsetzung der Dialkylesterderivate mit Kupfernitrat in Methanol wurden die Kupferchelatkomplexe **3a-d** erhalten, aus denen die Halbestere **4a-d** mit Schwefelwasserstoff freigesetzt werden konnten (Abbildung 15).<sup>56</sup>

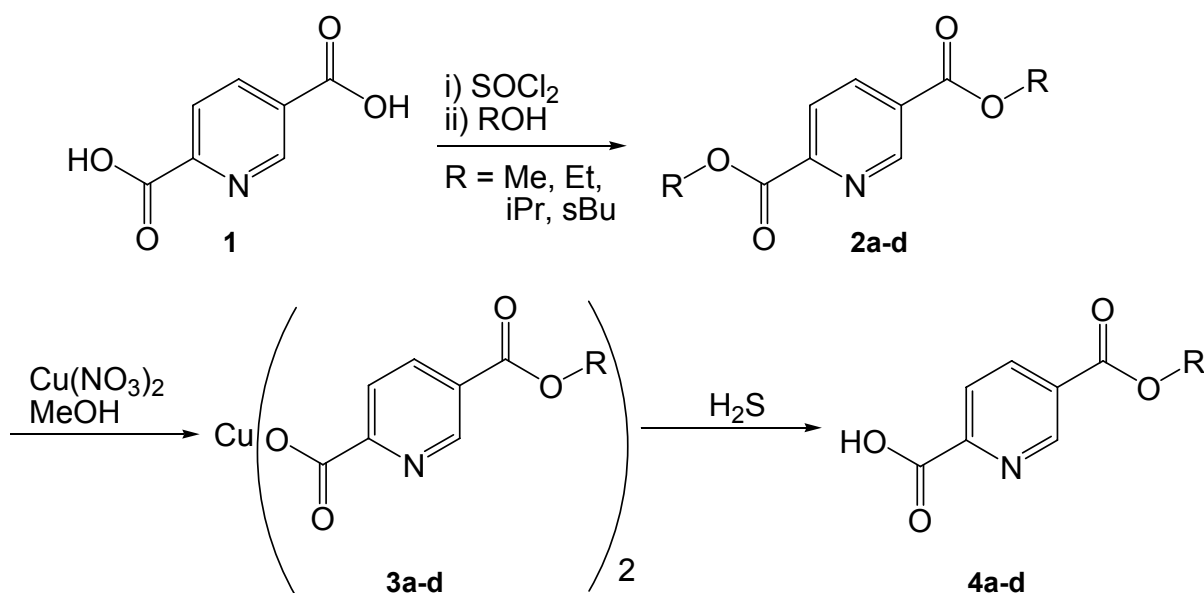


Abbildung 15: Reaktionsweg für die Darstellung von 5ROpicH, 4a-d.

#### C.1.1.1. 2,5-Dialkoxypyridine, 2a-d

Die Dialkoxypyridine wurden als bernsteinfarbene Feststoffe, bzw. im Fall von **2d** als bernsteinfarbenes Öl, in sehr guten Ausbeuten isoliert. Die Charakterisierung erfolgte mittels IR- und NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie sowie der Elementaranalyse.

Im IR-Spektrum der Verbindungen **2a-d** findet sich die charakteristische Bande für die Valenzschwingung der C=O-Doppelbindung der Estergruppierung im Bereich von ca. 1720 cm<sup>-1</sup>. Zusätzlich sind in den Spektren mehrere Banden für aromatische

Ringschwingungen in den erwarteten Bereichen ( $\sim 1600$ ,  $\sim 1500$ ,  $\sim 1300$ ,  $\sim 740$   $\text{cm}^{-1}$ ) deutlich ausgeprägt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (in  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) ermöglichen eine eindeutige Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Kohlenstoffatomen der Verbindungen. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) zeigen für die drei aromatischen Protonen jeweils ein Dublett von Dubletts (9.3 ppm, 8.5 ppm, 8.2 ppm), sowie Peaks mit den erwarteten chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten für die Alkylestergruppen. Beispielhaft ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **2c** in Abbildung 16 abgebildet.

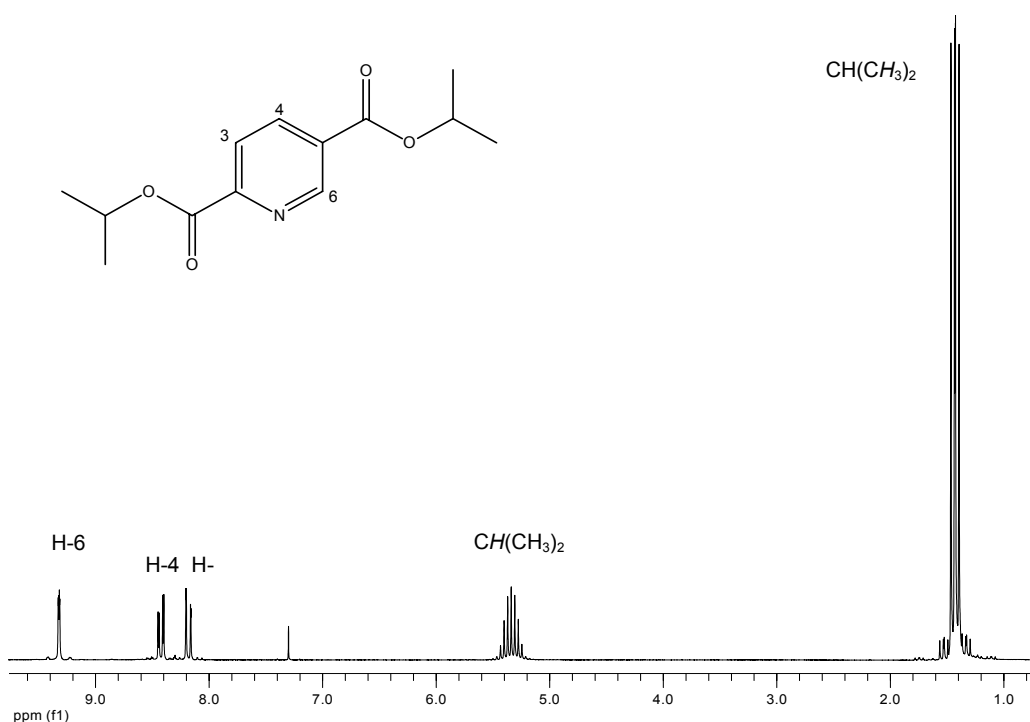


Abbildung 16:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-isopropylester.

### C.1.1.2. Bis(5-carboalkoxy-pyridin-2-carboxylato)kupfer, **3a-d**

Die fliederfarbenen Kupferkomplexe **3a-d** wurden aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser sowie in organischen Lösungsmitteln ausschließlich mit Hilfe der IR-Spektroskopie und der Elementaranalyse charakterisiert. Im IR-Spektrum der Kupferverbindungen treten Banden für die aromatischen Schwingungen in den erwarteten Bereichen auf (ca.  $1580$ ,  $1300$ ,  $750$   $\text{cm}^{-1}$ ). Es können zwei Carbonylbanden beobachtet werden: Die Bande bei  $\sim 1725$   $\text{cm}^{-1}$  wird der Estergruppierung, die bei  $1650$   $\text{cm}^{-1}$  der antisymmetrischen Carboxylat-Schwingung zugeordnet. Auch die symmetrische Carboxylat-Schwingung ist im Spektrum vertreten ( $1345$   $\text{cm}^{-1}$ ).

### C.1.1.3. 5-Carboalkoxyppyridin-2-carbonsäuren, 4a-d

Die 5-Carboalkoxyppyridin-2-carbonsäuren **4a-d** wurden als weiße bis leicht gelbliche Feststoffe erhalten. Die Charakterisierung erfolgte mittels IR- und NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Massenspektrometrie. In den IR-Spektren sind die Banden für die Carbonylgruppen zu beobachten ( $1720\text{ cm}^{-1}$  Ester,  $1700\text{ cm}^{-1}$  Säure (als Schulter)). Außerdem treten Banden für die aromatischen Schwingungen in den erwarteten Bereichen auf ( $3100$ ,  $3000$ ,  $1600$ ,  $1570$ ,  $1500$ ,  $1300$ ,  $1250$ ,  $745\text{ cm}^{-1}$ ). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Protonen am aromatischen Ring (9.2 ppm, 8.6 ppm, 8.3 ppm) präsent. Die übrigen Signale können den jeweiligen Protonen der Alkylestergruppen eindeutig zugeordnet werden.

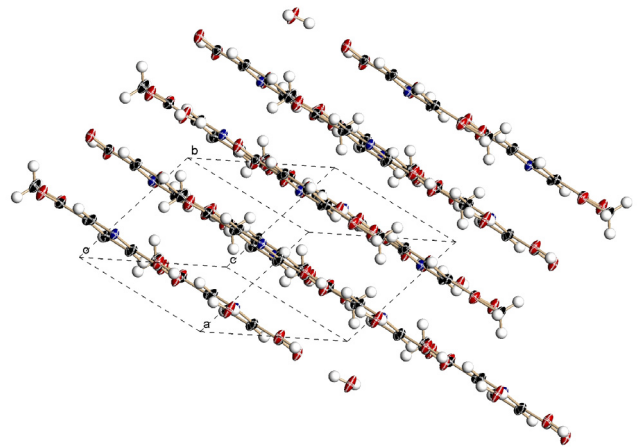
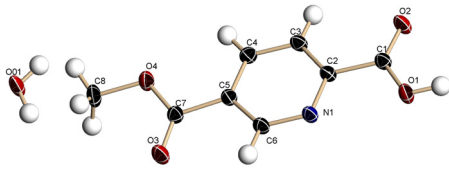
Die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zeigen Signale für die Kohlenstoffatome mit den erwarteten Verschiebungen. Einkristalle wurden aus wässrigem Aceton erhalten und röntgenstrukturanalytisch untersucht.

Die Verbindungen kristallisieren in der triklinen Raumgruppe  $P-1$  (**4a, b**), bzw. in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/c$  (**4c**) mit den erwarteten Bindungsabständen und -winkeln (Abbildung 17 - Abbildung 19, Tabelle 1).

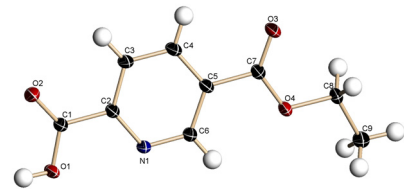
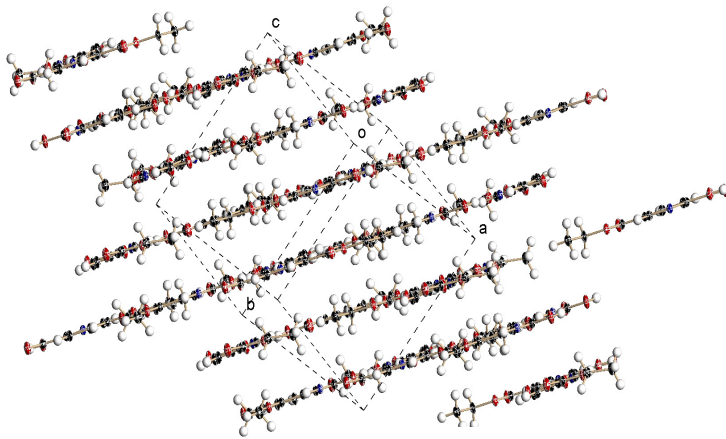
	5MeOpicH, <b>4a</b>		5EtOpicH, <b>4b</b>		5iPrOpicH, <b>4c</b>	
Ausgewählte Bindungslängen (Å)	C(1)-O(1)	1.3108(16)	C(1)-O(1)	1.3066(15)	C(1)-O(1)	1.3188(13)
	C(1)-O(2)	1.2153(16)	C(1)-O(2)	1.2117(15)	C(1)-O(2)	1.2068(14)
	C(1)-C(2)	1.5057(18)	C(1)-C(2)	1.5093(17)	C(1)-C(2)	1.5064(14)
	C(5)-C(7)	1.4974(18)	C(5)-C(7)	1.4928(17)	C(5)-C(7)	1.4920(14)
	C(7)-O(3)	1.2015(16)	C(7)-O(3)	1.2111(15)	C(7)-O(3)	1.2079(13)
	C(7)-O(4)	1.3320(16)	C(7)-O(4)	1.3292(15)	C(7)-O(4)	1.3336(13)
	C(8)-O(4)	1.4542(16)	C(8)-O(4)	1.4622(15)	C(8)-O(4)	1.4688(12)
Ausgewählte Bindungswinkel (°)	O(1)-C(1)-O(2)		O(1)-C(1)-O(2)		O(1)-C(1)-O(2)	
		125.37(12)		125.93(11)		125.84(10)
	O(3)-C(7)-O(4)		O(3)-C(7)-O(4)		O(3)-C(7)-O(4)	
		124.52(12)		124.45(11)		124.91(10)
			O(4)-C(8)-C(9)		O(4)-C(8)-C(9)	
				108.31(10)		108.76(9)
					O(4)-C(8)-C(10)	
						105.76(9)

Tabelle 1: Ausgewählte Strukturparameter der Verbindungen 4a-c.

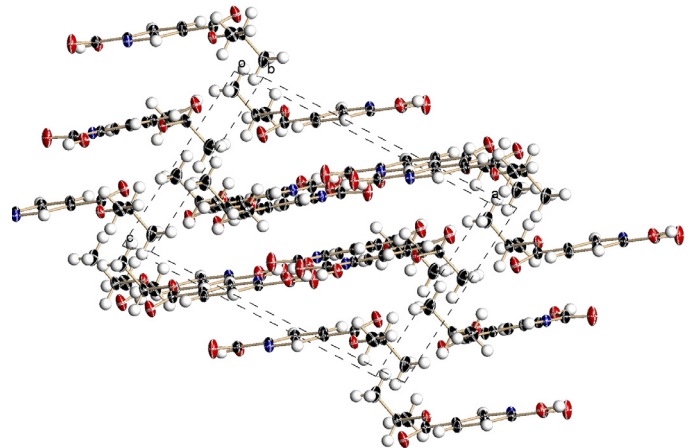
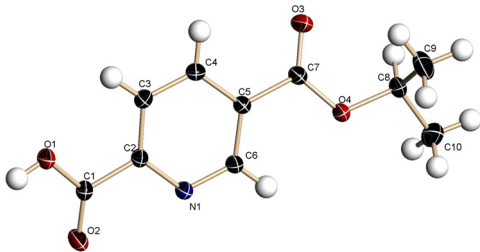




**Abbildung 17: XSHELL-Zeichnung von 5MeOpicH·H<sub>2</sub>O, 4a, Zellzeichnung, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.**



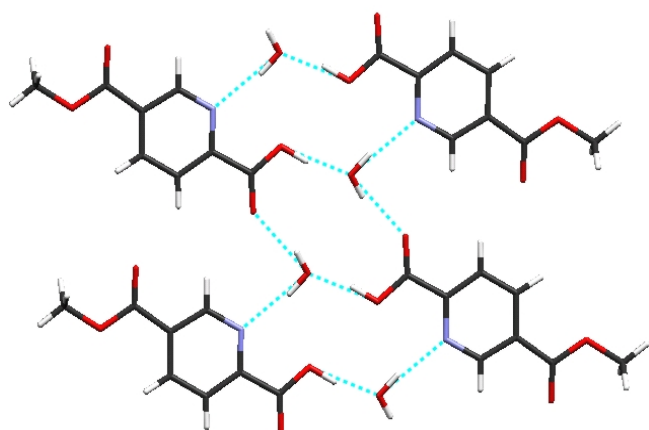
**Abbildung 18: XSHELL-Zeichnung von 5EtOpicH, 4b, Zellzeichnung, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.**



**Abbildung 19: XSHELL-Zeichnung von 5*i*PrOpicH, 4c, Zellzeichnung, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.**

Die Anordnung der Moleküle innerhalb der Zellen (vgl. Abbildung 17 bis Abbildung 19) zeigt einen schichtartigen Aufbau. Der Zusammenhalt zwischen den einzelnen Schichten erfolgt durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen. Der Abstand zwischen den aromatischen Ringebenen beträgt im Mittel 3.3 Å.

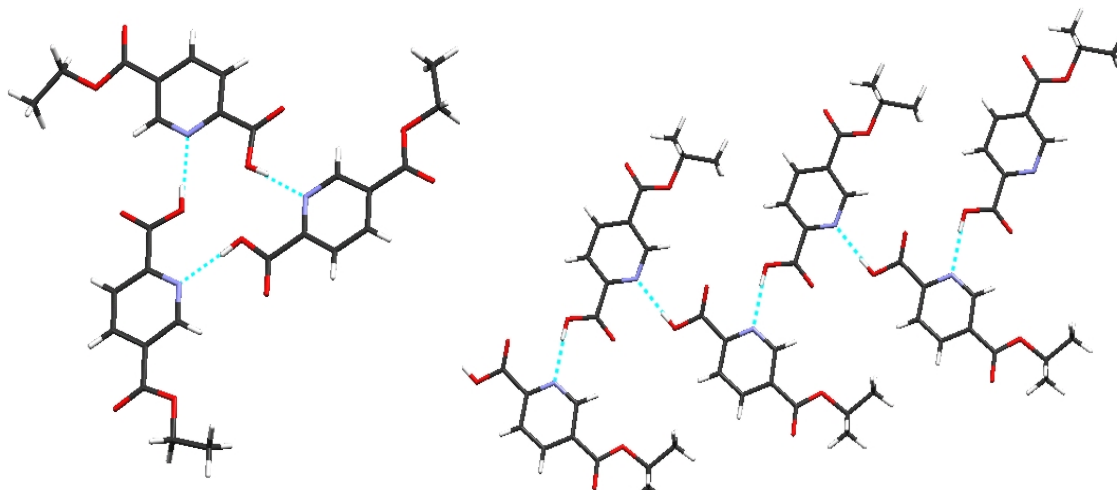
Interessante Aspekte ergeben sich bei der Betrachtung der supramolekularen



**Abbildung 20:** Supramolekulare Anordnung von 5MeOpicH.

Anordnung der Liganden. 5MeOpicH assoziiert in einer 2-dimensionalen Struktur über Wassermoleküle. Es kommt zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, an denen die Wasserstoffatome der Carbonylgruppe und der Wassermoleküle sowie die Sauerstoffatome des Wassers und die Stickstoffatome der aromatischen Ringe beteiligt sind (Abbildung 20).

Im Falle von **4b** treten isolierte Trimere auf, entsprechend einer 0-dimensionalen Anordnung. Verbindung **4c** bildet unendliche Ketten aus, die über Wasserstoffbrücken unter Beteiligung der Säurefunktion sowie des Stickstoffatoms im Pyridinring zu einer eindimensionalen Struktur assoziieren (vgl. Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Supramolekulare Anordnung von 5EtOpicH (links) und 5iPrOpicH (rechts).

Der Ligand (*S*)-5-Carbo-secbutoxypyridin-2-carbonsäure, (*S*)-**4d**, wurde mit enantiomerenreinem (*S*)-2-Butanol als Alkoholkomponente dargestellt. Hierfür wurde der Syntheseweg aus Abbildung 15 etwas modifiziert. Ausgehend von 2-Carbomethoxypyridin-5-carbonsäure (**7**) wurde das entsprechende 5-Säurechlorid mit (*S*)-2-Butanol in Pyridin zum 2-Methyl-(*S*)-5-secbutylester (**(S)**-**7a**) umgesetzt (s.

auch Darstellung der Säureamide, Kapitel C.2.1.). Nach der Reaktion mit Kupfernitrat erfolgte die Freisetzung des Liganden mittels Schwefelwasserstoff nach dem in Abbildung 22 gezeigten Reaktionsweg. Die an dieser Verbindung durchgeführten Analysen bestätigten die Bildung des gewünschten Liganden **(S)-4d**.

Einkristalle der Verbindung konnten aus Aceton erhalten werden. Der Ligand

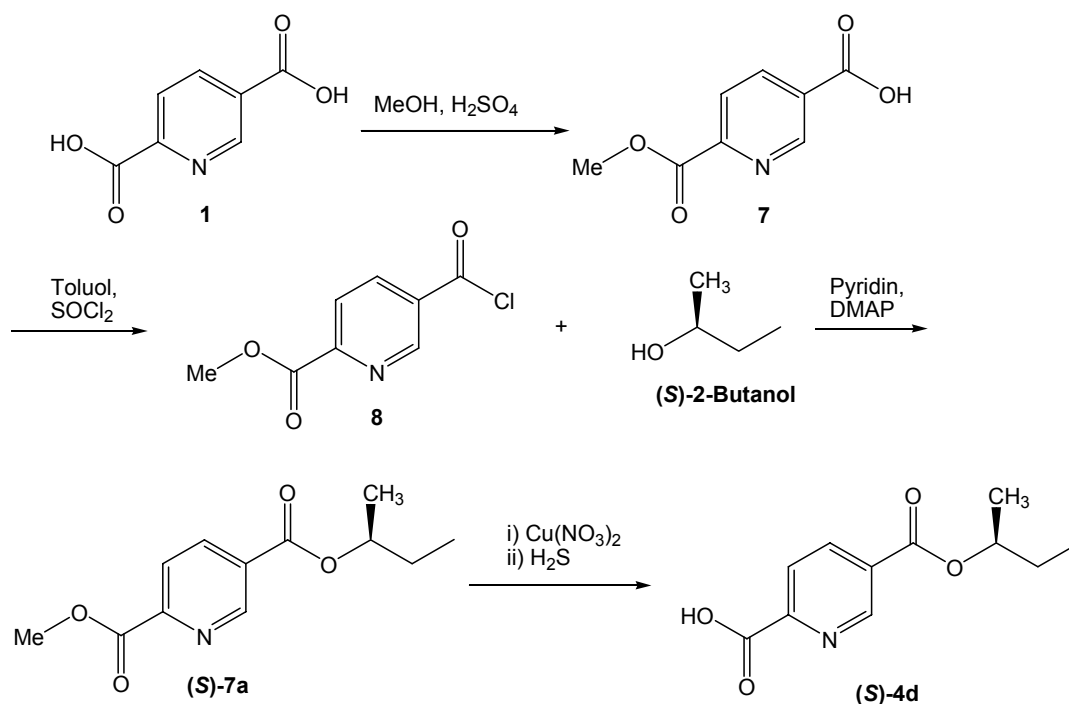


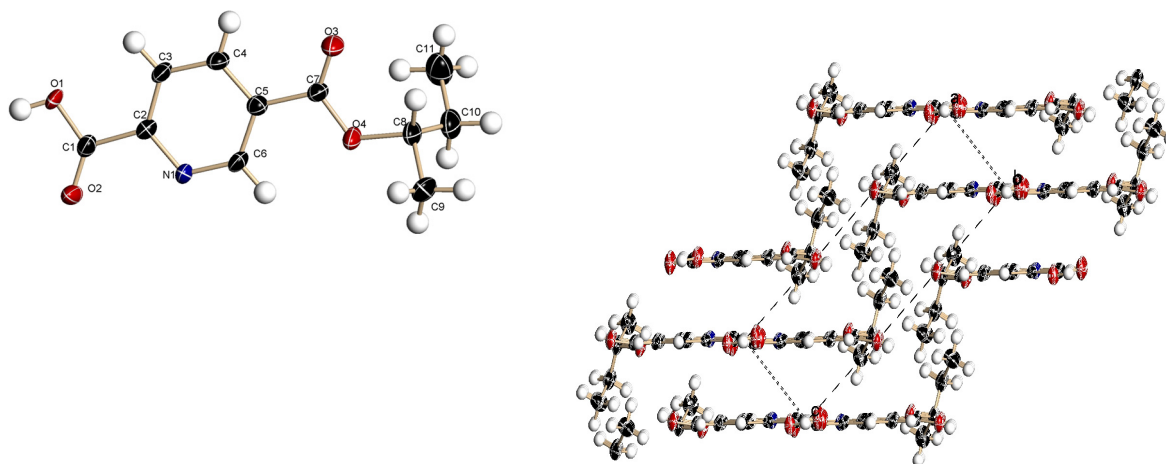
Abbildung 22: Reaktionsweg zur Synthese der enantiomerenreinen Verbindung (S)-4d.

kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1$  mit den erwarteten Bindungsabständen und -winkeln.

Ausgewählte Bindungsparameter sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

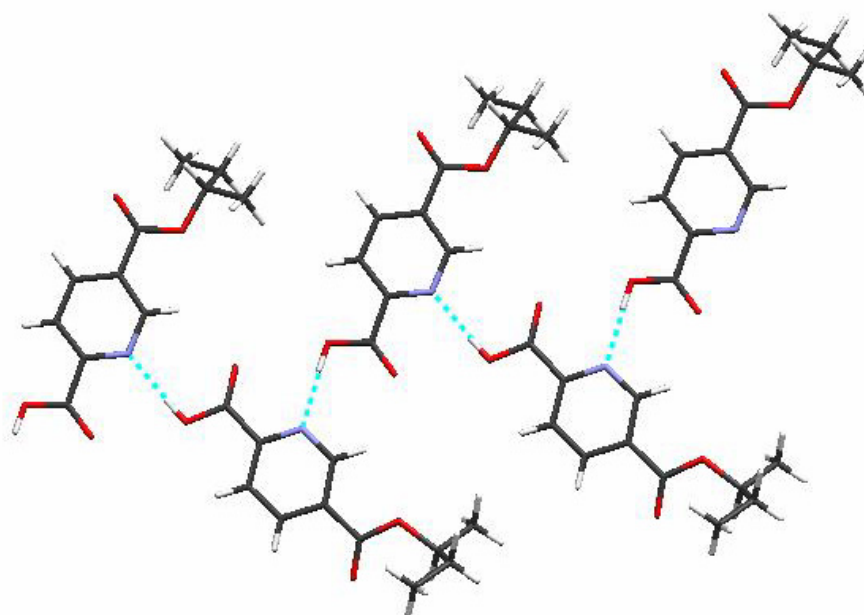
Ausgewählte Bindungslängen (Å)		Ausgewählte Bindungswinkel (°)	
C(1)-O(1)	1.323(4)		
C(1)-O(2)	1.197(4)	O(1)-C(1)-O(2)	125.5(3)
C(1)-C(2)	1.499(4)	O(3)-C(7)-O(4)	124.91(10)
C(5)-C(7)	1.492(4)	O(4)-C(8)-C(9)	105.2(3)
C(7)-O(3)	1.198(4)	O(4)-C(8)-C(10)	109.4(3)
C(7)-O(4)	1.340(4)	C(8)-C(10)-C(11)	115.2(3)
C(8)-O(4)	1.479(4)		

Tabelle 2: Ausgewählte Bindungsparameter für die Verbindung (S)-4d.



**Abbildung 23: XSHELL-Zeichnung von 5-(S)-secBuOpicH, (S)-4d, Zellzeichnung, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.**

In der supramolekularen Anordnung kommt es, ähnlich wie im Falle von 5iPrOpicH, zur Ausbildung von unendlichen eindimensionalen Ketten, die über Wasserstoffbrückenbindungen unter Beteiligung der aromatischen Stickstoffatome sowie der Carboxylatsauerstoffe verknüpft sind (Abbildung 24).



**Abbildung 24: Supramolekulare Anordnung von 5-(S)-secBuOpicH, (S)-4d.**

Aufgrund der geringen Qualität der Kristalle war eine eindeutige Bestimmung der absoluten Konfiguration am chiralen Kohlenstoffatom nicht möglich. Da dieses Zentrum aber an der Reaktion nicht beteiligt ist und der enantiomerenreine (S)-2-Butanol eingesetzt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Konfiguration unverändert geblieben ist.

## C.1.2. Synthese der Vanadium(IV)-Verbindungen

### C.1.2.1. *Bis(5-carboalkoxyppyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV), 5a-d*

Zur Darstellung der Vanadium(IV)komplexe mit 5-Carboalkoxyppyridin-2-carbonsäuren (5ROpicH, **4a-d**) als Liganden wurden zwei Äquivalente der jeweiligen Säure mit  $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in THF-Wasser-Gemischen unter Zusatz von zwei Äquivalenten Natriumacetat umgesetzt (Abbildung 25).

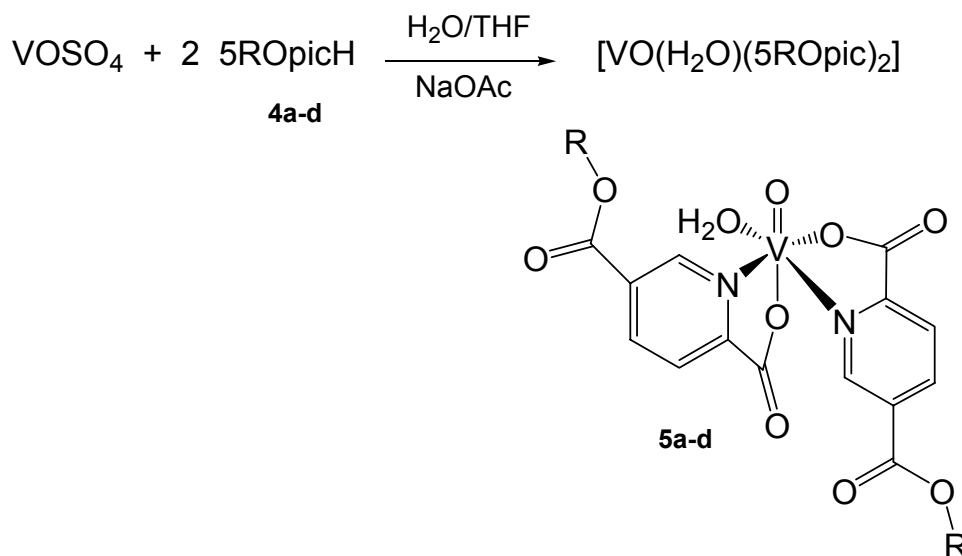


Abbildung 25: Reaktionsweg zur Darstellung der Verbindungen des Typs  $[\text{VO}(\text{5ROpic})_2]$ , **5a-d**.

Die entsprechenden binären Verbindungen **5a-d** wurden als grüne Feststoffe in guten Ausbeuten isoliert und mit Hilfe der IR-Spektroskopie sowie mittels Elementaranalyse, Thermogravimetrie und Massenspektrometrie charakterisiert.

In den IR-Spektren der Komplexe ist die Bande für die antisymmetrische Carboxylatschwingung bei  $\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$  deutlich ausgeprägt. Die Bande für die Valenzschwingung der  $\text{V}=\text{O}$ -Doppelbindung liegt bei ca.  $970 \text{ cm}^{-1}$  und stimmt somit mit den Erwartungen überein. Die Banden für die funktionellen Gruppen der Liganden sind in den erwarteten Bereichen präsent.

Da es sich bei den vorgestellten Verbindungen um Komplexe mit Vanadium in der Oxidationsstufe +IV handelt, ist eine Charakterisierung mit Hilfe der EPR-Spektroskopie möglich.

### C.1.3. EPR-Spektroskopie

Die EPR-Spektroskopie (electron paramagnetic resonance) ist eine Hochfrequenz-Spektroskopie, die sich mit der Untersuchung der Eigenschaften paramagnetischer Stoffe befasst.

Durch die magnetische Wechselwirkung des ungepaarten Elektrons der Vanadium(IV)-Verbindungen ( $[3d^1]$ -System) mit dem magnetischen Moment des Vanadiumkerns,  $I(^{51}\text{V}) = 7/2$ , resultieren in den isotropen Spektren acht ( $2I + 1$ ) Linien. Der  $g$ -Wert (Spektrenschwerpunkt) für eine Verbindung ist über die Resonanzbedingung nach Gleichung (1) gegeben:

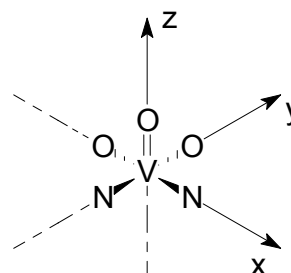
$$h \nu = g \mu_B B_0 \quad (1)$$

mit  $h$  = Plancksches Wirkungsquantum  $\mu_B$  = Bohrsches Magneton  
 $\nu$  = Frequenz der elektromagnetischen Strahlung  
 $B_0$  = magnetische Feldstärke

Die  $g$ -Werte für Verbindungen mit einer  $\text{VO}^{2+}$ -Einheit und einem  $d_{xy}$ -Grundzustand liegen typischerweise im Bereich von 1.95 bis 2.01. Die Größe von  $g$  lässt einen Rückschluss auf die Art der Donoratome am Metallzentrum zu.

Die Hyperfein-Kopplungskonstante  $A_0$  bezeichnet die Hyperfein-Aufspaltung im Spektrum.  $A_0$  wird mit zunehmender Delokalisierung des ungepaarten Elektrons auf das Ligandensystem kleiner.

Bei tiefen Temperaturen spalten sich die anisotropen EPR-Spektren der Verbindungen in mindestens zwei Sätze à acht Linien auf. Hierbei handelt es sich um die parallele und die senkrechte Komponente mit den Kopplungskonstanten  $A_{\parallel}$  und  $A_{\perp}$  sowie den zugehörigen  $g_{\parallel}$  und  $g_{\perp}$ . Die Bezeichnungen parallel und senkrecht beziehen sich auf die in Feldrichtung liegende  $z$ -Achse des Moleküls. Bei den in dieser Arbeit betrachteten Verbindungen ist die  $z$ -Achse durch die  $\text{V}=\text{O}$ -Gruppierung definiert (vgl. Abbildung 26).



**Abbildung 26: Lage des Koordinatensystems für  $(\text{NO})_2$ -Koordination.**

Die Additivitäts-Regel von CHASTEEN gibt einen Zusammenhang zwischen der Anzahl und Art der Liganden und der Größe der Hyperfeinkopplungskonstanten  $A_{\parallel}$  an.<sup>57</sup> Abgeleitet wurde diese Beziehung von der Abhängigkeit der Größe der isotropen Hyperfeinkopplungskonstanten  $A_0$  ( $A_0 = [A_{\parallel} + 2A_{\perp}]/3$ ) von der Anzahl der Sauerstoff- bzw. Stickstoffdonoratome in der äquatorialen Ebene. Die Werte für  $A_{\parallel}$  erlauben die

Indizierung der näheren Umgebung des Zentralatoms. Jede Donorfunktion leistet einen spezifischen Beitrag zu  $A_{II}$ ; die Summe der einzelnen Komponenten ergibt den experimentellen Wert für die senkrechte Hyperfeinkopplungskonstante. Ganz allgemein lässt sich sagen, dass Liganden mit starken Elektronendonoreigenschaften geringere Beiträge zu  $A_{II}$  leisten als Liganden mit schwächeren Elektronendonoreigenschaften.<sup>58</sup> Für die Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit betrachtet werden, sind äquatoriale  $(NO)_2^-$  sowie  $(NO, O, O_{aq})^-$  und  $(NO, N, O_{aq})^-$  Donorsätze zu erwarten. Hierbei steht  $N$  stellvertretend für den Stickstoff im aromatischen Ring, während die Sauerstoffe entweder von der Carboxylatgruppe an der 2-Position im Aromaten ( $O$ ) oder von einem koordinierenden Wasser- bzw. Lösungsmittelmolekül ( $O_{aq}$ ) stammen können. Die einzelnen Beiträge dieser Gruppen sind im Folgenden aufgelistet<sup>58</sup>

$H_2O$	$45.7 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
Pyridin =N-	$40.3 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
$ArCO_2^-$	$42.7 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ .

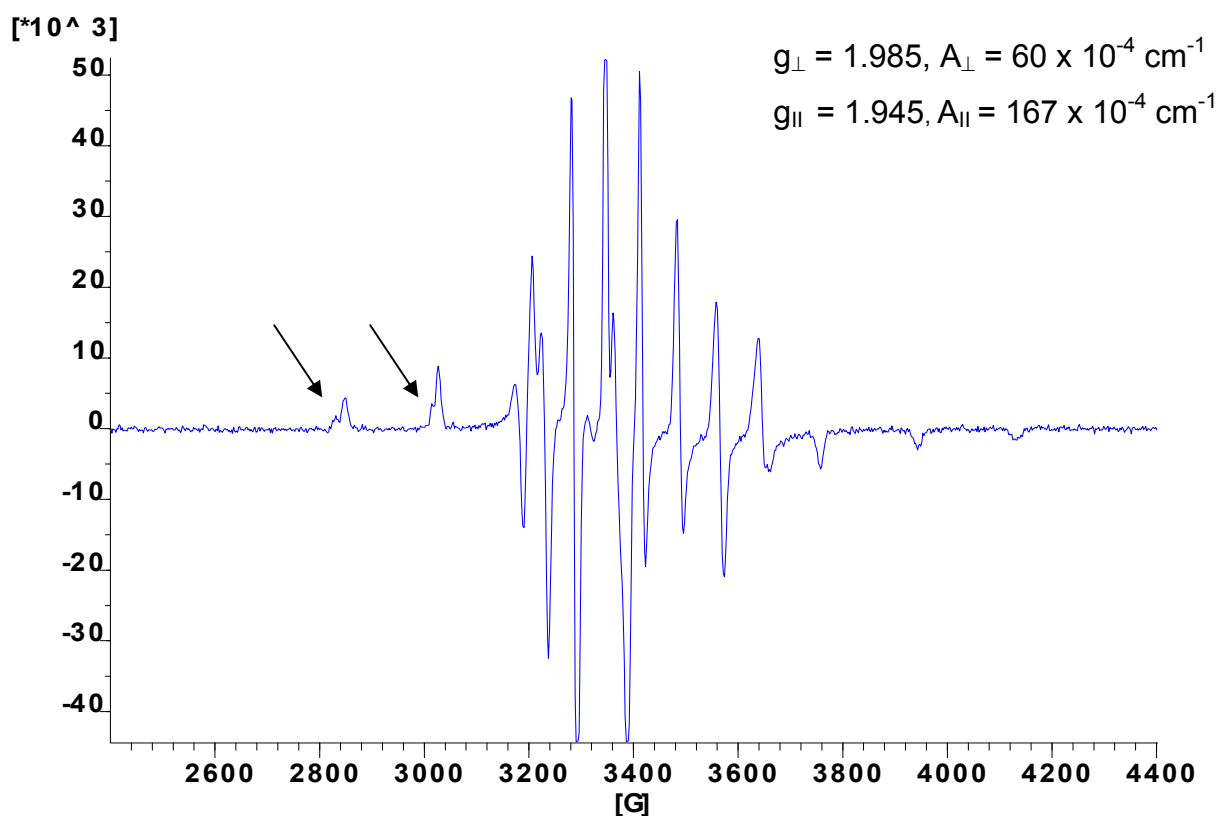
Die Kombination entsprechend der oben angegebenen Donorsätze ergibt Werte für die parallele Hyperfeinkopplungskonstante  $A_{II}$  von

$(NO)_2^-$ :	$A_{II} = 166.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
$(NO, O, O_{aq})^-$ :	$A_{II} = 171.4 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
$(NO, N, O_{aq})^-$ :	$A_{II} = 169.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ .

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von SMITH ET AL. wurde berichtet, dass die Orientierung der Ringebene eines Imidazol-Liganden relativ zur Vanadylgruppe unterschiedliche Beiträge zu  $A_{II}$  leistet.<sup>59</sup> Bei einer parallelen Ausrichtung des aromatischen Rings bezüglich der V=O-Gruppe kommt es zu einer Verringerung des  $A_{II}$ -Wertes gegenüber dem erwarteten Wert, während eine senkrechte Anordnung eine Erhöhung des  $A_{II}$  bewirkt. Da es sich bei den in dieser Arbeit verwendeten Liganden um aromatische Systeme mit einem Heteroatom handelt, wird bei der Auswertung der EPR-Spektren auch die eventuelle Abhängigkeit der parallelen Hyperfeinkopplungskonstanten von der Orientierung der Ringebene zur V=O-Doppelbindung berücksichtigt.

Der Vergleich der experimentellen Werte mit den theoretisch berechneten Werten für  $A_{II}$  sollte also eine Bestimmung der äquatorialen Koordinationssphäre innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen ( $\pm 1.5 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ ) ermöglichen.

Die EPR-Spektren zeigen die für Vanadium mit einem Kernspin von  $I = 7/2$  typischen Aufspaltungsmuster. In den isotropen Spektren sind acht Linien zu erkennen mit Werten für  $g_0$  und  $A_0$ , die den Werten aus der Literatur für Vanadiumkomplexe mit  $(NO)_2$ -Donorsatz entsprechen. Die anisotropen Spektren weisen zwei Sätze von je acht Linien auf, die durch die Aufspaltung in eine Komponente senkrecht und eine Komponente parallel zur Richtung des äußeren Magnetfelds zustande kommen. Ein typisches anisotropes EPR-Spektrum einer Vanadium(IV)-Verbindung ist in Abbildung 27 gezeigt.



**Abbildung 27:** Anisotropes EPR-Spektrum der Verbindung  $[VO(5sBuOpic)_2]$ , **5d**, aufgenommen bei 93 K in Ethanol.

In den anisotropen Spektren ist deutlich zu erkennen, dass eine zweite Komponente zusätzlich zur Hauptkomponente in der Lösung vorhanden ist. Die Pfeile im abgebildeten Spektrum (vgl. Abbildung 27) markieren die Peaks für den zweiten Bestandteil. Eine Möglichkeit zur Erklärung des Auftretens einer weiteren Komponente ist das Ablösen eines Liganden. Auch die Isomerisierung der Verbindung in Lösung kann in Betracht gezogen werden.



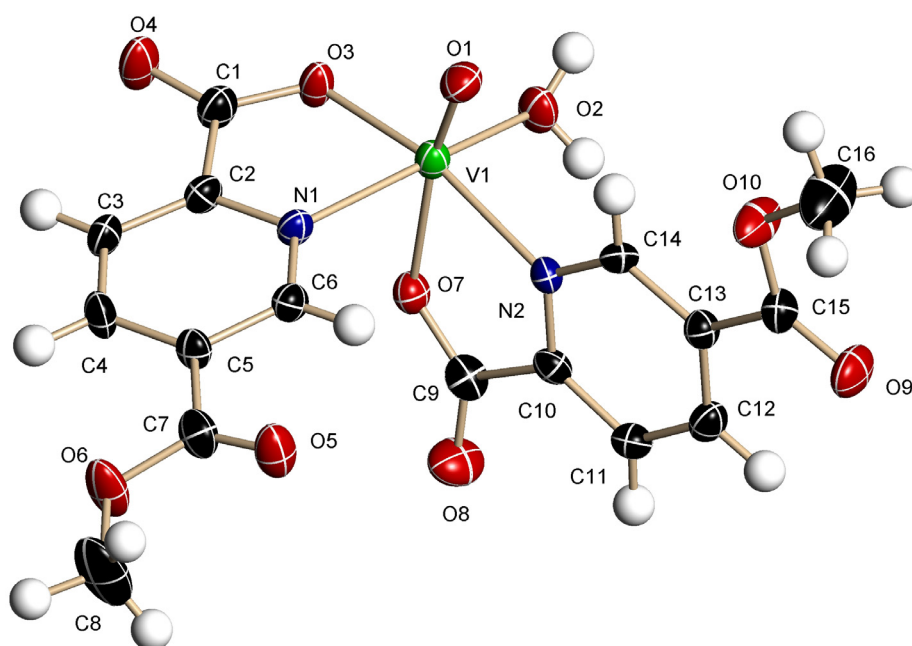
Genauere Betrachtung der anisotropen EPR-Spektren und Auswertung unter Berücksichtigung der Additivitätsregel von CHASTEEN<sup>57</sup> konnte für die Verbindungen **5a-d** einen äquatorialen Donorsatz von  $(N,O,O_{aq})$ , entsprechend einer theoretischen parallelen Hyperfeinkopplungskonstanten von  $A_{||} = 169.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ , bzw. einen möglichen äquatorialen Donorsatz von  $(N,O)_2$ , entsprechend  $A_{||} = 166.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  ergeben. Der tatsächliche Wert lag bei  $A_{||} \approx 167.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  (Auswertung mit Hilfe von SimFonia<sup>60</sup>) und ermöglicht somit keine eindeutige Zuordnung. Eine Zusammenfassung der isotropen und anisotropen EPR-Parameter der Verbindungen **5a-d** (aufgenommen in Ethanol) ist in Tabelle 3 gezeigt.

	isotrope EPR-Daten		anisotrope EPR-Daten			
	$g_0$	$A_0 [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$g_{\perp}$	$g_{  }$	$A_{\perp} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$A_{  } [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$
<b>5a</b>	1.973	95	1.984	1.945	63	165
<b>5b</b>	1.975	93	1.985	1.945	60	160
<b>5c</b>	1.975	93	1.985	1.945	60	167
<b>5d</b>	1.975	93	1.985	1.945	60	167

Tabelle 3: EPR-Parameter der Verbindungen 5a-d.

### C.1.4. Röntgenstrukturanalysen

Im Falle der Verbindung **5a** konnten grüne Einkristalle,  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(5\text{MeOpic})_2] \cdot 3.5 \text{H}_2\text{O}$ , aus Wasser erhalten werden, die röntgenstrukturanalytisch untersucht wurden. Die Verbindung kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P-1$ . Die asymmetrische Einheit enthält zwei unabhängige Moleküle und sieben Wassermoleküle. Die Carbomethoxygruppe eines Liganden ist fehlgeordnet (70:30%, in Abbildung 28 nicht gezeigt). Vanadium ist verzerrt oktaedrisch koordiniert mit einem doppelt gebundenen Sauerstoff in axialer Position. Zwei Moleküle des Liganden koordinieren über das Stickstoffatom des aromatischen Rings sowie das Sauerstoffatom der Carboxylatfunktion am C-2 des Rings. In der äquatorialen Ebene befinden sich die aromatischen Stickstoffatome sowie ein Sauerstoffatom einer Carboxylatfunktion und ein Sauerstoffatom eines Wassermoleküls (Abbildung 28). Dies bestätigt auch die ermittelten Parameter aus den EPR-Spektren.



**Abbildung 28:** Molekülstruktur für  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(5\text{MeOpic})_2]$ , **5a**, XSHELL, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, gezeigt ist ein unabhängiges Molekül der asymmetrischen Einheit.

Durch den *trans*-Einfluss des Oxo-Liganden ist der Abstand V1-O7 etwas aufgeweitet (2.122(3) Å). Das Zentralatom ragt aus der Ebene, die durch N1, N2, O2 und O3 aufgespannt wird, um ca. 0.295 Å in Richtung des doppelt gebundenen Sauerstoffs O1 heraus.

Die Bindungslängen und -winkel in den Liganden bleiben gegenüber der freien Form nahezu unverändert. Es kommt zu einer Verkürzung des Abstandes C1-O3 sowie C9-O7 in der deprotonierten Form gegenüber dem Abstand C1-O1 im freien Liganden (vgl. auch Tabelle 4).

Ausgewählte Bindungslängen (Å)		Ausgewählte Bindungswinkel (°)	
V(1)-O(1)	1.597(3)		
V(1)-O(3)	1.989(3)	O(1)-V(1)-O(7)	165.04(12)
V(1)-O(2)	2.016(3)	O(2)-V(1)-N(1)	161.37(13)
V(1)-N(1)	2.118(3)	O(3)-V(1)-N(2)	163.31(12)
V(1)-O(7)	2.122(3)		
V(1)-N(2)	2.133(3)		
		Bindungslänge (Å) in 5MeOpicH	
O(3)-C(1)	1.304(5)	O(1)-C(1)	1.3108(16)
O(7)-C(9)	1.279(5)		

Tabelle 4: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel für  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(5\text{MeOpic})_2]$ , 5a.

Das Kristallwasser ist über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Aqualiganden am Vanadium sowie den Sauerstoffen O3 und O7 verknüpft (Abbildung 29).

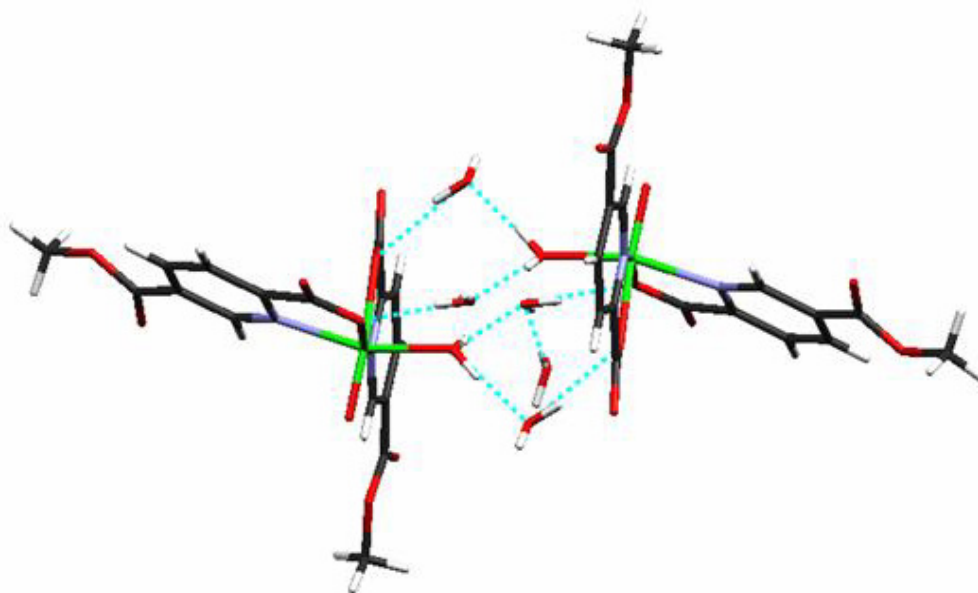
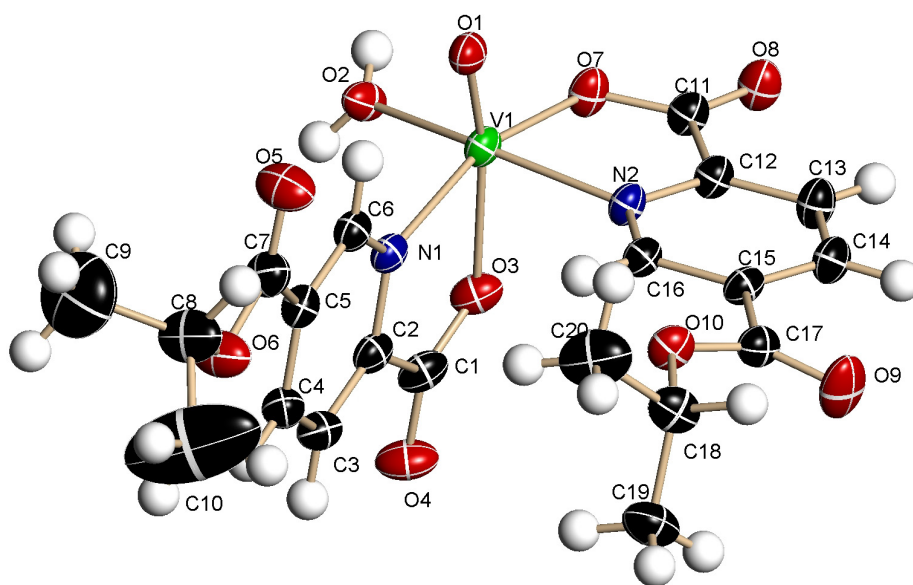


Abbildung 29: Ausschnitt aus dem Netz der Wasserstoffbrückenbindungen (---) für die Verbindung 5a.

Die Verbindung **5c** konnte in Form grüner Einkristalle der Zusammensetzung  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(5i\text{PrOpic})_2] \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  durch langsames Abkühlen einer heißen wässrigen Lösung erhalten werden.

Der Komplex **5c** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P-1$ . Die asymmetrische Einheit enthält zwei unabhängige Moleküle des Komplexes und ein fehlgeordnetes Wassermolekül (O01, O02, 50:50%). Vanadium ist verzerrt oktaedrisch koordiniert mit einem doppelt gebundenen Sauerstoff in axialer Position. Zwei Moleküle des Liganden koordinieren in erwarteter Weise über das Stickstoffatom des aromatischen Rings sowie das Sauerstoffatom der Carboxylatfunktion am C-2 des Rings. In der äquatorialen Ebene befinden sich die aromatischen Stickstoffatome sowie ein Sauerstoffatom einer Carboxylatfunktion und ein Sauerstoffatom eines Wassermoleküls (Abbildung 30).



**Abbildung 30:** Molekülstruktur für  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(5i\text{PrOpic})_2]$ , **5c**, XSHELL, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, gezeigt ist ein unabhängiges Molekül der asymmetrischen Einheit.

Die *iso*-Propylgruppe eines Liganden ist fehlgeordnet. In Abbildung 30 wird dies durch die großen Schwingungsellipsoide für C8, C9 und C10 deutlich. Diese Fehlordnung wurde unbehandelt gelassen. Im zweiten unabhängigen Molekül wurde die Fehlordnung für die entsprechenden Atome C28, C281, C29, C291, C30 sowie C301 (zu jeweils 50% besetzt) berücksichtigt.

Die Bindungsparameter sind vergleichbar zu den Ergebnissen aus der Röntgenstrukturanalyse für die Verbindung **5a** (vgl. auch Tabelle 4 bzw. Tabelle 5).

Auch hier ist durch den *trans*-Einfluss des Oxo-Liganden der Abstand V1-O3 etwas verlängert (2.1290(15) Å). Das Zentralatom ragt aus der Ebene, die durch N1, N2, O2 und O7 aufgespannt wird, um ca. 0.2484 Å in Richtung des doppelt gebundenen Sauerstoffs O1 heraus.

Die Bindungslängen und -winkel in den Liganden bleiben gegenüber der freien Form nahezu unverändert. Es kommt zu einer Verkürzung des Abstandes C1-O3 sowie C11-O7 in der deprotonierten Form gegenüber dem Abstand C1-O1 im freien Liganden (Tabelle 5).

Ausgewählte Bindungslängen (Å)		Ausgewählte Bindungswinkel (°)	
V(1)-O(1)	1.5989(14)		
V(1)-O(2)	2.0175(14)	O(1)-V(1)-O(3)	164.55(7)
V(1)-O(3)	2.1290(15)	O(2)-V(1)-N(2)	164.62(7)
V(1)-O(7)	1.9890(15)	O(7)-V(1)-N(1)	161.62(6)
V(1)-N(1)	2.1503(17)		
V(1)-N(2)	2.1072(16)		
		Bindungslänge (Å) in 5 <i>i</i> PrOpicH	
O(3)-C(1)	1.263(3)	O(1)-C(1)	1.3188(13)
O(7)-C(11)	1.285(2)		

Tabelle 5: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel für [VO(H<sub>2</sub>O)(5*i*PrOpic)<sub>2</sub>], 5c.

Die Alkylreste stehen *syn* zueinander und bilden somit eine einseitig sterisch anspruchsvolle Umgebung des Vanadiumzentrums. Innerhalb der Zelle (Abbildung 31) kommt es aufgrund der sperrigen Anordnung der *iso*-Propylestergruppen zu einer lockeren Packung der Moleküle. Der Zusammenhalt erfolgt über Wasserstoff-

brückenbindungen (vgl. auch Abbildung 32).

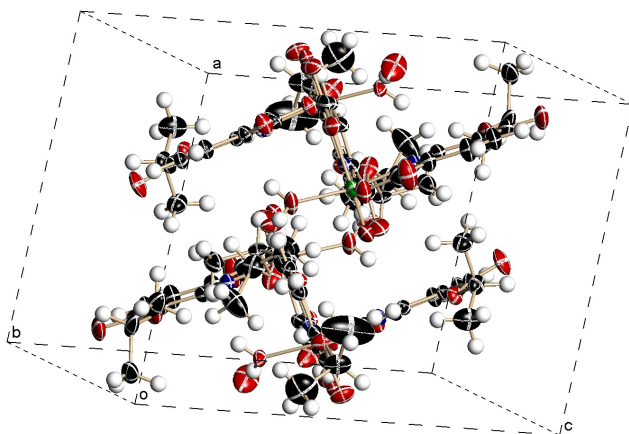


Abbildung 31: Zellzeichnung für 5c.

Der Aqualigand am Vanadium ist über Wasserstoffbrückenbindungen mit den Sauerstoffen O4 und O7 verknüpft (Abbildung 32).

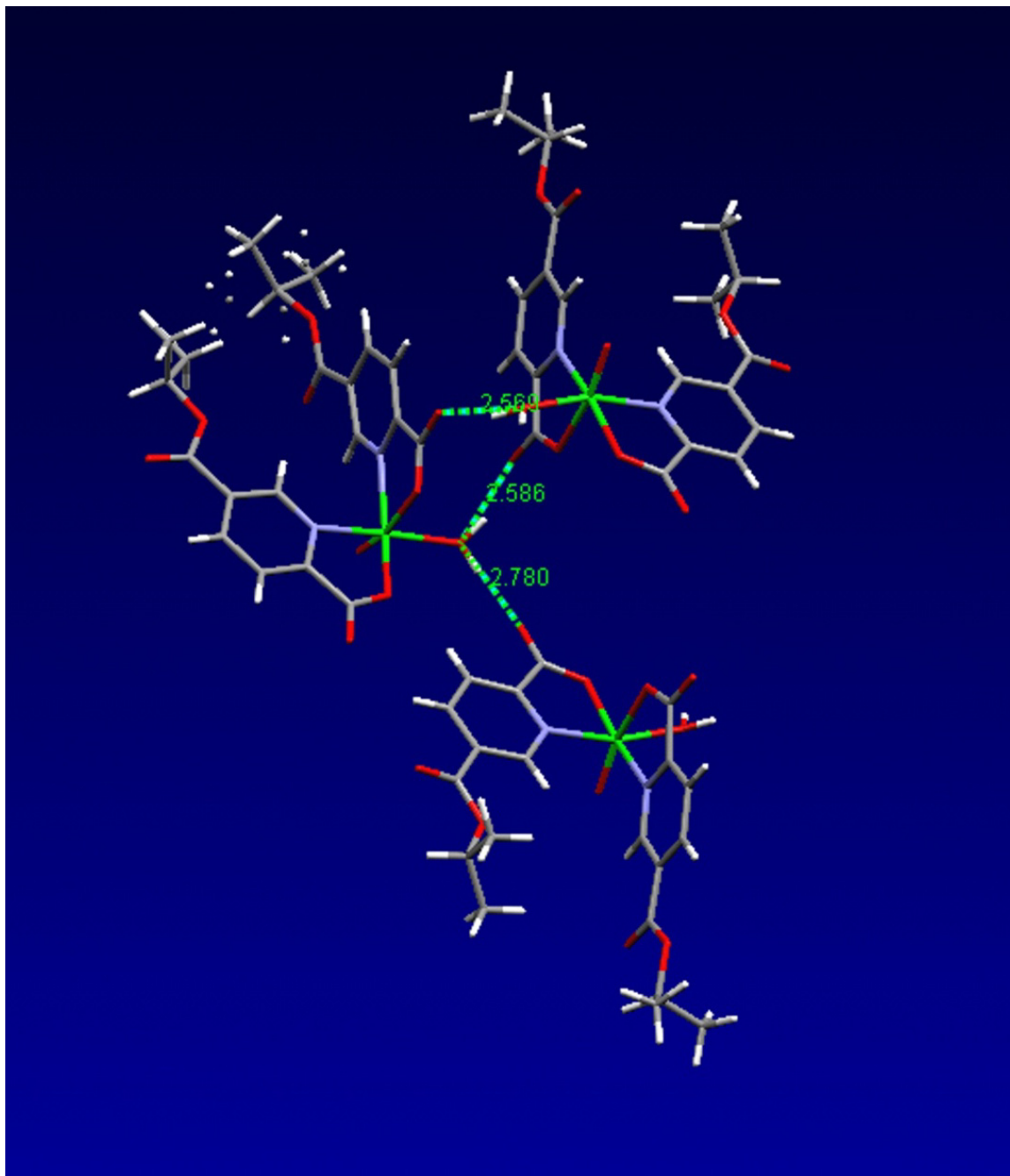


Abbildung 32: Wasserstoffbrückenbindungen für Verbindung 5c (Zahlenangabe in Å), Mercury 1.1.

### C.1.5. Thermoanalysen

Mit der Verbindung **5c** wurde eine Thermoanalyse durchgeführt. Hierfür wurde die Substanz mit einem Temperaturprogramm von 20 °C bis 850 °C in Schritten von 5 K/min. erhitzt und die Zersetzung gravimetrisch verfolgt. In der thermogravimetrischen Analyse lässt sich bei ca. 150 °C eine erste Massenabnahme beobachten (Abbildung 33, Markierung durch Pfeil). Hierbei handelt es sich um das Wassermolekül im Komplex. Es folgt im Wesentlichen eine stetige Massenabnahme (um 65%) bis ca. 500 °C. Diese kommt durch die Zersetzung der organischen Liganden zustande. Ab ca. 800 °C erfolgt keine weitere Masseabnahme. Der Rückstand entspricht  $V_2O_5$  (ca. 36% der ursprünglichen Masse).

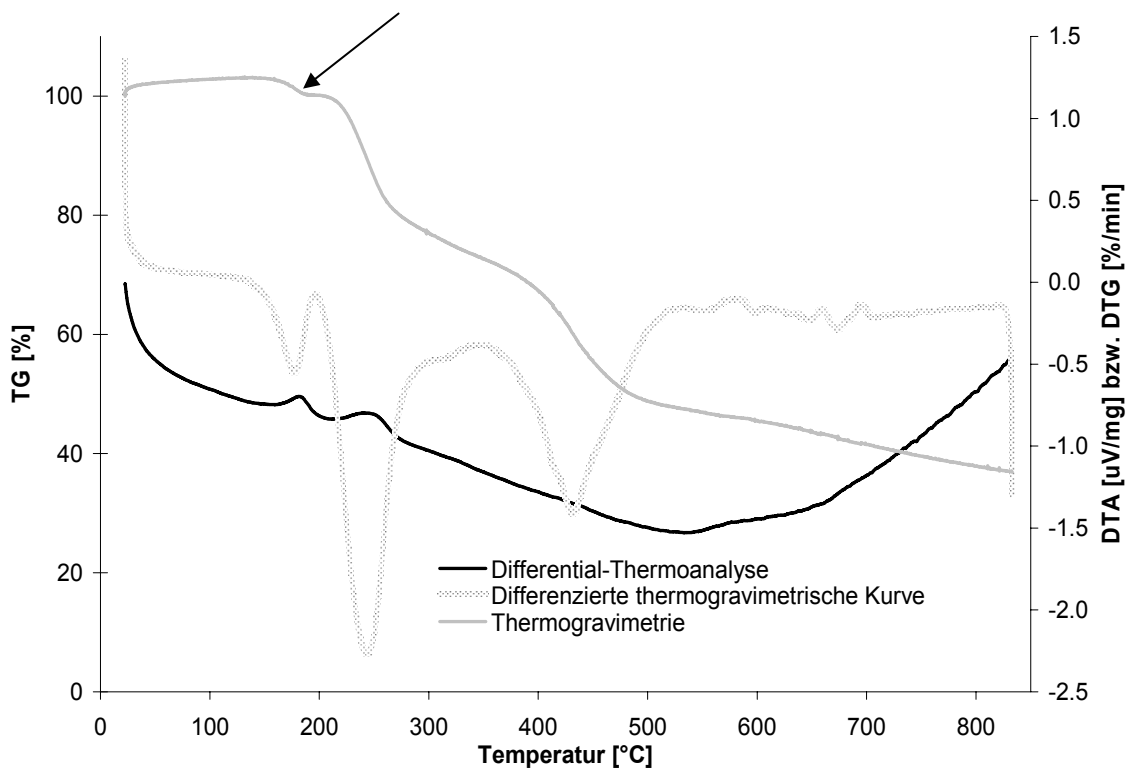


Abbildung 33: Auftragung der Ergebnisse aus der Thermoanalyse/Thermogravimetrie für Verbindung 5c.

### C.1.6. Synthese der Vanadium(V)-Verbindungen, 6

Zur Darstellung der Vanadium(V)-Verbindungen mit den Alkylesterderivaten **4a-d** als Liganden wurde  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  (als Suspension in Wasser) mit je zwei Äquivalenten des Liganden, gelöst in Aceton, umgesetzt. Es sollten gemäß Gleichung 2 binäre Verbindungen der Zusammensetzung  $[\text{NH}_4][\text{VO}_2(5\text{ROpic})_2]$  erhalten werden.



Nur die Reaktion mit  $5\text{MeOpicH}$  lieferte ein stabiles Produkt der erwarteten Zusammensetzung  $[\text{NH}_4][\text{VO}_2(5\text{MeOpic})_2]$ , **6a**, das als leicht grünlicher Feststoff isoliert und mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie sowie der Massenspektrometrie charakterisiert werden konnte. Im Massenspektrum (FAB) der Verbindung tritt ein Peak mit  $m/z = 445$  ( $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ -Fragment) auf.

Das IR-Spektrum der Verbindung **6a** zeigt für die Valenzschwingung der  $\text{V}=\text{O}$ -Doppelbindungen nur eine einzige Bande (aufgrund der  $\text{C}_2$ -Symmetrie, s. Röntgenstrukturanalyse) bei besonders niedrigen Wellenzahlen ( $903 \text{ cm}^{-1}$ ). Dies lässt auf die Beteiligung der Oxoliganden an besonders starken Wasserstoffbrückenbindungen schließen. Dieser Umstand spiegelt sich auch in einer Verlängerung der  $\text{V}-\text{O}$ -Abstände für die Oxoliganden im Festkörper wider (Besprechung der Röntgenstrukturanalyse). Die Bande bei  $1732 \text{ cm}^{-1}$  ist der Valenzschwingung der Estergruppe, die Banden bei  $1658 \text{ cm}^{-1}$  und  $1396 \text{ cm}^{-1}$  sind der antisymmetrischen sowie der symmetrischen Valenzschwingung der Carboxylatfunktion zuzuordnen. Zusätzlich sind in den Spektren mehrere Banden für aromatische Ringschwingungen in den erwarteten Bereichen ( $\sim 1600$ ,  $\sim 1500$ ,  $\sim 1300$ ,  $\sim 740 \text{ cm}^{-1}$ ) deutlich ausgeprägt. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) zeigt Multipletts für die aromatischen Protonen (9.05-7.95 ppm) sowie ein Singulett für die Protonen der Methoxygruppe bei 3.95 ppm. Im  $^{51}\text{V}$ -NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) tritt ein Peak bei -575 ppm auf, der dem Anion  $[\text{VO}_2(5\text{MeOpic})_2]^-$  entspricht.

Einkristalle der Verbindung  $[\text{NH}_4][\text{VO}_2(5\text{MeOpic})_2]$  wurden aus Aceton-Wasser-Gemischen erhalten und röntgenstrukturanalytisch untersucht.



$\text{NH}_4[\text{VO}_2(5\text{MeOPic})_2]$  kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $C2/c$  mit vier unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit. Pro Formeleinheit sind vier Moleküle Kristallwasser enthalten. Zwei der Wassermoleküle sind stark entlang der kristallographischen  $c$ -Achse fehlgeordnet. Sie befinden sich in Kanälen, die durch die Anordnung der Komplexe innerhalb der Zelle entstehen (Abbildung 34).

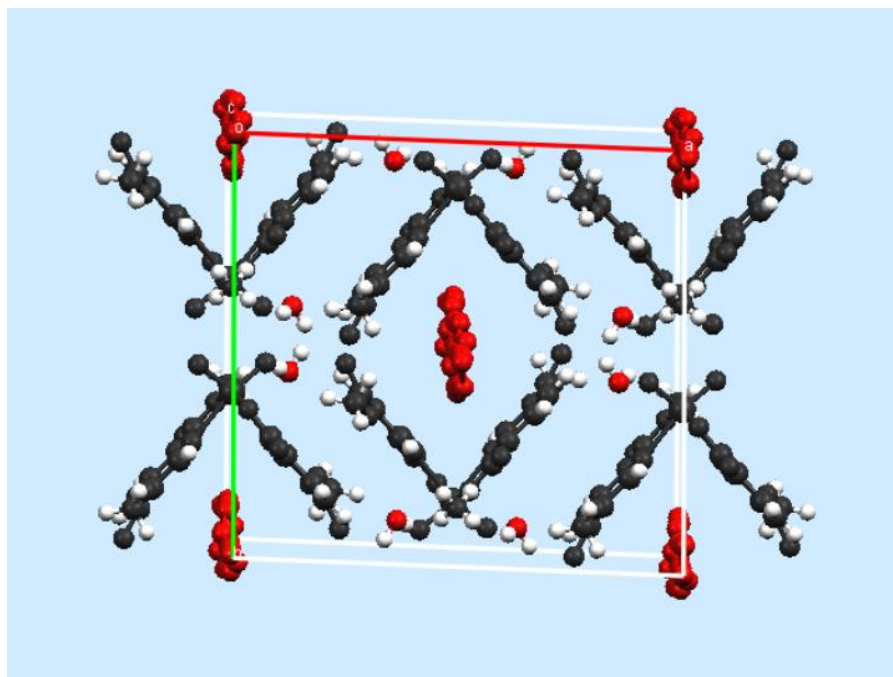


Abbildung 34: Zellzeichnung der Verbindung  $[\text{NH}_4][\text{VO}_2(5\text{MeOPic})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ .

Zwei Moleküle des Liganden koordinieren über den Stickstoff des aromatischen Rings sowie den Carboxylat-Sauerstoff der an C2 gelegenen Säurefunktion und bilden so eine verzerrt oktaedrische Umgebung um das Vanadiumatom. Die beiden Oxoliganden am Vanadium befinden sich in *cis*-Stellung zueinander. Im Gegensatz zu den Verbindungen **5a** und **5c** liegt ein Stickstoff des aromatischen Rings in *trans*-Position zum doppelt gebundenen Sauerstoff (Abbildung 35). Hieraus resultiert ein verlängerter Abstand V1-N1 (2.3098(16) Å).

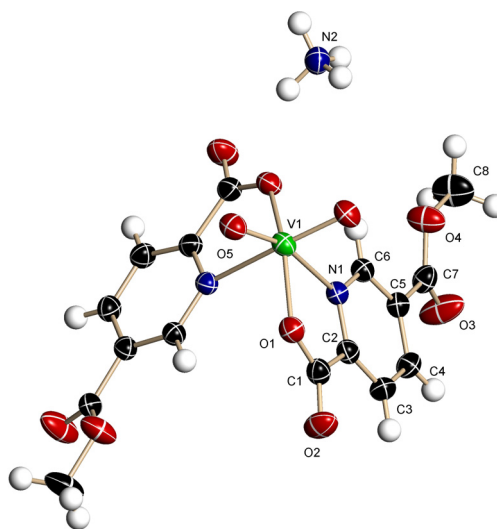


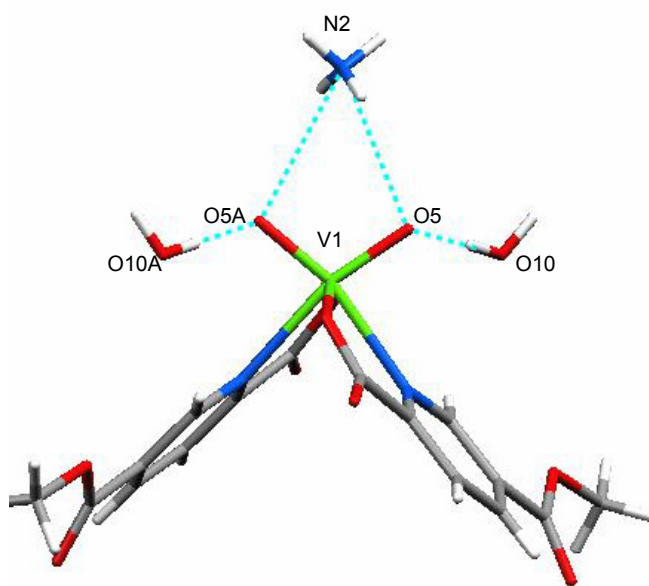
Abbildung 35: XSHELL-Zeichnung von  $\text{NH}_4[\text{VO}_2(5\text{MeOPic})_2]$ , 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, die Wassermoleküle wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Das Zentralatom liegt 0.296 Å oberhalb der durch O1, O1A, N1A und O5A aufgespannten Ebene. Die Bindungslängen und -winkel in den Liganden bleiben gegenüber dem freien 5MeOpicH nahezu unverändert. Es kommt wie schon im Fall der Vanadium(IV)-Verbindung zu einer Verkürzung des Abstands C1-O1 durch Deprotonierung und anschließende Koordination an das Vanadiumatom (Tabelle 6).

Ausgewählte Bindungslängen (Å)		Ausgewählte Bindungswinkel (°)	
V(1)-O(5)	1.6287(14)	O(5)-V(1)-N(1)	163.42(7)
V(1)-O(1)	1.9784(14)	O(1)-V(1)-N(1)	73.83(5)
V(1)-N(1)	2.3098(16)	O(5)-V(1)-O(1)	95.01(7)
		Bindungslänge (Å) in 5MeOpicH	
O(1)-C(1)	1.284(2)	O(1)-C(1)	1.3108(16)

**Tabelle 6: Ausgewählte Bindungsabstände und -winkel für  $[\text{NH}_4][\text{VO}_2(5\text{MeOpic})_2] \cdot 4.5 \text{H}_2\text{O}$ .**

Die Länge der Doppelbindung V1-O5 ist mit 1.6287(14) Å größer als erwartet (1.58 Å) und bestätigt hiermit die Ergebnisse aus dem IR-Spektrum der Verbindung. Wasserstoffbrückenbindungen werden zu einem Kristallwasser sowie zu den Wasserstoffatomen des Ammonium-Ions gebildet (Abbildung 36).



**Abbildung 36: Wasserstoffbrückenbindungen (---) ausgehend von O5 zum  $\text{NH}_4^+$ -Ion und zu O10.**

## C.2. Vanadiumkomplexe mit Aminosäurederivaten als Liganden

### C.2.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(Aminosäureethylester)amide, 9a-d

An der 5-Position im aromatischen Ring wurden L-Aminosäurederivate eingeführt. Als Aminosäurekomponenten wurden Glycin-, L-Alanin-, L-Valin- und L-Phenylalaninethylester, jeweils als HCl-Salz, eingesetzt (Abbildung 37).

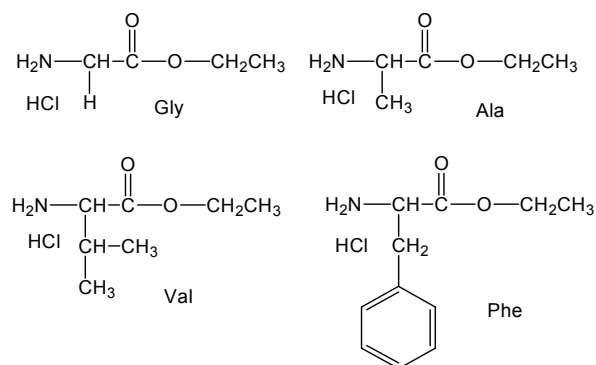


Abbildung 37: Aminosäurekomponenten.

Zur Synthese der Verbindungen wurde der in Teil C.1.1. vorgestellte Reaktionsweg etwas modifiziert (vgl.

Abbildung 38). Ausgehend von Pyridin-2,5-dicarbonsäure wurde der 2-Methylester **7** mittels säurekatalysierter Estersynthese dargestellt.<sup>61</sup> Umsetzung mit Thionylchlorid in Toluol ergab das 5-Säurechlorid **8**, das *in situ* mit dem jeweiligen Aminosäurederivat zu den 5-Aminosäureethylester-amiden (2MeOpic5ASOEt) **9a-d** reagierte.<sup>62</sup>

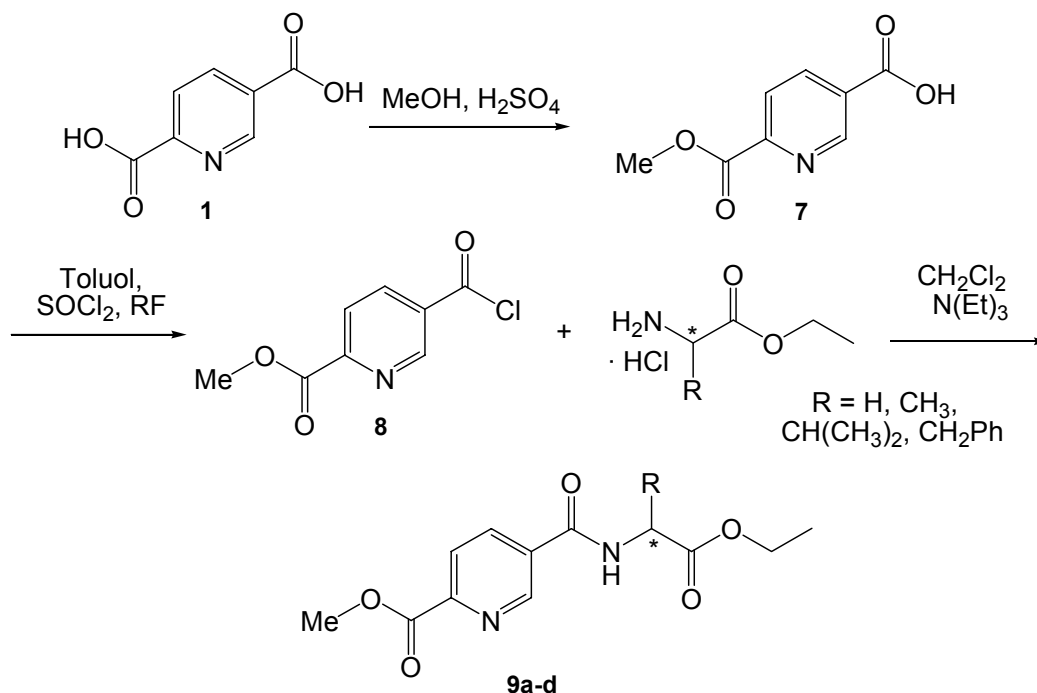


Abbildung 38: Reaktionsweg für die Darstellung der Liganden 9a-d.

Die Verbindungen **9a-d** wurden nach der säulenchromatographischen Aufreinigung (Kieselgel, Ethylacetat/*n*-Hexan als Laufmittel) als gelbliche Öle erhalten, die bei längerem Stehen erstarrten.

Die Charakterisierung erfolgte mittels IR-, NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse und der Massenspektrometrie. Im IR-Spektrum der Verbindungen findet sich die charakteristische Bande für die Valenzschwingung der NH-Gruppierung oberhalb von  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Es treten zwei Banden für die Valenzschwingung der unterschiedlichen C=O-Gruppen auf, für die Methyl estergruppierung oberhalb von  $1740\text{ cm}^{-1}$ , sowie für die Amidgruppierung bei ca.  $1715\text{ cm}^{-1}$  und zusätzlich mehrere Banden für aromatische Ringschwingungen in den erwarteten Bereichen ( $\sim 1600$ ,  $\sim 1500$ ,  $\sim 1290$ ,  $\sim 740\text{ cm}^{-1}$ ).

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) zeigen für die drei aromatischen Protonen Multipletts (ca. 9.1 ppm, 1 H, H-6; 8.2 ppm, 2 H, H-3, H-4), ein breites Dublett für das Amidproton (im Falle des Glycinethylesterderivats ein Triplet) sowie ein Singulett für die Methylgruppe des Esters (4.04 ppm). Die übrigen Peaks lassen sich eindeutig zuordnen. Beispielhaft ist hier ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 2-Carbomethoxypyridin-5-(L-phenylalaninethylester)amid (**9d**) abgebildet (Abbildung 39).

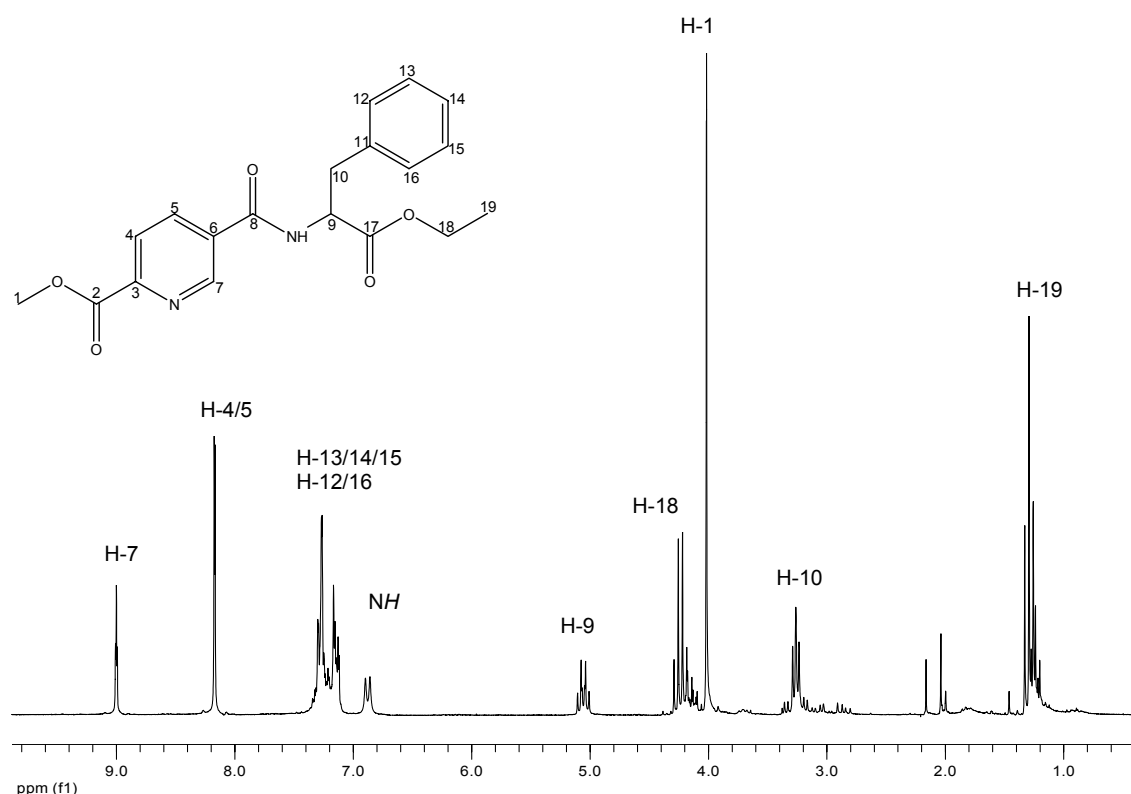
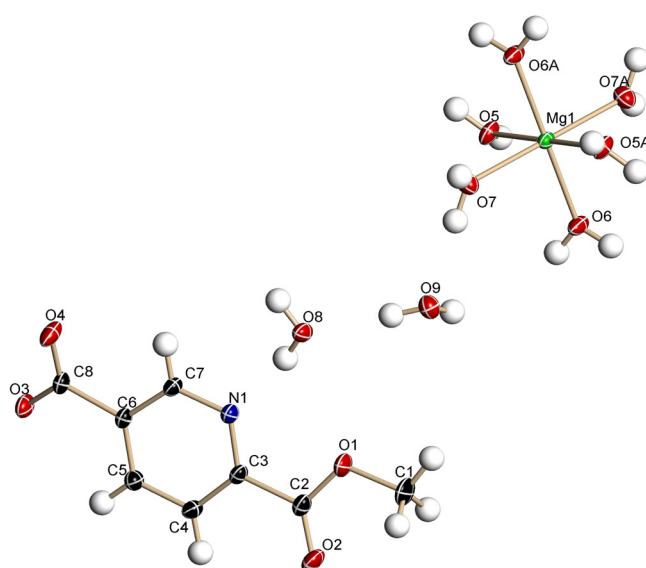


Abbildung 39:  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von 2MeOpic5PheOEt, **9d**.



### C.2.1.1. Röntgenstrukturanalyse des Nebenprodukts 7b

Die Verbindung Bis(2-carbomethoxyppyridin-5-carboxylato)magnesium, **7b**, konnte in Form farbloser Einkristalle erhalten werden. Eine Röntgenstrukturanalyse bestätigte die Bildung einer Methylestergruppe an der 2-Position im aromatischen Ring. Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/c$ . Das Magnesiumkation ist oktaedrisch umgeben von sechs Wassermolekülen. Zusätzlich befinden sich zwei Moleküle nicht-koordinierendes Kristallwasser in der asymmetrischen Einheit (Abbildung 41).



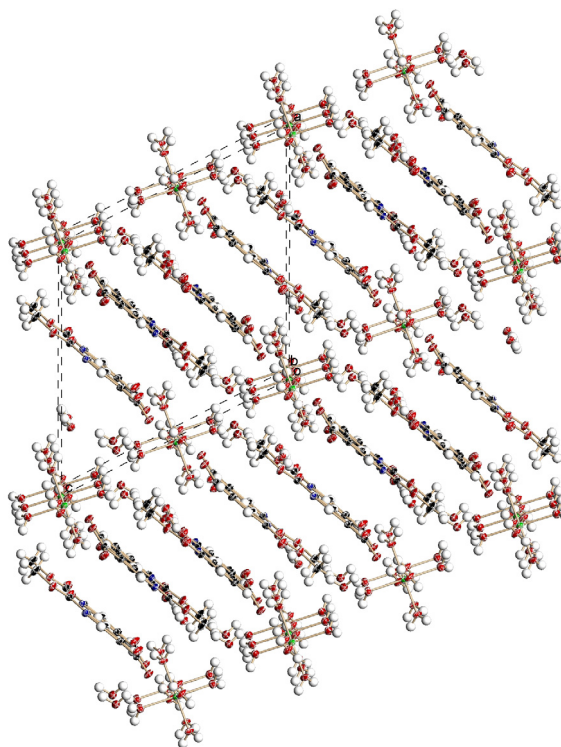
**Abbildung 41: XSELL-Zeichnung der asymmetrischen Einheit der Verbindung 7b, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.**

Die wichtigsten Bindungsparameter sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Ausgewählte Bindungslängen (Å)		Ausgewählte Bindungswinkel (°)	
C(1)-O(1)	1.4516(13)		
C(2)-O(1)	1.3251(14)		
C(2)-O(2)	1.2080(13)	C(1)-O(1)-C(2)	116.05(9)
C(2)-C(3)	1.4960(14)	O(1)-C(2)-O(2)	124.91(10)
C(6)-C(8)	1.5083(13)	O(3)-C(8)-O(4)	125.91(10)
C(8)-O(3)	1.2716(13)		
C(8)-O(4)	1.2390(13)		

**Tabelle 7: Ausgewählte Bindungsparameter der Verbindung 7b.**

Bei der Betrachtung der Elementarzelle ist zu erkennen, dass es zu einer schichtartigen parallelen Anordnung der Säureanionen kommt. Der Abstand zwischen den Ebenen, die durch die aromatischen Ringe gebildet werden, beträgt im Mittel 3.3 Å und liegt im Bereich einer  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung. Die Magnesiumkationen rahmen die Schichten ein (Abbildung 42).



**Abbildung 42: Zellzeichnung der Verbindung 7b, XSHELL.**

Zusätzlich wurden ein IR- sowie ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ ) zeigt für die aromatischen Protonen Peaks mit den erwarteten chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten. Die Protonen der Methylestergruppe ergeben ein Singulett bei 3.98 ppm. Im IR-Spektrum der Verbindung ist die Bande für die Valenzschwingung der C=O-Doppelbindung der Methylestergruppe bei  $1708\text{ cm}^{-1}$  präsent. Die Valenzschwingung der  $\text{CO}_2^-$ -Gruppe ist bei  $1636\text{ cm}^{-1}$  zu beobachten. Weitere Banden, die den übrigen funktionellen Gruppen der Verbindung zugeordnet werden können, sind in den erwarteten Bereichen zu finden.

Da die Verbindung **7b** nur als Nebenprodukt in geringer Ausbeute isoliert wurde, konnten keine weiteren Analysen durchgeführt werden.

## C.2.2. Synthese der Vanadium(IV)komplexe

### C.2.2.1. *Bis*[pyridin-5-(Aminosäureethylester)amid-2-carboxylato]oxovanadium(IV), **10a-d**

Zur Darstellung der Vanadium(IV)komplexe **10a-d** wurden zwei Äquivalente des jeweiligen Liganden mit  $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in THF-Wasser-Gemischen unter Zusatz von Natriumacetat umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für ca. sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis eine klare, grüne Lösung entstand. Nach Einengen der Mutterlauge und Umkristallisieren aus THF konnten die entsprechenden binären Verbindungen als grüne Feststoffe in guten Ausbeuten isoliert werden (Abbildung 43). Die Charakterisierung erfolgte mit Hilfe der IR- und EPR-Spektroskopie sowie mittels Elementaranalyse und Massenspektrometrie.

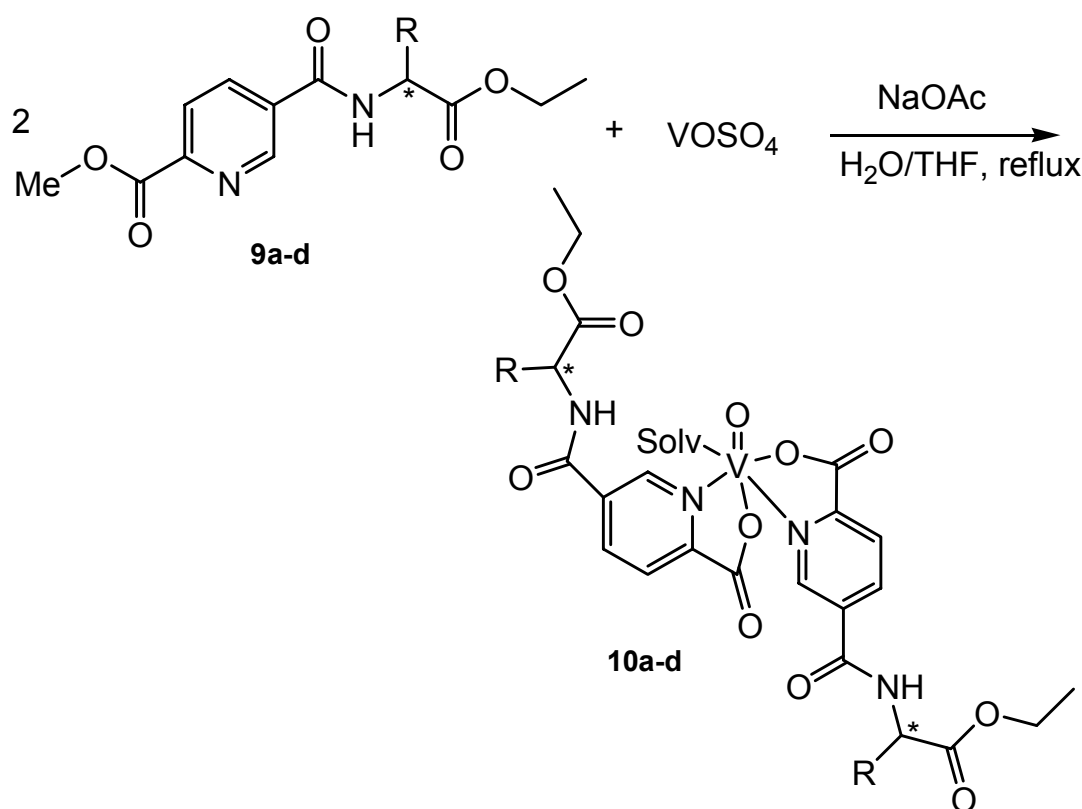


Abbildung 43: Reaktionsweg zur Darstellung der Verbindungen des Typs  $[\text{VO}(\text{5ASOEtPic})_2]$ .

Die IR-Spektren der Verbindungen **10a-d** zeigen die Bande für die Valenzschwingung der  $\text{V}=\text{O}$ -Doppelbindung im erwarteten Bereich (ca.  $970\text{ cm}^{-1}$ ). Die Banden für die Valenzschwingung der  $\text{C}=\text{O}$ -Doppelbindung der Amidfunktion sowie der Ethylestergruppe sind bei ca.  $1740\text{ cm}^{-1}$  im Spektrum zu finden, während



bei  $\sim 1670 \text{ cm}^{-1}$  die Bande für die antisymmetrische Carboxylatschwingung auftritt. Weitere charakteristische Banden sind in den Komplexen gegenüber den freien Liganden etwas verschoben. Aufgrund der Elementaranalysen kann von der Koordination eines Lösungsmittelmoleküls an das Vanadiumatom im Komplex ausgegangen werden. In den FAB-Massenspektren kann der Molekülkation-Peak eindeutig zugeordnet werden. In einigen Fällen wird ein Natrium-Addukt beobachtet, hervorgerufen durch Spuren von Natriumsulfat.

Die EPR-Spektren der Verbindungen **10a-d** aufgenommen in Ethanol bei Raumtemperatur und bei  $\sim 97 \text{ K}$  zeigen die typischen Aufspaltungsmuster mit Werten für die parallelen Komponenten  $g_{\parallel}$  und  $A_{\parallel}$  sowie für die senkrecht zur Feldrichtung liegenden Komponenten  $g_{\perp}$  und  $A_{\perp}$  in Übereinstimmung mit der Literatur für Vanadiumkomplexe mit einem äquatorialen  $(N,O)_2$ - oder  $(NO,N,O_{aq})$ -Donorsatz (Tabelle 8).<sup>63</sup> Die experimentellen Werte für  $A_{\parallel} = 165.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  sind etwas niedriger als die mit Hilfe der Additivitätsregel von CHASTEEN für den erwarteten Donorsatz berechneten und lassen daher eine parallele Stellung einer aromatischen Ringebene zur Vanadylgruppe vermuten.<sup>59</sup>

anisotrope EPR-Daten				
	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\perp} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$A_{\parallel} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$
<b>10a</b>	1.99	1.95	60	163
<b>10b</b>	1.985	1.950	60	163
<b>10c</b>	1.981	1.945	60	166
<b>10d</b>	1.982	1.945	60	165

Tabelle 8: Anisotrope EPR-Parameter der Verbindungen 10a-d.

### C.2.2.2. Thermoanalyse von 10d

Mit der Verbindung **10d** wurde eine Thermoanalyse durchgeführt. Hierfür wurde die Substanz mit einem Temperaturprogramm von 20 °C bis 850 °C in Schritten von 5 K/min. erhitzt und die Zersetzung gravimetrisch verfolgt. In der thermogravimetrischen Analyse lässt sich bei ca. 200 °C eine erste Massenabnahme beobachten. Hierbei handelt es sich um Wasser aus dem Komplex. Eine zweite Stufe tritt bei ca. 250 °C auf. Die lässt sich dem Verlust von CO<sub>2</sub> aus den organische Liganden zuordnen. Es folgt im Wesentlichen eine stetige Massenabnahme (um 66%) bis ca. 490 °C. Diese kommt durch die Zersetzung der organischen Liganden zustande. Ab ca. 800 °C erfolgt keine weitere Masseabnahme. Der Rückstand entspricht einer Mischung aus NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> und V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (ca. 36% der ursprünglichen Masse, Abbildung 44). Die Pfeile markieren die ersten zwei Zersetzungsstufen.

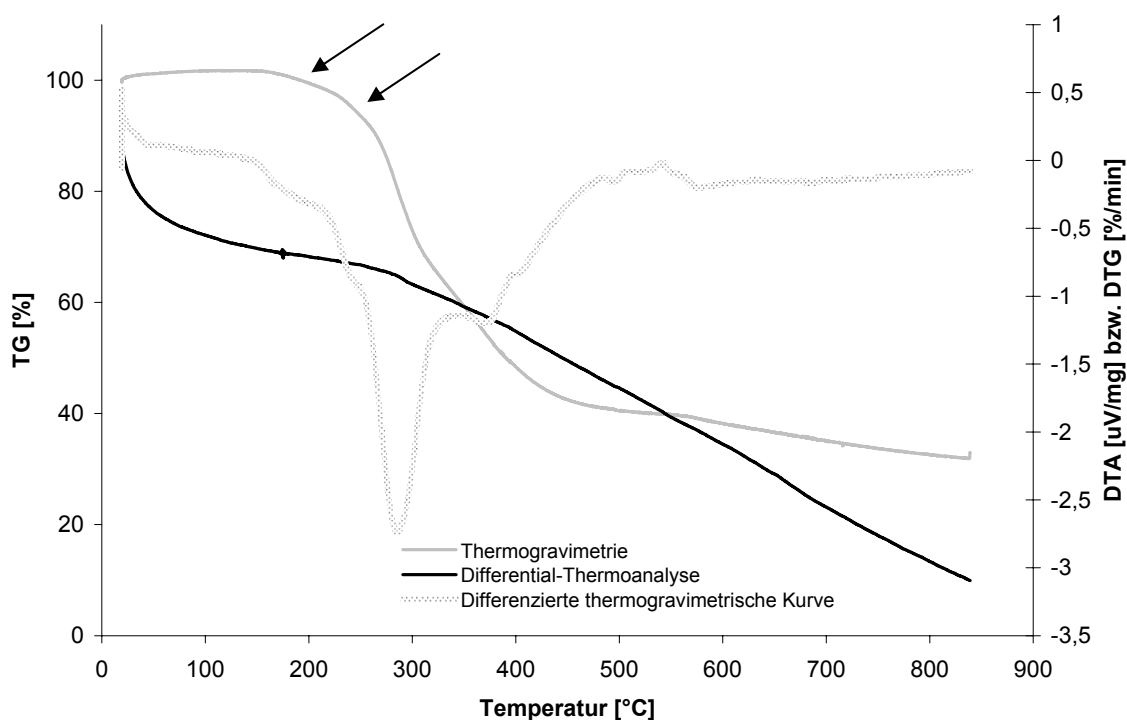
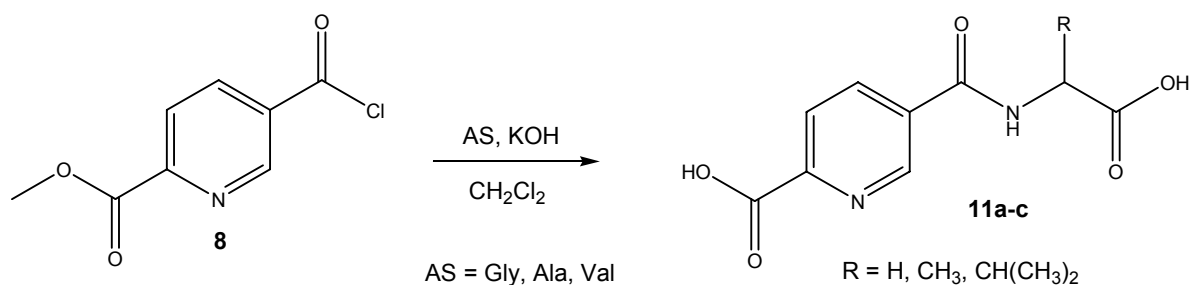


Abbildung 44: Auftragung der Ergebnisse aus der Thermoanalyse/Thermogravimetrie für Verbindung 10d.

### C.2.3. Pyridin-2-carbonsäure-5-(Aminosäure)amide, **11a-c**

Zur Einführung der Aminosäuregruppen in die Ligandensphäre wurde auch die direkte Umsetzung des Säurechlorids **8** mit den Aminosäuren Glycin, L-Alanin und L-Valin durchgeführt.<sup>62</sup> Das Säurechlorid, gelöst in Dichlormethan wurde zu einer Lösung der jeweiligen Aminosäure in KOH getropft (Abbildung 45).



**Abbildung 45: Schema zur Darstellung der Pic5AS-Derivate.**

In diesem Fall konnten die gewünschten Liganden **11a-c** nur in sehr geringen Ausbeuten (ca. 5%) als Rohprodukte isoliert werden. Die Charakterisierung erfolgte mittels IR- und NMR-Spektroskopie.

In den IR-Spektren der Verbindungen sind charakteristische Banden, die den funktionellen Gruppen der Liganden zuzuordnen sind, in den erwarteten Bereichen deutlich ausgeprägt. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (D<sub>2</sub>O) zeigen jeweils Multipletts für die aromatischen Protonen. Die übrigen Peaks lassen sich ebenfalls zuordnen. Es kommt zu den erwarteten chemischen Verschiebungen für die Aminosäurereste, die allerdings durch Signale der Edukte überlagert sind. Die Protonen der Methyl estergruppe an der 2-Position konnten nicht mehr beobachtet werden, offenbar weil es unter den stark basischen Reaktionsbedingungen zu einer Hydrolyse der Schutzgruppe gekommen war.

## C.2.4. Synthese der Vanadium(IV)komplexe

### C.2.4.1. *Bis[pyridin-5-(Aminosäure)amid-2-carboxylato]oxovanadium(IV), 12a-c*

Vanadylsulfat wurde direkt mit den oben beschriebenen Rohprodukten **11a-c** umgesetzt. Hierfür wurde eine wässrige Lösung von Vanadylsulfat zu einer Lösung aus Ligand und Natriumacetat in Wasser gegeben und unter Rückfluss mehrere Stunden gerührt. Nach dem Einengen der Mutterlauge wurde ein hellgrüner Feststoff isoliert. Eine Aufreinigung durch Umkristallisation war nicht möglich. Anhand der durchgeführten Elementaranalysen wurde für die erhaltenen Rohprodukte eine ungefähre Zusammensetzung  $[\text{VO}(\text{L}_2)]_x[\text{x Na}_2\text{SO}_4][\text{y NaOAc}][\text{z H}_2\text{O}]$  (mit  $x = 4-5$ ;  $y = 0, 2.5, 6$ ;  $z = 2-3$ ) formuliert. Im IR-Spektrum der Verbindungen ist die Bande für die Valenzschwingung der V=O-Doppelbindung bei  $966 \text{ cm}^{-1}$  präsent.

Das anisotrope EPR-Spektrum der Verbindungen (DMSO bzw.  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ , 100 K) zeigt das typische Aufspaltungsmuster für Vanadium(IV)komplexe mit einer parallelen Hyperfeinkopplungskonstanten  $A_{\parallel} \approx 166 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  (**12a**, **12c**) bzw.  $A_{\parallel} = 170 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  (**12b**), vgl. Abbildung 46.

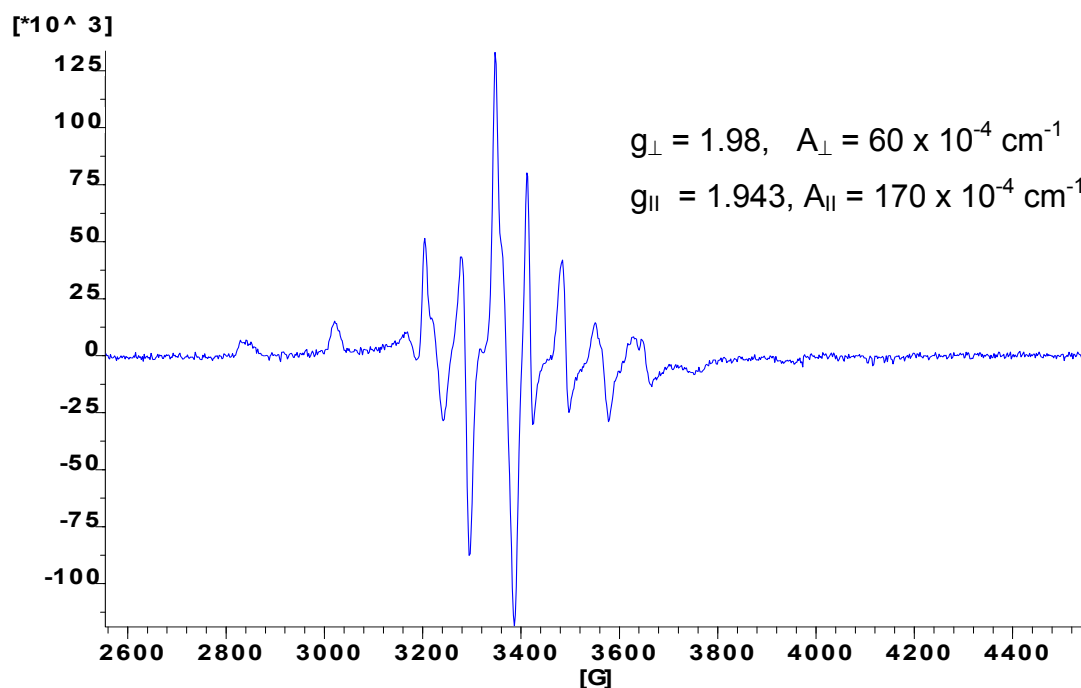


Abbildung 46: EPR-Spektrum der Verbindung  $[\text{VO}(\text{5Alapic})_2]$ , **12b**, in  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  bei 100 K.

Eine eindeutige Bestimmung des äquatorialen Donorsatzes durch Vergleich der experimentellen mit den berechneten Werten ist nicht möglich. Denkbar wären einerseits die Besetzung der äquatorialen Ebene durch das Stickstoffatom des aromatischen Rings sowie den Sauerstoff der zugehörigen Carboxylatfunktion eines Liganden. Die dritte Position wäre durch ein weiteres Carboxylatsauerstoffatom besetzt, während die vierte Position von einem Sauerstoff eines koordinierenden Wassermoleküls eingenommen würde, entsprechend also einem  $(NO, O, O_{aq})$ -Donorsatz mit einem berechnetem  $A_{||}$  von  $171.4 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ .

Eine weitere Möglichkeit, die eine gute Übereinstimmung der experimentellen mit den berechneten Werten liefert, wäre eine äquatoriale Koordination des Vanadiumatoms durch zwei aromatische Stickstoffatome sowie einen Sauerstoff eines Carboxylatrests und ein Sauerstoffatom eines koordinierenden Wassermoleküls  $(NO, N, O_{aq})$  mit einem berechneten  $A_{||}$  von  $169.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ .

Auch die Koordination eines Amidstickstoffs und der freien Carboxylatfunktion der Aminosäure an das Vanadium wäre denkbar. Der berechnete Wert für die Hyperfeinkopplungskonstante  $A_{||}$  wäre in diesem Falle für einen  $(NO, ON_{Amid})$ -Donorsatz  $A_{||} = 169.4 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  und bietet somit ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert.

Die anisotropen EPR-Parameter der Verbindungen **12a-c** sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

anisotrope EPR-Daten				
	$g_{\perp}$	$g_{  }$	$A_{\perp} [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$	$A_{  } [10^{-4} \text{ cm}^{-1}]$
<b>12a</b>	1.980	1.945	60	167
<b>12b</b>	1.980	1.943	60	170
<b>12c</b>	1.981	1.955	60	165

**Tabelle 9: Anisotrope EPR-Parameter der Verbindungen 12a-c.**

### C.3. Liganden mit Galactose- und Inositolderivaten

Ein weiteres Ligandensystem enthielt eine Di-*isopropyl*-geschützte D-Galactose bzw. ein Orthoameisensäure-geschütztes *myo*-Inositol an der 5-Position des Pyridinrings. Diese funktionellen Gruppen sollen einen aktiven Transport in die Zellen unterstützen, da es Rezeptoren in den Zellmembranen gibt, die diese Verbindungen erkennen, z.B. Galactose-Rezeptoren an Leberzellen.

Zur Synthese der Verbindungen **13a** und **13b**, ausgehend von der 2-Carbomethoxy-5-pyridin-carbonsäure, wurde das Säurechlorid **8** jeweils mit einem Derivat der Alkoholkomponente in Pyridin als Lösungsmittel umgesetzt (Abbildung 47).<sup>64</sup>

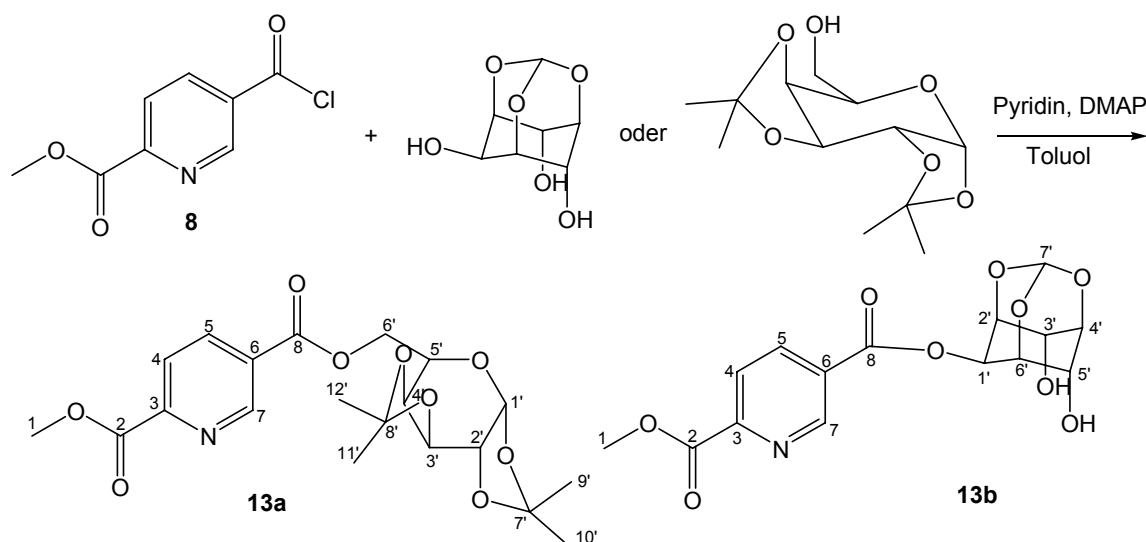


Abbildung 47: Syntheseweg zur Darstellung von **13a**, **13b**.

Im Fall der Umsetzung mit D-Galactose wurde das Derivat 1,2:3,4-Di-*O*-*isopropyliden*- $\alpha$ -D-galactose (Di-*isopropylidengalactose*)<sup>65</sup> eingesetzt. Hier erfolgte die Verknüpfung mit dem aromatischen Ring selektiv über das C-6-Atom am Zuckerrest.

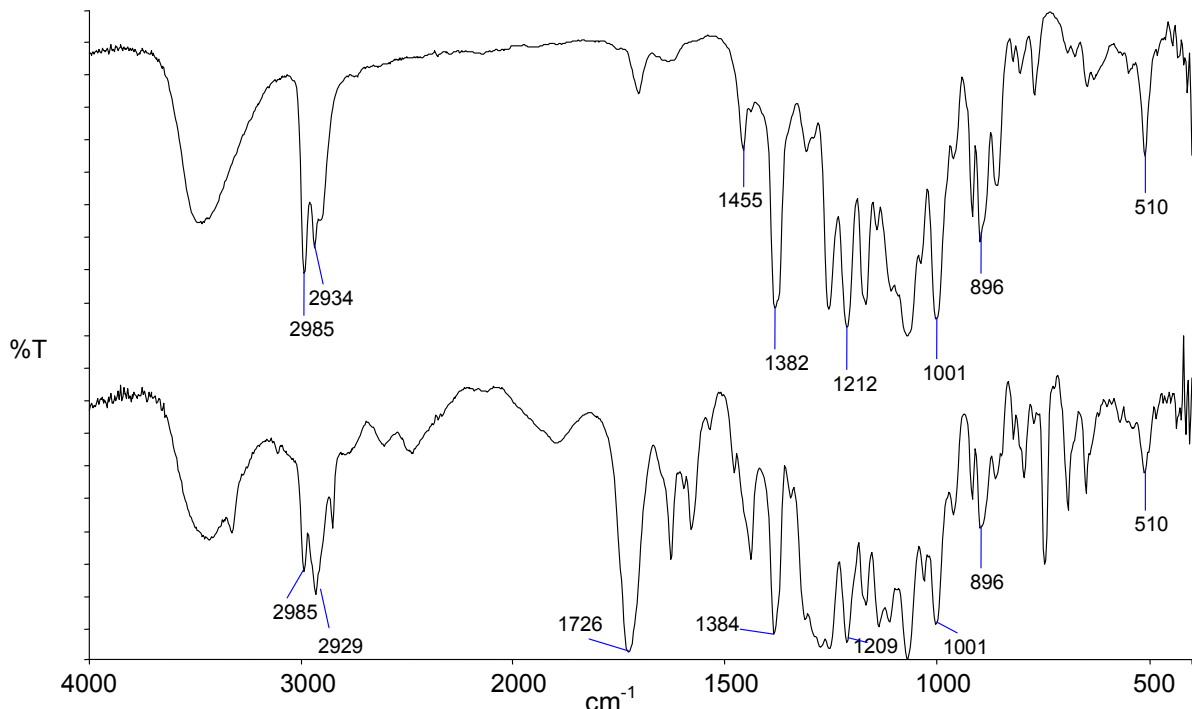
Anstelle des freien Inositols wurde das *myo*-Inositolorthoformiat<sup>66</sup> eingesetzt. Im Laufe der Synthese konnten mehrfach substituierte Derivate entstehen, da drei äquivalente OH-Gruppen im Molekül präsent sind. Die Aufarbeitung des Inositol-Derivats gestaltete sich zudem schwierig, da die entstandene Esterbindung sehr hydrolyseanfällig war. Es war nicht möglich, die Verbindung säulen-

chromatographisch aufzureinigen. Durch Umkristallisieren konnten einige der mehrfach substituierten Derivate entfernt werden. Es verblieb aber stets ein Rest an nicht genauer zu definierenden Nebenprodukten.

Die Verbindungen **13a** und **13b** wurden als hellgelbe Feststoffe isoliert und mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie sowie der Elementaranalyse und Massenspektrometrie charakterisiert.

### C.3.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(1',2':3',4'-di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)ester, **13a**

Im IR-Spektrum werden die Bande bei  $1726\text{ cm}^{-1}$  sowie die Schulter bei  $1717\text{ cm}^{-1}$  den Carbonylgruppen zugeordnet. Stark ausgeprägt sind Banden, die den Valenzschwingungen der C-O-C-Einfachbindungen entsprechen ( $1275, 1255, 1213, 1071, 1032, 1001\text{ cm}^{-1}$ ). Außerdem treten Banden für die aromatischen Schwingungen (C-H-, C=C-, C=N-Valenz-, -Deformationsschwingungen) in den erwarteten Bereichen auf.

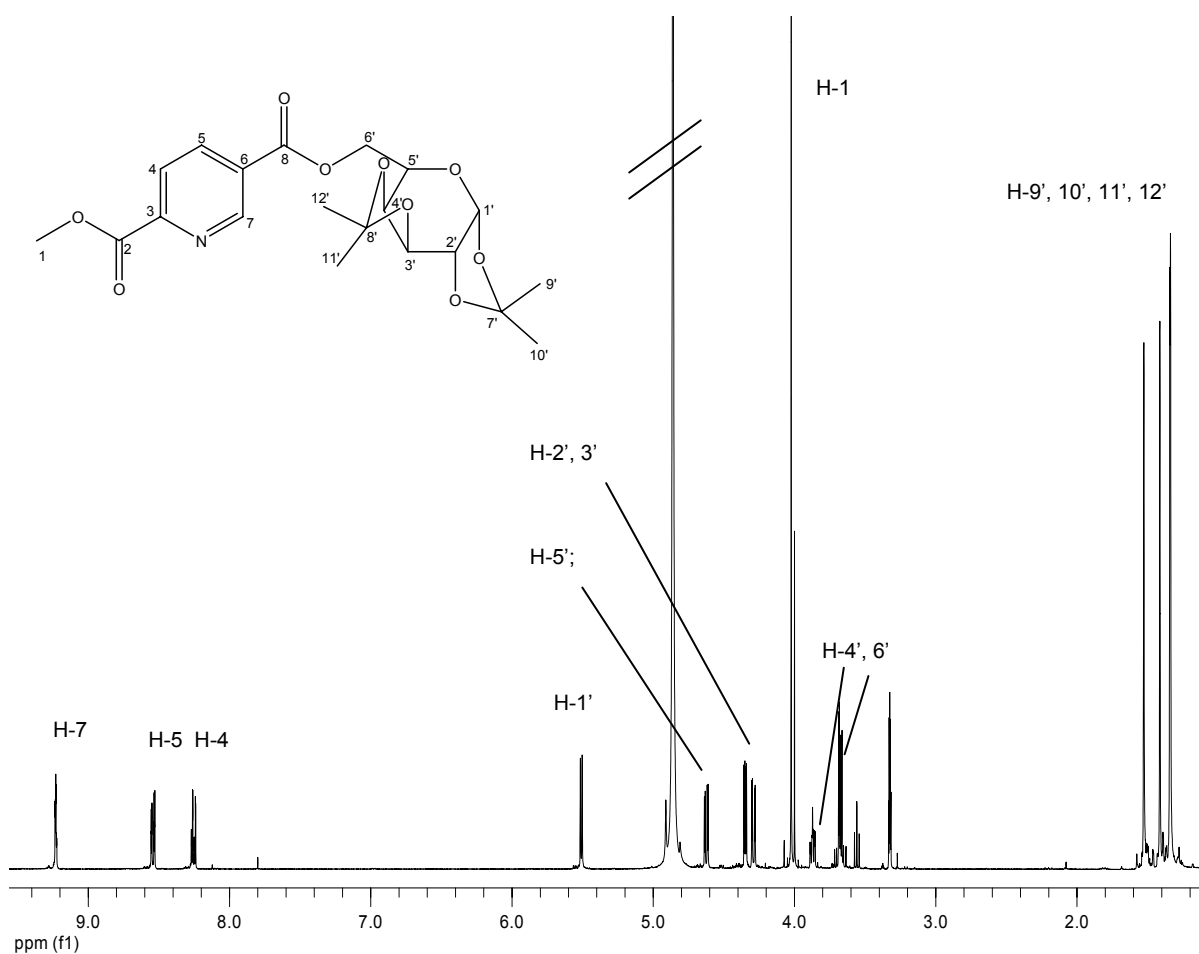


**Abbildung 48:** IR-Spektrum, Vergleich zwischen Di-isopropylidengalactose (oben) und 2-Carbomethoxypyridin-5-(1',2':3',4'-di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)ester (unten).

Der Vergleich des IR-Spektrums der Di-isopropylidengalactose mit dem Spektrum des gewünschten Liganden zeigt, dass die Banden für die funktionellen Gruppen des

Edukts erhalten geblieben sind, teilweise um einige Wellenzahlen verschoben (Abbildung 48).

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Abbildung 49) zeigt für die drei aromatischen Protonen Multipletts (9.2 ppm, 8.5 ppm, 8.2 ppm). Peaks, die den Protonen an C1' sowie C6' eindeutig zugeordnet werden können, zeigen chemische Verschiebungen von  $\sim 5.5$  ppm bzw.  $\sim 3.7$  ppm. Die Singulettts bei ca. 1.4 ppm werden durch die Protonen der Methylgruppen der *Isopropylidenschutzgruppen* hervorgerufen. Das scharfe Singulett bei 4.0 ppm bezeichnet die Methylesterprotonen an C1. Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Kohlenstoffatomen der Verbindung.



**Abbildung 49:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) der Verbindung 2-Carbomethoxypyridin-5-(1',2':3',4'-di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)ester, 13a.

Die Darstellung des Galactose-Derivats **13a** erfolgte auch auf einem zweiten Weg. Hierfür wurde Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) als Verknüpfungsreagenz eingesetzt. Die Edukte wurden unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure in Pyridin gelöst und nach der Zugabe von DCC für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.<sup>67</sup> Die



Aufarbeitung des Rohproduktes konnte säulenchromatographisch erfolgen und lieferte das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten (89%). Die Analysenwerte entsprechen dem gewünschten Produkt.

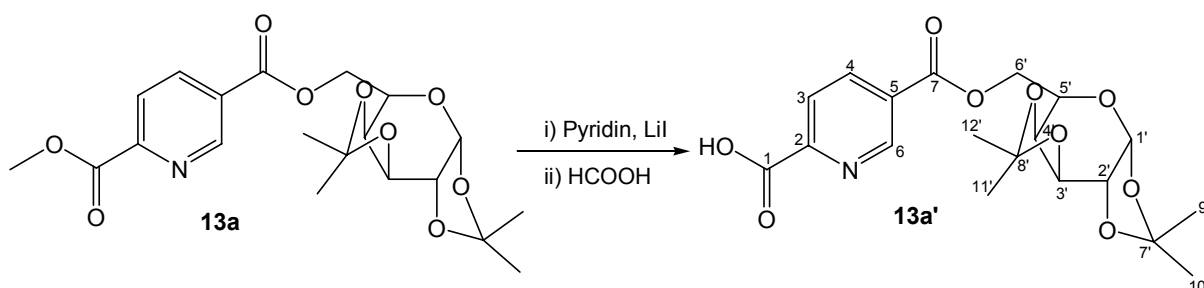
### C.3.2. 2-Carbomethoxypyridin-5-(*myo*-inositolorthoformiat)ester, **13b**

Im IR-Spektrum der Verbindung **13b** finden sich die charakteristischen Banden für die Valenzschwingung der OH-Gruppen oberhalb von  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Es treten zwei Banden für die Valenzschwingung der unterschiedlichen C=O-Gruppen bei  $1729\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1717\text{ cm}^{-1}$  und zusätzlich mehrere Banden für aromatische Ringschwingungen in den erwarteten Bereichen ( $\sim 1600$ ,  $\sim 1500$ ,  $\sim 1290$ ,  $\sim 740\text{ cm}^{-1}$ ) auf. Mehrere Banden, die den Valenzschwingungen der C-O-C-Einfachbindungen entsprechen, werden bei ca.  $1200$  sowie  $1000\text{ cm}^{-1}$  beobachtet.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) zeigt die für die vorgestellte Verbindungsklasse typischen Multipletts für die drei aromatischen Protonen (ca.  $9.1\text{ ppm}$ , 1 H, H-6;  $8.2\text{ ppm}$ , 2 H, H-3, H-4) sowie ein Singulett für die Methylgruppe an der 2-Position im aromatischen Ring ( $4.01\text{ ppm}$ ). Das Methin-Proton der Orthoformiat-Schutzgruppe tritt mit einer chemischen Verschiebung von  $5.41\text{ ppm}$  im Spektrum auf. Die übrigen Peaks lassen sich den Protonen des Cyclohexylrings zuordnen. Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) zeigt Signale mit den erwarteten Shifts, die den Kohlenstoffatomen der Verbindungen eindeutig zugeordnet werden können. Im Massenspektrum tritt ein Fragment mit  $m/z = 352\text{ (M}^+-\text{H)}$  auf, das auf eine leichte Abspaltung des Protons der Schutzgruppe hinweist.

Die beschriebenen Liganden enthielten noch eine Methylester-Schutzgruppe an der 2-Position im aromatischen Ring. Diese wurde für die Umsetzung mit den Vanadiumverbindungen nicht entfernt. Die Reaktionsbedingungen wurden, wie schon unter Kapitel C.2.2. beschrieben, so gewählt, dass eine Esterspaltung *in situ* erfolgte.

Im Falle des Galactose-Derivats war es zusätzlich möglich, die 2-Position am aromatischen Ring durch Umsetzung mit Lithiumiodid in Pyridin selektiv zu entschützen (Abbildung 50).<sup>68</sup>



**Abbildung 50: Spaltung der Methylestergruppe an der 2-Position im aromatischen Ring.**

Die Verbindung **13a'** wurde als dunkelgelbes Öl erhalten. Die Charakterisierung erfolgte mittels IR- und NMR-Spektroskopie.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD) ist kein Singulett für die Protonen der Methylestergruppe zu beobachten, während die Signale für die CH<sub>3</sub>-Gruppen der Diisopropylidengruppierungen noch vorhanden sind. Es kann von einer erfolgreichen Entschützung ausgegangen werden. Im IR-Spektrum der Verbindung ist die Bande bei 1683 cm<sup>-1</sup> der Valenzschwingung der C=O-Doppelbindung der freien Säurefunktion zuzuordnen.

### C.3.3. Synthese der Vanadium(IV)komplexe **14a**, **14b**

Zur Darstellung der Vanadium(IV)komplexe **14a** und **14b** wurden zwei Äquivalente des Liganden **13a** bzw. **13b** mit  $\text{VO}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in THF-Wasser-Gemischen unter Zusatz von Natriumacetat umgesetzt (vgl. auch Kapitel C.2.2.). Das Reaktionsgemisch wurde für ca. sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis eine klare, grüne Lösung entstand. Nach Einengen der Mutterlauge und Umkristallisieren aus THF konnten die entsprechenden binären Verbindungen als grüne Feststoffe in guten Ausbeuten (ca. 60%) isoliert werden. Die Charakterisierung erfolgte mit Hilfe der IR- und EPR-Spektroskopie sowie mittels Elementaranalyse und Massenspektrometrie.

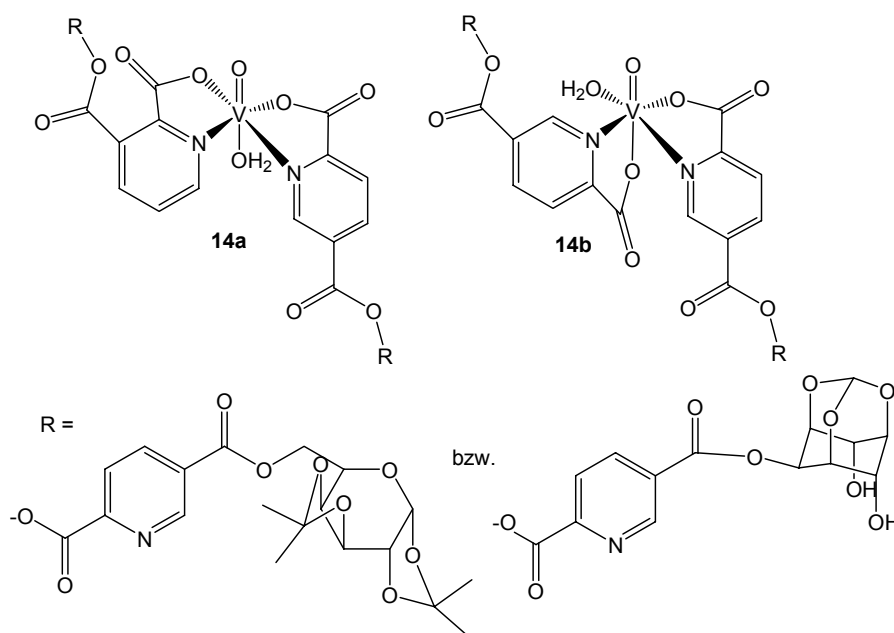
#### C.3.3.1. *Bis[5-(1',2':3',4'-di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)pyridin-2-carboxylato]oxovanadium(IV), [VO(5Galpic)<sub>2</sub>], 14a*

Im IR-Spektrum der Verbindung **14a** ist die Bande für die Valenzschwingung der V=O-Doppelbindung bei  $973\text{ cm}^{-1}$  deutlich ausgeprägt. Sie liegt damit im typischen Bereich für Oxovanadium(IV)verbindungen. Bei  $1731\text{ cm}^{-1}$  wird eine starke Bande beobachtet, die der Valenzschwingung der C=O-Doppelbindung der Estergruppe an der 5-Position im aromatischen Ring zuzuordnen ist. Eine weitere starke Bande bei  $1681\text{ cm}^{-1}$  wird durch die Valenzschwingung der koordinierenden Carboxylatfunktion hervorgerufen. Die Banden für die restlichen funktionellen Gruppen des Liganden sind in den erwarteten Bereichen präsent. Das FAB-Massenspektrum zeigt den Peak für das Molekülkation bei  $m/z = 884$ . Das EPR-Spektrum der Verbindung (100 K, Ethanol) zeigt das erwartete Aufspaltungsmuster für eine Verbindung mit Vanadium in der Oxidationsstufe +IV mit einer parallelen Hyperfeinkopplungskonstanten  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4}\text{ cm}^{-1}$ , entsprechend einem äquatorialen  $(\text{NO})_2$ -Donorsatz (Abbildung 51).

Das Galactose-Derivat **14a** entspricht der erwarteten Zusammensetzung  $[\text{VOL}_2]$  mit einem  $(\text{NO})_2$ -Donorsatz, bestätigt durch Massenspektrometrie und EPR-Spektroskopie. Neben der Umsetzung von Vanadylsulfat mit dem an der 2-Position geschützten Liganden wurde zusätzlich auch die Reaktion des entschützten Derivats **13a'** mit Vanadium durchgeführt. Es wurde dieselbe Verbindung der erwarteten Zusammensetzung  $[\text{VOL}_2]$  erhalten, bestätigt durch die durchgeführten Analysen.

**C.3.3.2. Bis-[5-[(myo-inositolorthoformiat)ester]-pyridin-2-carboxylato]oxovanadium(IV), [VO(5Inopic)<sub>2</sub>], 14b**

Das IR-Spektrum des Komplexes **14b** zeigt die Bande für die Valenzschwingung der V=O-Doppelbindung bei  $985\text{ cm}^{-1}$ . Es tritt eine Bande bei  $1724\text{ cm}^{-1}$  auf, die der Valenzschwingung der Estergruppe an der 5-Position im aromatischen Ring zugeordnet werden kann, während die antisymmetrische Carboxylatschwingung nur als Schulter bei  $1664\text{ cm}^{-1}$  präsent ist. Weitere Banden für die übrigen funktionellen Gruppen des Liganden treten in den erwarteten Bereichen auf und sind gegenüber dem freien Liganden um wenige Wellenzahlen verschoben. Ein EPR-Spektrum der Verbindung, aufgenommen in Wasser bei 97 K, zeigt die typische anisotrope Aufspaltung in zwei Sätze à acht Linien. Die experimentelle parallele Hyperfeinkopplungskonstante weist einen Wert von  $A_{\parallel} = 170 \times 10^{-4}\text{ cm}^{-1}$  auf und lässt somit einen äquatorialen (NO,N,O<sub>aq</sub>)-Donorsatz gemäß der Additivitätsregel vermuten (Abbildung 51).



**Abbildung 51: Strukturvorschläge für die Verbindungen 14a und 14b.**

	isotrope EPR-Daten		anisotrope EPR-Daten			
	$g_0$	$A_0 [10^{-4}\text{ cm}^{-1}]$	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\perp} [10^{-4}\text{ cm}^{-1}]$	$A_{\parallel} [10^{-4}\text{ cm}^{-1}]$
<b>14a</b>	1.975	95	1.983	1.945	60	165
<b>14b</b>	1.97	100	1.98	1.945	60	170

**Tabelle 10: EPR-Parameter für die Verbindungen 14a, 14b.**

## C.4. Darstellung von Vanadiumverbindungen mit Pyridin-2,5-dicarbonsäure

### C.4.1. Bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)oxovanadium(IV), 15

Zur direkten Umsetzung von Pyridin-2,5-dicarbonsäure,  $H_2L$ ,  $2,5dipicH_2$ , mit Vanadium wurde eine wässrige Lösung von Vanadylsulfat zu einer Suspension aus Säure und Natriumacetat in Wasser gegeben und bei ca.  $50\text{ }^\circ\text{C}$  mehrere Stunden gerührt. Nach dem Einengen der Mutterlauge wurde ein hellgrüner Feststoff isoliert. Eine Aufreinigung durch Umkristallisation war nicht möglich. Anhand der durchgeführten Elementaranalyse wurde ein Komplex der Zusammensetzung  $[VO(2,5dipicH)_2]$  formuliert. Pro Formeleinheit sind außerdem noch fünf Moleküle Kristallwasser und zwei Natriumsulfat als Verunreinigung enthalten. Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt die Bande für die Valenzschwingung der  $V=O$ -Doppelbindung im erwarteten Bereich von  $984\text{ cm}^{-1}$ . Weiterhin sind Banden für die aromatischen C-H-Valenz- und C-H-Deformationsschwingungen ( $3126, 3081, 767\text{ cm}^{-1}$ ) vorhanden. Die Banden für die Valenzschwingung der C=O-Doppelbindung der nicht-kordinierenden Säuregruppe an der 5-Position ( $1692\text{ cm}^{-1}$ ) sowie für die antisymmetrische Schwingung der Carboxylatgruppe ( $1662\text{ cm}^{-1}$ ) liegen im erwarteten Bereich.

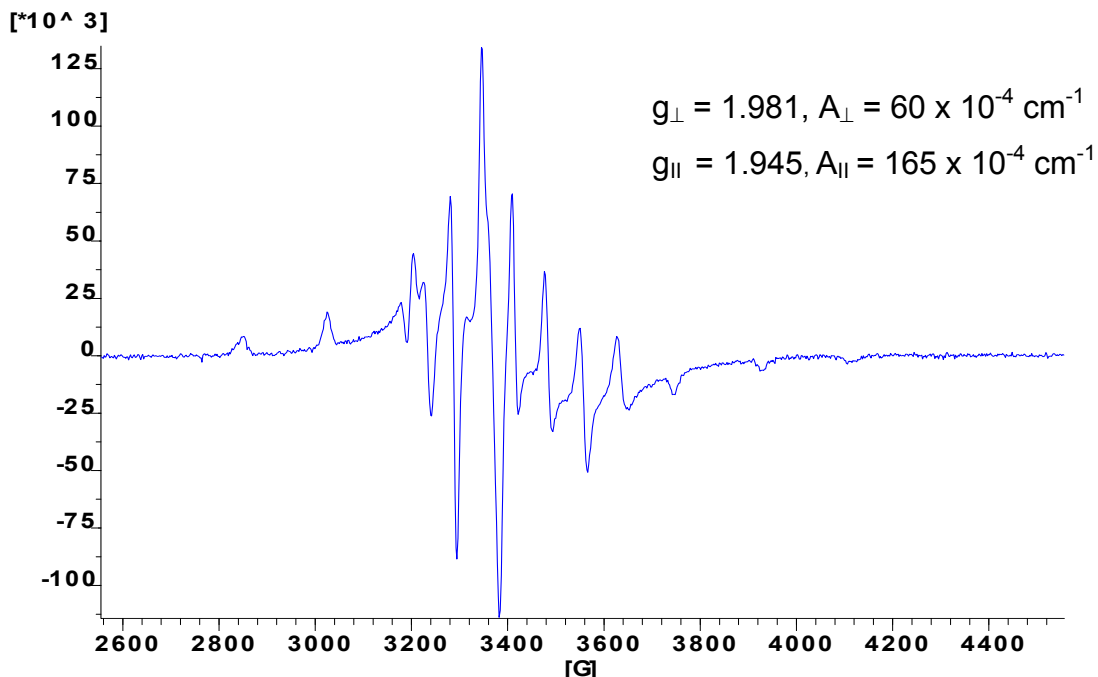


Abbildung 52: Anisotropes EPR-Spektrum der Verbindung  $[VO(2,5dipicH)_2]$ , 15, aufgenommen bei 93 K in DMSO.

Das anisotrope EPR-Spektrum der Verbindung (DMSO, 93 K) zeigt das typische Muster für einen Vanadium(IV)komplex mit einer parallelen Hyperfeinkopplungskonstanten  $A_{||} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 52). Vergleicht man diesen Wert mit dem theoretisch berechneten  $A_{||}$  für einen äquatorialen  $(NO)_2$ -Donorsatz ( $A_{||} = 166 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ ), lässt sich eine gute Übereinstimmung innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen feststellen.

Die Zusammensetzung  $VO(LH)_2$  wird auch durch die Elementaranalyse bestätigt. Es konnte also von einer erfolgreichen Umsetzung ausgegangen werden.

#### C.4.2. M[Dioxo-bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)vanadat(V)], M = $NH_4^+$ , $K^+$ , $Na^+$ , 16a-c

Zur Darstellung der Vanadium(V)-Verbindungen mit Pyridin-2,5-dicarbonsäure als Liganden wurden die jeweiligen Metavanadate ( $NH_4VO_3$ ,  $NaVO_3$ ,  $KVO_3$ ) in wässriger Lösung mit zwei Äquivalenten Säure umgesetzt.<sup>69</sup> Die Verbindungen wurden als leicht grünliche bzw. gelbliche Feststoffe isoliert und mit Hilfe der Elementaranalyse und IR- sowie NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Die IR-Spektren der Verbindungen zeigen die Banden für die Valenzschwingung der  $V=O$ -Doppelbindung bei  $\sim 920 \text{ cm}^{-1}$ . Neben der Absorption der Carboxylatgruppe ( $\sim 1680 \text{ cm}^{-1}$ ) tritt zusätzlich eine Bande für die Valenzschwingung der freien Säurefunktion an der 5-Position im aromatischen Ring bei  $\sim 1710 \text{ cm}^{-1}$  auf. Dies lässt darauf schließen, dass diese Gruppe nicht deprotoniert vorliegt. Sie ist allerdings gegenüber dem freien Liganden zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben. Die Banden für die aromatischen Valenz- und Deformationsschwingungen liegen im erwarteten Bereich. Beispielhaft ist in Tabelle 11 der Vergleich der IR-Banden des freien Liganden mit der im Komplex **16b** gebundenen Form gezeigt.

		IR-Banden [ $\text{cm}^{-1}$ ]
funktionelle Gruppe	Ligand 2,5dipicH <sub>2</sub>	$K[VO_2(2,5dipicH)_2] \cdot H_2O$
$\nu(\text{ar. C-H})$	3142, 3096	3106, 3079
$\nu(\text{C=O})$ , freie Säure	1734	1708
$\nu(\text{C=O})$ , Carboxylat	-	1678 $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ , 1373 $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$
$\nu(\text{V=O})$	-	919

Tabelle 11: Vergleich der IR-Daten für 2,5dipicH<sub>2</sub> und  $K[VO_2(2,5dipicH)_2] \cdot H_2O$ , 16b.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ( $\text{D}_2\text{O}$ ) zeigen ein breites Multiplett für die aromatischen Protonen der Liganden. Im  $^{51}\text{V}$ -NMR-Spektrum tritt ein Signal bei -535 ppm auf. Dies ist in guter Übereinstimmung mit chemischen Verschiebungen für ähnliche Verbindungen in der Literatur.<sup>69</sup> Die Elementaranalysen ergeben, dass pro Formeleinheit noch 1-2 Wassermoleküle gebunden sind.

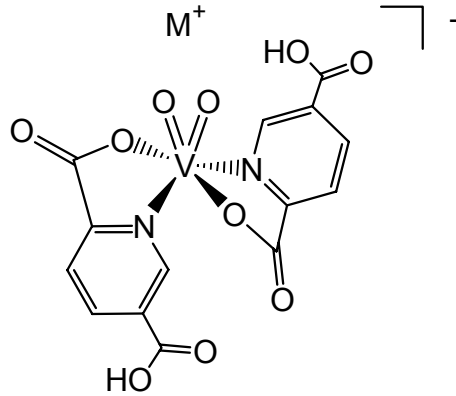


Abbildung 53: Strukturvorschlag für die Verbindungen 16a-c.

### C.4.3. Darstellung der Peroxovanadium(V)komplexe

Neben den bereits vorgestellten Dioxovanadium(V)-Verbindungen **16a-c** wurden auch Peroxovanadium(V)komplexe mit Pyridin-2,5-dicarbonsäure als Liganden synthetisiert. Es war möglich, sowohl einen Monoperoxo- (**17**) als auch einen Bisperoxokomplex (**18**) zu erhalten. Ausgehend von  $V_2O_5$ , gelöst in KOH bzw. NaOH, wurden nach der Zugabe von  $H_2O_2$  (30%ig in  $H_2O$ ) und der Säure als Suspension in Ethanol die entsprechenden Peroxoverbindungen in guten Ausbeuten als gelbe bzw. orangefarbene Feststoffe isoliert.<sup>70</sup>

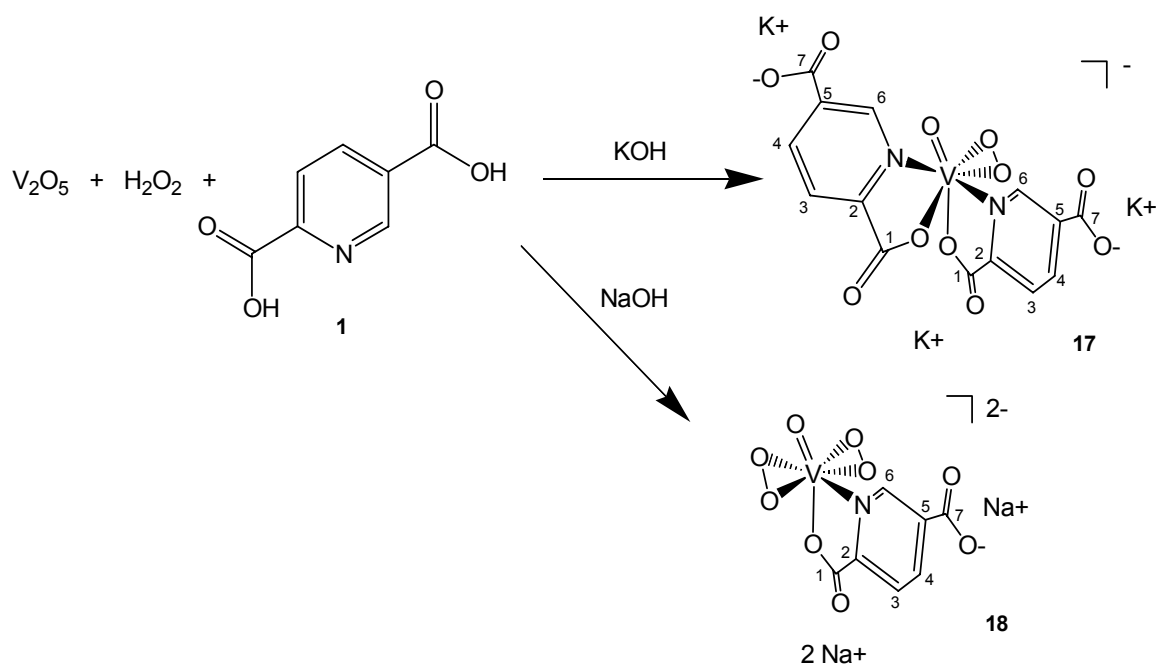


Abbildung 54: Reaktionsschema der Darstellung der Mono-/Bisperoxokomplexe.

Im Falle der Umsetzung des  $V_2O_5$  mit  $KOH$  wurde der Oxo-monoperoxo-bis(Ligand)-Komplex **17** erhalten, während beim Einsatz von  $NaOH$  als Base die Bildung einer Oxo-diperoxo-mono-Ligand-Verbindung bevorzugt ist (Abbildung 54).

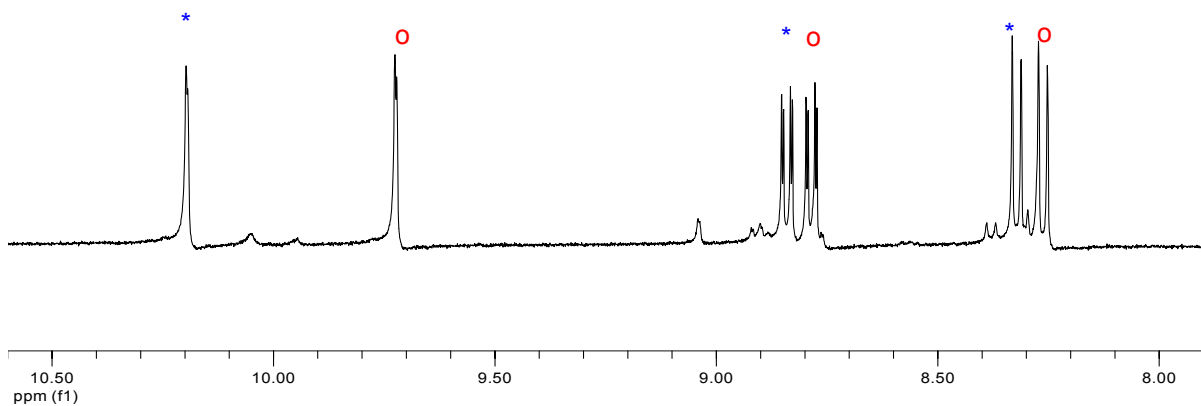
Die Verbindungen wurden mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie sowie durch die Elementaranalyse charakterisiert.



**C.4.3.1. Kalium[oxo-peroxo-bis(pyridin-2,5-dicarboxylato)vanadium(V)],  
K<sub>3</sub>[VO(O<sub>2</sub>)(2,5dipic)<sub>2</sub>], 17**

Im IR-Spektrum der Verbindung **17** sind die Banden für die Valenzschwingung der V=O-Doppelbindung (972 cm<sup>-1</sup>) sowie die Valenzschwingung der O-O-Einfachbindung im Peroxoliganden (959 cm<sup>-1</sup>) deutlich ausgeprägt. Die Banden für die Valenzschwingung der V-O-Einfachbindung liegen im erwarteten Bereich bei 595 cm<sup>-1</sup>. Das Spektrum zeigt außerdem die Banden für die aromatischen C-H- sowie C=C- und C=N-Valenzschwingungen in den erwarteten Bereichen beobachten.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (in D<sub>2</sub>O) der Verbindung K<sub>3</sub>[VO(O<sub>2</sub>)(2,5dipic)<sub>2</sub>] sind für die aromatischen Protonen zwei Sätze von Signalen, entsprechend zweier nicht äquivalenter Liganden (A und B) zu beobachten (Abbildung 55). Eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Signalgruppen zu dem jeweiligen Liganden war nicht möglich. Auffällig ist jedoch eine starke Tieffeld-Verschiebung für die aromatischen Protonen gegenüber dem freien Liganden (um ca. 1.2 ppm). Der Peak für das Wasserstoffatom am C-6 (vgl. auch Abbildung 54) einer der Liganden liegt bei 10.2 ppm.



**Abbildung 55: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung K<sub>3</sub>[VO(O<sub>2</sub>)(2,5dipic)<sub>2</sub>], 17, aromatische Protonen, mit o = Ligand A, \* = Ligand B.**

Ein Grund hierfür ist vermutlich die große räumliche Nähe des Protons an C-6 im Liganden zu den Sauerstoffen der Peroxogruppe (ca. 2.3 Å). Der Abstand konnte den Daten der Röntgenstrukturanalyse (s.u.) entnommen werden. Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits von WEISS ET AL. für das Anion [VO(O<sub>2</sub>)(pic)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> gemacht (Shift um 0.7 ppm gegenüber dem freien Liganden).<sup>71</sup>

Das  $^{51}\text{V}$ -NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ergab ein scharfes Signal bei -623 ppm, das dem Anion zugeordnet werden konnte. Zusätzlich wurden Peaks bei -592 und -691 ppm beobachtet, die Zersetzungsprodukten,  $[\text{H}_2\text{VO}_3(\text{O}_2)]^-$  und  $[\text{H}_2\text{VO}(\text{O}_2)_2]^-$ , entsprechen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung ( $\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}$ ) lassen sich erneut zwei Gruppen von Signalen erkennen, die durch die unterschiedliche chemische Umgebung der Liganden hervorgerufen werden (Abbildung 56). Auch hier ist eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Signalgruppen zu den jeweiligen Liganden nicht möglich.

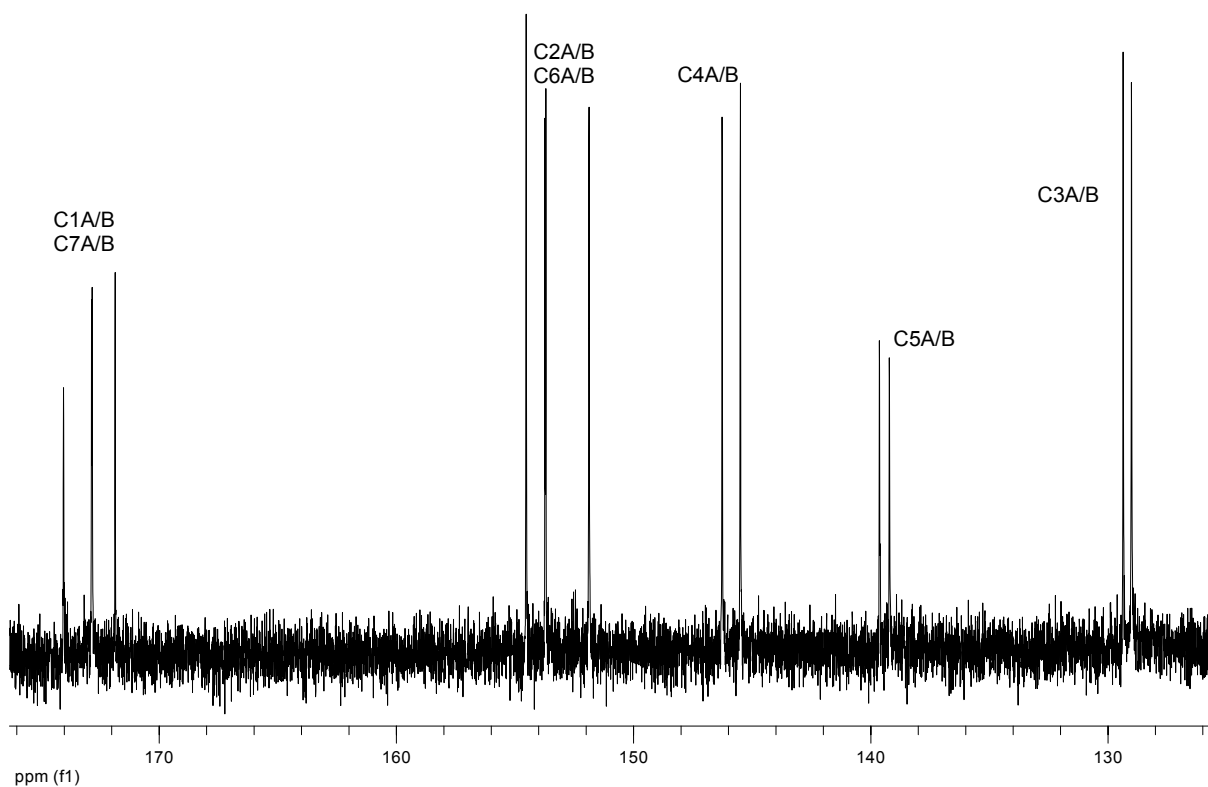


Abbildung 56:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung 17 in  $\text{D}_2\text{O}$ .

Es wurden Einkristalle des Monoperoxokomplex **17** aus Wasser/Ethanol erhalten. Die Verbindung kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit zwei unabhängigen Vanadationen und sechs Kaliumkationen in der asymmetrischen Einheit (Abbildung 57). Der Komplex kristallisiert mit 4.5 Molekülen Wasser je Vanadium aus, die ein ausgedehntes Netz von Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden.

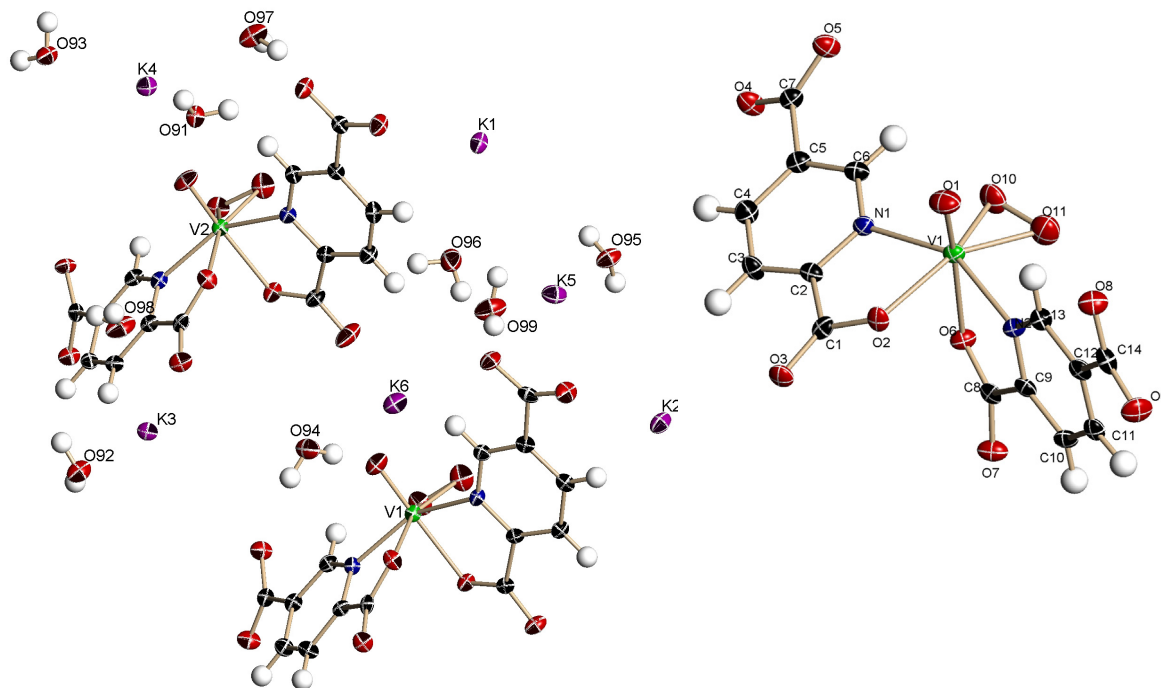


Abbildung 57: XSHHELL-Zeichnung der asymmetrischen Einheit für **17** (links), des Anions  $[\text{VO}(\text{O}_2)(2,5\text{dipic})_2]^{3-}$  (rechts).

Die Röntgenstrukturanalyse ergab eine pentagonal-bipyramidale Umgebung für das Vanadium. Der Oxo-Ligand und ein Carboxylatsauerstoff besetzen die apikalen Positionen. Der Peroxoligand befindet sich in *cis*-Stellung zum doppelt gebundenen Sauerstoff. Die Carboxylatfunktion an der 5-Position des aromatischen Rings ist deprotoniert (Abbildung 57). Durch den *trans*-Einfluss des Oxoliganden ist der Abstand V1-O6 (2.175(3) Å) gegenüber dem Abstand V1-O2 (2.039(3) Å) etwas verlängert (Tabelle 12). Das Zentralatom ragt aus der Ebene, die durch N1, N2, O2, O10 und O11 aufgespannt wird, um ca. 0.289 Å in Richtung des doppelt gebundenen Sauerstoffs O1 heraus. Eine Fehlordnung bezüglich der Oxo- und Peroxoliganden am Vanadium lag nicht vor.

Ausgewählte Bindungslängen (Å)		Ausgewählte Bindungswinkel (°)	
V(1)-O(1)	1.596(3)	O(1)-V(1)-O(6)	168.48(12)
V(1)-O(2)	2.039(3)	O(10)-V(1)-O(2)	151.06(12)
V(1)-O(6)	2.175(3)	O(11)-V(1)-O(2)	154.55(12)
V(1)-O(10)	1.851(3)	N(2)-V(1)-N(1)	150.69(12)
V(1)-O(11)	1.883(3)	O(1)-V(1)-O(10)	103.68(14)
V(1)-N(1)	2.135(3)	O(1)-V(1)-O(11)	100.32(14)
V(1)-N(2)	2.127(3)	O(10)-V(1)-O(11)	43.68(11)

Tabelle 12: Ausgewählte Bindungslängen und -winkel für  $K_3[VO(O_2)(2,5dipic)_2]$ .

Innerhalb der Zelle kommt es zu einer parallelen Ausrichtung der aromatischen Ringe der Liganden. Die Moleküle sind in gegenläufigen Ketten angeordnet (Abbildung 58) Der Abstand zwischen den aromatischen Ringen beträgt im Mittel 3.6 Å und liegt somit im Bereich von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen.

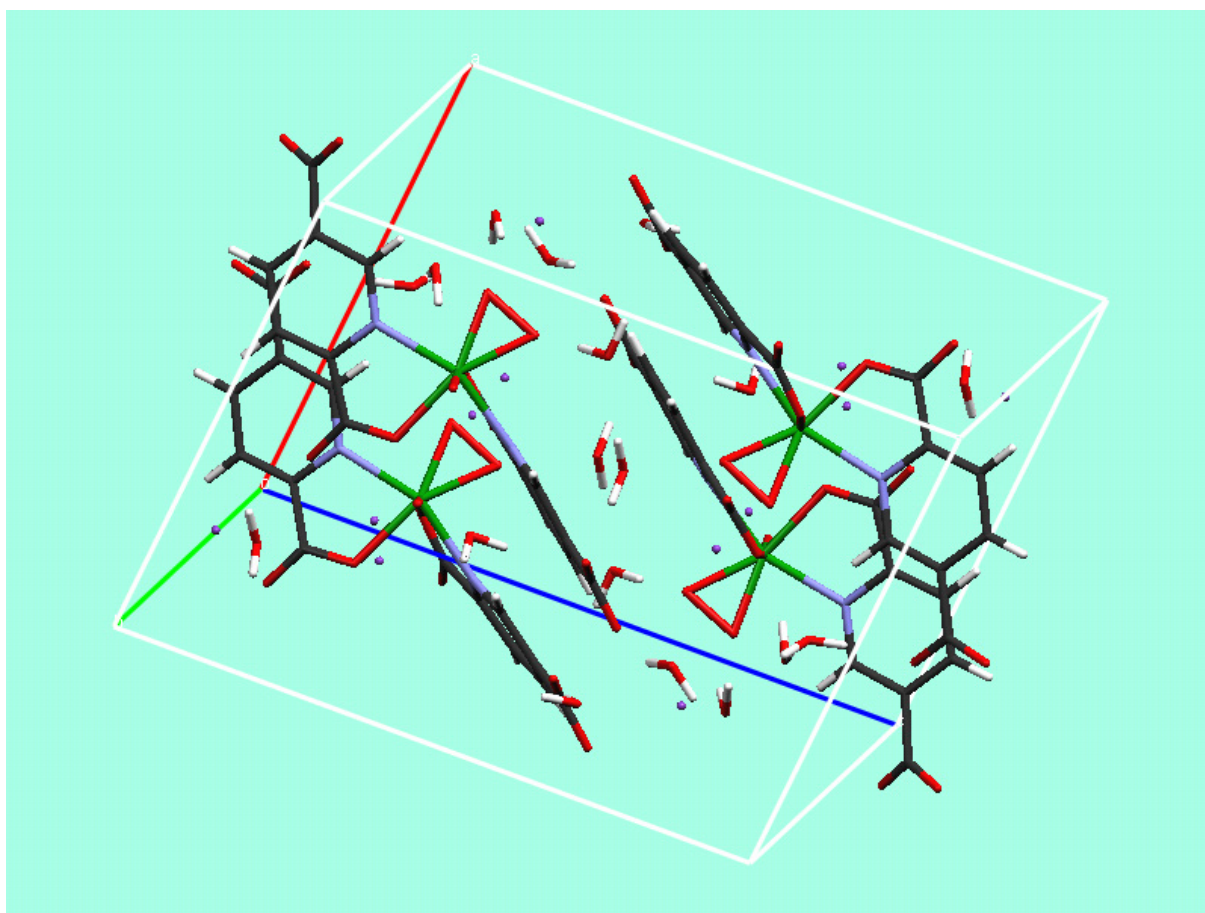


Abbildung 58: Zellzeichnung von  $K_3[VO(O_2)(2,5dipic)_2]$ , Mercury 1.1.

Interessante Aspekte ergeben sich bei der Betrachtung der näheren Umgebung ausgewählter Kaliumkationen. Es treten sowohl mit den Sauerstoffatomen der Wassermoleküle als auch mit den Sauerstoffatomen der deprotonierten Carboxylatfunktion Bindungs-Wechselwirkungen auf. Im Fall des K1 bestehen nahezu symmetrische Kontakte zwischen dem Kaliumkation und den beiden Sauerstoffatomen O21 und O22 der Peroxogruppe an V2 (Abbildung 59).

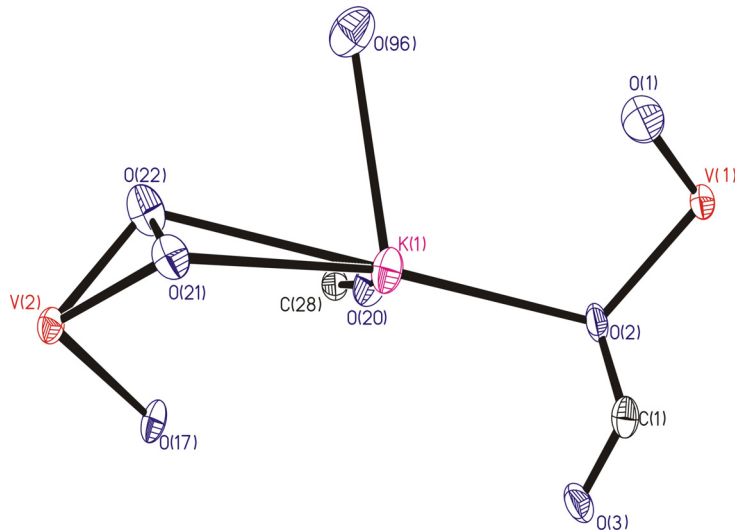


Abbildung 59: XP-Zeichnung der näheren Umgebung des K1.

Abbildung 60 zeigt einen ausgewählten Ausschnitt aus der Zelle der Verbindung **17** mit dem ausgedehnten Netz von Wasserstoffbrückenbindungen. Diese liegen im erwarteten Bereich von 2.7 – 2.9 Å.

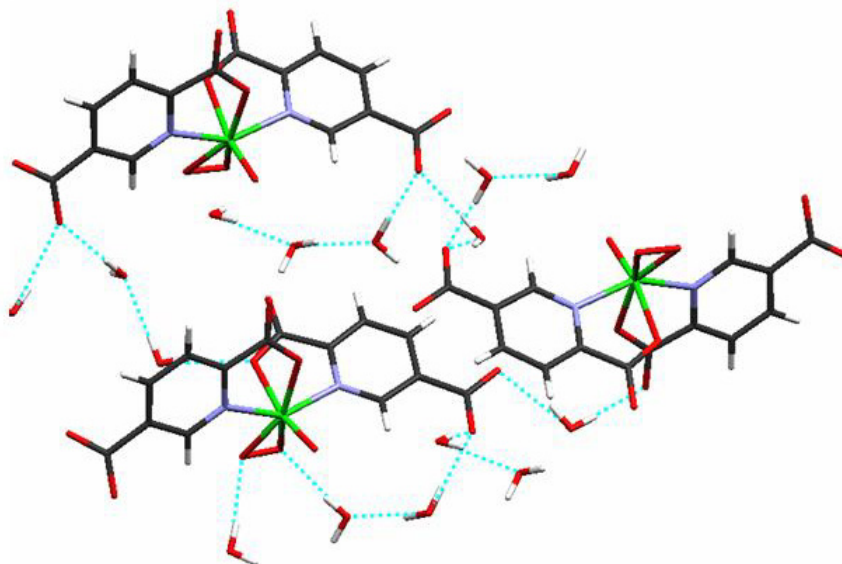


Abbildung 60: Ausschnitt mit Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen (---) für Verbindung **17**.

### C.4.3.2. Natrium[oxo-diperoxo(pyridin-2,5-dicarboxylato)vanadium(V)], $\text{Na}_3[\text{VO}(\text{O}_2)_2(2,5\text{dipic})]$ , 18

Im IR-Spektrum dieser Verbindung sind deutlich die Banden für die Valenzschwingung der V=O-Doppelbindung ( $946\text{ cm}^{-1}$ ) sowie die Valenzschwingung der O-O-Einfachbindung im Peroxoliganden ( $864, 837\text{ cm}^{-1}$ ) zu erkennen. Die Banden für die Valenzschwingung der V-O-Einfachbindung liegen im erwarteten Bereich von 626 und 593 Wellenzahlen. Im Spektrum lassen sich außerdem die Banden für die aromatischen C-H- sowie C=C- und C=N-Valenzschwingungen in den erwarteten Bereichen beobachten.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) der Verbindung zeigt für jedes Proton ein Multipllett mit einer Tieffeldverschiebung für H-6 um ca. 0.6 ppm gegenüber dem freien Liganden. Im  $^{51}\text{V-NMR}$ -Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) der Verbindung ist ein Signal bei -743 ppm eindeutig dem Bisperoxovanadiumkomplex zuzuordnen. Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{D}_2\text{O/TSP}$ ) ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der Peaks zu den einzelnen Kohlenstoffatomen des Liganden (Abbildung 61).

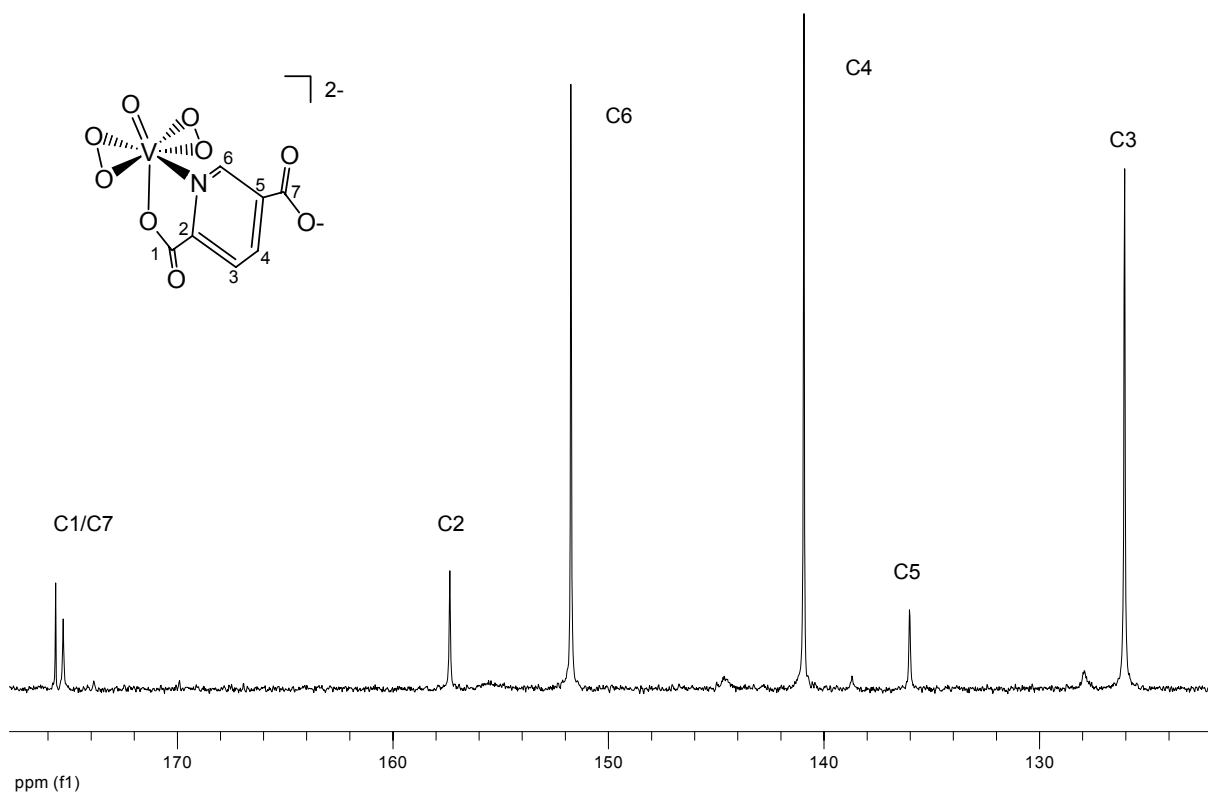


Abbildung 61:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 18 ( $\text{D}_2\text{O/TSP}$ ).

Die Ergebnisse der Analysen sind in guter Übereinstimmung mit Werten für ähnliche Verbindungen in der Literatur.<sup>70b</sup> Die Elementaranalyse zeigt die Anwesenheit von fünf Molekülen Wasser je Formeleinheit. Es war nicht möglich, Einkristalle der Verbindung **18** zu erhalten.

## C.5. Vanadiumkomplexe mit Cholinderivaten als Liganden

Ein weiteres Ligandensystem enthielt *N,N*-Dimethylaminoethanol an der 5-Position des Pyridinrings. Diese Alkoholkomponente wurde gewählt, da es sich um eine Vorstufe zum Cholin, 2-Hydroxyethyltrimethylammonium-Salz, handelt, das in gebundener Form Bestandteil

der Lecithine und des Acetylcholins ist. Cholin wird unter gleichzeitigem Cotransport (Symport) von zwei  $\text{Na}^+$ -Ionen und einem  $\text{Cl}^-$ -Ion gegen einen hohen Konzentrationsgradienten

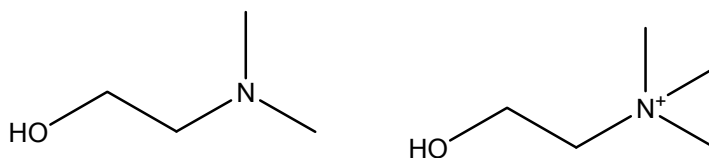


Abbildung 62: *N,N*-Dimethylaminoethanol (links), Cholin (rechts).

aus dem extrazellulären Milieu in die Zelle aufgenommen. Daher erwartet man eine Unterstützung des aktiven Transports der entsprechenden Vanadiumverbindungen in die Zelle.

### C.5.1. Synthese der Liganden

#### C.5.1.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(2-dimethylaminoethyl)ester, 19a

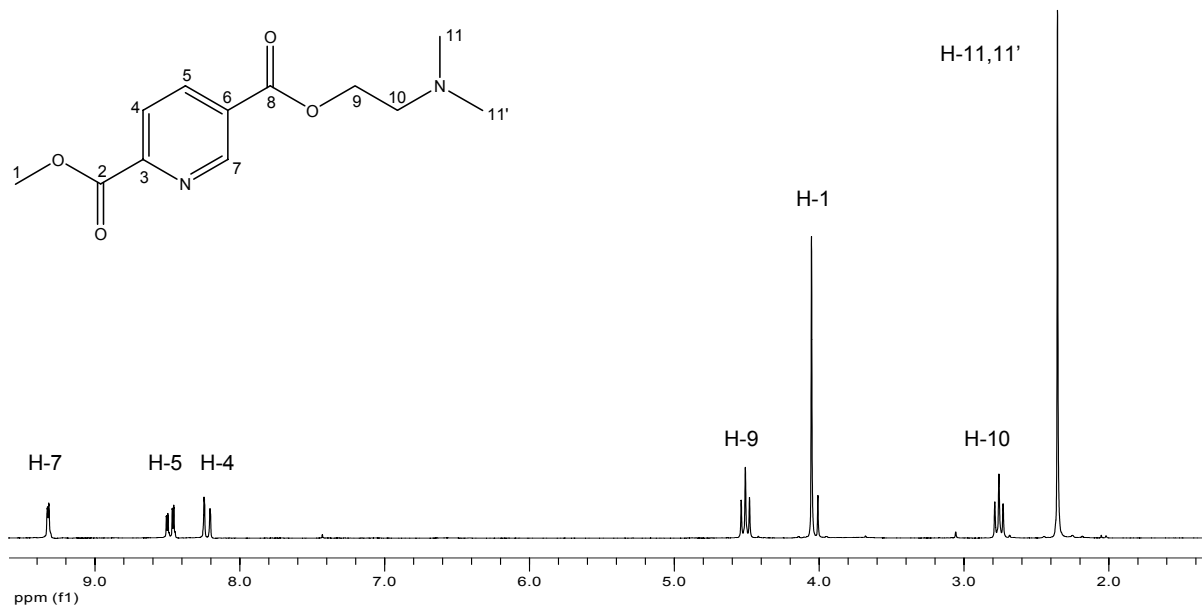
Zur Synthese der Verbindung **19a**, ausgehend von der 2-Carbomethoxypyridin-5-carbonsäure (**7**), wurde das entsprechende Säurechlorid mit einem Überschuss an *N,N*-Dimethylaminoethanol in Pyridin als Lösungsmittel umgesetzt (vgl. auch Darstellung der Galactose-/Inositol-Derivate, Kapitel C.3.).

Die Verbindung wurde als hellgelber Feststoff isoliert und mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie sowie der Elementaranalyse und Massenspektrometrie charakterisiert.

Im IR-Spektrum treten neben den Banden für die Valenzschwingungen der Carbonylgruppen ( $1718\text{ cm}^{-1}$ ) auch die Absorptionen für die N- $\text{CH}_3$ -Valenzschwingung bei  $2819$ ,  $2782$  und  $2767\text{ cm}^{-1}$  auf. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) weist Peaks für die aromatischen Protonen im erwarteten Bereich auf ( $9.3 - 8.2\text{ ppm}$ ). Für die Methylenprotonen treten zwei Triplets bei  $4.51\text{ ppm}$  ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ) und bei  $2.76\text{ ppm}$  ( $\text{CH}_2-\text{N}-$ ) auf. Die Protonen der Methoxygruppe sowie der Methylgruppen am Stickstoff ergeben Singulets mit den erwarteten chemischen



Verschiebungen (4.05 ppm, 2.35 ppm) (Abbildung 63). Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Kohlenstoffatomen der Verbindung.



**Abbildung 63:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 2-Carbomethoxypyridin-5-(2-dimethylaminoethyl)ester, **19a**, ( $\text{CDCl}_3$ ).

Bei dieser Verbindung gestaltete sich die Aufarbeitung schwierig. Es erfolgte eine leichte Abspaltung der Aminoalkohol-Komponente unter Bildung des Pyridin-2,5-dicarbonsäure-dimethylesters. Ein Grund hierfür könnte die Nähe des basischen Stickstoffs des Aminoalkohols zur Estergruppe sein. Es kommt zu einem nukleophilen Angriff des Aminstickstoffs auf den C8 der Carbonylgruppe des Esters und zur anschließenden Hydrolyse durch Spuren von Wasser, ähnlich wie von SCHÄTZLE und THÜRKAUF beschrieben.<sup>72</sup>

Die leichte Abspaltung der funktionellen Gruppe an der 5-Position lässt sich auch im Massenspektrum der Verbindung beobachten. Der Peak mit der höchsten Intensität (100%) ist dem Fragment  $[\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+]$  zuzuordnen.

Erfolgte die Aufarbeitung durch Umkristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan, konnte der Ligand in guter Reinheit erhalten werden.

### C.5.1.2. 2-Carbomethoxypyridin-5-cholinester-chlorid, 19b

Zusätzlich wurde versucht, ein Ligandensystem mit Cholin (eingesetzt als Cholinchlorid) als Alkoholkomponente zu synthetisieren. Hierfür wurde ausgehend von der 2-Carbomethoxypyridin-5-carbonsäure das entsprechende Säurechlorid mit einem Überschuss an Cholinchlorid in Pyridin als Lösungsmittel umgesetzt (vgl. auch Darstellung der Galactose-/Inositol-Derivate, Kapitel C.3.).

Die nachfolgende Aufarbeitung gestaltete sich aus den oben genannten Gründen ebenfalls schwierig. Die Verbindung konnte daher nur als Rohprodukt erhalten werden. Die Identifizierung erfolgte mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie sowie der Elementaranalyse und Massenspektrometrie. Die Peaks für die aromatischen Protonen liegen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum im erwarteten Bereich (9.2 – 8.2 ppm). Ein Triplett bei 4.5 ppm kann den Protonen der zum Sauerstoff benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe zugeordnet werden. Ein weiteres Triplett bei 2.8 ppm lässt auf die Protonen der  $\text{CH}_2$ -N-Gruppierung schließen. Die Singulets bei 3.9 ppm sowie 2.4 ppm werden durch die Protonen der Methoxygruppe sowie durch die Protonen der Methylgruppen am Stickstoff hervorgerufen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sind neben den Peaks für die Edukte auch Signale zu erkennen, die den Kohlenstoffatomen der gewünschten Verbindung zugeordnet werden können. Im FAB-Massenspektrum tritt ein Signal für das Molekülkation bei 267  $m/z$  auf. Die typischen Absorptionen der quartären Aminogruppe können im IR-Spektrum der Verbindung nachgewiesen werden. Dazu gehören die N- $\text{CH}_3$ -Valenzschwingung bei 3225, sowie die Bande bei 1582  $\text{cm}^{-1}$ . Die Absorptionen der Carbonylgruppen bei 1742 und 1718  $\text{cm}^{-1}$  zeigen die Estergruppierungen an.

Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung mit Vanadylsulfat umgesetzt.

Zur Darstellung der gewünschten Verbindungen **19a** und **19b** wurde auch die Verknüpfung mit DCC angewandt.<sup>67,73</sup> Hierfür wurde eine Lösung aus Pyridin-2,5-dicarbonsäure-2-methylester und Cholinchlorid bzw. Dimethylaminoethanol in a) Pyridin mit *p*-Toluolsulfonsäure oder b) 1,4-Dioxan mit DMAP und DCC versetzt. Es war möglich jeweils ein Rohprodukt zu isolieren, das bei der Betrachtung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf eine erfolgreiche Umsetzung schließen ließ. Die Aufarbeitung lieferte jedoch ausschließlich Zersetzungsprodukte.

### C.5.2. Synthese der Vanadium(IV)-Verbindungen 20a, 20b

Zur Darstellung der Vanadium(IV)komplexe **20a**, **20b** wurden zwei Äquivalente des jeweiligen Liganden **19a** bzw. **19b**, als 2-Methylesterderivat, mit  $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in THF-Wasser-Gemischen unter Zusatz von Natriumacetat umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für ca. sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis eine klare, grüne Lösung entstand. Nach Einengen der Mutterlauge konnten grüne Feststoffe isoliert werden. Die Aufreinigung der Rohprodukte gelang mittels Umkristallisation aus Ethanol. Die Charakterisierung erfolgte mit Hilfe der IR- und EPR-Spektroskopie sowie mittels Elementaranalyse und Massenspektrometrie.

Im Falle des Dimethylaminoethanol-Derivats **20a** kann von einer erfolgreichen Umsetzung zu der entsprechenden binären Verbindung ausgegangen werden. Im IR-Spektrum der Verbindung ist die Bande für die Valenzschwingung der  $\text{V}=\text{O}$ -Doppelbindung bei  $966\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen. Weitere Banden, die den übrigen funktionellen Gruppen des Liganden zugeordnet werden können, sind im Spektrum in den erwarteten Bereichen präsent. Die Auswertung der Elementaranalyse ergibt einen Komplex der Zusammensetzung  $[\text{VO}(\text{5DMAEpic})_2]$ . Pro Formeleinheit sind außerdem noch zwei Moleküle Kristallwasser, 0.5 THF und 1.5 Natriumsulfat als Verunreinigung enthalten.

Das anisotrope EPR-Spektrum (in DMSO, 97 K) zeigt die typische Aufspaltung mit einem Wert für die parallele Hyperfeinkopplungskonstante  $A_{\parallel} = 160 \times 10^{-4}\text{ cm}^{-1}$ . Dies kann einem äquatorialen  $(\text{NO})_2$ -Donorsatz zugeordnet werden (entsprechend

Abbildung 65).

Die Umsetzung des Cholinester-Derivats mit Vanadylsulfat lieferte vermutlich nicht das gewünschte Produkt. Hier konnte anhand der durchgeführten Analysen keine eindeutige Charakterisierung erfolgen. Dem EPR-Spektrum (DMSO, 97 K, Abbildung 64) sind allerdings Werte für die parallele Hyperfeinkopplungskonstante ( $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4}\text{ cm}^{-1}$ ) zu entnehmen, die für eine erfolgreiche Koordination des Liganden an das Vanadiumzentrum sprechen. Der Vergleich mit der theoretisch berechneten Hyperfeinkopplungskonstanten für einen  $(\text{N},\text{O})_2$ -Donorsatz ( $A_{\parallel} = 166 \times 10^{-4}\text{ cm}^{-1}$ ) zeigt eine gute Übereinstimmung innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen.

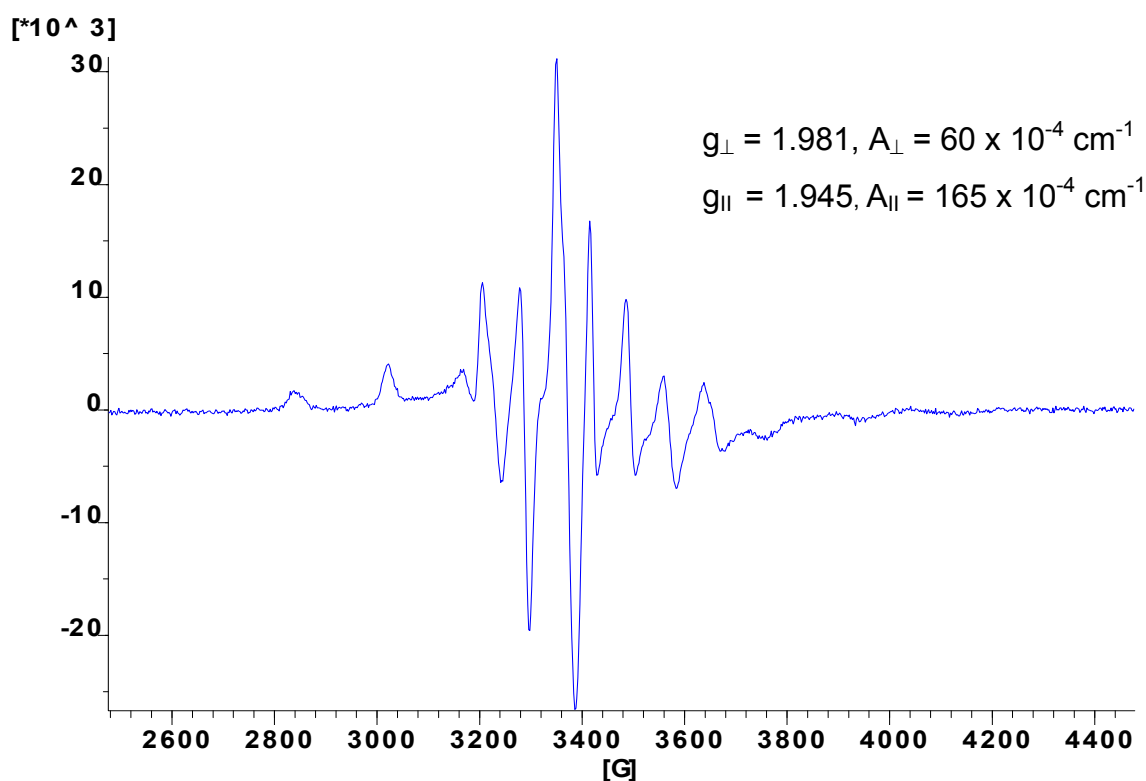


Abbildung 64: Anisotropes EPR-Spektrum der Verbindung 20b (97 K, DMSO)

Anhand der durchgeführten Analysen wurden für die Verbindungen **20a** und **20b** Strukturvorschläge gemacht. Es wird davon ausgegangen, dass die Hauptspezies in Lösung ein binärer Komplex mit einem äquatorialen (N,O)-Donorsatz ist (Abbildung 65).

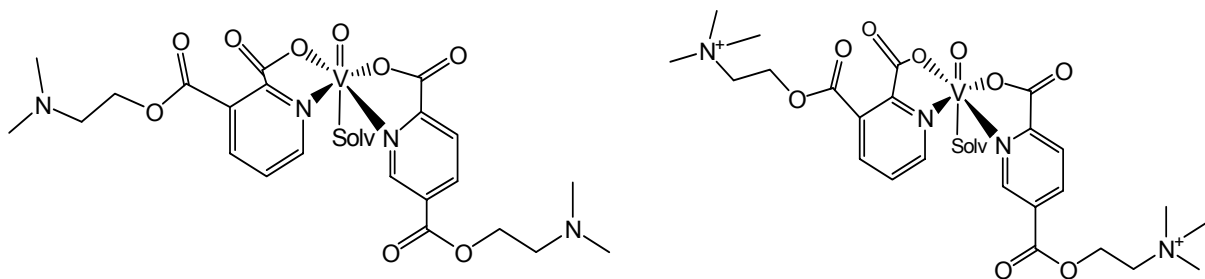


Abbildung 65: Strukturvorschlag für die Verbindungen 20a (links) und 20b (rechts).

## C.6. Speziationsanalysen

Um Vanadiumkomplexe als Therapeutika anwenden zu können, müssen nicht nur Effektivität und Toxizität bestimmt werden. Wichtige Aspekte sind auch die Stabilität bei unterschiedlichen pH-Werten sowie das Verhalten bei Absorption und bei den anschließenden Transportprozessen im Magen-Darm-Trakt sowie in der Blutbahn. Da die Vanadiumverbindungen oral verabreicht werden sollen, ist es erforderlich, eine klare Vorstellung darüber zu entwickeln, welche Zusammensetzung das System, bestehend aus Ligand und Vanadium(IV), bei den im Körper vorliegenden, stark variierenden pH-Werten (pH ~ 2 im Magen, pH ~ 7.2 im Blut und im Darm) aufweist. Daher wurden mit den 5-Alkylesterderivaten der Pyridin-2,5-dicarbonsäure (**4a-d**) Speziationsanalysen durchgeführt. Hierbei wird das Verhalten der binären Systeme aus dem jeweiligen Liganden und Vanadyl,  $\text{VO}^{2+}$ , in Lösung in Abhängigkeit vom pH-Wert untersucht.

Bei den anschließenden Transportprozessen sind eine Vielzahl anderer potentieller Liganden für  $\text{VO}^{2+}$  (Citrat, Lactat, Oxalat, Phosphat) im Blutserum zugegen, welche die ursprünglichen Liganden teilweise oder ganz verdrängen können. Die ternären Systeme bestehend aus  $\text{VO}^{2+}$ , Carboalkoxyligand sowie jeweils einem biogenen Liganden wurden ebenfalls mit Hilfe der Speziationsanalysen untersucht.

Die Analysen wurden mittels der pH-Potentiometrie durchgeführt. Der Koordinationsmodus am Vanadium wurde durch EPR-Spektroskopie bestimmt.<sup>74</sup>

### C.6.1. Speziationsanalysen binärer Systeme

Untersucht wird ein binäres System aus  $\text{VO}^{2+}$  und dem Liganden 5-Carbomethoxypyridin-2-carbonsäure (**4a**,  $5\text{MeOpicH} = \text{AH}$ ) in Abhängigkeit vom pH-Wert. Zur graphischen Auswertung wird der Molenbruch der jeweiligen  $\text{VO}^{2+}$ -Spezies (= Fraction of  $\text{VO}^{2+}$ ) als Funktion des pH-Wertes aufgetragen (Abbildung 66).

Bereits bei niedrigen pH-Werten (pH ~ 2) kommt es zur Ausbildung stabiler Komplexe der Zusammensetzung  $[\text{VOA}_2]$ , die bis ca. pH 5.5 als Hauptbestandteil der Lösung präsent sind. Dies entspricht der Zusammensetzung, die auch in der als Feststoff isolierten Verbindung beobachtet wird (Kapitel C.1.2.1.).

Parallel hierzu tritt eine sehr stabile Monoligand-Spezies ( $[\text{VOA}]^+$ ) auf, die bis ca. pH 6 in dieser Form vorliegt. Bei pH-Werten im Bereich von 5-7 kommt es zur Zersetzung des Komplexes. Die Aqualiganden werden deprotoniert, es bilden sich OH-verbrückte Dimere  $[(\text{VOAH}_{.1})_2]^{2-}$ , sowie einkernige Verbindungen der Zusammensetzung  $[\text{VOAH}_{.1}]$  aus. Bei steigenden pH-Werten kommt es zu weiteren Deprotonierungen und zur Bildung von Verbindungen des Typs  $[\text{VOAH}_{.2}]^{2-}$ . Bei höheren pH-Werten liegen mehrkernige Vanadylhydroxide vor (Abbildung 66).

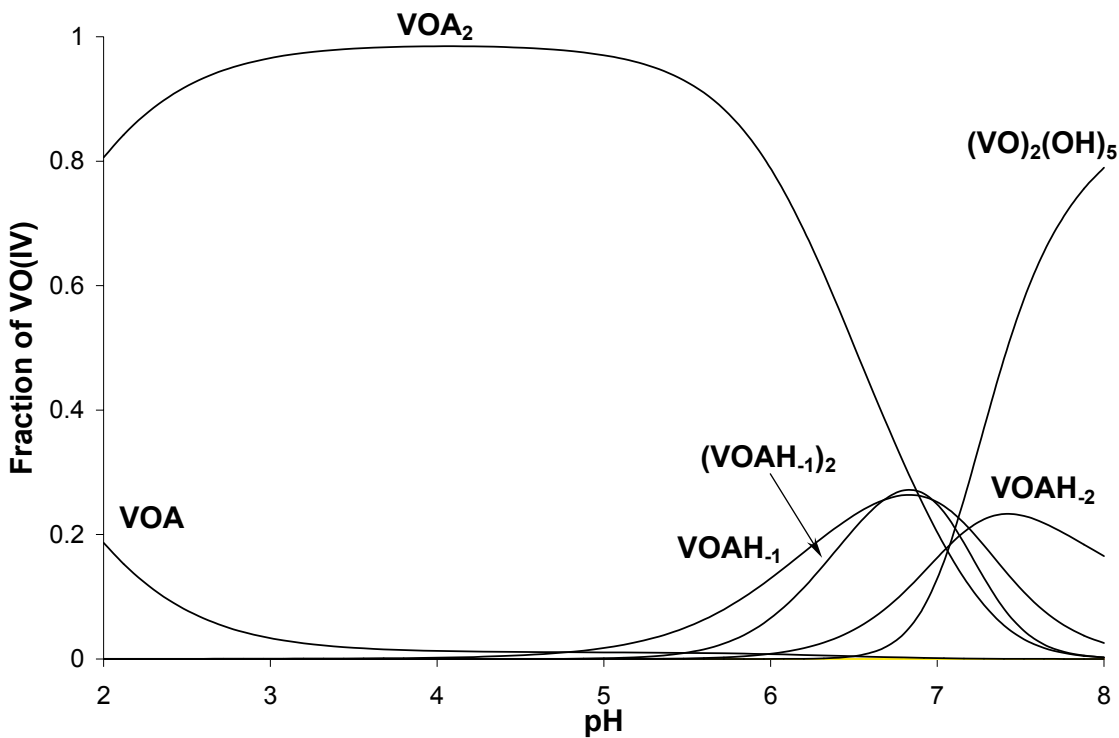


Abbildung 66: Speziationsanalyse des Systems  $\text{VO}^{2+} : 5\text{MeOpicH (AH)} 1 : 4$ ,  $c(\text{VO(IV)}) = 0.002 \text{ M}$ .

Der Vergleich mit  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  zeigt, dass mit 5-Carbomethoxypyridin-2-carbonsäure als Ligand vor allem bei höheren pH-Werten eine größere Anzahl unterschiedlicher Spezies auftritt.<sup>74</sup> Die substituierten Picolinsäuren implizieren damit ein sehr viel komplexeres System.

## 6.2. Speziationsanalysen ternärer Systeme

Beim Transport in der Blutbahn sind die Vanadiumkomplexe einem pH-Wert von 7.3 – 7.4 ausgesetzt. Zusätzlich sind potentielle Liganden in unterschiedlichen Konzentrationen zugegen. Die wichtigsten niedermolekularen Liganden sind Citrat (0.1 mM), Lactat (1.5 mM), Oxalat (0.01 mM), Phosphat (1.1 mM).<sup>75</sup> Diese treten in Konkurrenz zum ursprünglichen Liganden AH.

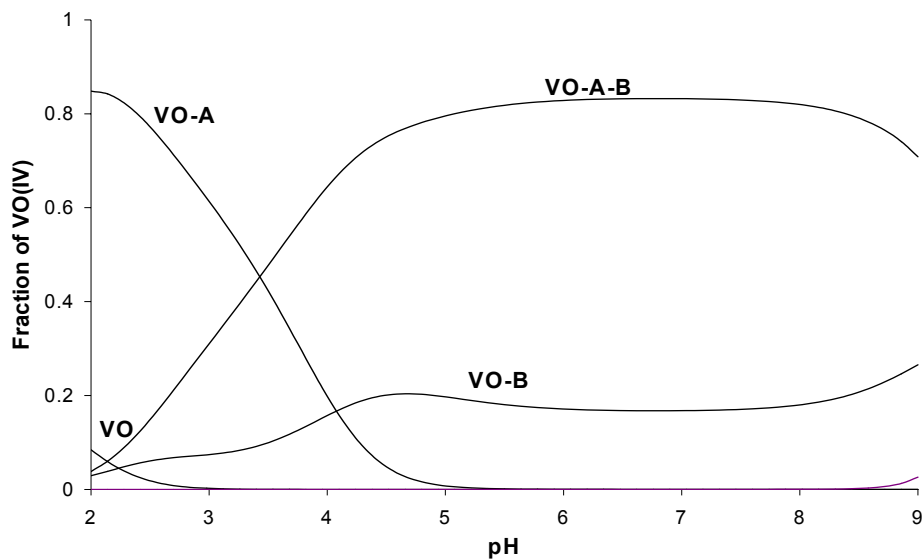


Abbildung 67: Speziationsanalyse für VO(IV) : 5MeOpicH : Citrat 1 : 2 : 2,  
c(VO(IV)) = 0.001 M.

In einem System mit AH als Ligand und Citrat ( $B^{3-}$ ) als Koligand, ist die Bildung ternärer Spezies bevorzugt. Die Graphen entsprechen Verbindungen der Zusammensetzung  $[VOABH]^-$ ,  $[VOAB]^{2-}$  und  $[VOABH_{-1}]^{3-}$ , in der Abbildung 67 mit VO-A-B gekennzeichnet.  $H_{-1}$  bezieht sich auf die Deprotonierung eines Aqualiganden ( $H_2O - H^+ \rightarrow OH^-$ ).

Mit Lactat ( $B^-$ ) ist die Bildung der ternären Komplexe  $[VOAB]$  und  $[VOABH_{-1}]^-$  in einem eng begrenzten pH-Bereich von 4.5 bis ca. pH 7.5 bevorzugt. Die dominierende Spezies bei geringerem pH ist eine  $[VOA]$ -Verbindung (Abbildung 68).

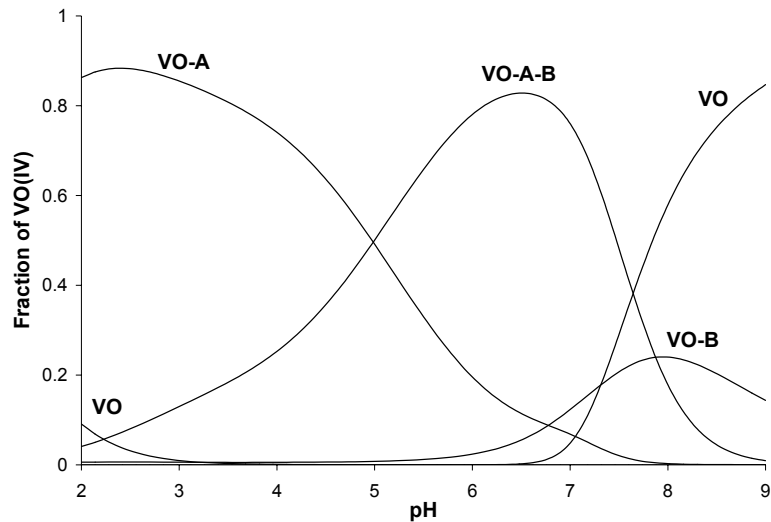


Abbildung 68:  $VO^{2+} : 5MeOpicH : Lactat 1 : 2 : 2$ .

Die Gegenwart von Oxalat ( $B^{2-}$ ) bewirkt die Ausbildung sehr stabiler ternärer Verbindungen der Form  $[VOAB]^-$  und  $[VOABH_{-1}]^{2-}$ , die bis pH 8 präsent sind. Die gemischten Komplexe sind gegenüber der Bildung der binären Verbindungen  $[VOB_2]^{2-}$  und  $[VOA_2]$  bevorzugt. Bei höheren pH-Werten erfolgt Zersetzung der Komplexe (Abbildung 69).

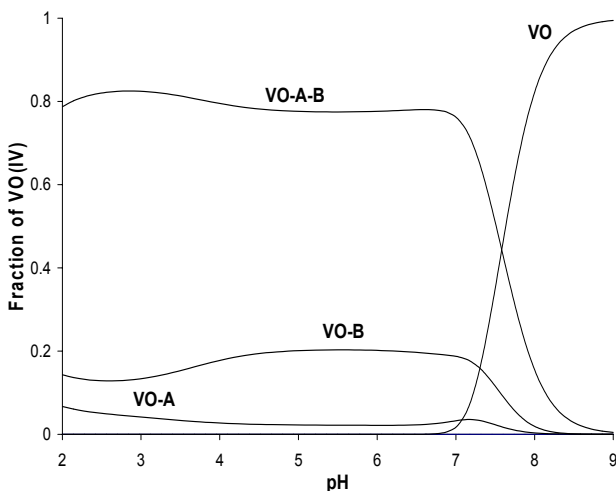
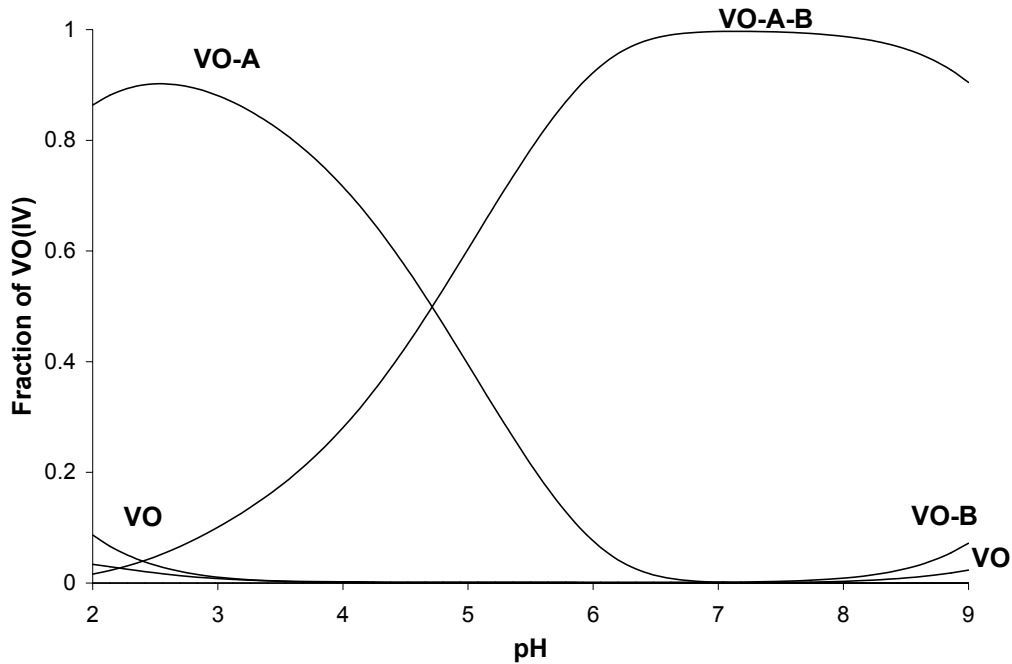


Abbildung 69:  $VO^{2+} : 5MeOpicH : Oxalat 1 : 2 : 2$ .

Interessante Aspekte ergeben sich bei Betrachtung des Systems bestehend aus  $VO^{2+}$ , dem Liganden AH und Phosphat ( $B^{3-}$ ). Hier kommt es zur Ausbildung der ternären Spezies  $[VOAHB]$  und  $[VOAH_{-1}B]$ , die ab ca. pH 5 bis pH 9 zu fast 100% vorliegen. Die Bindung eines Phosphatrests als Koligand zu  $5ROpicH$  ist gegenüber der entsprechenden Bis(Phosphat)verbindung  $VOB_2$  stark bevorzugt (Abbildung 70).

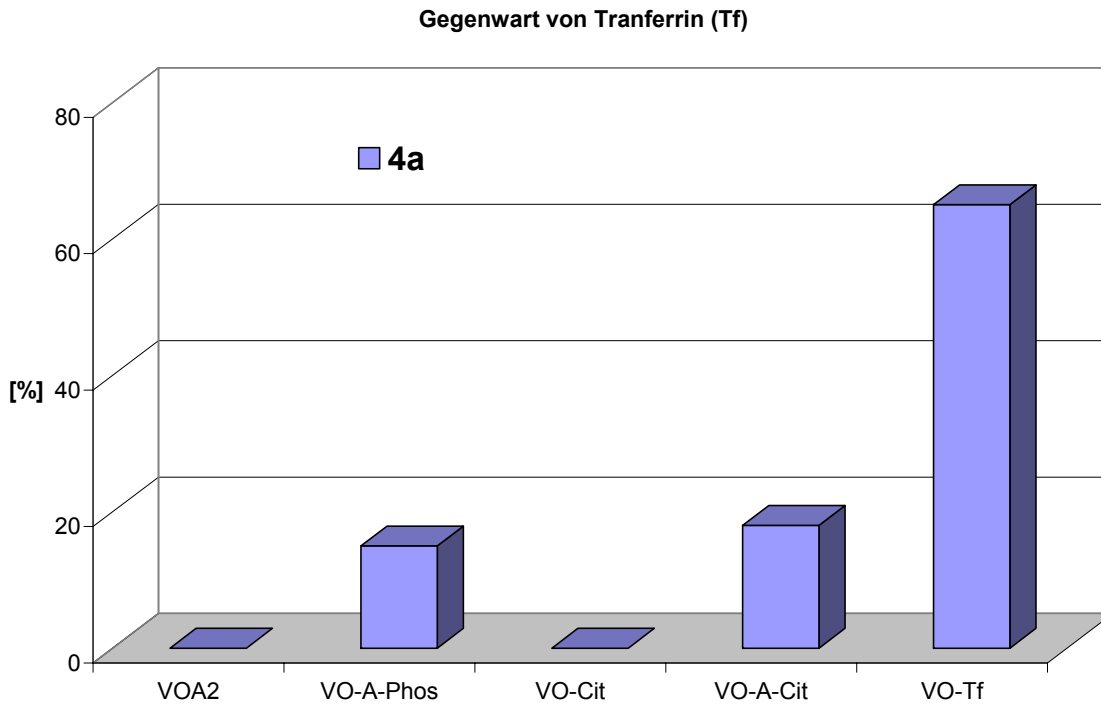




**Abbildung 70: Speziationsanalyse des Systems  $\text{VO}^{2+}$  : 5MeOpicH : Phosphat im Verhältnis 1 : 2 : 2,  $c(\text{VO(IV)}) = 0.001 \text{ M}$ .**

Die Ergebnisse der Speziationsanalysen legen nahe, dass die Verbindungen der Zusammensetzung  $[\text{VO}(\text{5ROpic})_2(\text{H}_2\text{O})]$  in Lösung bei unterschiedlichen pH-Werten sowie in Gegenwart kleiner biogener Liganden starken Veränderungen ausgesetzt sind. Es kommt zum teilweisen oder vollständigen Austausch der Picolinato-Liganden in der Koordinationssphäre des Vanadiums gegen die Blutserumbestandteile Citrat, Phosphat, Lactat und Oxalat. Der Hauptbestandteil des Vanadiums wird hierbei von Citrat gebunden (ca. 70-90%), während Phosphat, Lactat und Oxalat eine untergeordnete Rolle spielen.

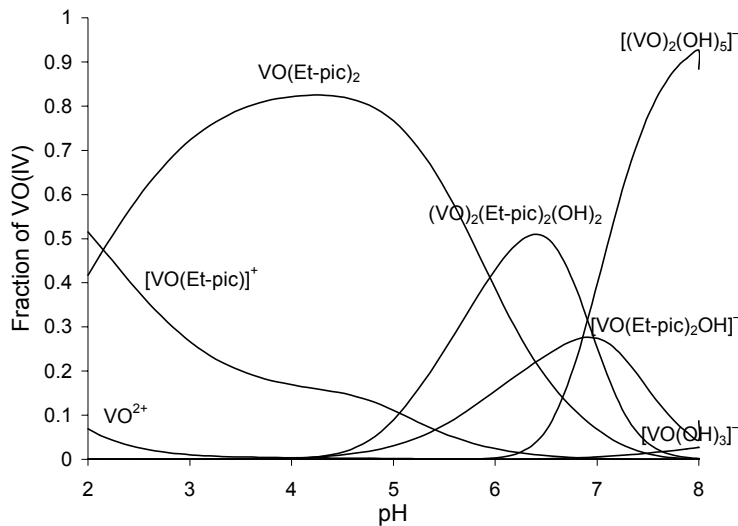
In Gegenwart von Transferrin (Tf), einem Eisen-Transport-Protein, liegen ungefähr 65% des Vanadiums, als  $\text{VO}^{2+}$ , gebunden an Tf vor, während die verbleibenden 35% in Form ternärer Spezies bestehend aus  $\text{VO}^{2+}$ , dem Liganden 5MeOpicH, **4a**, sowie Citrat bzw. Phosphat gebunden sind (Abbildung 71).



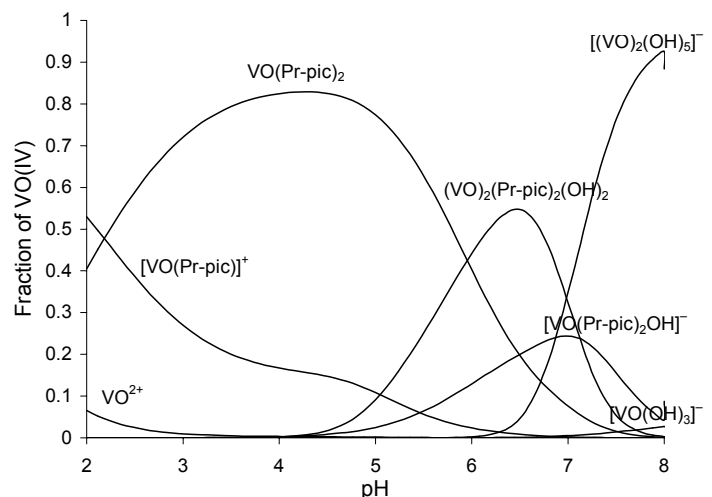
**Abbildung 71: Bildung ternärer Komplexe des Typs VO-A-B in Gegenwart von Transferrin.**

### 6.3. Speziationsanalysen weiterer Systeme

Die Untersuchungen hinsichtlich der Stabilität bei unterschiedlichen pH-Werten wurden auch mit den Alkylesterliganden 5EtOpicH (**4b**), 5iPrOpicH (**4c**) sowie 5sBuOpicH (**4d**) durchgeführt (Abbildung 73 – Abbildung 74). Die Speziationsanalysen ergeben nahezu identische Verläufe der Graphen bei pH-Werten im Bereich von 2 bis ca. 6, vergleichbar den Speziationsanalysen für den 5-Methylesterliganden. Bei höheren pH-Werten werden Unterschiede in der Zusammensetzung der Lösung hinsichtlich der auftretenden Hydroxo-Spezies beobachtet.



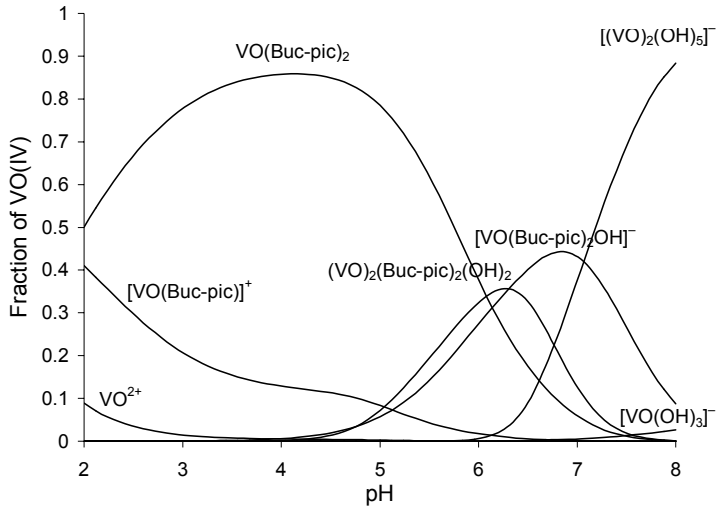
**Abbildung 72:**  
Speziationsanalyse für das System aus  $\text{VO}^{2+}$  und 5-Carbo-iso-propoxy-pyridin-2-carbonsäure 1 : 2,  $c(\text{VO(IV)}) = 0.002 \text{ M}$ .



**Abbildung 73:**  
Speziationsanalyse für das System aus  $\text{VO}^{2+}$  und 5-Carbo-iso-propoxy-pyridin-2-carbonsäure 1 : 2,  $c(\text{VO(IV)}) = 0.002 \text{ M}$ .

In binären Systemen mit den höheren Homologen der Alkylesterliganden (**4b-d**), wird eine Vielzahl unterschiedlicher Spezies in Lösung gefunden. Die Liganden **4b-d** sind

ebenso wie der Methylester **4a** nicht in der Lage, den Komplex  $[\text{VO}(\text{L})_2]$  im Neutralbereich stabil zu halten.



**Abbildung 74: Speziationsanalyse für das System aus  $\text{VO}^{2+}$  und 5-Carbo-sec-butoxy-pyridin-2-carbonsäure 1 : 2,  $c(\text{VO}(\text{IV})) = 0.002 \text{ M}$ .**

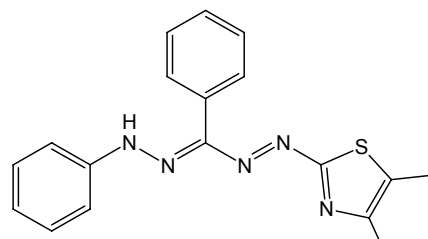
## C.7. Insulin-mimetische Aktivität der Verbindungen

Die Insulin-mimetischen Eigenschaften von Vanadiumverbindungen mit dem Metall in der Oxidationsstufe +IV/+V wirken sich konkret wie folgt aus: (1) Zunahme des Glucosetransports in die Zellen und die nachfolgende Oxidation der Glucose, (2) Inhibierung der Lipolyse, (3) Stimulierung der Glykogensynthese, sowie (4) Inhibierung der Gluconeogenese, d.h. die Synthese von Glucose aus anderen Bausteinen, z. B. aus Aminosäuren. Für die Effekte (1) und (2) sind *in vitro* Testsysteme entwickelt worden, die es ermöglichen, die Insulin-mimetische Aktivität der Vanadiumverbindungen zu quantifizieren.

### C.7.1. Bestimmung der Insulin-mimetischen Aktivität in Hinblick auf Glucoseaufnahme und -oxidation

Insulin-mimetische Tests in Hinblick auf Glucoseaufnahme und -oxidation in lebenden Zellen wurden mit Hilfe des MTT-reduction essays durchgeführt. Bei dieser Methode werden Reduktionsäquivalente, die in der Zelle durch Abbau der Glucose entstehen, zur Reduktion eines gelben Farbstoffes (MTT) zu Formazanblau (Abbildung 75) verwendet.<sup>76</sup>

Dessen Absorption wurde photometrisch bestimmt. Die Absorption ist somit ein Maß für die Befähigung der Vanadiumverbindung die Glucose-Aufnahme zu stimulieren. Die Tests wurden an transformierten SV 3T3 Fibroblasten (Zellen des Bindegewebes), die

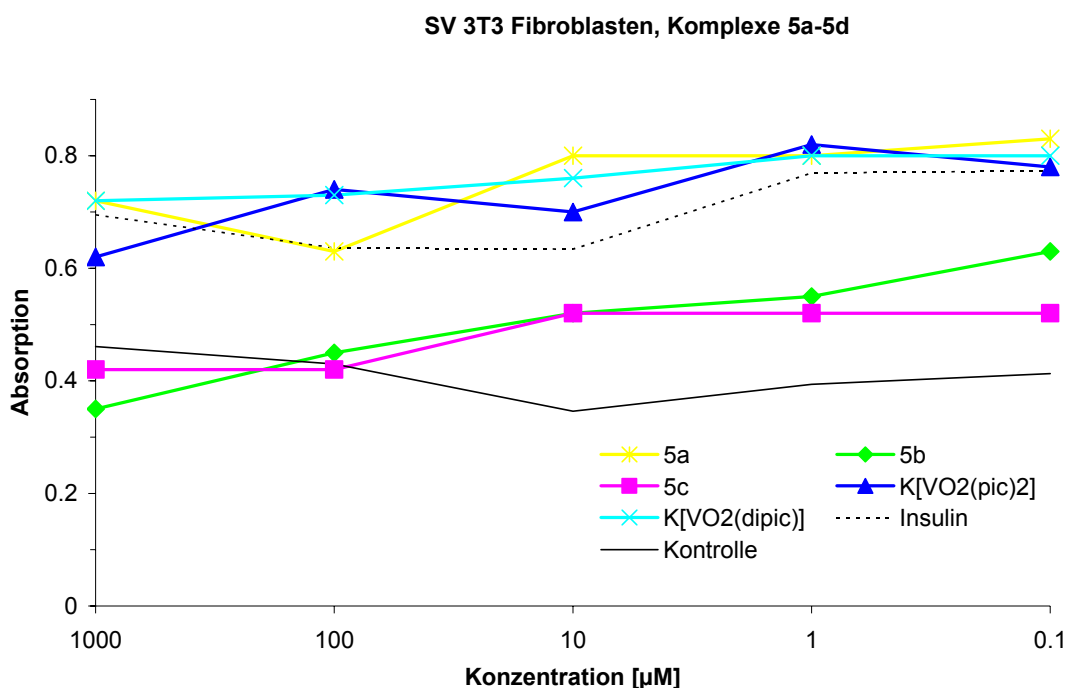


**Abbildung 75: Thiazolylblau-formazan (Formazanblau).**

einen zu Fettzellen vergleichbaren Metabolismus zeigen, durchgeführt.<sup>77</sup> Die Zellen wurden nach Anzucht 24 Stunden in insulinfreiem Medium gehalten und anschließend mit einer Lösung der jeweiligen Vanadiumverbindung in unterschiedlichen Konzentrationen für drei Stunden inkubiert. Eine Kultur blieb unbehandelt (Kontrolle), einer Kultur wurde Insulin statt Vanadium zugesetzt. Als Vergleichssubstanzen wurden  $\text{VO}_2\text{SO}_4$ ,  $[\text{VO}(\text{pic})_2]^{69}$ ,  $\text{K}[\text{VO}_2(\text{pic})_2]^{69}$  und  $\text{K}[\text{VO}_2(\text{dipic})]^{78}$  eingesetzt. Die Validität der Tests wurde mit  $^3\text{H}$ -markierter Glucose bestätigt. Die Fehler betragen 10%. Es wurden sowohl konzentrationsabhängige als auch zeitabhängige Untersuchungen durchgeführt.

### C.7.1.1. Insulin-mimetische Tests mit den Verbindungen 5a-5d

In einer ersten Testreihe wurden die Insulin-mimetischen Aktivitäten der Alkylesterderivate **5a** - **5d** untereinander verglichen. Es zeigt sich, dass alle Verbindungen bei nicht-toxischen Konzentrationen (unterhalb von 100  $\mu\text{M}$ ) effektiv sind. Sehr deutliche Effekte werden bei höheren Konzentrationen durch die Vanadium(V)-Verbindungen sowie den Komplex  $[\text{VO}(\text{5MeOpic})_2]$  (**5a**) hervorgerufen. Diese sind in der Aktivität vergleichbar dem Insulin (Abbildung 76). Die Vanadium(V)-Verbindungen weisen eine äußerst geringe Zelltoxizität auf, da sie auch bei hohen Konzentrationen Insulin-mimetisch aktiv sind.



**Abbildung 76: Insulin-mimetische Aktivität bei unterschiedlichen Konzentrationen.**

Die höheren Homologen der Alkylester-Reihe, **5b** und **5c**, zeigen erst ab einer Konzentration  $c \leq 100 \mu\text{M}$  Insulin-mimetische Aktivität, die aber stets deutlich unter der des Methylesterderivates **5a** bleibt. Dies beruht vermutlich auf einer verminderten Aufnahme in die Zellen.

### C.7.1.2. *Insulin-mimetische Tests mit weiteren Verbindungen*

In einer zweiten Testreihe wurden die Aminosäureethylesterderivate **10a-d**, das Galactose-Derivat **14a** und der Komplex **16b** mit der Verbindung **5a** sowie den bereits oben erwähnten Komplexen verglichen. Hier sind im Folgenden ausführlichere Auswertungen gezeigt.

### C.7.1.3. *Zeitabhängigkeit Insulin-mimetischer Effekte*

Ein Vergleich der Verbindung **5a** mit  $\text{VOSO}_4$  und  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  bei unterschiedlichen Konzentrationen ist in Abbildung 77 gezeigt. Bei hohen Konzentrationen ( $c = 400 \mu\text{M}$ ) liegen die Aktivitäten deutlich oberhalb der für  $c = 100 \mu\text{M}$  und deutlich oberhalb der Insulin-Aktivität. Innerhalb der Konzentrationsgruppen fallen die Unterschiede eher gering aus. Die Sättigung ist nach ca. 60 Minuten erreicht, unabhängig von der jeweiligen Verbindung. Der größte Effekt, bei  $c = 400 \mu\text{M}$ , wird durch das Versetzen mit  $\text{VOSO}_4$  erzielt (Abbildung 77).

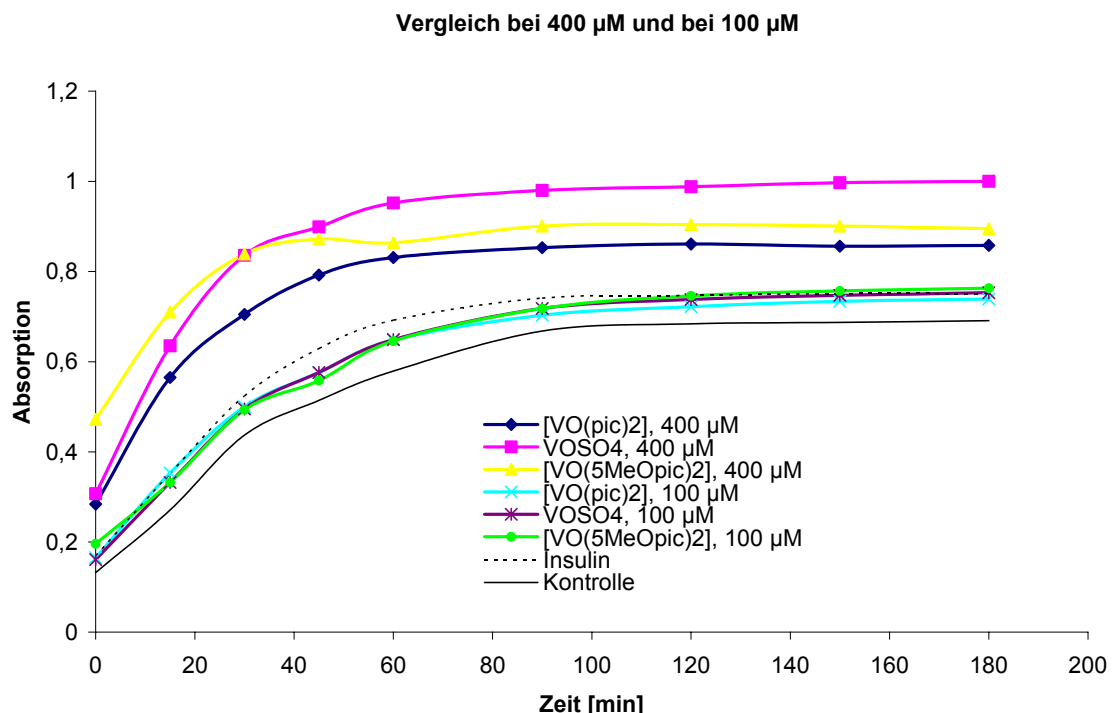
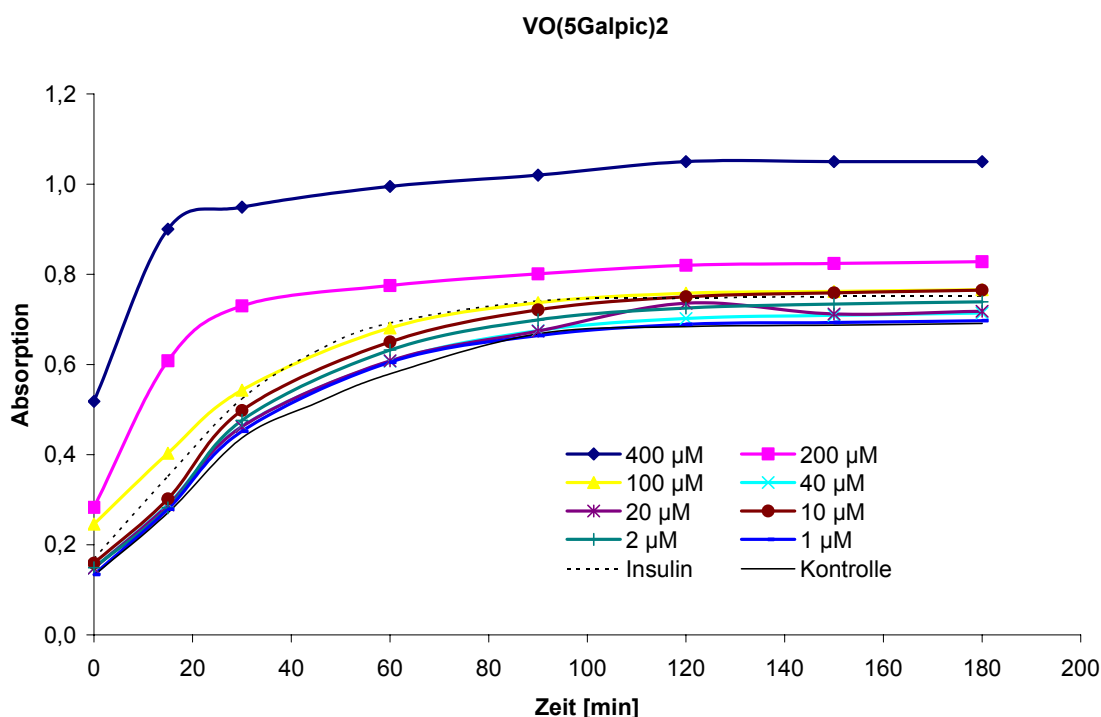


Abbildung 77: Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität von  $\text{VOSO}_4$ ,  $\text{VO}(\text{pic})_2$  und **5a** bei unterschiedlichen Konzentrationen in Abhängigkeit von t.

Bei  $c = 100 \mu\text{M}$  ist die Aktivität kaum von der Art der Verbindung abhängig. Sie liegt im Bereich der Werte für Insulin. Auffällig ist, dass die Insulin-mimetische Aktivität der Verbindung **5a** bei  $c = 400 \mu\text{M}$  höher ist, als für den Komplex  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$ . Beide Aktivitäten liegen allerdings unterhalb des Effekts hervorgerufen durch Vanadylsulfat.

Die Verbindung **14a** (Abbildung 78), d.h. der Vanadiumkomplex mit dem Galactose-Derivat als Ligand, zeigt bei höheren Konzentrationen eine, gegenüber den in Abbildung 77 dargestellten Komplexen, gesteigerte Aktivität. Die höchste Aktivität ist auch hier nach ca. 60 Minuten erreicht. Im Fall der Konzentrationen  $c = 400 \mu\text{M}$  und  $c = 200 \mu\text{M}$  tritt die Sättigung schon nach 30 Minuten ein. Es kommt also zu einer beschleunigten Aufnahme dieser Verbindung in die Zellen. Die Aktivität bei den hohen Konzentrationen liegt weit über dem Effekt, der durch Insulin selbst hervorgerufen wird. Bei geringeren Konzentrationen ( $c < 200 \mu\text{M}$ ) sind keine signifikanten Aktivitätsunterschiede mehr zu beobachten.



**Abbildung 78: Insulin-mimetische Aktivität der Verbindung 14a in Abhängigkeit von der Konzentration.**



### C.7.1.4. Insulin-mimetische Tests mit den Verbindungen 10a-d

Zum Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivitäten der Vanadiumkomplexe mit den Aminosäurederivaten als Liganden, **10a-d**, wurden die Effekte bei der Konzentration  $c = 200 \mu\text{M}$  ausgewertet und zusammen mit der Aktivität von Insulin aufgetragen (Abbildung 79). Hier ist deutlich zu erkennen, dass die Verbindungen **10a-d** bei dieser Dosierung eine erhöhte Aktivität zeigen. Der Insulin-mimetische Effekt hinsichtlich der Stimulierung der Glucoseaufnahme und -oxidation ist bereits nach kurzer Zeit deutlich erkennbar. Auffällig sind die Werte für das Derivat **10b** mit dem L-Alaninethylester als Liganden. Hier ist bereits nach kurzer Zeit eine deutlich erhöhte Aktivität zu beobachten. Vermutlich wird diese Vanadiumverbindung besonders gut in die Zellen aufgenommen. Der Phenylalanin-Komplex **10d** hingegen erreicht nur geringe Aktivitäten. Dies kann auf eine Zelltoxizität oder gehemmte Aufnahme der Verbindung zurückgeführt werden.

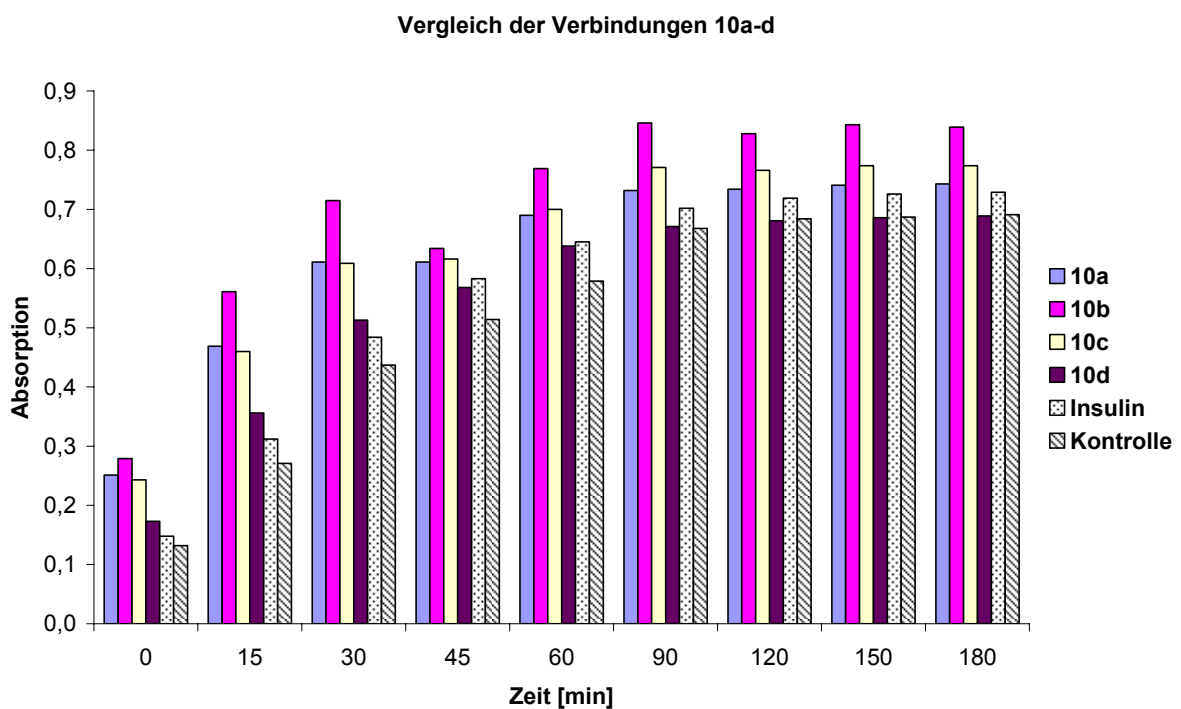


Abbildung 79: Insulin-mimetische Aktivitäten der Verbindungen 10a-d bei  $c = 200 \mu\text{M}$ .

### C.7.1.5. Vergleich der Aktivität unterschiedlicher Verbindungsklassen

Zur Verdeutlichung der geringen Aktivitätsunterschiede innerhalb der Verbindungen bei geringeren Konzentrationen, ist in Abbildung 80 der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Verbindungsklassen bei  $c = 40 \mu\text{M}$  in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen. Hier zeigt sich, dass der Kurvenverlauf für alle betrachteten Verbindungen nahezu identisch ist. Dies ist nicht das gewünschte Resultat, da aufgrund der Modifikation der organischen Reste an der 5-Position im aromatischen Ring eine Feinregulierung der Effekte erwartet wurde.

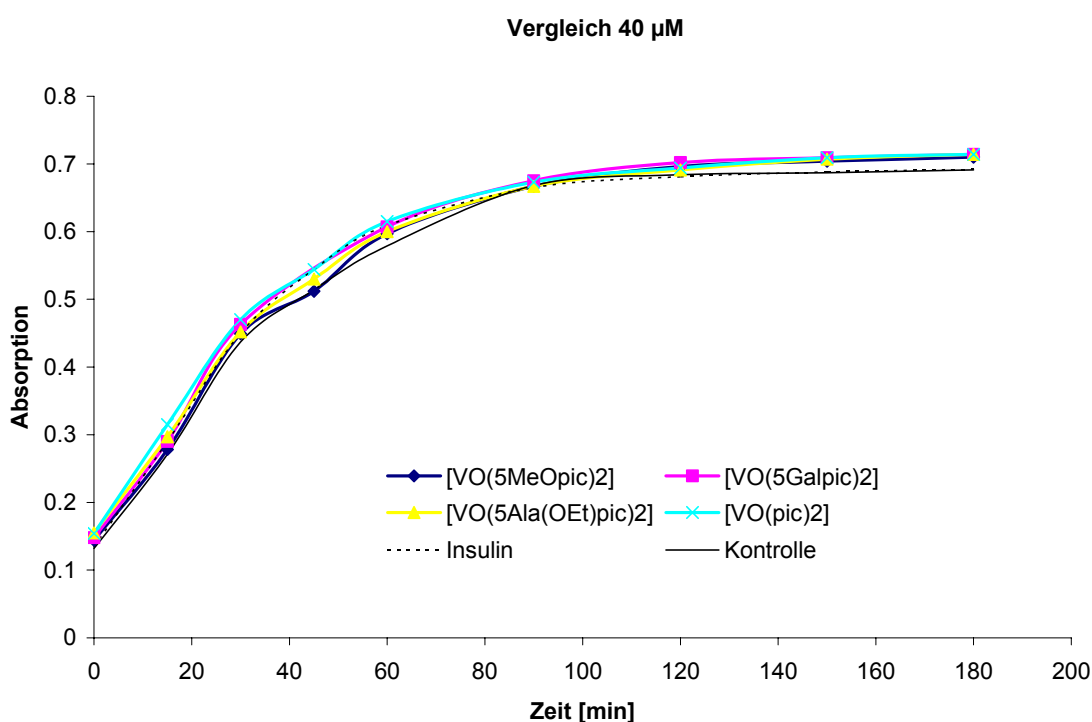
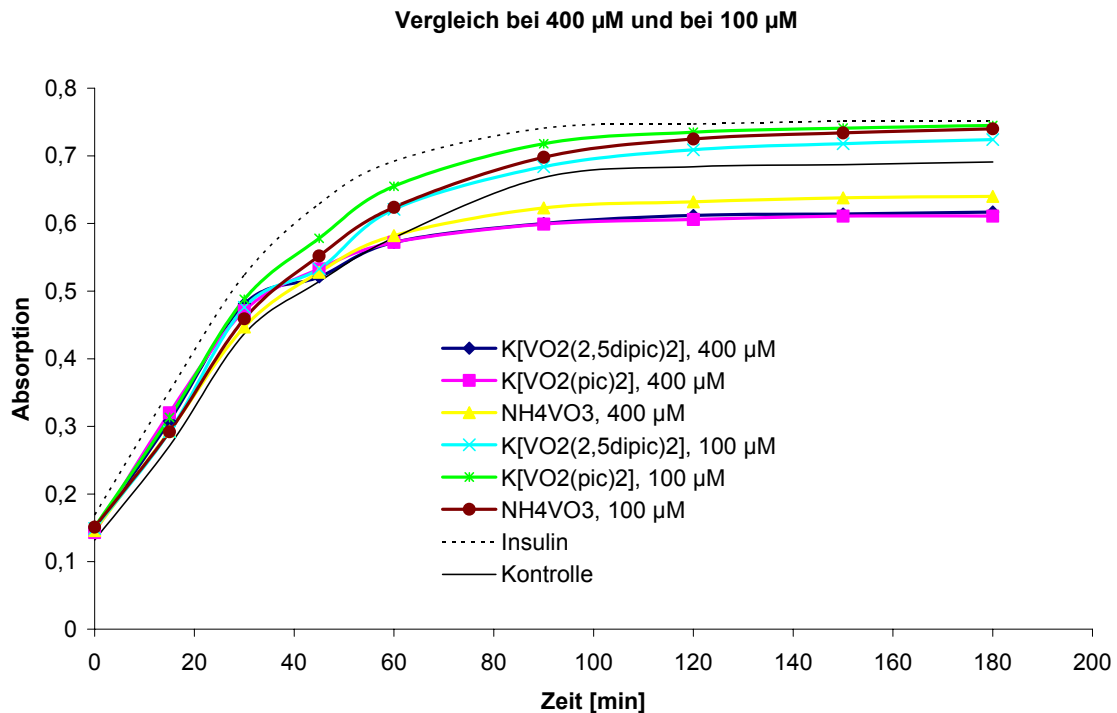


Abbildung 80: Insulin-mimetische Aktivität bei  $c = 40 \mu\text{M}$ .

### C.7.1.6. Insulin-mimetische Aktivität der Vanadium(V)-Verbindungen

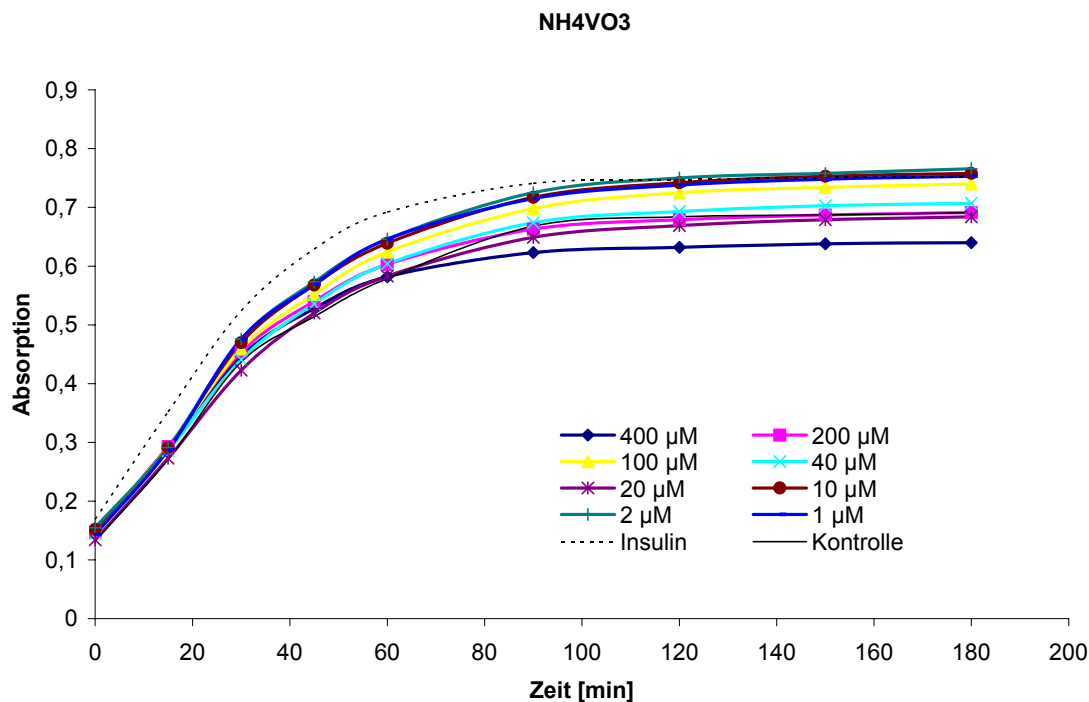
Ein weiterer Vergleich bei unterschiedlichen Konzentrationen wurde mit Vanadiumverbindungen in der Oxidationsstufe +V durchgeführt. Eingesetzt wurden die Komplexe  $\text{K}[\text{VO}_2(\text{pic})_2]$  und  $\text{K}[\text{VO}_2(2,5\text{dipic})_2]$  (**16a**) sowie das Metavanadat  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  (Abbildung 81). Es ist klar zu erkennen, dass die Verbindungen kaum konzentrationsabhängige signifikante Unterschiede in der Effektivität aufweisen. Der

Effekt liegt unterhalb dem von Insulin. Die höchste Aktivität ist auch hier nach ca. 60 Minuten erreicht. Bei der geringeren Konzentration,  $c = 100 \mu\text{M}$ , ist ein stärkerer Effekt zu beobachten als bei höheren Konzentrationen. Dies lässt sich durch die geringere Zelltoxizität der Verbindungen bei geringerer Dosierung erklären. Konzentrationen von ca.  $400 \mu\text{M}$  an Vanadium wirken toxisch und führen zu einer langsamen Vergiftung der Zellen.



**Abbildung 81: Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität bei unterschiedlichen Konzentrationen in Abhängigkeit von t.**

Betrachtet man das Metavanadat  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  allein, lässt sich die Zelltoxizität sehr viel deutlicher erkennen (Abbildung 82): Die deutlich geringere Insulin-mimetische Wirkung bei  $c = 400 \mu\text{M}$  und  $200 \mu\text{M}$  spiegelt die bei diesen Konzentrationen erhöhte cytotoxische Wirkung wider. Zusätzlich stellt sich die Wirkung ca. 30 Minuten später ein als bei den vorher betrachteten Verbindungen. Insgesamt bewirkt diese Verbindung, wie auch andere Vanadium(V)-Verbindungen, eine sehr viel geringere Aktivität als die Komplexe mit Vanadium(IV) und Insulin.

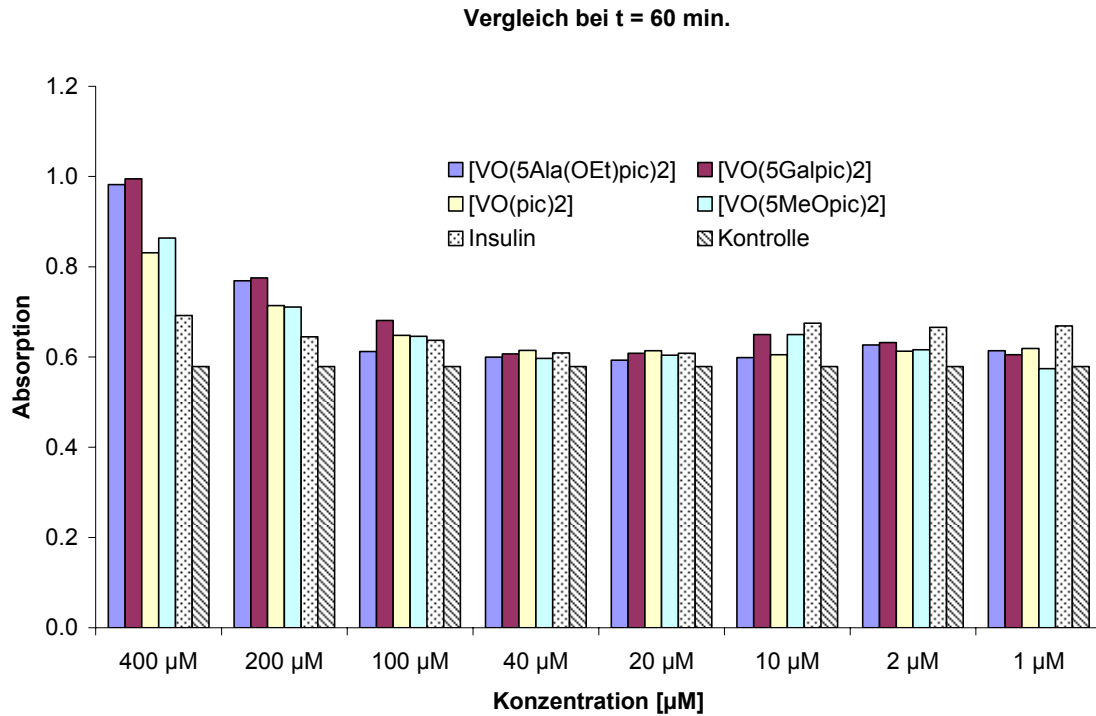


**Abbildung 82: Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivitäten von NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> bei unterschiedlichen Konzentrationen.**

#### **C.7.1.7. Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit**

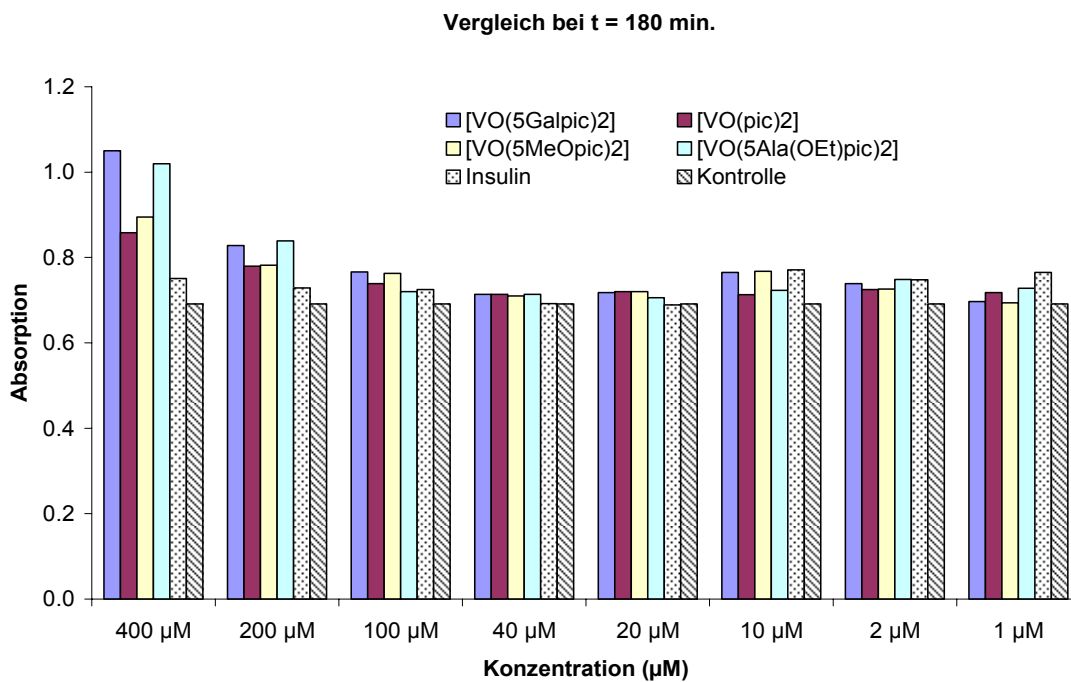
Abschließend werden Verbindungen, die besonders hohe Aktivitäten gezeigt haben, bei zwei verschiedenen Zeiten ( $t_1 = 60$  min.,  $t_2 = 180$  min.) betrachtet.

Bei Inkubation der Zellen über einen Zeitraum von 60 Minuten lässt sich der größte Effekt für die Verbindung **14a** ([VO(5Galpic)<sub>2</sub>]) feststellen, unabhängig von der Konzentration. Ähnlich verhält sich das L-Alaninethylester-Derivat **10b**. Beide Verbindungen zeigen Aktivitäten, die vergleichbar zu Insulin selbst sind. Auch bei sehr geringen Konzentrationen ( $c < 10$  µM) sind noch Insulin-mimetische Effekte zu beobachten. Diese liegen allerdings unterhalb der Wirkung, die durch den Zusatz von Insulin erreicht wird (Abbildung 83).



**Abbildung 83: Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität bei  $t_1 = 60$  min.**

Die Auswertung der Testergebnisse bei einer Inkubationszeit von  $t = 180$  Minuten zeigt bei hohen Konzentrationen erneut große Effekte für die Verbindungen **10b** und **14a** (Abbildung 84).



**Abbildung 84: Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität bei  $t = 180$  min.**

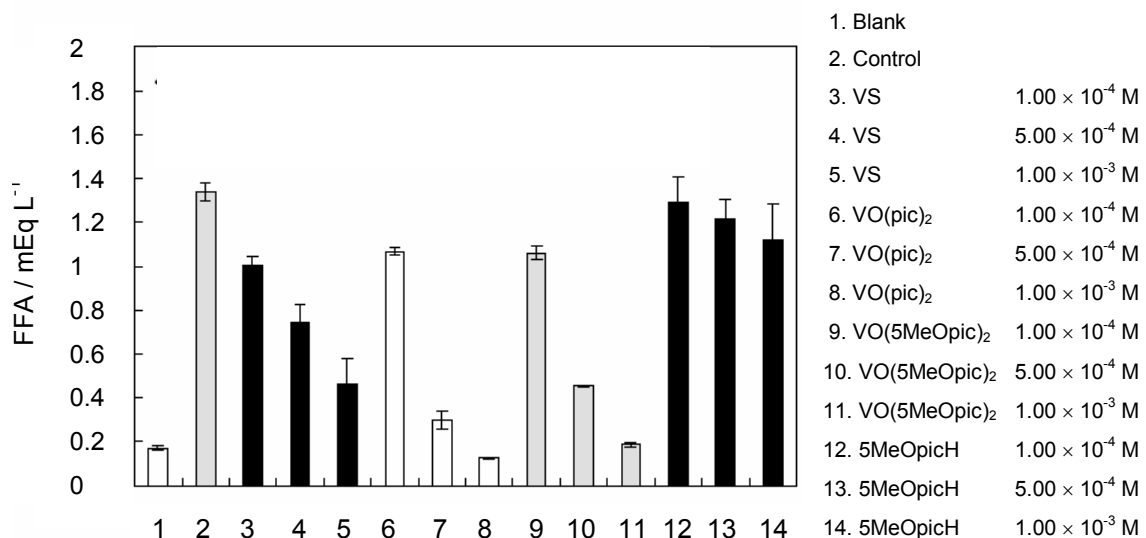
Bei etwas geringeren Konzentrationen ( $c \leq 40 \mu\text{M}$ ) sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Verbindungen mehr zu beobachten. Die Aktivitäten sind bei allen Konzentrationen vergleichbar zum Insulin.

### C.7.2. Insulin-mimetische Tests in Hinblick auf die Inhibierung der Lipolyse

Ein weiteres Testsystem zielt auf die Fähigkeit der Vanadiumverbindungen ab, *in vitro* die Lipolyse zu inhibieren und somit einen anderen Effekt des Insulins nachzuahmen.

Behandelt man Adipocyten (Zellen des Fettgewebes) mit Adrenalin, werden Lipasen aktiviert und Fettsäuren freigesetzt. Insulin wirkt als Antagonist des Adrenalins und inhibiert die Lipolyse.

Für diesen Test wurden Adipocyten mit Adrenalin behandelt und anschließend mit einer Lösung der zu untersuchenden Vanadiumverbindung inkubiert. Eine Kultur wurde komplett unbehandelt gelassen (Blank). Diese zeigt den natürlichen Gehalt an freien Fettsäuren (free fatty acids, FFA) innerhalb der Zellen an. Eine weitere Kultur wurde nur mit Adrenalin behandelt (Control). Hier zeigt sich ein stark erhöhter Level an freien Fettsäuren. Als Vergleichssubstanzen wurden  $\text{VOSO}_4$  (VS) und  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  verwendet.<sup>79</sup> Zusätzlich wurde auch die Insulin-mimetische Aktivität des freien Liganden **4a** überprüft (Abbildung 85).



**Abbildung 85: Insulin-mimetische Aktivität der Verbindung 5a in Hinblick auf Inhibierung der Lipolyse.**

Es zeigt sich, dass  $[\text{VO}(5\text{MeOpic})_2]$  eine höhere Aktivität im Hinblick auf die Inhibierung der Lipolyse aufweist als  $\text{VOSO}_4$ . Die Effektivität liegt im Bereich von  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$ , innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen. Der Ligand allein betrachtet zeigt keinen Effekt. Die Verbindungen sind bei hohen externen Konzentrationen ( $c =$

1 mM) wirksam. Die Effizienz könnte auf eine besonders gute Aufnahme der Verbindungen in die Zellen zurückzuführen sein.

Weitere Tests in Hinblick auf die Inhibierung der Lipolyse wurden auch mit den Verbindungen **10a-c**, **14a** und **16b** durchgeführt. Als Vergleichssubstanzen wurden  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  und  $\text{K}[\text{VO}_2(\text{pic})_2]$  eingesetzt (Abbildung 86).

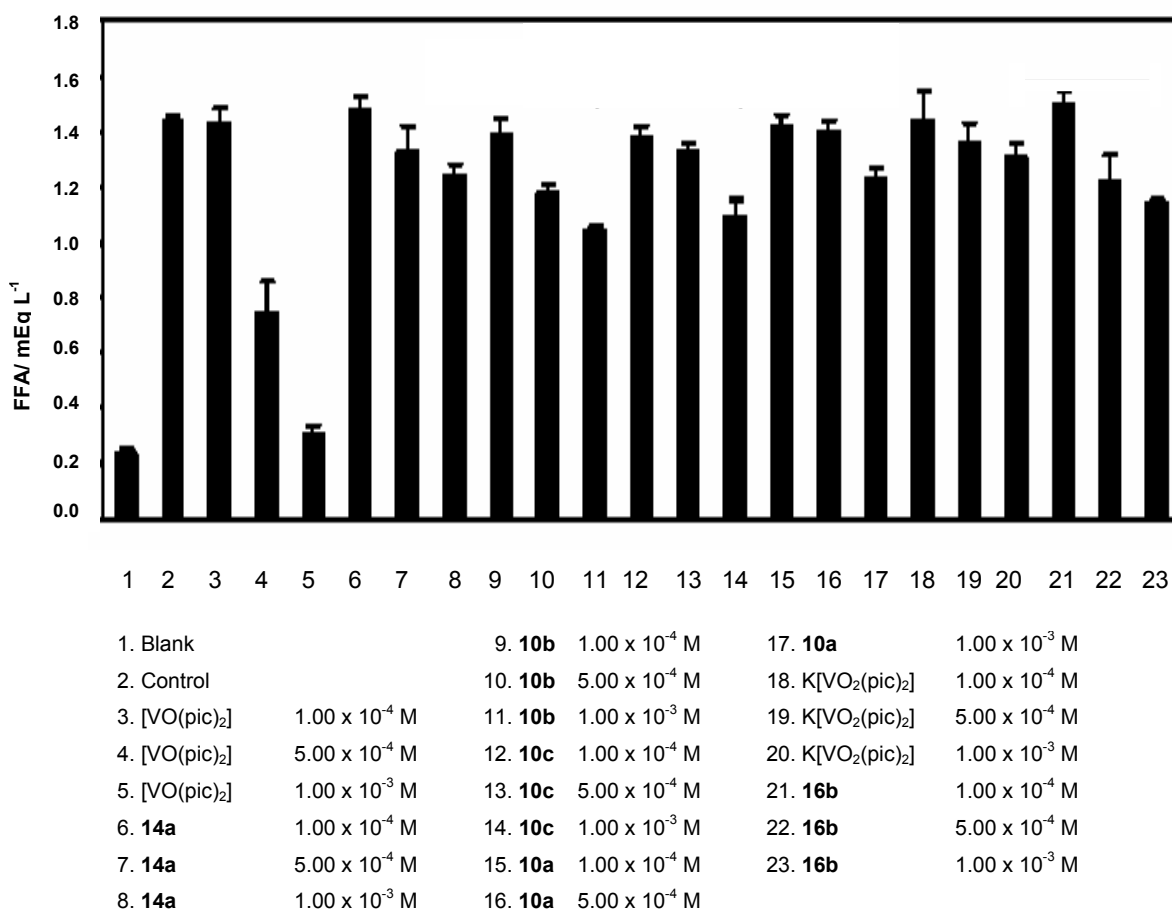


Abbildung 86: Insulin-mimetische Aktivität in Hinblick auf Inhibierung der Lipolyse.

Diese Verbindungen weisen einen konzentrationsabhängigen Insulin-mimetischen Effekt auf, der allerdings weit unter dem Effekt liegt, der durch  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  hervorgerufen wird. Betrachtet man die Verbindungen **10a-c** bei den Konzentrationen  $c_1 = 1.0$  mM sowie  $c_2 = 0.5$  mM, so nimmt die Effizienz in der Reihenfolge **10b** > **10c** > **10a** ab. Wie in den Tests zur Glucoseaufnahme weist auch hier der Komplex **10b** mit dem L-Alaninethylester-Derivat als Ligand die höchste Aktivität auf. Das Galactose-Derivat **14a** zeigt ebenfalls einen konzentrationsabhängigen Insulin-

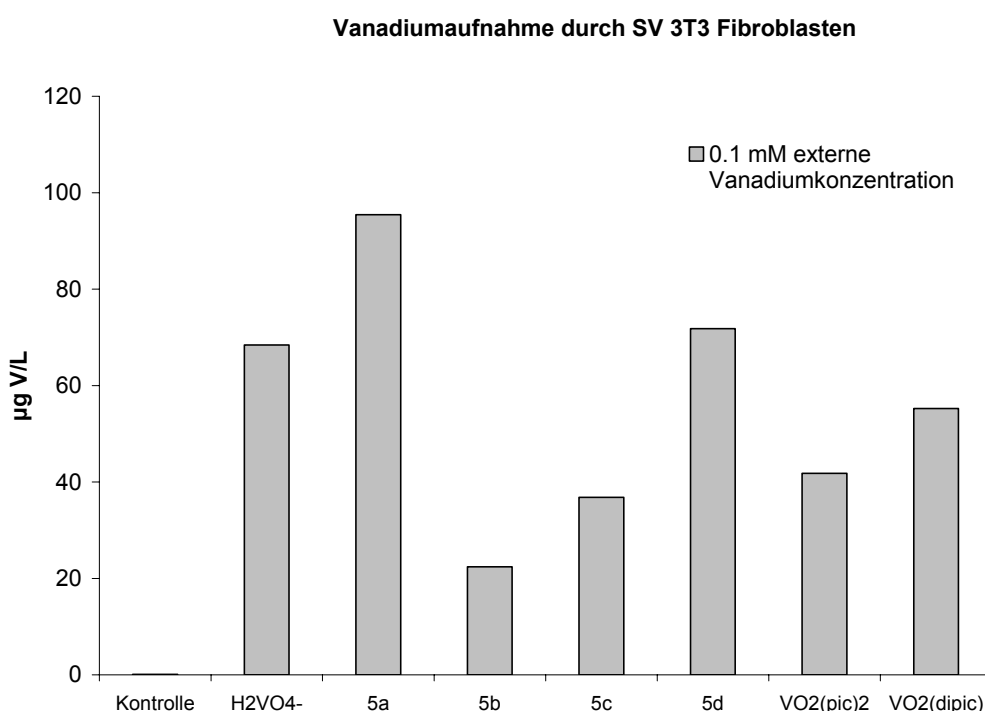


mimetischen Effekt. Dieser ist allerdings, wie im Fall der Verbindung **16b**, nur als sehr gering einzuschätzen, vergleicht man mit den Ergebnissen für die Verbindungen  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  und  $[\text{VO}(\text{5MeOpic})_2]$ .

Eine mögliche Erklärung für die, entgegen den Erwartungen, nur sehr geringen Effekte, kann eine geringere Stabilität der Vanadium(IV)-Verbindungen gegenüber Oxidation und/oder Hydrolyse im verwendeten Krebs-Ringer-Puffer sein.

### C.7.3. Vanadiumaufnahme durch Zellen

Um festzustellen, wie hoch die Konzentration an Vanadium innerhalb der Zellen ist, wurden Fibroblasten (SV 3T3) mit einer jeweils 0.1 mM Lösung der Vanadiumverbindungen **5a**, **5b**, **5c** und **5d** für drei Stunden inkubiert, abgespült und nach dem Trocknen aufgeschlossen. Anschließend wurde der Vanadiumgehalt mittels AAS bestimmt. Eine Kontrollgruppe zeigt den natürlichen Gehalt an Vanadium innerhalb der Zellen. Als Vergleichssubstanzen wurden eine Vanadatlösung ( $\text{H}_2\text{VO}_4^-$ ),  $[\text{VO}(\text{pic})_2]^-$  und  $[\text{VO}(\text{dipic})]^-$  verwendet (Abbildung 87).

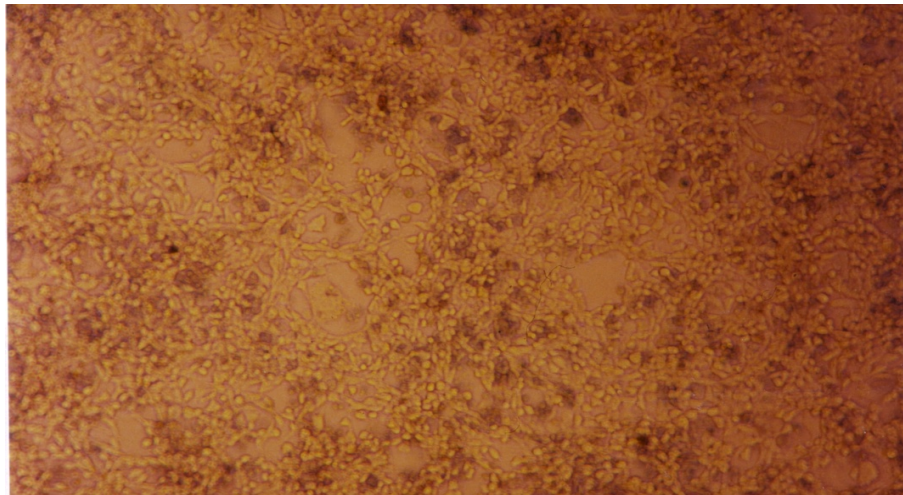


**Abbildung 87: Auftragung der Ergebnisse aus der Bestimmung der intrazellulären Vanadiumkonzentration.**

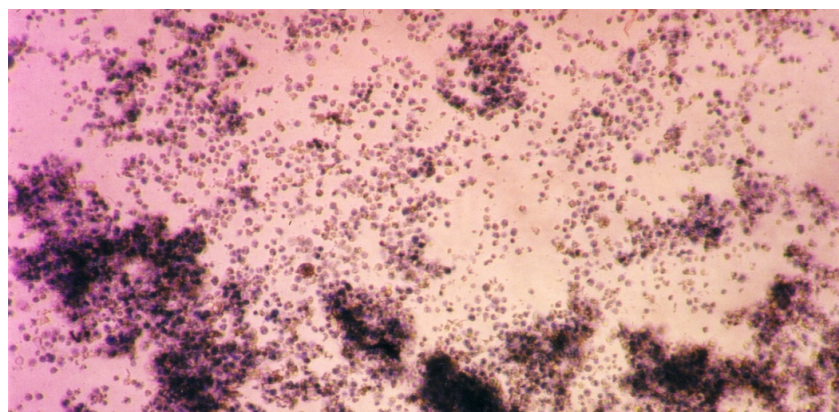
Im Falle des Methylesterliganden **4a** wurde Vanadium besonders gut in die Zellen aufgenommen. Das lässt auf eine ausgeglichene Lipophilie und Hydrophilie der Verbindung schließen. Auch die Verbindung **5d** wird recht gut in die Zellen aufgenommen. Für diese Verbindung konnte allerdings kein hoher Insulinmimetischer Effekt beobachtet werden.

#### C.7.4. Bestimmung der Zelltoxizität

Zur Bestimmung der Zelltoxizität der Verbindungen wurden Fibroblasten mit Lösungen der Vanadiumkomplexe in unterschiedlichen Konzentrationen drei Stunden lang inkubiert. Anschließend wurde Trypan-Blau, das nur intakte Zellen anfärbt, zugegeben. Nach Auszählen der Zellkulturen konnte festgestellt werden, dass die Komplexe bei einer Konzentration von 1 mM schwerwiegende Veränderungen am äußeren Erscheinungsbild der Zellen bis hin zur vollständigen Lyse verursachten (Abbildung 89). Ab Vanadium-Konzentrationen von 0.1 mM (und darunter) waren die Verbindungen nicht mehr toxisch, d.h. die Zellen blieben intakt (Abbildung 88).



**Abbildung 88: Intakte Zellen.**



**Abbildung 89: Teilweise oder vollständig zerstörte Zellen nach der Inkubation mit Vanadiumverbindungen**

## D.A. Zusammenfassung

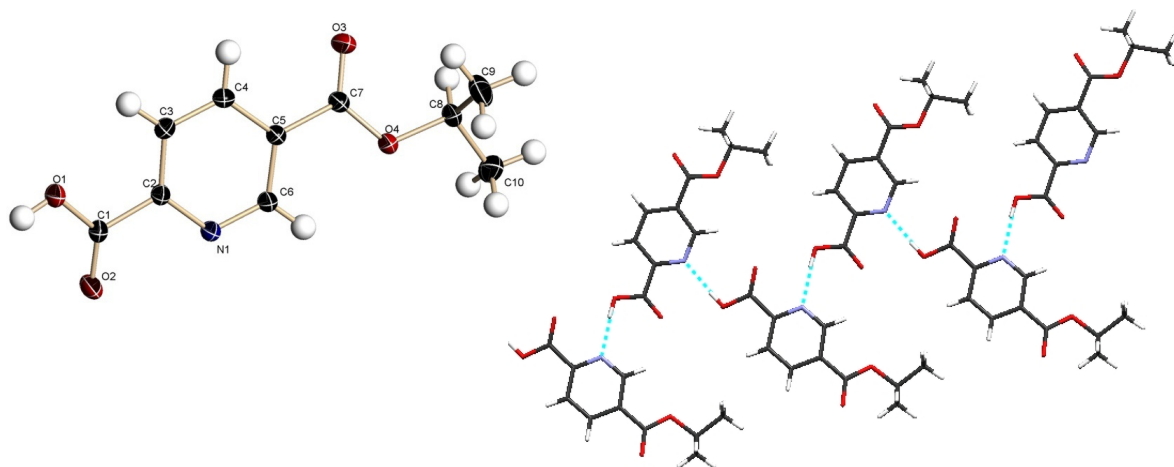
Ziel dieser Arbeit war die Synthese von Insulin-mimetischen Vanadium(IV/V)komplexen mit Derivaten der Pyridin-2-carbonsäure (Picolinsäure) als Liganden.

Dieses Ligandensystem wurde ausgewählt, da die zugehörigen Vanadiumverbindungen besonders gut verträgliche und sehr wirksame Insulin-mimetika sind. Um die Transporteigenschaften und die Aufnahme zu verbessern sowie die Toxizität zu verringern, wurde ein Derivat der Picolinsäure eingesetzt, das Möglichkeiten zur Modifikation bietet.

Ausgehend von Pyridin-2,5-dicarbonsäure konnten einfache Alkylesterliganden entwickelt werden, die sich durch eine ausgewogene Lipophilie und Hydrophilie auszeichnen, und so den passiven Transport der Komplexe durch die hydrophoben Membranen unterstützen sollten. Um eventuell auch einen aktiven Transport in die Zielzellen zu gewährleisten, wurden Liganden synthetisiert, die an der 5-Position des aromatischen Rings Erkennungsmerkmale für Zellmembranrezeptoren tragen.

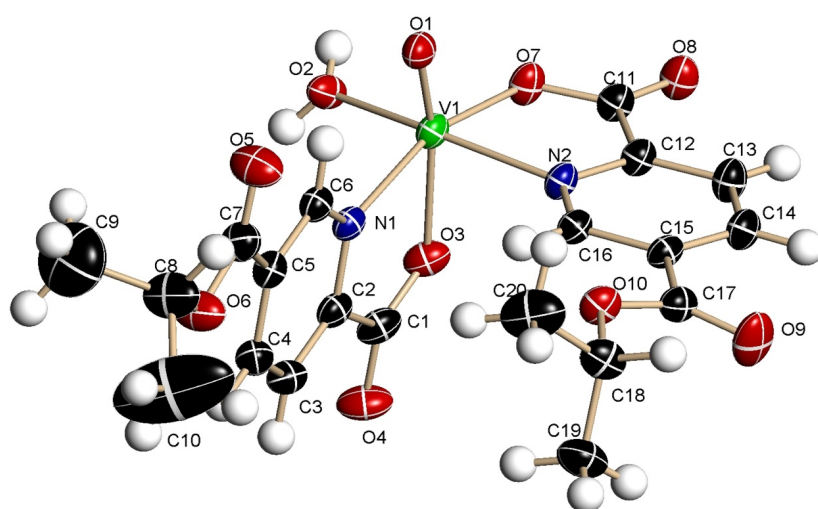
Nach der Umsetzung der Liganden mit Ausgangsverbindungen des Vanadiums konnten die erhaltenen Komplexe vollständig charakterisiert werden. Anschließend wurden die Verbindungen auf ihre Zelltoxizität und auf die Insulin-mimetischen Eigenschaften sowohl in Hinblick auf die Glucoseaufnahme und -oxidation als auch auf die Inhibierung der Lipolyse untersucht.

Zunächst wurden 5-Carboalkoxyppyridin-2-carbonsäuren (5ROpicH, **4a-d**) synthetisiert und in einigen Fällen auch strukturell abgesichert (z.B. Abbildung S1).



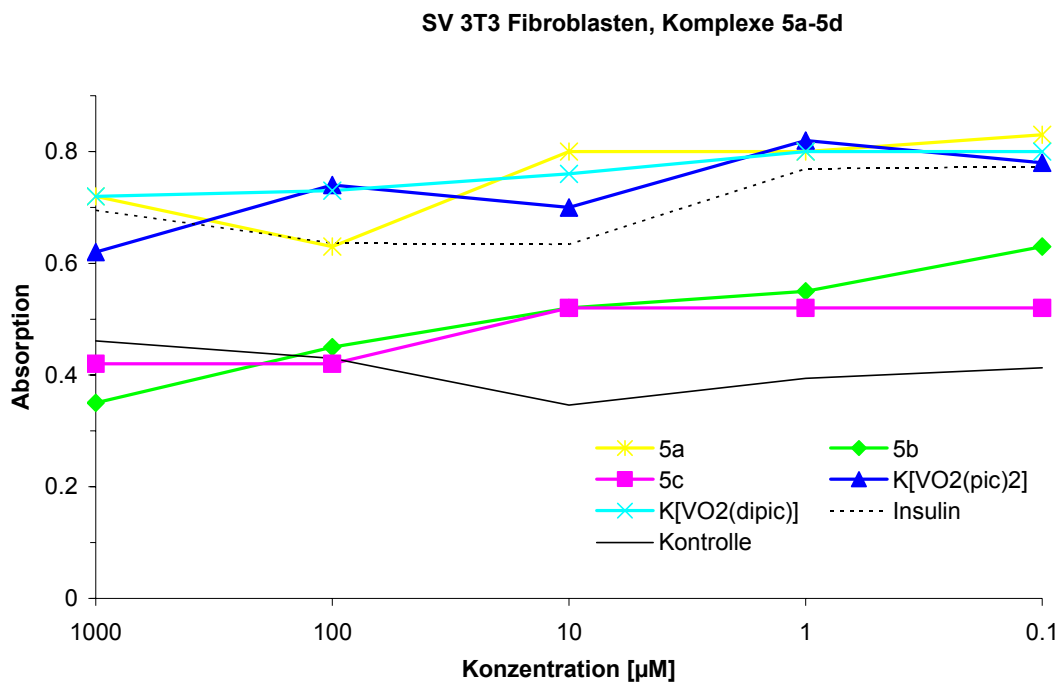
**Abbildung S1: Molekülstruktur von 5iPrOpicH, 4c, XSHELL, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit (links), supramolekulare Anordnung von 4c, Mercury (rechts).**

Durch die Reaktion von Vanadylsulfat mit den Liganden in wässriger, mit Natriumacetat gepufferter Lösung, konnten Vanadium(IV)komplexe der gewünschten Zusammensetzung  $[\text{VO}(\text{5ROpic})_2]$ , **5a-d**, als grüne Feststoffe isoliert werden. Diese wurde sowohl durch die spektroskopischen Daten (IR, EPR) als auch im Falle von **5a** und **5c** durch die Molekülstrukturen (Abbildung S2) abgesichert.



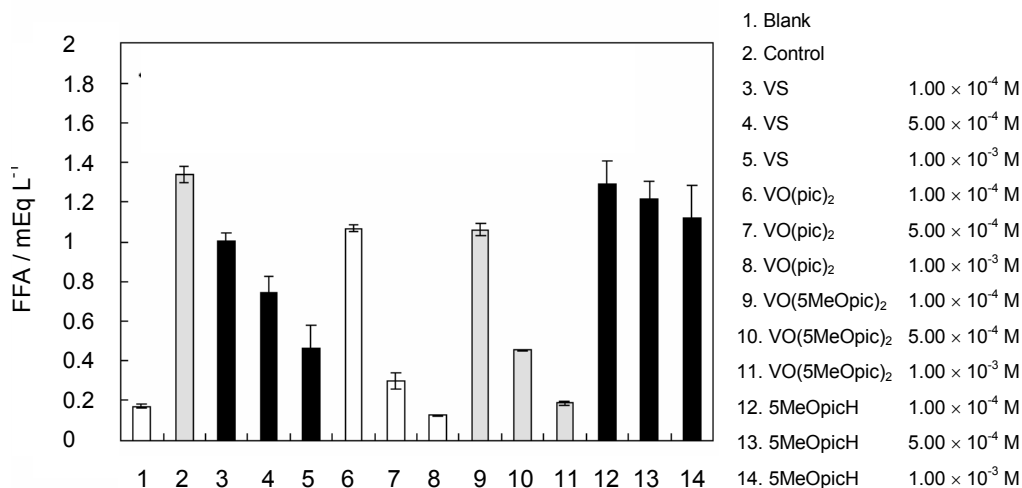
**Abbildung S2: Molekülstruktur für  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(\text{5iPrOpic})_2]$ , 5c, XSHELL, 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, gezeigt ist ein unabhängiges Molekül der asymmetrischen Einheit.**

Insulin-mimetische Tests im Hinblick auf Glucoseaufnahme und -oxidation in lebenden Zellen (SV 3T3 Fibroblasten) wurden mit Hilfe des MTT-reduction essays durchgeführt. Bei dieser Methode werden Reduktionsäquivalente, die in der Zelle durch Abbau der Glucose entstehen, zur Reduktion eines gelben Farbstoffes (MTT) zu Formazanblau verwendet. Dessen Absorption wurde photometrisch bestimmt. Die Absorption ist somit ein Maß für die Befähigung der Vanadiumverbindung, die Glucoseaufnahme zu stimulieren. Es zeigt sich, dass die Verbindungen **5a-d** bei nicht-toxischen Konzentrationen (unterhalb von 100  $\mu\text{M}$ ) effektiv sind. Sehr deutliche Effekte werden bei höheren Konzentrationen durch den Komplex  $[\text{VO}(\text{5MeOpic})_2]$ , **5a**, hervorgerufen. Die Aktivität von **5a** ist vergleichbar der des Insulins (Abbildung S3).



**Abbildung S3: Insulin-mimetische Aktivität (bei unterschiedlichen Konzentrationen) in Hinblick auf die Glucoseaufnahme und -oxidation.**

Mit einem weiteren Testsystem wurde die Fähigkeit der Vanadiumverbindungen untersucht, *in vitro* die Lipolyse zu inhibieren und somit einen weiteren Effekt des Insulins nachzuahmen. Für diesen Test wurden Adipocyten mit Adrenalin behandelt, mit einer Lösung der Vanadiumverbindung **5a** inkubiert und anschließend der Gehalt an freien Fettsäuren innerhalb der Zellen bestimmt. Als Vergleichssubstanzen wurden  $\text{VOSO}_4$  (VS) und  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$  verwendet. Zusätzlich wurde auch die Insulinmimetische Aktivität des freien Liganden **4a** überprüft.



**Abbildung S4: Insulin-mimetische Aktivität der Verbindung 5a in Hinblick auf Inhibierung der Lipolyse.**

Es zeigte sich, dass  $[\text{VO}(5\text{MeOpic})_2]$ , **5a**, hier eine höhere Aktivität aufweist als  $\text{VOSO}_4$ . Die Effektivität liegt im Bereich der von  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$ . Der Ligand allein zeigt keinen Effekt (Abbildung S4). Die Verbindungen sind bei hohen externen Konzentrationen von 1mM wirksam. Die Effizienz ist vermutlich auf eine besonders gute Aufnahme der Verbindungen in die Zellen zurückzuführen.

Im weiteren Verlauf wurden organische Reste mit biologischer Relevanz eingeführt. Es handelte sich hierbei um Aminosäurederivate, Inositol und Galactose sowie Cholin und das verwandte Dimethylaminoethanol. Die Vanadiumkomplexe wurden, ausgehend von Vanadylsulfat, ebenfalls als grüne Feststoffe erhalten (Abbildung S5).

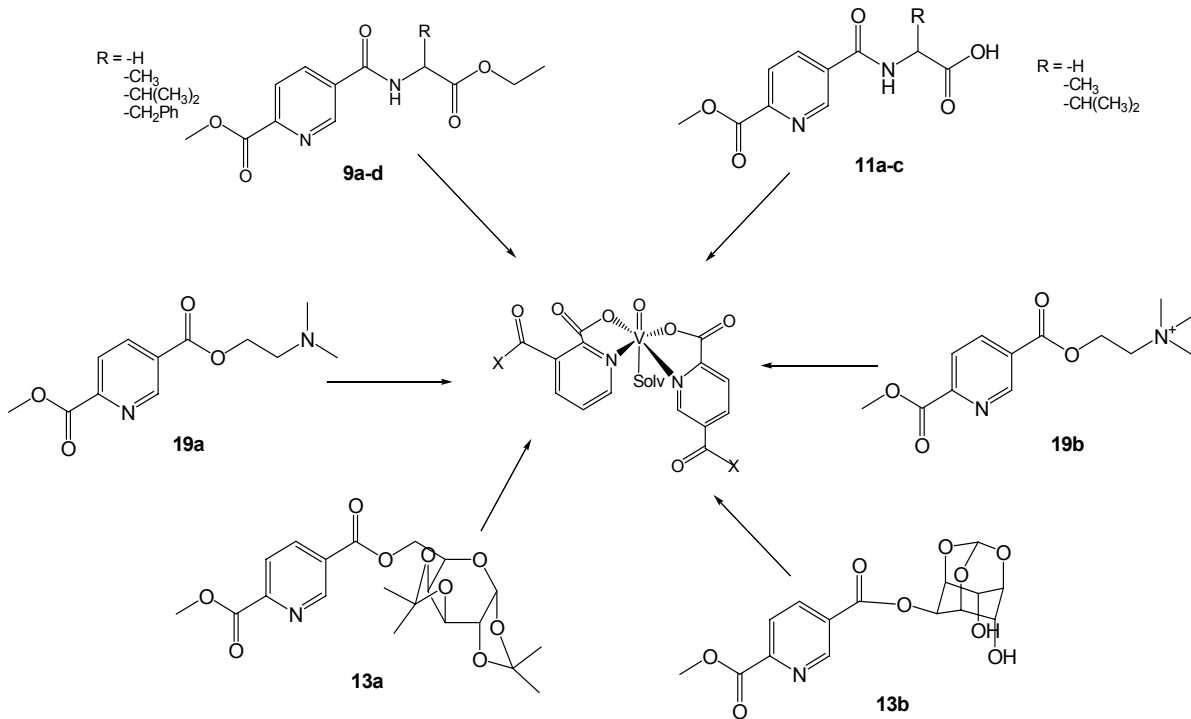


Abbildung S5: Schema zur Darstellung der Vanadiumkomplexe mit biorelevanten Liganden.

Die Vanadiumkomplexe mit den Liganden **9a-d**, sowie **13a** wurden auf ihre Insulin-mimetischen Aktivität bezüglich Glucoseaufnahme und -oxidation getestet. Gezeigt ist in Abbildung S6 ein Vergleich bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten.

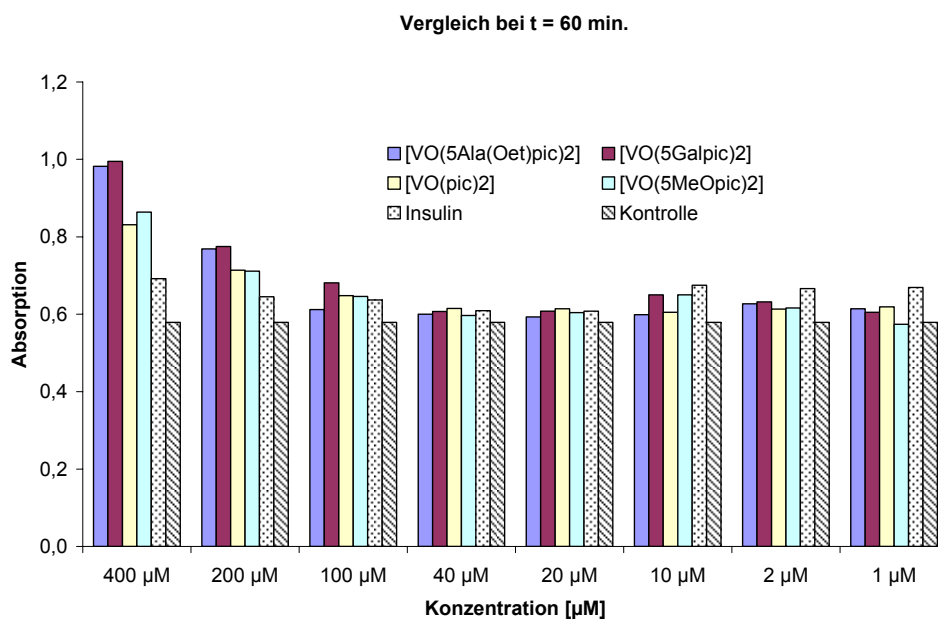


Abbildung S6: Vergleich der Insulin-mimetischen Aktivität bei  $t = 60$  min.



Der stärkste Effekt wird für die Verbindung **14a** ( $[\text{VO}(\text{5Galpic})_2]$ ) gefunden, unabhängig von der Konzentration. Ähnlich verhält sich das L-Alaninethylester-Derivat **10b**. Beide Verbindungen zeigen Aktivitäten, die vergleichbar zu Insulin selbst sind. Bei sehr geringen Konzentrationen ( $c < 10 \mu\text{M}$ ) sind weiterhin Insulin-mimetische Effekte zu beobachten. Diese liegen allerdings unterhalb der Wirkung, die durch den Zusatz von Insulin erreicht wird.

Mit dem Liganden Pyridin-2,5-dicarbonsäure (2,5dipic) konnte neben einfachen binären Vanadiumverbindungen mit dem Metall in der Oxidationsstufe +IV/V auch ein Monoperoxo- (**17**) sowie ein Bisperoxokomplex (**18**) ausgehend von  $\text{V}_2\text{O}_5$  erhalten werden. Die Verbindungen wurden sowohl durch die spektroskopischen Daten (IR, NMR) als auch, im Falle von **17**, durch Röntgenstrukturanalyse abgesichert.

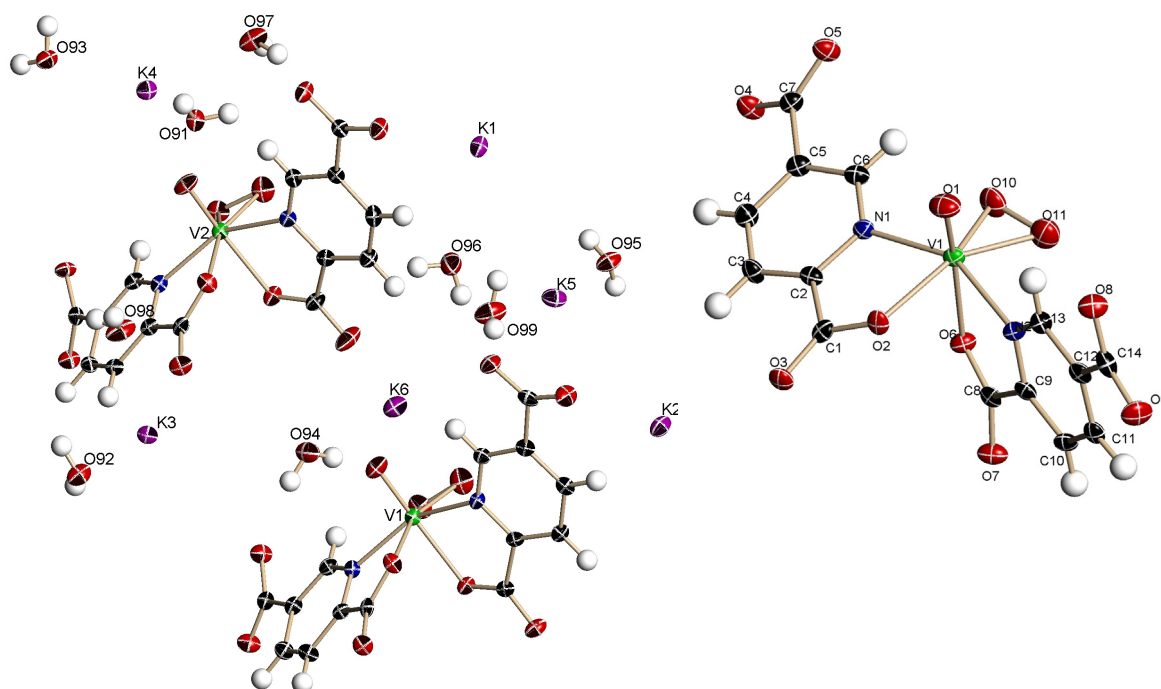


Abbildung S7: XSELL-Zeichnung der asymmetrischen Einheit von **17** (links) und des Anions  $[\text{VO}(\text{O}_2)(2,5\text{dipic})_2]^{3-}$  (rechts).

Interessante Aspekte ergeben sich bei der Betrachtung der näheren Umgebung ausgewählter Kaliumkationen. Es treten sowohl mit den Sauerstoffatomen der Wassermoleküle als auch mit den Sauerstoffatomen der deprotonierten Carboxylatfunktion Bindungs-Wechselwirkungen auf. Im Fall des K1 bestehen nahezu

symmetrische Kontakte zwischen dem Kaliumkation und den beiden Sauerstoffatomen O21 und O22 der Peroxogruppe an V2 (Abbildung S8).

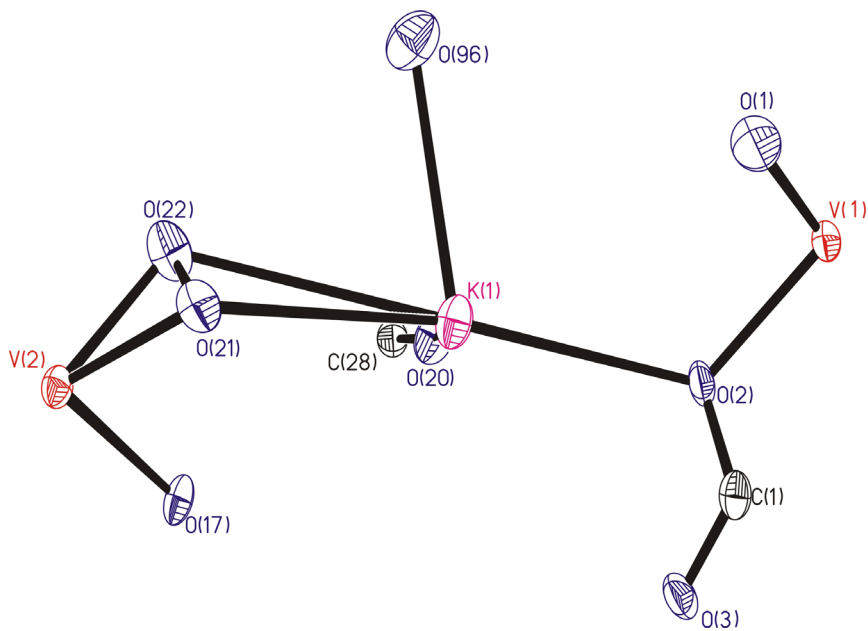


Abbildung S8: XP-Zeichnung der näheren Umgebung des K1.

## D.B. Summary

Objective of this thesis was the synthesis of insulin-mimetic picolinato-vanadium(IV/V) complexes with derivatives of pyridine-2-carboxylic acid (picolinic acid) as ligands.

This ligand system was chosen, because the related vanadium compounds are very potent anti-diabetic agents. In order to improve transport and absorption as well as to lower the toxicity of the compounds, a derivative of picolinic acid was applied which has an additional site for modification.

Starting from pyridine-2,5-dicarboxylic acid, simple alkylester ligands were developed, that exhibit a balanced lipophilicity and hydrophilicity, in order to provide an efficient absorption of the complexes by passive transport across hydrophobic membranes. For a second set of ligands, the alkyl residues were replaced by organic molecules which should be recognised by cell membrane receptors, thus initiating or supporting an active transport into the cell.

After the synthesis and characterisation of the related vanadium complexes, these were submitted to biochemical analyses in order to assess their cell toxicity and their insulin-mimetic potential with regard to glucose uptake and oxidation, and the inhibition of lipolysis.

In the first part of this work 5-carboalkoxy-pyridine-2-carboxylic acids (5ROpicH, **4a-d**) were synthesised and, in several cases, structurally characterised, see e.g. Figure S1).

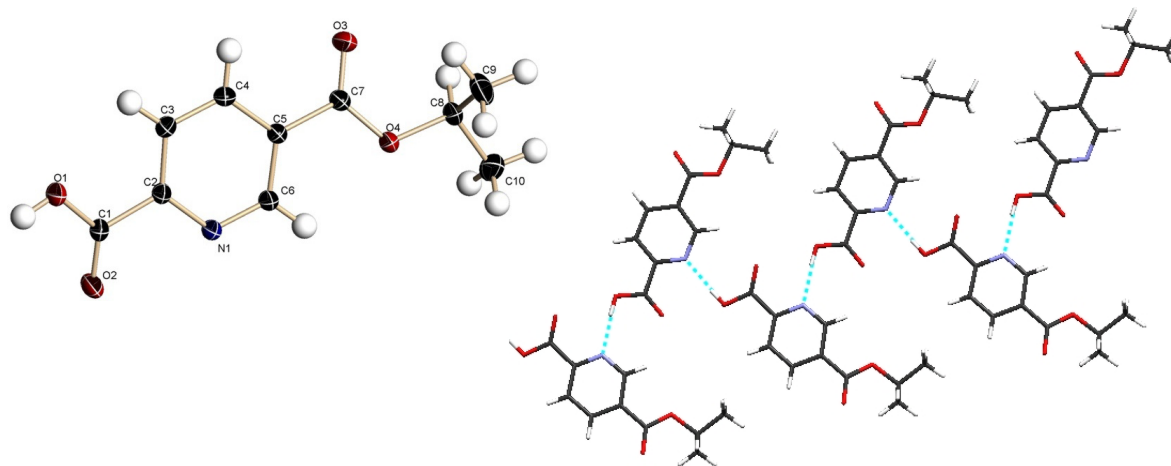


Figure S1: Crystal structure of 5*i*PrOpicH, **4c**, XSHELL, 50% probability (left), supramolecular arrangement of **4c**, Mercury (right).

The reaction of these ligands with vanadyl sulfate in aqueous solution buffered with sodium acetate yielded the desired complexes  $[\text{VO}(\text{5ROpic})_2]$ , **5a-d**, as green solids. This was verified by spectroscopic evidence (IR, EPR) and crystal structure determinations of **5a** and **5c** (cf. Figure S2).

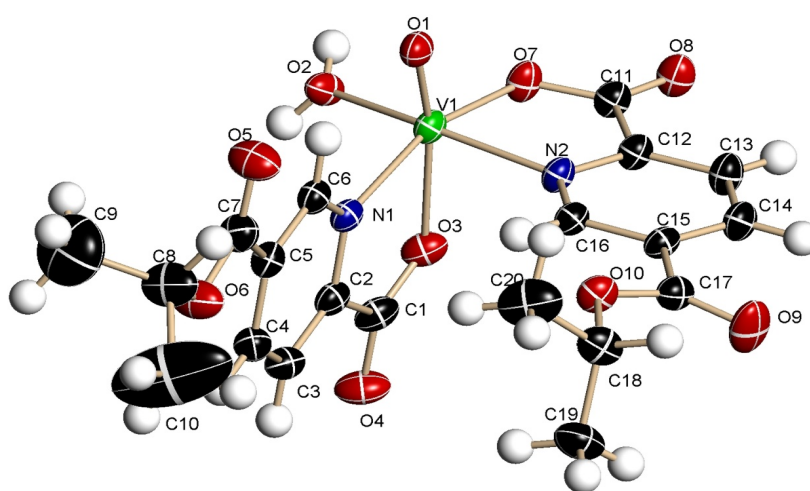
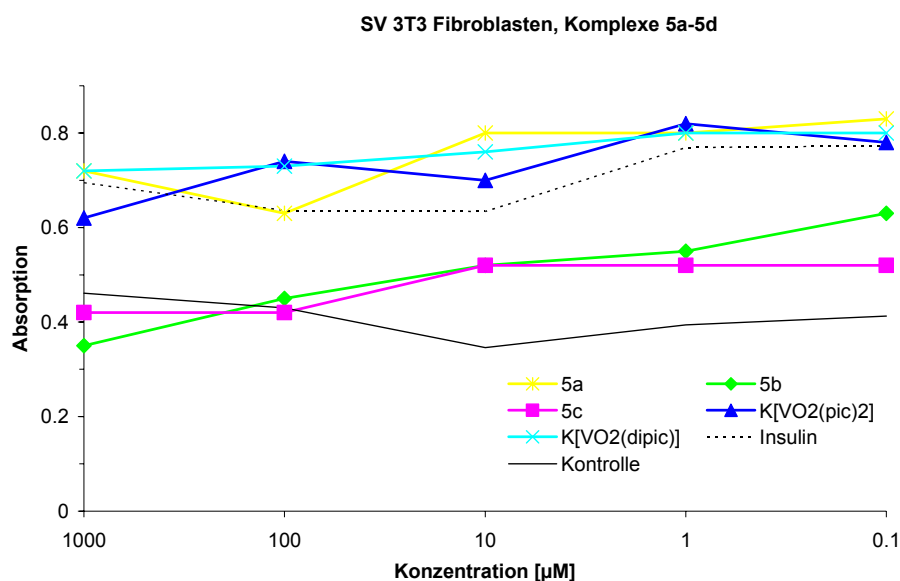


Figure S2: Crystal structure of  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})(\text{5iPrOpic})_2]$ , **5c**, XSHELL, 50% probability, one independent molecule of the asymmetric unit is shown.

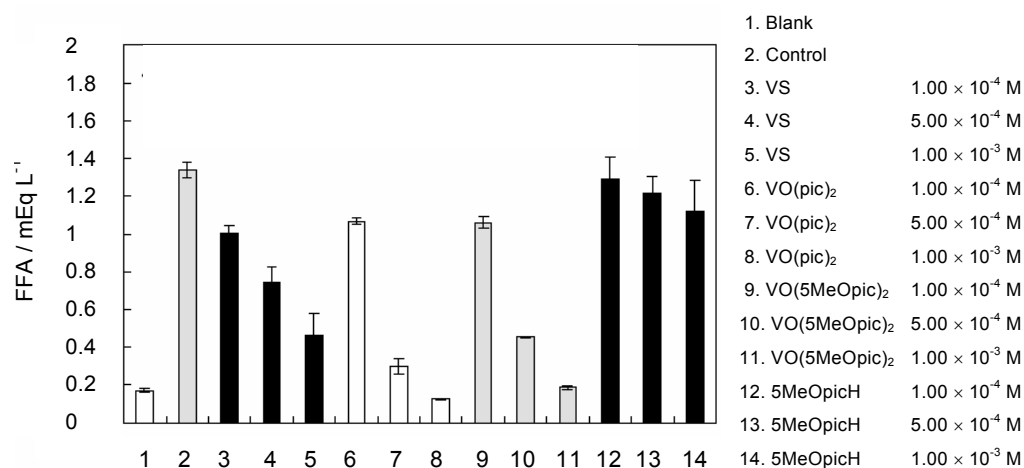
Insulin-mimetic tests with respect to *in vivo* glucose uptake and oxidation were performed with living cells (SV 3T3 fibroblasts) by the MTT reduction assay. Yellow MTT is reduced to formazane blue in the terminal part of the mitochondrial electron transfer chain. The amount of formazane blue is determined photometrically and is proportional to the amount of glucose taken into and degraded within the cells. All compounds **5a-d** are effective at non-toxic concentrations (below 100  $\mu\text{M}$ ). The compound  $[\text{VO}(\text{5MeOpic})_2]$ , **5a**, also exhibits very high insulin-mimetic activity at higher concentrations. It is comparable to insulin itself (cf. Figure S3).



**Figure S3: Insulin-mimetic activity (glucose uptake and oxidation) at different concentrations.**

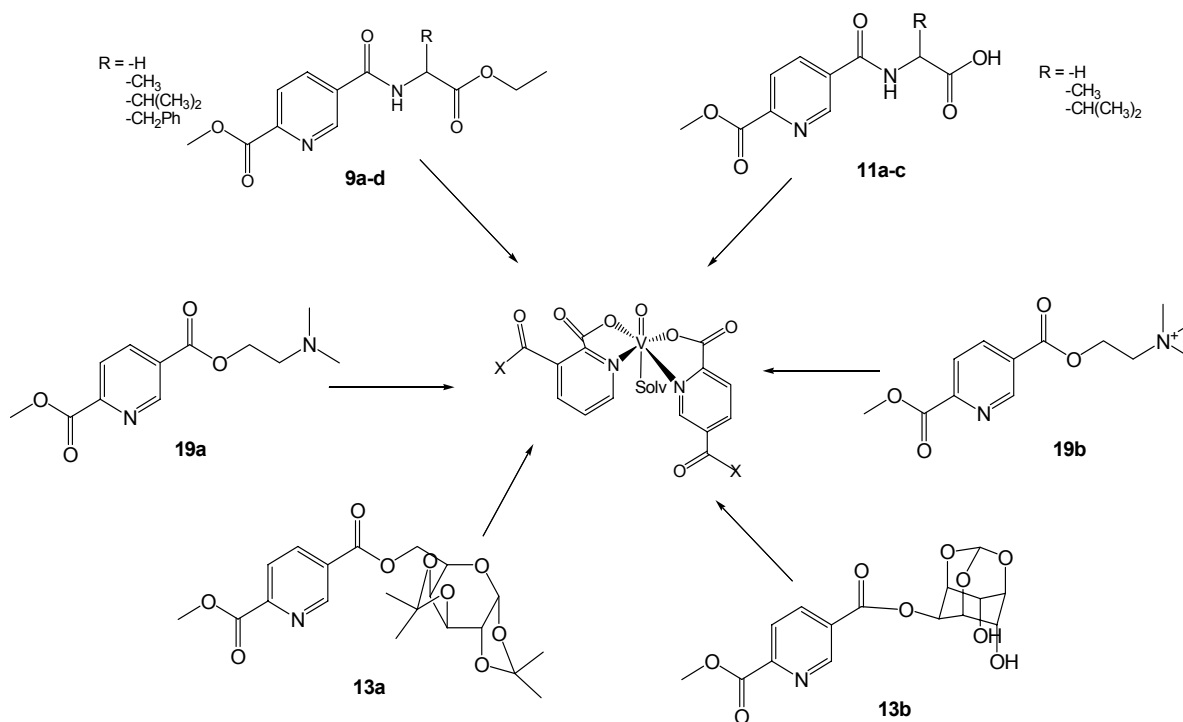
An additional test system was employed, which allows to test vanadium compounds for their ability to inhibit lipolysis, and thus to mimic yet another effect of insulin. Adipocytes were treated with adrenalin and incubated with a solution of the vanadium compound **5a**. Then the concentration of free fatty acids inside the cells was determined. As reference were chosen  $\text{VOSO}_4$  (VS) and  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$ . In addition, the insulin-mimetic activity of the ligand itself was tested.

$[\text{VO}(\text{5MeOpic})_2]$  exhibits a higher insulin-mimetic activity than  $\text{VOSO}_4$  at high concentrations and is comparable to  $[\text{VO}(\text{pic})_2]$ . The ligand itself shows no activity. As can be seen,  $[\text{VO}(\text{5MeOpic})_2]$  is able to lower elevated levels of free fatty acids (cf. Figure S4). The high activity both in the inhibition of lipolysis and the stimulation of glucose transport and oxidation may be related to effective cellular uptake of the compound caused by a well balanced lipophilicity and hydrophilicity.



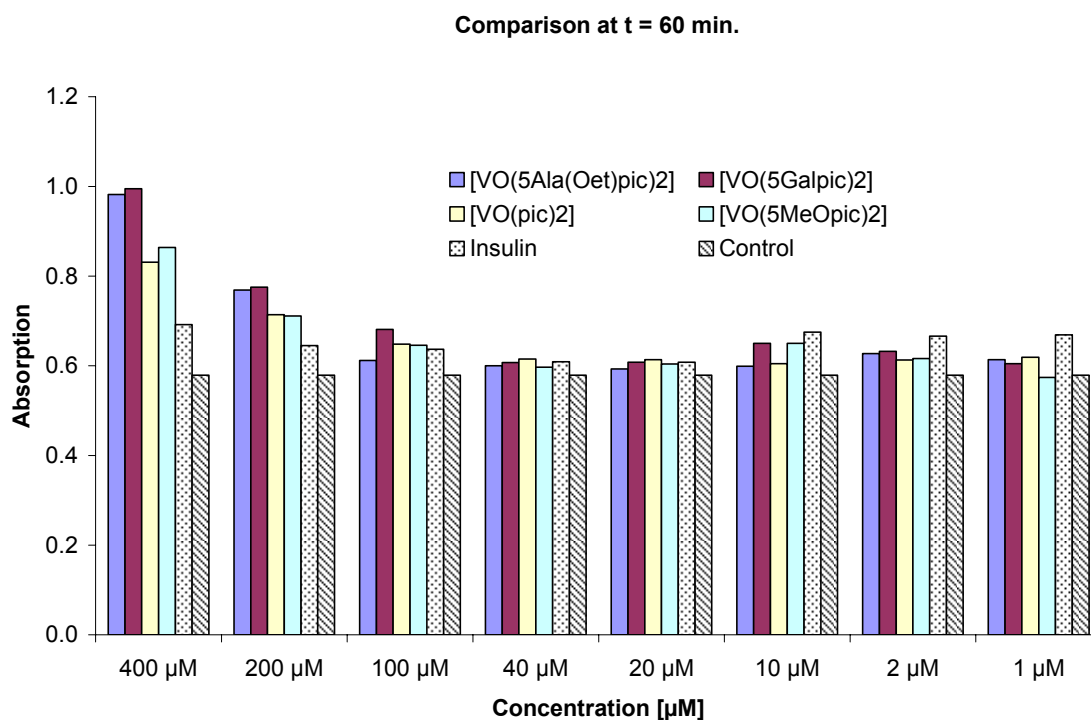
**Figure S4: Insulin-mimetic activity of compound 5a with respect to the inhibition of lipolysis.**

In a second part of the synthetic work, organic molecules of biological relevance were introduced into the ligand sphere, providing a potential site for bio-recognition. As functional groups, amino acids, inositol, galactose, cholin and the related dimethylamino ethanol were used. Starting from vanadyl sulfate the vanadium compounds were obtained as green solids (cf. Figure S5).



**Figure S5: Formation of the vanadium complexes containing ligands with biological relevance.**

The vanadium complexes with the ligands **9a-d**, as well as **13a** were tested with regard to their ability to stimulate the uptake and oxidation of glucose by the MTT reduction assay. A comparison for an incubation time of 60 minutes is shown in Figure S6.



**Figure S6: Comparison of the insulin-mimetic activity at t = 60 min.**

The most prominent effect is found for compound **14a** ([VO(5Galpic)<sub>2</sub>], independent of the concentration. The effect is comparable to the L-alanine ethyl ester derivative **10b** and to insulin itself. Even at very low concentration ( $c < 10 \mu\text{M}$ ), there is an observable activity below the effect, however, found for insulin.

With pyridine-2,5-dicarboxylic acid (2,5dipic) as ligand, simple vanadium complexes with the metal in the oxidation state +IV/V as well as mono- and bisperoxo complexes were synthesised. This was verified by spectroscopic evidence (IR, NMR) and crystal structure determination of the monoperoxo complex **17** (Figure S7).

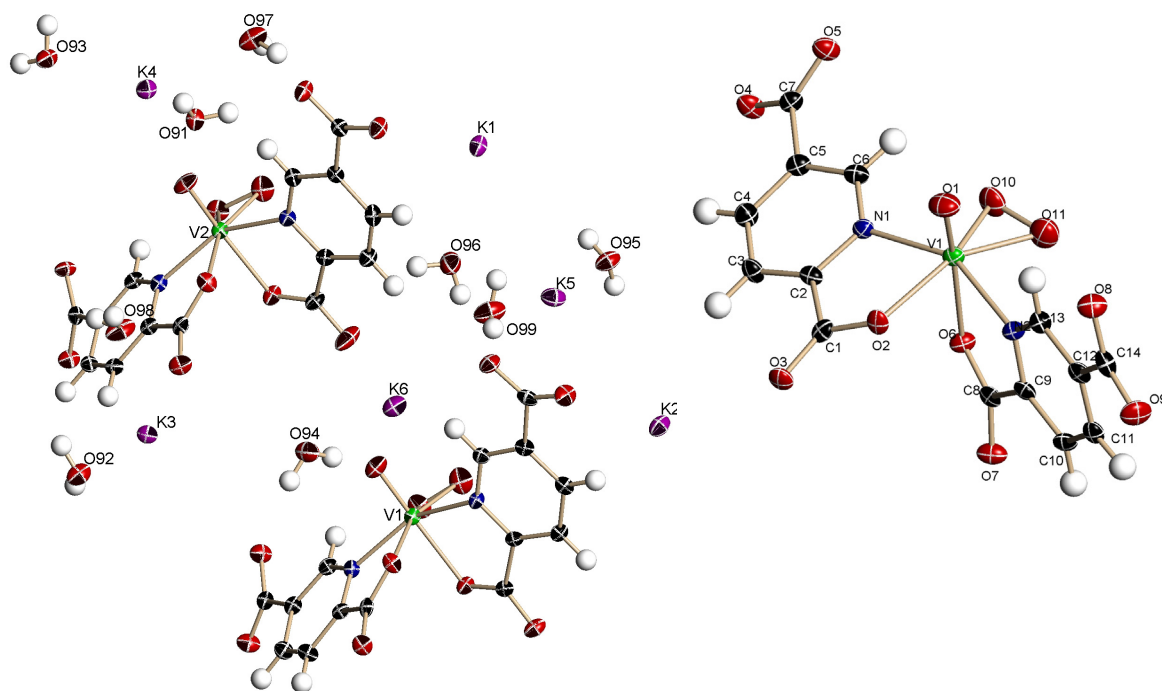


Figure S7: XShell drawing of the asymmetric unit of 17 (left) and the anion  $[\text{VO}(\text{O}_2)(2,5\text{dipic})_2]^{3-}$ .

The environment of the potassium cations displays interactions with oxygen atoms of water molecules and with oxygen atoms of deprotonated carboxylato groups. In the case of K1, almost symmetric contacts between the cation and the oxygen atoms of a peroxo ligand (O21, O22) are observed (Figure S8).

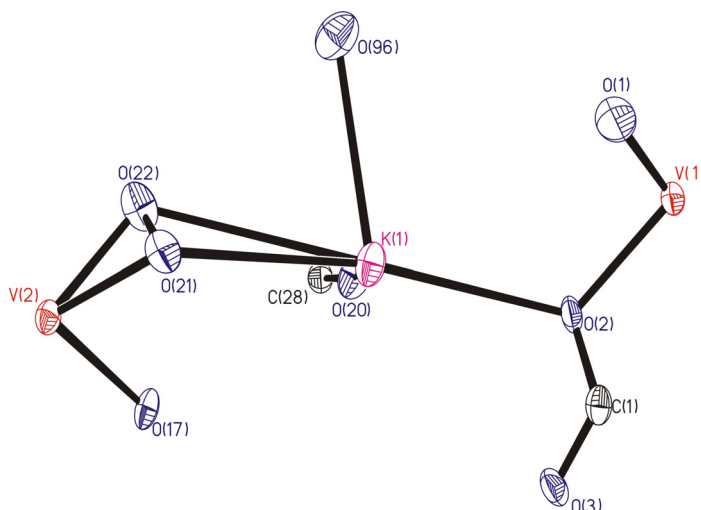


Figure S8: XP drawing of the environment of K1



## E. Experimenteller Teil

### E.1. Physikalische Untersuchungsmethoden

#### E.1.1. IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden im Messbereich von  $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$  mit dem FT-IR PERKIN ELMER-Spektrometer 1720 aufgenommen. Präpariert wurden die Substanzen als KBr-Presslinge, falls erforderlich unter  $\text{N}_2$ -Schutzgasatmosphäre. Die IR-Spektren von Flüssigkeiten wurden als Filme zwischen NaCl-Fenstern aufgenommen.

#### E.1.2. NMR-Spektroskopie

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Gemini 200 BB der Firma VARIAN bzw. mit dem Avance 400 der Firma BRUKER in Röhrchen mit fünf mm Durchmesser aufgenommen, relativ zu TMS als internem Standard.  $^{51}\text{V}$ -NMR-Spektren wurden in 5-mm-Röhrchen mit den oben genannten Geräten aufgenommen und gegen  $\text{VOCl}_3$  als externen Standard referenziert.

Die Interpretation der Aufspaltungsmuster erfolgte generell nach erster Ordnung. Folgende Abkürzungen werden verwendet: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; qu = Quintett; sext = Sextett; h = Heptett; m = Multipllett; br = breit.

#### E.1.3. Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Analytischen Labor des Fachbereichs Chemie der UNIVERSITÄT HAMBURG durchgeführt.

Der Gehalt an Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff wurde durch Mikroverbrennungsanalyse auf dem Gerät CHN-O-Rapid der Firma HERAEUS bestimmt.

Zur quantitativen Bestimmung des Vanadiumgehalts der Verbindungen wurden jeweils mindestens 20 mg einer Substanz mit einer Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure und konzentrierter Salpetersäure (100%) aufgeschlossen. Nach Reduktion mit  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  erfolgte die Bestimmung des Vanadiums photometrisch als  $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$ .

#### E.1.4. Massenspektrometrie

Die FAB-massenspektrometrischen Analysen wurden auf einem 70-250S Gerät der Firma VG-ANALYTICAL mit Xenon als Stoßgas und Methannitromethylalkohol als Matrix durchgeführt. Die EI-massenspektrometrischen Analysen wurden auf einem MAT 311A Gerät der Firma VARIAN mit einem Elektronenbeschuss von 70 eV durchgeführt.

#### E.1.5. Röntgenstrukturanalysen

Die Röntgenstrukturanalysen wurden an Einkristallen durchgeführt, die unter Schutzgasatmosphäre in ein inertes, zähflüssiges Paraffinöl gegeben wurden. Die Messungen der Beugungsmuster erfolgte nach der  $\theta/2\theta$ -Methode auf einem Diffraktometer mit Flächenzähler der Firma BRUKER mit der Bezeichnung SMART CCD mit Mo- $K_{\alpha}$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Die aufgenommenen Frames wurden mit dem Programm SAINT<sup>80</sup> ausgelesen. Die Absorptionskorrektur erfolgte mit dem Programm SADABS<sup>81</sup>. Die Bestimmung der Raumgruppe über systematische Auslöschungsbedingungen wurde mit dem Programm XPREP<sup>82</sup> vorgenommen. Die Lösung des Phasenproblems erfolgte mit Hilfe der direkten Methode mit dem Programm SHELXS-97<sup>83</sup>. Zur Strukturverfeinerung wurde das Programm SHELXL-97<sup>84</sup> herangezogen. Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Wasserstoffatome wurden entweder in ideale Positionen gerechnet (Reiter-Modell) oder gefunden und isotrop verfeinert. Strukturzeichnungen wurden mit den Programmen XSHELL<sup>85</sup>, XP<sup>85</sup> oder MERCURY<sup>86</sup> angefertigt. Die kristallographischen Daten der vermessenen Verbindungen befinden sich im Anhang und sind beim CAMBRIDGE CRISTALLOGRAPHIC DATA CENTRE hinterlegt, mit Ausnahme der Struktur für die Verbindung **(S)-4d**.

Die in dieser Arbeit aufgeführten Gütefaktoren für die röntgenographischen Einkristall-Strukturuntersuchungen sind wie folgt definiert:

$$R_o = \frac{\sum_h \| |F_o^{(h)}| - |F_c^{(h)}| \|}{\sum_h |F_o^{(h)}|}$$

$$wR2 = \sqrt{\frac{\sum_h w [F_o^{(h)2} - F_c^{(h)2}]^2}{\sum_h w [F_o^{(h)2}]^2}}$$

$$Goof = \sqrt{\frac{\sum_h w [F_o^{(h)2} - F_c^{(h)2}]^2}{(n - p)}}$$

w = Gewichtung; n = Anzahl der Reflexe; p = Anzahl der Parameter

Der Gütefaktor wR2 basiert auf den Quadraten der Strukturaktoren und ist daher aus statistischen Gründen zwei bis dreimal so groß wie R1. Die äquivalenten Temperaturfaktoren wurden als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors berechnet:

$$U_{eq} = \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

### E.1.6. EPR-Spektroskopie

EPR-Spektren wurden auf einem Gerät ESP-300 E der Firma BRUKER bei einer Frequenz von 9.45 – 9.75 GHz (X-Band) bei Raumtemperatur und Tieftemperatur (ca. 100 K) in Röhrchen mit 4 mm Durchmesser bzw. in Kapillaren (für RT-Messungen in H<sub>2</sub>O, Ethanol) aufgenommen. Die Konzentration der vermessenen Lösungen betrug ca. 2 bis 5 mM an Vanadium. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms SimFonia der Firma BRUKER.<sup>60</sup>

### E.1.7. Thermoanalyse

Die Thermoanalysen wurden auf einem Gerät STA 409 der Firma NETZSCH durchgeführt (Heizprogramm 5K/min, T<sub>min</sub> = 30 °C, T<sub>max</sub> = 850 °C).

## E.2. Biochemische Untersuchungsmethoden

### E.2.1. Speziationsanalysen

Die Stabilitätskonstanten der  $\text{VO}^{2+}$ -Komplexe mit den Liganden **4a-d** (A) wurden durch potentiometrische Titration bestimmt. Es wurden je 20.0 mL einer Lösung vermessen, die 2 - 6 mM an Ligand war mit einem Verhältnis  $\text{VO}^{2+}$ :Ligand von 0:1, 1:1, 1:2, 1:4. Für die ternären Systeme mit Lactat, Oxalat, Citrat oder Phosphat (B) wurde ein Verhältnis  $\text{VO}^{2+}$ :A:B von 1:1:1, 1:1:2, 1:2:1, 1:2:2 gewählt. Die Titrations wurden über einen pH-Bereich von 2-11, bzw. bis zum Auftreten eines Niederschlags, mit einer Carbonat-freien KOH-Lösung bekannter Konzentration ( $c \approx 0.2 \text{ M}$ ) in einer gereinigten Argonatmosphäre durchgeführt. Die Ionenstärke der Lösungen wurde auf 0.20 M KCl eingestellt. Die Temperatur wurde bei  $25.0 \pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$  gehalten. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms PSEQUAD.<sup>87</sup>

### E.2.2. Insulin-mimetische Tests, Glucoseaufnahme, -oxidation

Die Glucoseaufnahme durch die Zellen wurde mit Hilfe des MTT-reduction essays bestimmt. Die Tests wurden an transformierten Maus-Fibroblasten (Simian virus modified Swiss 3T3 mice fibroblasts, SV 3T3) durchgeführt. Die Zellen wurden in insulinfreiem, angereichertem (Selen,  $5 \mu\text{g L}^{-1}$ , Glucose,  $3.5 \text{ g L}^{-1}$ , Transferrin,  $5 \text{ mg L}^{-1}$ , Hydrocortison,  $0.4 \text{ mg L}^{-1}$ , Glutamin,  $200 \text{ mg L}^{-1}$ , Streptomycin,  $50 \mu\text{g L}^{-1}$ , 50 Einheiten Penicillin pro mL) DMEM Medium (ohne Phenolrot) für 24 Stunden inkubiert. Anschließend wurde DMEM (ohne Phenolrot), versetzt mit MTT (SIGMA;  $0.5 \text{ g L}^{-1}$ ), sowie eine Lösung der Vanadiumverbindungen zu den Zellen gegeben und diese für drei Stunden bei  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  in einer 5%igen  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre inkubiert.<sup>88</sup> Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 0.05 M HCl in 2-Propanol gestoppt. Der Farbstoff wurde mit HCl-/2-Propanol-Gemischen extrahiert und die Menge des gebildeten Formazan-Blau wurde photometrisch bestimmt ( $\lambda = 570 \text{ nm}$ , Gerät SLT 340 ATC).<sup>77</sup>

### E.2.3. Insulin-mimetische Tests, Inhibierung der Lipolyse

Die Insulin-mimetischen Tests in Hinblick auf die Inhibierung der Lipolyse (free fatty acid (FFA) release) wurden an Ratten-Adipocyten durchgeführt. Männliche Wistar-

Ratten wurden unter Narkose getötet, das Fettgewebe entfernt, zerkleinert und mit Collagenase in Krebs-Ringer-Puffer (KRB) (120 mM NaCl, 1.27 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 4.75 mM KCl, 1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24 mM NaHCO<sub>3</sub>; pH 7.4) unter Zusatz von 2% BSA für eine Stunde bei 37 °C behandelt. Die Adipocyten wurden durch Filtration durch Nylogewebe abgetrennt und dreimal mit KRB-Puffer gewaschen. Anschließend wurden je 240 µL (10<sup>6</sup> Zellen mL<sup>-1</sup>) der isolierten Zellen mit 15 µL kochsalzhaltiger Glucoselösung und 30 µL der Vanadiumverbindungen (c = 0.1 – 1 mM) in Kochsalzlösung/DMSO versetzt und die Suspensionen bei 37 °C für 30 Minuten präinkubiert. Dann wurden 15 µL Adrenalin (0.2 mM), gelöst in Kochsalzlösung, zugegeben und die Mischung bei 37 °C für drei Stunden inkubiert. Die Reaktion wurde durch Eiskühlung gestoppt. Die FFA-Konzentration in der extrazellulären Lösung wurde mittels eines NEFA kits (WAKO PURE CHEMICALS, Japan) bestimmt. Alle Tierversuche wurden durch das Experimental Animal Research Committee der KYOTO PHARMACEUTICAL UNIVERSITY (KPU), Japan, genehmigt und nach den Richtlinien für Tierversuche der KPU durchgeführt.

#### **E.2.4. Toxizitätstests**

Die Toxizitätstests wurden an transformierten Fibroblasten (SV 3T3), angezüchtet in DMEM Medium, durchgeführt. Die Zellen wurden sodann drei Stunden mit der jeweiligen Vanadiumverbindung (c = 1.0 mM – 0.1 µM) inkubiert. Nach dem Entfernen der überstehenden Lösung wurde Trypan-Blau (0.2% w/v) in einer Phosphat-gepufferten Salzlösung zugegeben. Das Verhältnis von angefärbten zu nicht gefärbten Zellen wurde nach fünf Minuten bestimmt.

#### **E.2.5. Vanadiumaufnahme**

Die transformierten Fibroblasten der Zelllinie SV 3T3 wurden entsprechend der bereits beschriebenen Zelltests vorbehandelt und anschließend drei Stunden lang mit der jeweiligen Vanadiumverbindung (c = 0.1 mM) inkubiert. Nach dem Entfernen der überstehenden Lösung wurden die Zellen zweimal mit Pufferlösung gewaschen, dann mit 1 mL einer 0.5 M Natronlauge versetzt und über Nacht gerührt. Eine Hälfte der Lösung wurde mittels Graphitrohr-AAS auf einem PE 4100ZL Spektrometer der Firma PERKIN ELMER untersucht. Zur Probenvorbereitung wurden 20 µL der Probe mit

HNO<sub>3</sub> und 5 µg Pd + 3 µg MgNO<sub>3</sub> versetzt. Die Kalibrierung erfolgte gegen eine Lösung, die 0.5 M an NaOH war sowie mit 100 µg Vanadium und 500 mg BSA je Liter versetzt worden war. Die zweite Hälfte der Lösung wurde nach der BCA-Methode (Bicinchinon-Säure, bicinechoninic acid) untersucht.<sup>89</sup> Die Kalibrierung erfolgte gegen 10 µL Proben einer BSA-Verdünnungsreihe.

### E.3. Allgemeine Arbeitsmethoden, Lösungsmittel und Ausgangsverbindungen

Alle Reaktionen mit Vanadium in der Oxidationsstufe +IV wurden unter einer Stickstoffatmosphäre mit Hilfe der Schlenk-Technik durchgeführt. Feste Substanzen wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet. Verbindungen mit Vanadium in der Oxidationsstufe +IV wurden unter Lichtausschluss aufbewahrt.

Für die Komplexbildungsreaktionen benötigte Lösungsmittel wurden vor Gebrauch absolutiert bzw. von gelöstem Sauerstoff befreit:

THF wurde 48 h über LiAlH<sub>4</sub> unter Rückfluss erhitzt, anschließend abdestilliert und über frisch regeneriertem Molsieb 3 Å aufbewahrt. Triethylamin wurde destilliert (Fraktion 88-90 °C) und über Molsieb 4 Å aufbewahrt. Ethanol, Methanol und 2-Propanol wurden über Magnesiumspänen (ca. 5 g pro Liter Alkohol, Zugabe von ca. 1 mL CCl<sub>4</sub>) nach Abklingen der Reaktion für 6 Stunden unter Rückfluss gekocht und anschließend abdestilliert. Dichlormethan wurde für 24 h über Calciumhydrid gekocht und anschließend auf Molekularsieb (4 Å) destilliert. Toluol wurde 24 h über Natrium unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Molekularsieb (4 Å) destilliert. Pyridin wurde als wasserfreies Lösungsmittel (H<sub>2</sub>O ≤ 0.005%) über Molekularsieb von FLUKA bezogen. Destilliertes Wasser wurde durch längeres Durchleiten von Stickstoff von gelöstem Sauerstoff befreit.

Ausgangskemikalien wurden, soweit nicht anders vermerkt, über den einschlägigen Fachhandel (MERCK, FLUKA, ACROS ORGANICS, ALDRICH u.a.) bezogen und ohne weitere Reinigung in den Synthesen eingesetzt.

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert:

<i>myo</i> -Inositol-Orthoformiat <sup>66</sup>	1,2:3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- $\alpha$ -D-galactose <sup>65</sup>
Pyridin-2,5-dicarbonensäure-2-methylester <sup>61</sup>	[VO(pic) <sub>2</sub> ] <sup>69</sup>
K[VO <sub>2</sub> (pic) <sub>2</sub> ] <sup>69</sup>	K[VO <sub>2</sub> (dipic)] <sup>78</sup>

#### E.4. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur Synthese der Liganden (Picolinsäurederivate)

Folgende Verbindungen wurden nach modifizierten Literaturvorschriften synthetisiert.

##### E.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridin-2,5-dicarbonsäure-dialkylester **2a-d** (AAV 1)<sup>55</sup>

Pyridin-2,5-dicarbonsäure (10 g, 60 mmol) wurde unter Feuchtigkeitsausschluss mit Thionylchlorid (120 mL) versetzt und unter Rückfluss erhitzt, bis eine klare gelbe Lösung entstanden war. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelblich-braune Rückstand noch drei Mal mit je 20 mL Toluol extrahiert. Es wurde ein bräunliches Öl erhalten, das beim Abkühlen in Form langer Nadeln auskristallisierte. Das Säurechlorid wurde unter Eiskühlung mit einem Überschuss des entsprechenden Alkohols (Methanol: **2a**, Ethanol: **2b**, 2-Propanol: **2c**, (*R,S*)-2-Butanol: **2d**) tropfenweise versetzt und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Eis gegeben und mit festem Natriumcarbonat neutralisiert. Die wässrige Lösung wurde fünf Mal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Produkt im Ölpumpenvakuum getrocknet. Im Falle von **2a-c** wurde ein bernsteinfarbenes Öl erhalten, das beim Abkühlen in Form länglicher Nadeln auskristallisiert.

Der Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-*sec*-butylester **2d** wurde als bernsteinfarbenes Öl isoliert.

##### E.4.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 5-Carboalkoxy-pyridin-2-carbonsäuren (5ROpicH) **4a-d** (AAV 2)<sup>56</sup>

Zu einer Lösung des Pyridin-2,5-dicarbonsäure-dialkylesters (20 mmol) (dargestellt nach **AAV1**) in 100 mL Methanol wurde  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  (20 mmol) gegeben und die Lösung für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es bildeten sich hellblaue Kristalle. Die Lösung wurde auf ca. ein Drittel des Volumens eingeeengt und anschließend filtriert. Nach dem Waschen des Rückstands mit Wasser und verdünnter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung wurde dieser in 50 mL Aceton suspendiert und für 30 Minuten gerührt. Es wurde abdekantiert, die Kristalle in 50 mL Diethylether aufgenommen und erneut für

30 Minuten gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Es wurde ein hellblaues Pulver (Cu-Dipicolinat) erhalten.

Durch eine Suspension des Kupferkomplexes in 100 mL 1,4-Dioxan wurde H<sub>2</sub>S geleitet (für ca. fünf Minuten). Überschüssiges H<sub>2</sub>S wurde auf dem Wasserbad verkocht. Anschließend wurde die Lösung filtriert, eingeeengt und mit einem Überschuss an *n*-Hexan versetzt. Es bildete sich ein weißer Niederschlag (**4a-d**), der abfiltriert, mit *n*-Hexan gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde.

Die Produkte wurden als weiße/gelbliche Feststoffe isoliert. Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus wässrigem Aceton erhalten.

#### **E.4.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5-Chlorocarbonylpyridin-2-methylester, **8** (AAV 3)<sup>90</sup>**

Zu einer Lösung aus 2-Carbomethoxy-pyridin-5-carbonsäure (906 mg, 5.0 mmol) in 25 mL Toluol wurde Thionylchlorid (4.85 mL) gegeben und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gelbe Rückstand noch dreimal mit je 10 mL Toluol extrahiert. Das so hergestellte Säurechlorid **8** wurde sofort weiter umgesetzt.

#### **E.4.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-Carbomethoxy-pyridin-5-(Aminosäureethylester)amide (2MeOpic5ASOEt) **9a-d** (AAV 4)<sup>62</sup>**

Zu einer Lösung des L-Aminosäureethylester-Hydrochlorids (5.0 mmol) in 10 mL Dichlormethan wurde Triethylamin (1.52 mL) gegeben und für fünf Minuten gerührt (meist erfolgte die Bildung eines weißen Niederschlags). Anschließend wurde eine Lösung des Säurechlorids **8** (dargestellt nach **AAV 3**) in 10 mL Dichlormethan unter Eiskühlung zugetropft. Die entstandene gelbe Lösung wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und der Niederschlag mit wenig Ethylacetat gewaschen. Anschließend wurde das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (ca. 50 g Kieselgel je 1 g Rohprodukt, Laufmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan, 1:1).



Die Produkte wurden als hellgelbe Öle isoliert, die beim längeren Stehen erstarrten. Einkristalle der Verbindung **9a** wurden aus Dichlormethan/*n*-Hexan erhalten.

#### **E.4.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Galactose-/Inositol-/Cholin-Derivate **13a**, **13b**, **19b** (AAV 5)<sup>64</sup>**

Zu einer Lösung des Säurechlorids **8** (3.0 mmol, dargestellt nach **AAV 3**) in 10 mL Toluol wurde unter Eiskühlung eine Lösung der entsprechenden Alkoholkomponente (3.0 mmol) in 15 mL Pyridin zugetropft. Nach der Zugabe einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin wurde die Reaktionslösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand je einmal mit 10 mL Toluol und 10 mL Dichlormethan extrahiert.

Das Inositol-Derivat wurde in Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Das Galactose-Derivat wurde in 1-Butanol aufgenommen und mit Wasser und verdünnter wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Die Produkte **13a** und **13b** wurden als hellgelber Feststoff/Sirup isoliert.

Das Cholin-Derivat **19b** konnte nur als Rohprodukt erhalten werden.

#### **E.4.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridin-2-carbonsäure-5-AS-carbonsäureamide (5ASpich), **11a-c** (AAV 6)<sup>62</sup>**

Eine Lösung der Aminosäure (2.4 mmol) in 2 M KOH (1.5 mL) wurde auf 5-10 °C gekühlt und unter Rühren mit einer Lösung des Säurechlorids **8** (2.6 mmol, dargestellt nach **AAV 3**) in 10 mL Dichlormethan sowie mit 1.2 mL einer 4 M KOH tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde für 30 min. bei 5-10 °C und anschließend für 30 min. bei RT gerührt. Nach dem Abdekantieren der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit 25%iger Ameisensäure angesäuert (pH = 3) und die Lösung anschließend bis zur Trockne eingeengt. Die Liganden **11a** (Glycinderivat), **11b** (L-Alaninderivat), **11c** (L-Valinderivat) konnten als Rohprodukte erhalten werden.

## E.5. Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese der Vanadium(IV/V)komplexe

### E.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Vanadium(IV)-Komplexe mit 4a-d und 11a-c als Liganden (AAV 7)

Eine Lösung des Liganden (1.0 mmol) (dargestellt nach **AAV 2**, **AAV 6**) und 136 mg Natriumacetat·3H<sub>2</sub>O (1.0 mmol) in 10 mL Wasser und 1 mL THF wurde mit einer Lösung von Vanadylsulfat·5H<sub>2</sub>O (127 mg, 0.5 mmol) in 2 mL Wasser versetzt und für ca. zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Die Produkte konnten teilweise direkt bzw. nach dem Einengen der Reaktionslösung auf ca. ein Drittel des Volumens als grüne Feststoffe isoliert werden. Nach dem Abfiltrieren wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet.

### E.5.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Vanadium(IV)komplexe mit den an Position 2 geschützten Liganden (AAV 8)

Eine Lösung des Liganden (1.0 mmol) (nach **AAV 4**, **5**) und 136 mg Natriumacetat·3H<sub>2</sub>O (1.0 mmol) in 3 mL Wasser und 6 mL THF wurde mit einer Lösung von Vanadylsulfat·5H<sub>2</sub>O (127 mg, 0.5 mmol) in 3 mL Wasser versetzt und für ca. 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung bis zur Trockne und anschließendem Umkristallisieren des Rückstands aus THF wurden die Produkte als grüne Feststoffe isoliert, die im Ölpumpenvakuum getrocknet wurden.

## E.6. Insulin-mimetische Vanadiumkomplexe mit Alkylesterderivaten als Liganden

### E.6.1. Synthese und Charakterisierung der Liganden

#### E.6.1.1. Pyridin-2,5-dicarbonsäure-dimethylester, 2a

Nach **AAV 1** wurden 9.7 g (49.7 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 83% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3109, 3018  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2963, 2856  $\nu(\text{CH}_3)$ ; 1718

$\nu(\text{C=O})$ ; 1598, 1479  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1437, 1385

$\delta(\text{CH}_3)$ ; 1288  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1199, 1131, 1020  $\nu(\text{C-O-C})$ ,  $\nu(\text{O-CH}_3)$ ; 822, 744  $\delta(\text{ar. C-H})$ ; 694  $\delta(\text{C-O})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.31 (dd,  $^4J_{6,4} = 2.11$  Hz,  $^5J_{6,3} = 0.82$  Hz, 1 H, H-6), 8.45 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.11$  Hz,  $^3J_{4,3} = 8.15$  Hz, 1 H, H-4), 8.22 (dd,  $^5J_{3,6} = 0.82$  Hz,  $^3J_{3,4} = 8.15$  Hz, 1 H, H-3), 4.04 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.00 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

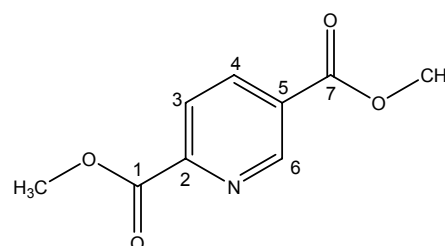
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

164.87, 164.82 (C-1, C-7), 150.77 (C-2), 150.72 (C-6), 138.88 (C-4), 128.61 (C-5), 124.73 (C-3), 53.24, 52.82 ( $\text{CH}_3$ ).

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$  ( $M = 195.18$  g  $\text{mol}^{-1}$ )

C 54.52 (55.39), H 4.78 (4.65), N 7.32 (7.18).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 195 (3) ( $\text{M}^+$ ), 165 (15) ( $\text{M-C}_2\text{H}_6$ ), 137 (100) ( $\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ), 77 (10) ( $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}^+$ ), 59 (12) ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$ ).



**E.6.1.2. Pyridin-2,5-dicarbonsäure-diethylester, 2b**

Nach **AAV 1** wurden 11.9 g (53.3 mmol) des bernsteinfarbenen Produkts erhalten.

Ausbeute: 89% der Theorie.

**Charakterisierung:**

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3106, 3061  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2981, 2906, 2870

$\nu(\text{C-H})$ ; 1737, 1713  $\nu(\text{C=O})$ ; 1590, 1570

$\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1478, 1465, 1385, 1370

$\delta(\text{C-H})$ ; 1303, 1283, 1246  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1133, 1110, 1031  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 745  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.33 – 9.31 (m, 1 H, H-6), 8.48 – 8.42 (m, 1 H, H-4), 8.23 – 8.19 (m, 1 H, H-3), 4.52 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

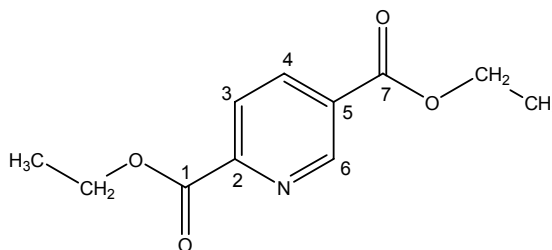
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

164.06, 163.98 (C-1, C-7), 150.69 (C-2), 150.38 (C-6), 137.82 (C-4), 128.38 (C-5), 124.23 (C-3), 61.97, 61.53 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.93, 13.88 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  ( $M = 223.23 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 59.32 (59.19), H 5.94 (5.87), N 6.28 (6.27).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 223 (3) ( $\text{M}^+$ ), 178 (15) ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 151 (100) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ ), 123 (11) ( $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ ).

**E.6.1.3. Pyridin-2,5-dicarbonsäure-diisopropylester, 2c**

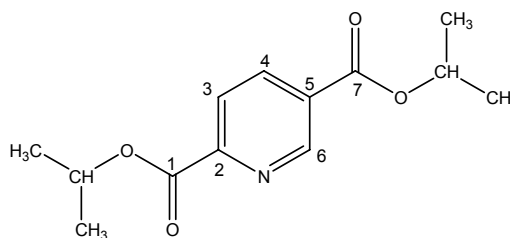
Nach **AAV 1** wurden 13.7 g (54.5 mmol) des bernsteinfarbenen Produkts erhalten.

Ausbeute: 91% der Theorie.

**Charakterisierung:**

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3090, 3070  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2982, 2937, 2879  $\nu(\text{C-H})$ ; 1724, 1713  $\nu(\text{C=O})$ ; 1597  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ;



1473, 1461, 1387, 1376  $\delta$ (C-H); 1309, 1274, 1248  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1143, 1103, 1019  $\nu$ (C-O-C); 745  $\delta$ (ar. C-H).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.32 (dd,  $^5J_{6,3} = 0.7$  Hz,  $^4J_{6,4} = 2.1$  Hz, 1 H, H-6), 8.43 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.1$  Hz,  $^3J_{4,3} = 8.2$  Hz, 1 H, H-4), 8.18 (dd,  $^3J_{3,4} = 8.2$  Hz,  $^5J_{3,6} = 0.7$  Hz, 1 H, H-3), 5.34 (h,  $^3J = 6.26$  Hz, 2 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.45, 1.40 (d, d,  $^3J = 6.26$  Hz, 12 H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

163.92, 163.87 (C-1, C-7), 151.27 (C-2), 150.72 (C-6), 138.04 (C-4), 128.96 (C-5), 124.43 (C-3), 70.10, 69.68 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ), 21.84 ( $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  ( $M = 251.28 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 62.18 (62.14), H 6.86 (6.82), N 5.70 (5.57).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 251 (3) ( $\text{M}^+$ ), 192 (28) ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ ), 165 (100) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ ), 150 (100) ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$ ), 123 (37) ( $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ ), 43 (32) ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ).

#### E.6.1.4. Pyridin-2,5-dicarbonsäure-di-(R,S)-sec-butylester, 2d

Nach **AAV 1** wurden 16.7 g (59.8 mmol) des bernsteinfarbenen Öls erhalten.

Ausbeute: 99% der Theorie.

Charakterisierung:

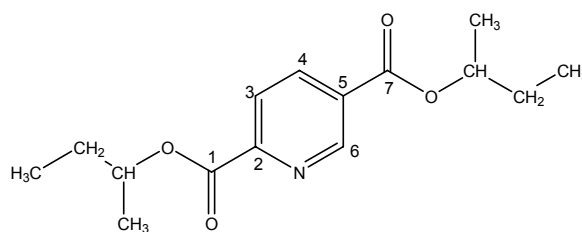
IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3065  $\nu$ (ar. C-H); 2975, 2939, 2881  $\nu$ (C-H); 1723  $\nu$ (C=O); 1595, 1571  $\nu$ (C=C),

$\nu$ (C=N); 1459, 1383, 1355  $\delta$ (C-H); 1277, 1248  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1145, 1126, 1109, 1093, 1024  $\nu$ (C-O-C); 745  $\delta$ (ar. C-H).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.34 (m, 1 H, H-6), 8.43 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.11$  Hz,  $^3J_{4,3} = 8.20$  Hz, 1 H, H-4), 8.19 (m, 1 H, H-3), 5.18 (Pseudo-Sextett,  $J = 6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.93 – 1.65 (m, 4 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43 – 1.36 (m, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.99 (dt,  $^3J = 7.42$  Hz,  $^4J = 1.71$ , 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

164 (C-1, C-7), 151.36 (C-2), 150.77 (C-6), 138.02 (C-4), 128.96 (C-5), 124.44 (C-3), 74.61, 74.13 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.83 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.52, 19.47 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.89, 9.66 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  ( $M = 279.33 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 64.26 (64.50), H 7.59 (7.58), N 5.02 (5.01).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 279 (26) ( $\text{M}^+$ ), 250 (19) ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$ ), 224 (38) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$ ), 206 (100) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ ), 193 (42) ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{14}$ ), 179 (96) ( $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{16}$ ), 168 (40) ( $\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{15}$ ), 150 (46) ( $\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}$ ), 122 (33) ( $\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2$ ), 57 (25) ( $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ).

**E.6.1.5. Bis(5-carbomethoxy-pyridin-2-carboxylato)kupfer(II),  
Cu(5MeOpic) $_2$ , 3a**

Es wurden 2.23 g (5.26 mmol) eines fliederfarbenen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 53% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3076, 3048  $\nu$ (ar. C-H); 2975  $\nu$ ( $\text{CH}_3$ ); 1733  $\nu$ (C=O); 1651  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1576  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1429, 1394  $\delta$ ( $\text{CH}_3$ ); 1345  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1294  $\nu$ (C-O),  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1112, 1044  $\nu$ (O- $\text{CH}_3$ ); 832  $\nu$ (C- $\text{CO}_2^-$ ); 754  $\delta$ (ar. C-H),  $\delta$ (C-O).

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{16}\text{CuH}_{12}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $M = 423.82 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 45.34 (45.34), H 2.50 (2.85), N 6.08 (6.61).

**E.6.1.6. Bis(5-carboethoxy-pyridin-2-carboxylato)kupfer(II),  
Cu(5EtOpic) $_2$ , 3b**

Es wurden 3.73 g (8.26 mmol) eines fliederfarbenen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 84% der Theorie.

*Charakterisierung:*IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3111, 3080, 3056  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2989, 2917, 2883  $\nu(\text{C-H})$ ; 1719  $\nu(\text{C=O, Ester})$ ; 1651  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1612, 1578  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1481, 1394  $\delta(\text{C-H})$ ; 1348  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1294, 1282  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1139, 1127, 1044  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 843  $\nu(\text{C-CO}_2^-)$ ; 755  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\delta(\text{OCO})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{18}\text{CuH}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $M = 451.87 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 46.54 (47.84), H 3.31 (3.57), N 5.94 (6.20).

**E.6.1.7.      *Bis(5-carboisopropoxy-pyridin-2-carboxylato)kupfer(II),  
Cu(5iPrOpic)<sub>2</sub>, 3c***

Es wurden 3.80 g (7.91 mmol) eines fliederfarbenen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 79% der Theorie.

*Charakterisierung:*IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3116, 3058  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2988, 2934  $\nu(\text{C-H})$ ; 1719  $\nu(\text{C=O, Ester})$ ; 1651  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1611, 1577  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1483, 1397  $\delta(\text{C-H})$ ; 1346  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1283  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1107, 1041  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 842  $\nu(\text{C-CO}_2^-)$ ; 751  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\delta(\text{OCO})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{20}\text{CuH}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $M = 479.93 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 49.72 (49.84), H 4.31 (4.60), N 5.70 (5.81).

**E.6.1.8.      *Bis(5-carbosecbutoxy-pyridin-2-carboxylato)kupfer(II),  
Cu(R,S)-5-sBuOpic)<sub>2</sub>, 3d***

Es wurden 4.25 g (8.37 mmol) eines fliederfarbenen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 84% der Theorie.

**Charakterisierung:**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3114, 3088, 3056  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2975, 2938, 2881  $\nu(\text{C-H})$ ; 1719  $\nu(\text{C=O})$ ; 1651  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1611, 1578  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1484, 1455, 1396  $\delta(\text{C-H})$ ; 1350  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1284  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1137, 1125, 1111, 1042  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 848  $\nu(\text{C-CO}_2^-)$ ; 752  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\delta(\text{OCO})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{22}\text{CuH}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $M = 507.99 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 48.96 (52.02), H 4.49 (4.76), N 4.93 (5.51).

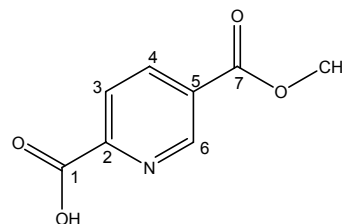
**E.6.1.9. 5-Carbomethoxypyridin-2-carbonsäure (5MeOpich), 4a**

Nach **AAV 2** wurden 2.36 g (13.0 mmol) eines weißen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 65% der Theorie.

**Charakterisierung:**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3089, 3011  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2967  $\nu(\text{CH}_3)$ ; 1719  $\nu(\text{C=O})$ ; 1698  $\nu(\text{C=O})$ ; 1594, 1570, 1484  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1421, 1383  $\delta(\text{CH}_3)$ ,  $\delta(\text{O-H})$ ; 1309, 1289, 1255  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1115, 1020  $\nu(\text{O-CH}_3)$ ; 746  $\delta(\text{ar. C-H})$ .



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.22 (dd,  $^4J_{6,4} = 1.89 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{6,3} = 0.85 \text{ Hz}$ , 1 H, H-6), 8.56 (dd,  $^4J_{4,6} = 1.89 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,3} = 8.13 \text{ Hz}$ , 1 H, H-4), 8.32 (dd,  $^5J_{3,6} = 0.85 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 8.13 \text{ Hz}$ , 1 H, H-3), 4.02 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

165.40 (C-1), 164.52 (C-7), 151.62 (C-2), 149.70 (C-6), 138.24 (C-4), 127.82 (C-5), 124.54 (C-3), 52.68 ( $\text{OCH}_3$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 199.16 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 48.21 (48.25), H 4.35 (4.55), N 7.02 (7.03).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 181 (2) ( $\text{M}^+$ ), 150 (49) ( $\text{M-CH}_3\text{O}$ ), 137 (100) ( $\text{M-CO}_2$ ), 122 (30) ( $\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ), 106 (16) ( $\text{M-C}_2\text{H}_2\text{O}_3$ ), 78 (17) ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$ ).



**E.6.1.10. 5-Carboethoxypyridin-2-carbonsäure (5EtOpich), 4b**

Nach **AAV 2** wurden 2.81 g (14.4 mmol) eines weißen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 72% der Theorie.

**Charakterisierung:**

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3131  $\nu$ (ar. C-H); 2984, 2943, 2821  $\nu$ (C-H); 1718

$\nu$ (C=O); 1601, 1577  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1476, 1440, 1383,

1371  $\delta$ (C-H),  $\delta$ (O-H); 1302, 1279, 1247  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1118, 1028  $\nu$ (C-O-C); 748  $\delta$ (ar. C-H).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.15 (d,  $^5J_{6,3} = 1.28$  Hz, 1 H, H-6), 8.44 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.01$  Hz,  $^3J_{4,3} = 8.06$  Hz, 1 H, H-4), 8.15 (d,  $^3J_{3,4} = 8.06$  Hz, 1 H, H-3), 4.37 (q,  $^3J = 7.11$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (t,  $^3J = 7.11$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

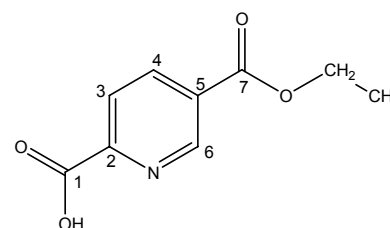
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

165.48 (C-1), 164.07 (C-7), 151.66 (C-2), 149.75 (C-6), 138.24 (C-4), 128.10 (C-5), 124.62 (C-3), 61.65 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.16 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$  ( $M = 195.17$  g  $\text{mol}^{-1}$ )

C 55.27 (55.39), H 4.55 (4.65), N 7.16 (7.18).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 195 (2) ( $M^+$ ), 151 (100) ( $M-\text{CO}_2$ ), 150 (79) ( $M-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 123 (37) ( $M-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ ), 106 (12) ( $M-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$ ), 78 (14) ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$ ).

**E.6.1.11. 5-Carboisopropoxypyridin-2-carbonsäure (5iPrOpich), 4c**

Nach **AAV 2** wurden 1.86 g (8.9 mmol) eines weißen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 44% der Theorie.

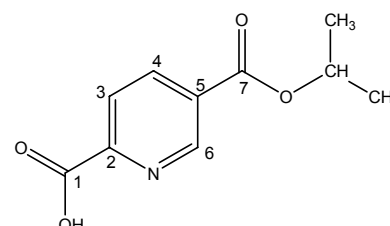
**Charakterisierung:**

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3053  $\nu$ (ar. C-H); 2980, 2875, 2767  $\nu$ (C-H); 1718

$\nu$ (C=O); 1600, 1583, 1498  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1471, 1459,

1377  $\delta$ (C-H),  $\delta$ (O-H); 1301, 1269  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1108, 1036  $\nu$ (C-O-C); 750  $\delta$ (ar. C-H).



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.12 (dd,  $^4J_{6,4} = 2.17$  Hz,  $^5J_{6,3} = 0.82$  Hz, 1 H, H-6), 8.40 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.17$  Hz,  $^3J_{4,3} = 8.10$  Hz, 1 H, H-4), 8.13 (dd,  $^5J_{3,6} = 0.82$  Hz,  $^3J_{3,4} = 8.10$  Hz, 1 H, H-3), 5.16 (h,  $^3J = 6.23$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.32 (d,  $^3J = 6.23$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

166.17 (C-1), 164.21 (C-7), 152.32 (C-2), 150.39 (C-6), 138.82 (C-4), 128.98 (C-5), 125.24 (C-3), 69.95 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.21 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  ( $M = 209.20$  g mol $^{-1}$ )

C 57.34 (57.41), H 5.31 (5.30), N 6.67 (6.70).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 209 (5) ( $M^+$ ), 168 (42) ( $M-\text{C}_3\text{H}_5$ ), 165 (34) ( $M-\text{CO}_2$ ), 150 (100) ( $M-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ ), 123 (41) ( $M-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ ), 43 (21) ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}^+$ ).

#### **E.6.1.12. (R,S)-5-Carbosecbutoxypyridin-2-carbonsäure (R,S)-5sBuOpicH, 4d**

Nach **AAV 2** wurden 2.68 g (12.0 mmol) eines weißen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 60% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3047  $\nu$ (ar. C-H); 2976, 2935, 2878, 2768  $\nu$ (C-H);

1715  $\nu$ (C=O); 1599, 1581  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1457,

1419, 1372  $\delta$ (C-H),  $\delta$ (O-H); 1297, 1267  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1119, 1109, 1035  $\nu$ (C-O-C);

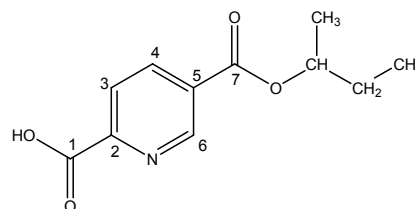
749  $\delta$ (ar. C-H).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS, 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.17 (br m, 1 H, H-6), 8.46 (m, 1 H, H-4), 8.19 (br m, 1 H, H-3), 5.06 (tq,  $^3J = 6.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.78 – 1.64 (m, 2 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS, 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

165.87 (C-1), 163.84 (C-7), 151.9 (C-2), 148.88 (C-6), 138.26 (C-4), 128.26 (C-5), 124.75 (C-3), 73.63 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.26 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.21 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.53 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $C_{11}H_{13}NO_4$  ( $M = 223.23 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 58.88 (59.19), H 5.91 (5.87), N 6.31 (6.27).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 223 (1) ( $M^+$ ), 168 (60) ( $M-C_4H_7$ ), 150 (100) ( $M-C_4H_9O$ ), 122 (25) ( $M-C_5H_9O_2$ ).

### E.6.1.13. 2-Carbomethoxypyridin-(S)-5-secbutylester, (S)-7a

Zu einer Lösung des Säurechlorids, dargestellt nach **AAV 3** (Einwaage des 2-Methylesters 1.37 g, 7.56 mmol) in 5 mL Toluol wurde eine Lösung von (S)-2-Butanol (1 mL, 890 mg, 10.89 mmol) in 15 mL Pyridin getropft. Nach der Zugabe einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridins wurde die dunkle Lösung über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1). Es wurden 1.05 g (4.4 mmol) eines hellgelben, wachsartigen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 59% der Theorie.

#### Charakterisierung:

IR (KBr) [ $cm^{-1}$ ]:

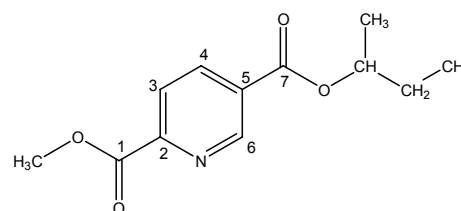
3091, 3070  $\nu$ (ar. C-H); 2975, 2952, 2882, 2851

$\nu$ (C-H); 1737, 1712  $\nu$ (C=O); 1590, 1570  $\nu$ (C=C),

$\nu$ (C=N); 1461, 1442, 1383  $\delta$ (C-H); 1307, 1282, 1251  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1142, 1130, 1110, 1018  $\nu$ (C-O-C); 746  $\delta$ (ar. C-H).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3/TMS$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.41 (dd,  $^4J_{6,4} = 2.1 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{6,3} = 0.8 \text{ Hz}$ , 1 H, H-6), 8.55 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,3} = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, H-4), 8.31 (dd,  $^5J_{3,6} = 0.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, H-3), 5.25 (Pseudo-Sextett,  $^3J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1 H,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4.15 (s, 1 H,  $OCH_3$ ), 1.94 – 1.69 (m, 2 H,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ) 1.48 (d,  $^3J = 6.3 \text{ Hz}$ , 3 H,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1.08 (t,  $^3J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3 H,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ).



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

165.0 (C-1), 164.0 (C-7), 150.8, 150.7 (C-2, C-6), 138.2 (C-4), 129.3 (C-5), 124.7 (C-3), 74.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 53.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $M = 237.26 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 60.69 (60.75), H 6.35 (6.37), N 5.79 (5.90).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 237 (10) ( $\text{M}^+$ ), 207 (41) ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6$ ), 182 (52) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$ ), 179 (100) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}$ ), 164 (70) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ ), 150 (24) ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$ ), 123 (29) ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ ), 78 (21) ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$ ).

#### **E.6.1.14. (S)-5-Carbosecbutoxypyridin-2-carbonsäure ((S)-5sBuOpicH), (S)-4d**

Nach **AAV 2** wurden 1.07 g (4.52 mmol) von 2-Carbomethoxypyridin-(S)-5-sec-butylester mit  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  (1.09 g, 4.52 mmol) in 25 mL Methanol umgesetzt. Nach dem Zerstören des Kupferkomplexes mit  $\text{H}_2\text{S}$  wurden 860 mg (3.85 mmol) des weißen Produkts erhalten.

Ausbeute: 85% der Theorie.

*Charakterisierung:*

entspricht dem gewünschten Produkt (s.a. E.6.1.12.).

### **E.6.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV/V)komplexe**

#### **E.6.2.1. Bis(5-carbomethoxypyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV), [VO(5MeOpic) $_2$ ], 5a**

Nach **AAV 7** wurden 170 mg (0.38 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 76% der Theorie.

Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Abkühlen einer heißen wässrigen Lösung der Verbindung erhalten.

**Charakterisierung:**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3115, 3070  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2958  $\nu(\text{CH}_3)$ ; 1733  $\nu(\text{C=O})$ ; 1654  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1578  $\nu(\text{C=C})$ ,  
 $\nu(\text{C=N})$ ; 1439, 1397  $\delta(\text{CH}_3)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1303, 1286  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1124, 1045  $\nu(\text{O-CH}_3)$ ;  
 971  $\nu(\text{V=O})$ ; 833  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 750  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_9\text{V}\cdot\text{H}_2\text{O}$  ( $M = 445.23 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 42.50 (43.16), H 3.30 (3.17), N 6.27 (6.29), V 11.68 (11.44).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 428.

EPR: RT (Ethanol):  $g_0 = 1.973$ ,  $A_0 = 95 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.984$ ,  $A_{\perp} = 63 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.6.2.2. Bis(5-carboethoxypyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV),  
 $[\text{VO}(\text{5EtOpic})_2]$ , 5b**

Nach **AAV 7** wurden 189 mg (0.39 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 78% der Theorie.

**Charakterisierung:**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3120, 3059  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2980, 2936, 2919  $\nu(\text{CH})$ ; 1737  $\nu(\text{C=O})$ ; 1651  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1610,  
 1574  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1489, 1402, 1364  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1294  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ;  
 1121, 1045  $\nu(\text{C-O})$ ; 978  $\nu(\text{V=O})$ ; 849  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 753  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_9\text{V}\cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$   
 ( $M = 482.29 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 45.03 (44.83), H 3.98 (3.97), N 5.53 (5.81).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 456.

EPR: RT (Ethanol):  $g_0 = 1.975$ ,  $A_0 = 93 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.985$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 160 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.6.2.3. Bis(5-carboisopropoxyppyridin-2-carboxylato)-  
oxovanadium(IV), [VO(5iPrOpic)<sub>2</sub>], 5c**

Nach **AAV 7** wurden 185 mg (0.37 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 74% der Theorie.

Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Abkühlen einer heißen wässrigen Lösung der Verbindung erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3114, 3058  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2983, 2873  $\nu(\text{CH})$ ; 1730  $\nu(\text{C=O})$ ; 1687, 1652  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1609  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1484, 1397, 1353  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1289  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1108, 1051  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 967  $\nu(\text{V=O})$ ; 848  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 750  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>V·H<sub>2</sub>O (M = 501.34 g mol<sup>-1</sup>)

C 47.56 (47.91), H 4.45 (4.42), N 5.08 (5.59).

MS (FAB): *m/z* (%): 484.

EPR: RT (Ethanol):  $g_0 = 1.975$ ,  $A_0 = 93 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.985$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 167 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.6.2.4. Bis[(R,S)-5-carbosecbutoxyppyridin-2-carboxylato]-  
oxovanadium(IV), [VO(5sBuOpic)<sub>2</sub>], 5d**

Nach **AAV 7** wurden 210 mg (0.40 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 79% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3118, 3058  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2975, 2927  $\nu(\text{CH})$ ; 1729  $\nu(\text{C=O})$ ; 1650  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1576  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1485, 1458, 1403, 1358  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1293  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1125, 1049  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 967  $\nu(\text{V=O})$ ; 851  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 750  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>V·H<sub>2</sub>O (M = 529.40 g mol<sup>-1</sup>)

C 49.64 (49.91), H 5.10 (4.95), N 5.29 (5.29).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 512.

EPR: RT (Ethanol):  $g_0 = 1.975$ ,  $A_0 = 93 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.985$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 167 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.6.2.5. Bis[(S)-5-carbosecbutoxypyridin-2-carboxylato]-oxovanadium(IV), [VO(5<sup>s</sup>BuOpic)<sub>2</sub>], (S)-5d**

Nach **AAV 8** wurden 190 mg (0.33 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 65% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3116, 3080  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2974, 2931, 2880, 2854  $\nu(\text{CH})$ ; 1727  $\nu(\text{C=O})$ ; 1687  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1643, 1627, 1606, 1578  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1485, 1457, 1419, 1357  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1283  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1130, 1108, 1046  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 977  $\nu(\text{V=O})$ ; 851  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 748  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{V}\cdot\text{THF}$  ( $M = 583.49 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 52.70 (53.52), H 5.47 (5.53), N 4.98 (4.80).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 512.

EPR: TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.983$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.6.2.6. Ammonium[bis(5-carbomethoxypyridin-2-carboxylato)-dioxovanadat(V)],  $\text{NH}_4[\text{VO}_2(5\text{MeOpic})_2]$ , 6a<sup>69</sup>**

Zu einer Suspension von  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  (59 mg, 0.5 mmol) in 0.5 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wurde **4a** (182 mg, 1.0 mmol), gelöst in 1 mL Aceton gegeben. Die gelbliche Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 2 Tage bei 4 °C aufbewahrt. Es konnten gelbe Kristalle erhalten werden, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Zur Durchführung weiterer Analysen wurden diese im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**Charakterisierung:**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3114, 3081  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2963  $\nu(\text{CH}_3)$ ; 1732  $\nu(\text{C=O})$ ; 1658  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1580  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1439, 1396  $\delta(\text{CH}_3)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1348, 1304, 1283  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1125, 1037  $\nu(\text{O-CH}_3)$ ; 903  $\nu(\text{V=O})$ ; 836  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 751  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :9.05 – 7.95 (m, 3 H, H-6, H-4, H-3), 3.95 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ). $^{51}\text{V NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :

- 575.

MS (FAB):  $m/z$  (%): 445 (M- $\text{NH}_2$ ), 428 (M- $\text{CH}_3\text{NH}_4$ ), 427 (M- $\text{CH}_4\text{NH}_4$ ).

## E.7. Darstellung der Insulin-mimetischen Vanadiumkomplexe mit Aminosäurederivaten als Liganden

### E.7.1. Synthese und Charakterisierung der 2-Carbomethoxypyridin-5-(Aminosäureethylester)amide

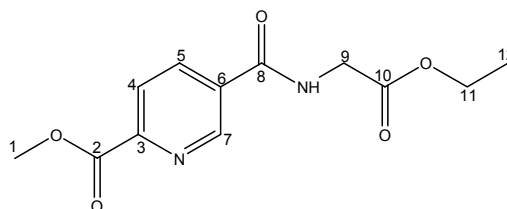
#### E.7.1.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(glycinethylester)amid, 2MeOpic5GlyOEt, 9a

Nach **AAV 4** wurden 500 mg (1.88 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 36% der Theorie.

**Charakterisierung:**IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3355  $\nu(\text{N-H})$ ; 3063  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2977, 2961  $\nu(\text{C-H})$ ; 1753, 1727, 1664  $\nu(\text{C=O})$ ; 1595, 1531, 1480  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$ ; 1440, 1383  $\delta(\text{C-H})$ ; 1311, 1253, 1200, 1169, 1128, 1024  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 753  $\delta(\text{ar. C-H})$ .





$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.14 – 9.13 (m, 1 H, H-7), 8.33 – 8.30 (m, 1 H, H-5), 8.21 – 8.19 (m, 1 H, H-4), 7.36 (br t, 1 H, NH), 4.28 – 4.23 (m, 4 H, H-9, H-11), 4.03 (s, 3 H, H-1), 1.31 (t,  $^3J_{12,11} = 7.1$  Hz, 3 H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

169.74 (C-8), 164.96 (C-2), 164.90 (C-10), 149.81 (C-3), 148.36 (C-7), 136.63 (C-5), 132.22 (C-6), 124.77 (C-4), 61.78 (C-11), 53.18 (C-1), 41.90 (C-9), 14.13 (C-12).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M = 266.25 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 54.15 (54.13), H 5.57 (5.30), N 9.71 (10.52).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 266 (6) ( $\text{M}^+$ ), 208 (33) ( $\text{M-C}_3\text{H}_6\text{O}$ ), 193 (13) ( $\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ), 164 (100) ( $\text{M-C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$ ), 40 (16) ( $\text{C}_3\text{H}_4^+$ ).

### E.7.1.2. 2-Carbomethoxypyridin-5-(L-alaninethylester)amid, 2MeOpic5AlaOEt, 9b

Nach **AAV 4** wurden 923 mg (3.29 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 66% der Theorie.

Charakterisierung:

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

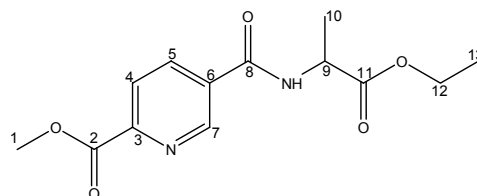
3296  $\nu(\text{N-H})$ ; 3067  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2985, 2951, 2854  $\nu(\text{C-H})$ ; 1744, 1718, 1645  $\nu(\text{C=O})$ ; 1595, 1540  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$ ; 1455, 1442, 1381  $\delta(\text{C-H})$ ; 1311, 1291, 1246, 1214, 1177, 1136, 1020  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 744  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.13 – 9.12 (m, 1 H, H-7), 8.28 – 8.21 (m, 2 H, H-4, H-5), 6.94 (br d, 1 H, NH), 4.82 – 4.75 (dq,  $^3J_{9,\text{NH}} = 7.1$  Hz,  $^3J_{9,10} = 7.14$  Hz, 1 H, H-9), 4.27 (q,  $^3J_{12,13} = 7.14$  Hz, 2 H, H-12), 4.04 (s, 3 H, H-1), 1.56 (d,  $^3J_{10,9} = 7.14$  Hz, 3 H, H-10), 1.33 (t,  $^3J_{13,12} = 7.14$  Hz, 3 H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

172.90 (C-8), 164.86 (C-2), 164.25 (C-11), 149.74 (C-3), 148.41 (C-7), 136.43 (C-5), 132.27 (C-6), 124.81 (C-4), 61.82 (C-12), 53.16 (C-1), 48.83 (C-9), 18.09 (C-10), 14.12 (C-13).



Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $C_{13}H_{16}N_2O_5$  ( $M = 280.28 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 55.74 (55.71), H 5.52 (5.75), N 9.74 (9.99).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 280 (33) ( $M^+$ ), 235 (13) ( $M-C_2H_5O$ ), 208 (34) ( $M-C_3H_4O_2$ ), 207 (100) ( $M-C_3H_5O_2$ ), 165 (33) ( $M-C_6H_{11}O_2$ ), 164 (76) ( $M-C_6H_{12}O_2$ ), 136 (21) ( $M-C_6H_{10}NO_3$ ), 106 (20) ( $M-C_7H_{12}NO_4$ ), 78 (25) ( $C_5H_4N^+$ ).

### E.7.1.3. 2-Carbomethoxypyridin-5-(L-valinethylester)amid, 2MeOpic5ValOEt, 9c

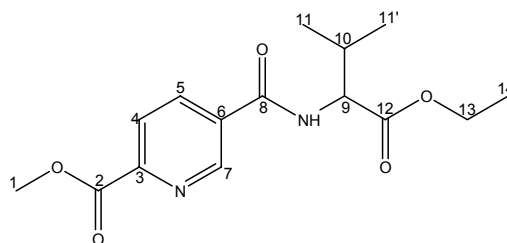
Nach **AAV 4** wurden 1.01 g (3.28 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 66% der Theorie.

Charakterisierung:

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3307  $\nu$ (N-H); 3103  $\nu$ (ar. C-H); 2971, 2932, 2872  $\nu$ (C-H); 1746, 1713, 1645  $\nu$ (C=O); 1597, 1569, 1523  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N),  $\delta$ (N-H); 1472, 1437, 1393, 1373  $\delta$ (C-H); 1313, 1301, 1248, 1190, 1160, 1139, 1021  $\nu$ (C-O),  $\nu$ (C-N),  $\nu$ (C-O-C); 698  $\delta$ (ar. C-H).



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.14 – 9.13 (m, 1 H, H-7), 8.29 – 8.19 (m, 2 H, H-4, H-5), 6.74 (br d, 1 H, NH), 4.81 – 4.78 (dd,  $^3J_{9,\text{NH}} = 8.44 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{9,10} = 4.70 \text{ Hz}$ , 1 H, H-9), 4.38 – 4.14 (m, 2 H, H-13), 4.04 (s, 3 H, H-1), 2.32 (dq,  $^3J_{10,9} = 4.70 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{10,11/11'} = 6.91 \text{ Hz}$ , 1 H, H-10), 1.33 (t,  $^3J_{14,13} = 7.14 \text{ Hz}$ , 3 H, H-14), 1.03, 1.01 (je d,  $^3J_{11/11',10} = 6.91 \text{ Hz}$ , je 3 H, H-11, H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

175.56 (C-8), 164.92 (C-2), 164.64 (C-12), 149.99 (C-3), 148.41 (C-7), 136.20 (C-5), 132.53 (C-6), 124.87 (C-4), 61.69 (C-9), 57.74 (C-13), 53.20 (C-1), 31.38 (C-10), 19.01, 18.00 (C-11, C-11'), 14.30 (C-14).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $C_{15}H_{20}N_2O_5$  ( $M = 308.33 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 58.43 (58.43), H 6.25 (6.54), N 8.94 (9.09).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 308 (5) ( $M^+$ ), 235 (85) ( $M-C_3H_5O_2$ ), 181 (32) ( $M-C_7H_{11}O_2$ ), 164 (100) ( $M-C_6H_{10}NO_3$ ), 78 (12) ( $C_5H_4N^+$ ).

**E.7.1.4. 2-Carbomethoxypyridin-5-(L-phenylalaninethylester)amid,  
2MeOpic5PheOEt, 9d**

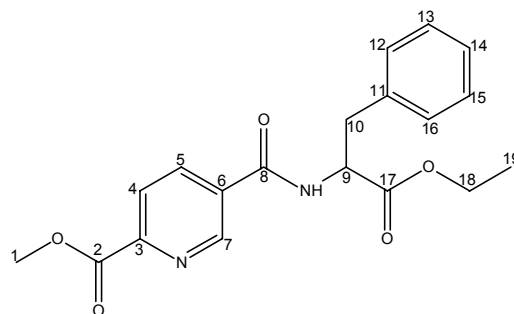
Nach **AAV 4** wurden 961 mg (2.70 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 54% der Theorie.

**Charakterisierung:**

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3321  $\nu(\text{N-H})$ ; 3137, 3068, 3029  $\nu(\text{ar. C-H})$ ;  
2980, 2946, 2870  $\nu(\text{C-H})$ ; 1734, 1647  $\nu(\text{C=O})$ ;  
1595, 1568, 1526, 1498  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$ ;  
1455, 1439, 1375  $\delta(\text{C-H})$ ; 1309, 1285,  
1194, 1161, 1117, 1099, 1022  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  
 $\nu(\text{C-O-C})$ ; 748, 700  $\delta(\text{ar. C-H})$ .



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.00 – 8.99 (m, 1 H, H-7), 8.21 – 8.16 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.32 – 7.24 (m, 3 H, H-13, H-14, H-15), 7.15 – 7.12 (m, 2 H, H-12, H-16), 6.67 (br d, 1 H, NH), 5.09 – 5.04 (dt,  $^3J_{9,\text{NH}} = 7.49$  Hz,  $^3J_{9,10} = 5.93$  Hz, 1 H, H-9), 4.25 (q,  $^3J_{18,19} = 7.16$  Hz, 2 H, H-18), 4.03 (s, 3 H, H-1), 3.34 – 3.23 (m, 2 H, H-10), 1.31 (t,  $^3J_{19,18} = 7.16$  Hz, 3 H, H-19).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

171.27 (C-8), 164.87 (C-2), 164.15 (C-17), 150.01 (C-3), 148.14 (C-7), 136.26 (C-5), 135.49 (C-11), 132.34 (C-6), 129.28 (C-12, C-16), 128.74 (C-13, C-15), 127.40 (C-14), 124.91 (C-4), 61.96 (C-18), 53.66 (C-9), 53.21 (C-1), 37.70 (C-10), 14.15 (C-19).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M = 356.37$  g mol $^{-1}$ )

C 63.88 (64.04), H 5.66 (5.66), N 7.74 (7.86).

MS (70 eV, EI) :  $m/z$  (%): 356 (6) ( $\text{M}^+$ ), 283 (14) ( $\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ), 176 (97) ( $\text{M-C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ), 164 (100) ( $\text{M-C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ), 148 (11) ( $\text{M-C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ), 131 (18) ( $\text{M-C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ), 91 (19) ( $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), 78 (12) ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$ ).

**E.7.1.5. Bis(2-carbomethoxypyridin-5-carboxylato)magnesium, 7b**

Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt einer säulenchromatographischen Aufarbeitung der Verbindung **13b** erhalten.

*Charakterisierung:*IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3114, 3075  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2955, 2924, 2851  $\nu(\text{C-H})$ ; 1730 (sh), 1708  $\nu(\text{C=O})$ ; 1636, 1605, 1561  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1479, 1439, 1391, 1324  $\delta(\text{C-H})$ ; 1287, 1258  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1158, 1122, 1072, 1030, 1005  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 818  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 746  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD/TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.19 (m, 1 H, H-6), 8.47 – 8.45 (m, 1 H, H-4), 8.18 – 8.16 (m, 1 H, H-3), 3.98 (s, 3 H, H-1).

**E.7.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)-Verbindungen****E.7.2.1. Bis(pyridin-5-glycinethylesteramid-2-carboxylato)-oxovanadium(IV),  $[\text{VO}(\text{5GlyOEtpic})_2]$ , 10a**

Nach **AAV 8** wurden 241 mg (0.37 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 73% der Theorie.

*Charakterisierung:*IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3067  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2981, 2953, 2873  $\nu(\text{CH})$ ; 1745  $\nu(\text{C=O})$ ; 1670  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1597, 1542  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1437, 1417, 1377, 1353  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1311, 1248, 1207  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1119, 1029  $\nu(\text{O-CH})$ ; 975  $\nu(\text{V=O})$ ; 873, 829  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 749  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V} \cdot \text{THF} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 659.50 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 47.30 (47.35), H 4.59 (4.89), N 9.11 (8.50).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 570 (M), 592 (M+Na).

EPR: TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.99$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.95$ ,  $A_{\parallel} = 170 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.7.2.2. Bis(pyridin-5-L-alaninethylesteramid-2-carboxylato)-oxovanadium(IV), [VO(5AlaOEtpic)<sub>2</sub>], 10b**

Nach **AAV 8** wurden 235 mg (0.33 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 65% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3070  $\nu$ (ar C-H); 2986, 2936, 2854  $\nu$ (CH); 1738  $\nu$ (C=O); 1665  $\nu_{as}$ (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 1605, 1575, 1541  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1484, 1452, 1418, 1370, 1343  $\delta$ (CH),  $\nu_s$ (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 1284, 1212, 1179  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1123, 1047  $\nu$ (O-CH); 977  $\nu$ (V=O); 851  $\delta$ (ar. C-H),  $\nu$ (C-CO<sub>2</sub>); 749  $\delta$ (ar. C-H).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>V · THF · H<sub>2</sub>O · 0.25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (M = 723.06 g mol<sup>-1</sup>)

C 46.15 (46.51), H 4.45 (5.02), N 7.99 (7.75).

MS (FAB): *m/z* (%): 598 (M), 620 (M+Na).

EPR: TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.985$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.950$ ,  $A_{\parallel} = 163 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.7.2.3. Bis(pyridin-5-L-valinethylesteramid-2-carboxylato)-oxovanadium(IV), [VO(5ValOEtpic)<sub>2</sub>], 10c**

Nach **AAV 8** wurden 228 mg (0.35 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 69% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3065  $\nu$ (ar C-H); 2967, 2937, 2876  $\nu$ (CH); 1739  $\nu$ (C=O); 1651  $\nu_{as}$ (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 1570, 1538  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1438, 1419, 1393, 1373  $\delta$ (CH),  $\nu_s$ (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 1312, 1249, 1197  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1157, 1021  $\nu$ (O-CH); 975  $\nu$ (V=O); 862, 823  $\delta$ (ar. C-H),  $\nu$ (C-CO<sub>2</sub>); 744, 697  $\delta$ (ar. C-H).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>V · THF · H<sub>2</sub>O (M = 659.50 g mol<sup>-1</sup>)

C 47.30 (47.35), H 4.59 (4.89), N 9.11 (8.50).

MS (FAB): *m/z* (%): 654 (M+1), 676 (M+Na).

EPR: TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.981$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$   
 $g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 166 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.7.2.4. Bis(pyridin-5-L-phenylalaninethylesteramid-2-carboxylato)-oxovanadium(IV), [VO(5PheOEtpic)<sub>2</sub>], 10d**

Nach **AAV 8** wurden 203 mg (0.25 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 50% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3061, 3030  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2980, 2952, 2929, 2868  $\nu(\text{CH})$ ; 1739  $\nu(\text{C=O})$ ; 1665  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1602, 1536, 1497  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1455, 1438, 1374  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1309, 1247, 1197, 1157  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1122, 1025  $\nu(\text{O-CH})$ ; 966  $\nu(\text{V=O})$ ; 855  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 745, 700  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V} \cdot 0.5 \text{ THF} \cdot 1.5 \text{ H}_2\text{O}$  ( $M = 812.71 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 56.35 (56.16), H 5.19 (5.08), N 6.78 (6.89).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 750 (M+1).

EPR: TT (100 K, Ethanol):  $g_{\perp} = 1.983$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$   
 $g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

### E.7.3. Synthese und Charakterisierung der Pyridin-2-carbonsäure-5-(Aminosäure)amide

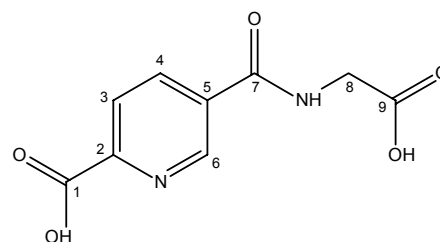
#### E.7.3.1. 5-Glycinamid-pyridin-2-carbonsäure (Rohprodukt), 5GlypicH, 11a

Nach **AAV 6** wurden 1.2 g des Rohprodukts erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3111, 3073  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2936, 2881  $\nu(\text{C-H})$ ; 1700, 1657, 1632  $\nu(\text{C=O})$ ; 1599  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1407, 1348  $\delta(\text{C-H})$ ; 1292, 1245, 1178, 1159, 1129, 1025  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 753, 695  $\delta(\text{ar. C-H})$ .



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

8.84 – 8.16 (m, H-6, H-4, H-3), 7.94 (t, NH), 3.98 (s, H-8).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 3.5 \text{ KOH}$  ( $M = 420.56 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 25.78 (25.70), H 2.87 (2.76), N 4.82 (6.66).

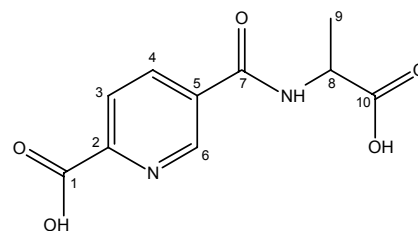
#### E.7.3.2. 5-L-Alaninamid-pyridin-2-carbonsäure (Rohprodukt), 5AlapicH, 11b

Nach **AAV 6** wurden 1.1 g des Rohprodukts erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3088, 3000  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2943, 2857  $\nu(\text{C-H})$ ; 1720  $\nu(\text{C=O})$ ; 1611, 1507  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1455, 1411, 1363, 1343  $\delta(\text{C-H})$ ; 1294, 1180, 1113, 1016  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 772, 753  $\delta(\text{ar. C-H})$ .



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

8.91 – 8.78 (m, H-6), 8.22 – 8.10 (m, H-4), 7.94 – 7.86 (m, H-3), 7.59 – 7.58 (m, NH), 4.30 (q,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , H-8), 1.34 (d,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , H-9).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $C_{10}H_{10}N_2O_5 \cdot 4 KOH \cdot H_2O$  ( $M = 480.64 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 24.60 (24.99), H 3.04 (3.36), N 5.96 (5.83).

### E.7.3.3. 5-L-Valinamidpyridin-2-carbonsäure (Rohprodukt), 5ValpicH, 11c

Nach **AAV 6** wurden 1.1 g des Rohprodukts erhalten.

Charakterisierung:

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3064  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2969, 2874  $\nu(\text{C-H})$ ; 1713  $\nu(\text{C=O})$ ;

1613, 1587  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$ ; 1472, 1395,

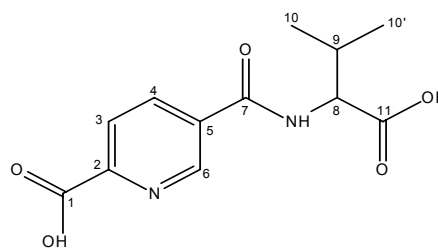
1348  $\delta(\text{C-H})$ ; 1325, 1255, 1172, 1124, 1021  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 759  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

8.82 – 8.03 (m, H-6, H-4, H-3), 7.86 (d, NH), 4.11 (d,  $^3J = 6.1 \text{ Hz}$ , H-8), 2.20 – 1.92 (m, H-9), 0.85 – 0.77 (m, H-10, H-10').

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $C_{12}H_{14}N_2O_5 \cdot 3.75 KOH$  ( $M = 476.25 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 30.36 (30.24), H 3.51 (3.75), N 4.94 (5.88).



## E.7.4. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)komplexe

### E.7.4.1. Bis(pyridin-5-glycinamid-2-carboxylato)oxovanadium(IV), $[\text{VO}(\text{5Glypic})_2]$ , 12a

Nach **AAV 8** wurden 620 mg eines grünen Feststoffs erhalten.

Charakterisierung:

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3114  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2928, 2854  $\nu(\text{CH})$ ; 1717  $\nu(\text{C=O})$ ; 1651 (sh)  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1625, 1573, 1561, 1490  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1396, 1356  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1317, 1247, 1183  $\nu(\text{C=C})$ ,



$\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1116, 1048  $\nu(\text{O}-\text{CH})$ ; 965  $\nu(\text{V}=\text{O})$ ; 835  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{CO}_2)$ ; 766, 690  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V} \cdot 5 \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 3.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 2.5 \text{NaOAc}$  ( $M = 1223.46 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 18.94 (18.52), H 1.81 (1.93), N 2.74 (3.76).

EPR: TT (100 K, DMSO):  $g_{\perp} = 1.980$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 167 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

#### **E.7.4.2. Bis(pyridin-5-L-alaninamid-2-carboxylato)oxovanadium(IV), [VO(5Alapic)<sub>2</sub>], 12b**

Nach **AAV 8** wurden 790 mg eines grünen Feststoffs erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3075  $\nu(\text{ar C}-\text{H})$ ; 2985, 2935, 2873  $\nu(\text{CH})$ ; 1700  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ; 1651 (sh)  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1620, 1561, 1536, 1504  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1458, 1397, 1353, 1334  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1283 (br)  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1113, 1048, 1023  $\nu(\text{O}-\text{CH})$ ; 965  $\nu(\text{V}=\text{O})$ ; 835  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{CO}_2)$ ; 771, 695  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V} \cdot 5 \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O} \cdot 6 \text{NaOAc}$  ( $M = 1797.76 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 21.12 (21.38), H 2.35 (2.43), N 3.32 (3.12).

EPR: TT (100 K, DMSO/H<sub>2</sub>O):  $g_{\perp} = 1.980$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.943$ ,  $A_{\parallel} = 170 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

#### **E.7.4.3. Bis(pyridin-5-L-valinamid-2-carboxylato)oxovanadium(IV), [VO(5Valpic)<sub>2</sub>], 12c**

Nach **AAV 8** wurden 580 mg eines grünen Feststoffs erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3069  $\nu(\text{ar C}-\text{H})$ ; 2966, 2952, 2931, 2873  $\nu(\text{CH})$ ; 1711  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ; 1651 (sh)  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1630, 1619, 1573, 1468  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1392, 1358  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1333, 1183

$\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1112, 1048, 1024  $\nu(\text{O}-\text{CH})$ ; 966  $\nu(\text{V}=\text{O})$ ; 834  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{CO}_2)$ ; 768  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{V} \cdot 4.5 \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 1272.64 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 22.92 (22.65), H 2.51 (2.38), N 2.90 (4.40).

EPR: TT (100 K, DMSO):  $g_{\perp} = 1.981$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.955$ ,  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

## E.8. Darstellung der Insulin-mimetischen Vanadiumkomplexe mit Galactose- und Inositolderivaten als Liganden

### E.8.1. Synthese und Charakterisierung der Liganden

#### E.8.1.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(1',2':3',4'-di-O-isopropyliden-galactosyl-6-oxycarbonyl)ester, 2MeOpic5Gal, 13a

Nach **AAV 5** wurden 980 mg (2.31 mmol) des gelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 89% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

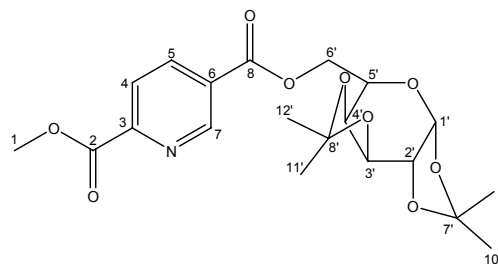
3112, 2989  $\nu(\text{ar. C}-\text{H})$ ; 2933, 2851  $\nu(\text{C}-\text{H})$ ;

1728, 1716 (sh)  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ; 1627, 1597, 1580,

1479  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1439, 1384  $\delta(\text{C}-\text{H})$ ; 1311, 1275, 1255, 1213, 1168, 1139, 1071, 1003  $\nu(\text{C}-\text{O})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{N})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ ; 748  $\delta(\text{ar. C}-\text{H})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD/TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.22 – 9.15 (m, 1 H, H-7), 8.56 – 8.53 (m, 1 H, H-5), 8.27 – 8.22 (m, 1 H, H-4), 5.52 – 5.50 (m, 1 H, H-1'), 4.64 – 4.61 (m, 1 H, H-5'), 4.36 – 4.28 (m, 2 H, H-2', H-3'), 4.02 (s, 3 H, H-1), 3.89 – 3.85 (m, 1 H, H-4'), 3.69 – 3.66 (m, 2 H, H-6'), 1.53, 1.41, 1.34, 1.33 (s, 12 H, H-9', H-10', H-11', H-12').



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD/TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

165.9, 165.4 (C-8, C-2), 151.8 (C-3), 151.3 (C-7), 140.0 (C-5), 130.3 (C-6), 126.1 (C-4), 110.8, 109.7 (C-7', C-8'), 97.7 (C-1'), 72.4 (C-2'), 72.2 (C-3'), 71.9 (C-4'), 67.5 (C-5'), 66.0 (C-6'), 53.5 (C-1), 26.3, 26.2, 25.1, 24.6 (C-9', C-10', C-11', C-12').

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_9 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.5 (\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$  ( $M = 496.51 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 53.56 (53.22), H 6.52 (6.90), N 2.66 (2.82).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 408 (100) ( $\text{M}-\text{CH}_3$ ), 183 (27) ( $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4^+$ ), 164 (50) ( $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3^+$ ), 115 (26) ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2^+$ ), 100 (45) ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2^+$ ), 85 (24) ( $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$ ), 81 (57) ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{O}^+$ ), 59 (29) ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$ ), 43 (53) ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ).

**E.8.1.2. Darstellung der Verbindung 2-Carbomethoxypyridin-5-(1',2':3',4'-di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)ester, 13a, mit DCC als Verknüpfungsreagenz<sup>67</sup>**

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-2-methylester (364 mg, 2.0 mmol) und Diisopropylidengalactose (573 mg, 2.2 mmol) wurden unter Zusatz von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 20 mL Pyridin gelöst. Nach der Zugabe von DCC (469 mg, 2.4 mmol) wurde die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 200  $\mu\text{L}$  Essigsäure zugegeben und vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingengt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Chloroform/Methanol, 4:1).

Ausbeute: 530 mg (1.25 mmol), 63% der Theorie.

*Charakterisierung:*

entspricht dem gewünschten Produkt (s. E.8.1.1.).

**E.8.1.3. 5-(1',2':3',4'-Di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)-pyridin-2-carbonsäure, 5GalpicH, 13a<sup>68</sup>**

Eine Lösung von Lithiumiodid (750 mg, 5.6 mmol) in 20 mL Pyridin wurde zum Rückfluss erhitzt und tropfenweise mit einer Lösung von **13a** (270 mg, 0.6 mmol) in 10 mL Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel anschließend aus der noch heißen Lösung abdestilliert. Der

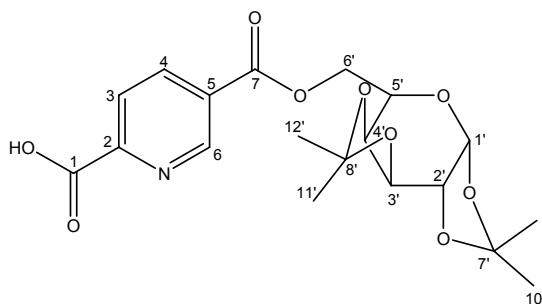
Rückstand wurde in ca. 40 mL Wasser aufgenommen und mit 25%iger Ameisensäure bis pH = 4 angesäuert. Die wässrige Phase wurde fünf Mal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als dunkelgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 250 mg (0.6 mmol), 96% der Theorie.

**Charakterisierung:**

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

2988  $\nu$ (ar. C-H); 2935, 2858  $\nu$ (C-H);  
1683, 1642  $\nu$ (C=O); 1578  $\nu$ (C=C),  
 $\nu$ (C=N); 1438, 1384  $\delta$ (C-H); 1283, 1213,  
1070  $\nu$ (C-O),  $\nu$ (C-N),  $\nu$ (C-O-C); 749  
 $\delta$ (ar. C-H).



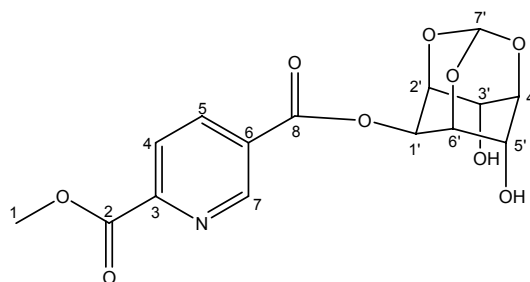
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD/TMS, 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.23 – 9.12 (m, 1 H, H-7), 8.58 – 8.51 (m, 1 H, H-5), 7.93 – 7.89 (m, 1 H, H-4), 5.49 (dd,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H, H-1'), 4.68 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, H-5'), 4.60 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, H-2'), 4.53 – 4.24 (m, 3 H, H-3', H-4', H-6'), 1.52 – 1.27 (m, 12 H, H-9', H-10', H-11', H-12').

**E.8.1.4. 2-Carbomethoxypyridin-5-(myo-inositolorthoformiat)ester, 2MeOpic5Ino, 13b**

Nach **AAV 5** wurden 730 mg (2.07 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 69% der Theorie.



**Charakterisierung:**

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3399, 3326  $\nu$ (O-H), 3013  $\nu$ (ar. C-H); 2952, 2924, 2852  $\nu$ (C-H); 1729, 1717  $\nu$ (C=O);  
1627, 1597, 1580, 1478  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1440, 1385  $\delta$ (C-H); 1275, 1162, 1139,  
1060, 1007, 993, 960  $\nu$ (C-O),  $\nu$ (C-N),  $\nu$ (C-O-C); 748  $\delta$ (ar. C-H).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD/TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.21 – 9.20 (m, 1 H, H-7), 8.28 – 8.22 (m, 1 H, H-5), 7.98 – 7.88 (m, 1 H, H-4), 5.41 (d,  $^4J = 1.28$  Hz, 1 H, H-7'), 4.44 – 4.40 (m, 2 H, H-1', H-4'), 4.18 – 4.06 (m, 4 H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 4.01 (s, 3 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD/TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

166.9, 165.9 (C-8, C-2), 151.5 (C-7), 147.9 (C-3), 140.3 (C-5), 131.3 (C-6), 126.1 (C-4), 103.9 (C-7'), 76.0 (C-2', C-6'), 70.6 (C-4'), 69.1 (C-3', C-5'), 61.1 (C-1'), 53.5 (C-1).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_{1.3}\text{O}_9$  ( $M = 357.48$  g mol $^{-1}$ )

C 51.90 (50.39), H 4.35 (4.23), N 5.18 (5.09).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 352 (3) ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 236 (10) ( $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_3\text{NO}$ ), 182 (44) ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_4^+$ ), 164 (100) ( $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3^+$ ), 137 (26) ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2^+$ ), 106 (20) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}^+$ ), 73 (41) ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$ ), 44 (41) ( $\text{CO}_2^+$ ).

## E.8.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)komplexe

### E.8.2.1. *Bis[5-(1',2':3',4'-di-O-isopropylidengalactosyl-6-oxycarbonyl)pyridin-2-carboxylato]oxovanadium(IV), [VO(5Galpic)<sub>2</sub>], 14a*

Nach **AAV 8** wurden 530 mg (0.42 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 84% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3114, 3081  $\nu$ (ar C-H); 2988, 2936  $\nu$ (CH); 1731  $\nu$ (C=O); 1681  $\nu_{\text{as}}$ ( $\text{CO}_2^-$ ); 1642, 1608, 1578  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1457, 1437, 1415, 1383  $\delta$ (CH),  $\nu_{\text{s}}$ ( $\text{CO}_2^-$ ); 1282, 1256, 1283, 1212  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1168, 1113, 1070, 1002  $\nu$ (O-CH); 973  $\nu$ (V=O); 898, 863  $\delta$ (ar. C-H),  $\nu$ (C-CO<sub>2</sub>); 747  $\delta$ (ar. C-H).

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{V} \cdot 4 \text{ THF} \cdot 0.75 \text{ Na}_2\text{SO}_4$  ( $M = 1260.64$  g mol $^{-1}$ )

C 51.01 (51.45), H 5.93 (6.08), N 2.13 (2.22).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 884.

EPR: RT (THF):	$g_0 = 1.975, A_0 = 95 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
TT (100 K, Ethanol):	$g_{\perp} = 1.983, A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
	$g_{\parallel} = 1.945, A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

### **E.8.2.2. Bis[pyridin-5-(myo-inositolorthoformiat)ester-2-carboxylato]oxovanadium(IV), [VO(5Inopic)<sub>2</sub>], 14b**

Nach **AAV 8** wurden 331 mg (0.43 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 85% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3075  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2929, 2851  $\nu(\text{CH})$ ; 1724  $\nu(\text{C=O})$ ; 1664 (sh)  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1635, 1577  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1488, 1397, 1348  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1287  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1162, 1124, 1090, 1048, 1006  $\nu(\text{O-CH})$ ; 985  $\nu(\text{V=O})$ ; 752  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{V} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$   
( $M = 779.47 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 43.06 (43.15), H 4.17 (3.62), N 3.65 (3.59).

EPR: RT (THF):	$g_0 = 1.97, A_0 = 100 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
TT (100 K, Wasser):	$g_{\perp} = 1.983, A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$
	$g_{\parallel} = 1.945, A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

### **E.8.3. Darstellung der Vanadium(IV)komplexe mit Pyridin-2,5-dicarbonsäure als Liganden**

#### **E.8.3.1. Darstellung von Bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)-oxovanadium(IV), [VO(2,5dipic)<sub>2</sub>], 15**

Zu einer Suspension von Pyridin-2,5-dicarbonsäure (501 mg, 3.0 mmol) und Natriumacetat·3H<sub>2</sub>O (816 mg, 6.0 mmol) in 10 mL H<sub>2</sub>O und 2 mL THF wurde eine Lösung von Vanadylsulfat·5H<sub>2</sub>O (380 mg, 1.5 mmol) in 5 mL H<sub>2</sub>O gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei 50 °C erhitzt, bis eine klare grüne Lösung entstand, die für eine Woche bei 4 °C gelagert wurde. Nach dem Filtrieren wurde das

Filtrat bis zur Trockne eingengt und der grüne Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 320 mg (0.41 mmol), 28% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3126, 3081  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 1692  $\nu(\text{C=O})$ ; 1662  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1611, 1587, 1558, 1483  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1388  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1351, 1328, 1282, 1169, 1142, 1046  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ; 984  $\nu(\text{V=O})$ ; 767  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_9\text{V} \cdot 5 \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{Na}_2\text{SO}_4$  ( $M = 773.32 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 22.56 (21.74), H 2.30 (2.35), N 3.69 (3.62).

EPR: TT (93 K, DMSO):  $g_{\perp} = 1.981$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$   
 $g_{\parallel} = 1.945$ ,  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

**E.8.3.2. Ammonium[bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)-dioxovanadat(V)],  $\text{NH}_4[\text{VO}_2(2,5\text{pic})_2]$ , 16a**

Zu einer Suspension von  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  (400 mg, 3.28 mmol) in 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wurde Pyridin-2,5-dicarbonsäure (1.10 g, 6.56 mmol) gegeben. Die gelbliche, trübe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 2 Tage bei 4 °C aufbewahrt. Nach Filtration und Waschen mit Aceton wurde der blassgrüne Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Es wurden 1.12 g (2.59 mmol) des hellgrünen Produkts erhalten.

Ausbeute: 79% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3143, 3104  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 1706  $\nu(\text{C=O})$ ; 1686  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1622, 1588, 1516, 1482  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1385  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1325, 1278, 1186, 1155, 1057  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ; 959, 948  $\nu(\text{V=O})$ ; 763  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :

8.96 – 8.08 (m, 6 H, H-6a, H-6b, H-4a, H-4b, H-3a, H-3b).

$^{51}\text{V}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :

-537 ppm.

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{V}$  ( $M = 433.20 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 39.26 (38.82), H 3.04 (2.79), N 9.27 (9.70).

**E.8.3.3. Kalium[bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)-  
dioxovanadat(V)],  $\text{K}[\text{VO}_2(2,5\text{pic})_2]$ , 16b**

Zu einer Suspension von  $\text{KVO}_3$  (452 mg, 3.28 mmol) in 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wurde Pyridin-2,5-dicarbonsäure (1.10 g, 6.56 mmol) gegeben. Die gelbliche, trübe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 2 Tage bei 4 °C aufbewahrt. Nach Filtration und Waschen mit Aceton wurde der gelbe Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Es wurden 1.47 g (3.11 mmol) des gelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 95% der Theorie.

Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden aus Wasser/Ethanol erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3106, 3079  $\nu$ (ar. C-H); 1708  $\nu$ (C=O); 1678  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1604, 1571, 1493  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1406, 1373  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1334, 1280, 1254, 1179, 1165, 1139, 1053  $\nu$ (C-O),  $\nu$ (C-N); 919  $\nu$ (V=O); 761, 748  $\delta$ (ar. C-H).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :

8.96 – 8.08 (m, 6 H, H-6a, H-6b, H-4a, H-4b, H-3a, H-3b).

$^{51}\text{V}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :

-534 ppm.

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{KN}_2\text{O}_{10}\text{V} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 472.28 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 35.87 (35.60), H 2.60 (2.13), N 6.35 (5.93).



**E.8.3.4. Natrium[bis(pyridin-5-carbonsäure-2-carboxylato)-dioxovanadat(V)], Na[VO<sub>2</sub>(2,5pic)<sub>2</sub>], 16c**

Zu einer Suspension von NaVO<sub>3</sub> (400 mg, 3.28 mmol) in 10 mL H<sub>2</sub>O wurde Pyridin-2,5-dicarbonsäure (1.10 g, 6.56 mmol) gegeben. Die gelbliche, trübe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 2 Tage bei 4 °C aufbewahrt. Nach Filtration und Waschen mit Aceton wurde der hellgelbe Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Es wurden 1.23 g (2.59 mmol) des hellgelben Produkts erhalten.

Ausbeute: 79% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3092  $\nu$ (ar. C-H); 1728  $\nu$ (C=O); 1686  $\nu_{as}$ (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 1633, 1538, 1485  $\nu$ (C=C),  $\nu$ (C=N); 1401, 1379  $\nu_s$ (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 1292, 1149, 1118, 1043  $\nu$ (C-O),  $\nu$ (C-N); 925  $\nu$ (V=O); 752  $\delta$ (ar. C-H).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, MHz) [ppm]  $\delta$ :

8.92 – 8.06 (m, 6 H, H-6a, H-6b, H-4a, H-4b, H-3a, H-3b).

<sup>51</sup>V-NMR (D<sub>2</sub>O, MHz) [ppm]  $\delta$ :

-533 ppm.

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub>V · 2 H<sub>2</sub>O (M = 474.19 g mol<sup>-1</sup>)

C 33.93 (35.46), H 2.70 (2.55), N 6.03 (5.91).

**E.8.3.5. Darstellung von Kalium[oxo-peroxo-bis(pyridin-2,5-dicarboxylato)vanadium(V)], K<sub>3</sub>[VO(O<sub>2</sub>)(2,5dipic)<sub>2</sub>], 17<sup>70a</sup>**

Eine Mischung aus V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (910 mg, 5.0 mmol) und KOH (1.24 g, 22.0 mmol) in 10 mL H<sub>2</sub>O wurde erhitzt, bis eine klare, hellgrüne Lösung entstand. Zu der Lösung wurde 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ca. 8.5 mL) gegeben. Die gelbe Lösung wurde 10 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 5 °C abgekühlt. Dann wurde eine Suspension aus Pyridin-2,5-dicarbonsäure (1.84 g, 11.0 mmol) in 17.5 mL Ethanol zugegeben. Es wurden weitere 35 mL 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben und die dunkel-orangefarbene Lösung für 30 min. Stehen gelassen. Zur Fällung des Produktes wurde die Reaktionsmischung mit einem Überschuss an Ethanol versetzt. Das gelbe

Produkt wurde abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Einkristalle der Verbindung konnten nach mehrtägigem Stehen bei 4 °C aus Wasser/Ethanol (Lösen in Wasser, Überschichten mit Ethanol) erhalten werden.

Ausbeute: 2.86 g (4.57 mmol), 83% der Theorie.

#### Charakterisierung:

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3103, 3039  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 1728  $\nu(\text{C=O})$ ; 1626  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1600, 1569  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1407, 1378  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1287  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1043  $\nu(\text{O-C})$ ; 972  $\nu(\text{V=O})$ ; 959  $\nu(\text{O-O})$ ; 877, 860  $\delta(\text{ar. C-H})$ ,  $\nu(\text{C-CO}_2)$ ; 796, 753  $\delta(\text{ar. C-H})$ ; 596  $\nu(\text{V-O})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

10.20 (d,  $^4J_{6a,4a} = 1.6$  Hz 1H, H-6a), 9.72 (d,  $^4J_{6b,4b} = 1.7$  Hz, 1H, H-6b), 8.84 (dd,  $^4J_{4a,6a} = 1.6$  Hz,  $^3J_{4a,3a} = 8.0$  Hz, 1H, H-4a), 8.78 (dd,  $^4J_{4b,6b} = 1.7$  Hz,  $^3J_{4b,3b} = 8.0$  Hz, 1H, H-4b), 8.32 (d,  $^3J_{3a,4a} = 8.0$  Hz, 1H, H-3a), 8.26 (d,  $^3J_{3b,4b} = 8.0$  Hz, 1H, H-3b).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O/TSP}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

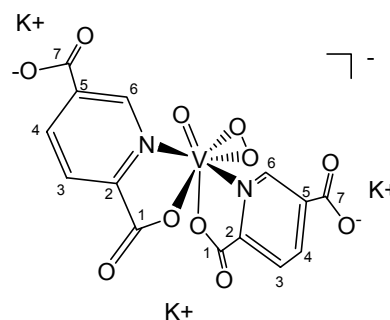
171.0, 169.8, 169.7, 168.8 (C-1a, C-1b, C-7a, C-7b), 151.5, 150.7 (C-2a, C2-b), 150.6, 148.8 (C-6a, C-6b), 143.2, 142.4 (C-4a, C-4b), 136.6, 136.2 (C-5a, C-5b), 126.3, 126.0 (C-3a, C-3b).

$^{51}\text{V-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , MHz) [ppm]  $\delta$ :

-623 ppm.

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{K}_3\text{N}_2\text{O}_{11}\text{V} \cdot 4.5 \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 627.51 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 26.85 (26.80), H 2.75 (2.41), N 4.45 (4.46).



#### E.8.3.6. Darstellung von Natrium[oxo-diperoxo-(pyridin-2,5-dicarboxylato)vanadium(V)], $\text{Na}_3[\text{VO}(\text{O}_2)_2(2,5\text{dipic})] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ , 18<sup>70b</sup>

Eine Lösung aus  $\text{V}_2\text{O}_5$  (231 mg, 1.27 mmol) und NaOH (195 mg, 4.88 mmol) in 2.0 mL  $\text{H}_2\text{O}$  wurde unter Rühren erhitzt, bis eine klare, fast farblose Lösung entstand. Nach dem Filtrieren und Abkühlen auf 0 °C wurden 0.7 mL 30%iges  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben. Eine Suspension aus Pyridin-2,5-dicarbonsäure (489 mg, 2.93 mmol)

und NaOH (242 mg, 6.05 mmol) in 2.1 mL H<sub>2</sub>O wurde langsam mit der Vanadat-Lösung versetzt und anschließend eine Stunde gerührt. Die Fällung des gelben Produktes erfolgte durch Versetzen mit einem Überschuss an Ethanol.

Ausbeute: 1.10 g (2.42 mmol), 83% der Theorie.

**Charakterisierung:**

IR (KBr) [cm<sup>-1</sup>]:

3076, 3048  $\nu$ (ar. C-H); 1650, 1627  $\nu_{as}(\text{CO}_2^-)$ ; 1484  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  
 $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1400, 1359  $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ ; 1286, 1183, 1152, 1125  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  
 $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1048  $\nu(\text{O}-\text{C})$ ; 946  $\nu(\text{V}=\text{O})$ ; 864, 837  $\nu(\text{O}-\text{O})$ ; 768, 757  $\delta$ (ar. C-H); 626, 593  
 $\nu(\text{V}-\text{O})$ .

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.86 – 9.58 (br m, 1H, H-6), 9.00 – 8.47 (br m, 1H, H-4), 8.38 – 7.95 (m, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O/TSP, 50 MHz) [ppm]  $\delta$ :

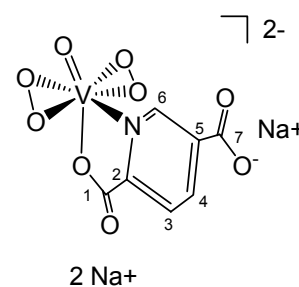
175.6, 175.3 (C-1, C-7), 157.4 (C-2), 151.7 (C-6), 140.9 (C-4), 136.0 (C-5), 126.1 (C-3).

<sup>51</sup>V-NMR (D<sub>2</sub>O, MHz) [ppm]  $\delta$ :

-743 ppm.

Elementaranalyse (%) (in Klammern die berechneten Werte) für C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>NNa<sub>3</sub>O<sub>9</sub>V · 5 H<sub>2</sub>O (M = 455.08 g mol<sup>-1</sup>)

C 18.37 (18.48), H 2.88 (2.88), N 3.08 (3.08).



## E.9. Darstellung der Vanadiumkomplexe mit Cholinderivaten als Liganden

### E.9.1. Synthese und Charakterisierung der Liganden

#### E.9.1.1. 2-Carbomethoxypyridin-5-(2-dimethylaminoethyl)ester, 2MeOpic5DMAE, 19a

Zum Säurechlorid (10.0 mmol) (dargestellt nach **AAV 3**) wurde eine Lösung von *N,N*-Dimethylaminoethanol (3.5 mL, 3.1 g, 35.0 mmol) in 15 mL Pyridin unter Eiskühlung getropft und nach der Zugabe einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für eine Stunde unter

Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der gelbe Rückstand zweimal mit je 10 mL Toluol und Dichlormethan extrahiert und im Vakuum getrocknet. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat/*n*-Hexan (4:1) hergestellt.

Es wurden 1.3 g des Rohprodukts erhalten.

### Charakterisierung:

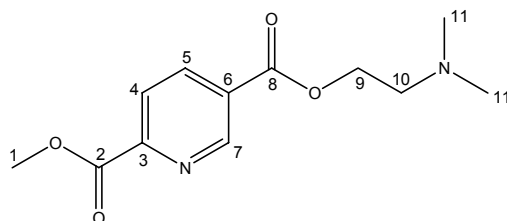
IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3109, 3006  $\nu(\text{ar. C-H})$ ; 2952, 2853  $\nu(\text{C-H})$ ;

2819, 2782, 2767  $\nu(\text{N-CH}_3)$ ; 1718  $\nu(\text{C=O})$ ;

1598, 1574, 1479  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$ ;

1437, 1385  $\delta(\text{C-H})$ ; 1314, 1286, 1199, 1131, 1021  $\nu(\text{C-O})$ ,  $\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 742  $\delta(\text{ar. C-H})$ .



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 200 MHz) [ppm]  $\delta$ :

9.33 – 9.31 (m, 1 H, H-7), 8.51 – 8.45 (m, 1 H, H-5), 8.25 – 8.20 (m, 1 H, H-4), 4.51 (t,  $^3J_{9,10} = 5.7$  Hz, 2 H, H-9), 4.05 (s, 3 H, H-1), 2.76 (t,  $^3J_{10,9} = 5.7$  Hz, 2 H, H-10), 2.35 (s, 6 H, H-11, H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , 100 MHz) [ppm]  $\delta$ :

164.8, 164.3 (C-8, C-2), 150.8 (C-7), 138.4 (C-5), 128.67 (C-6), 124.7 (C-4), 63.7 (C-9), 57.6 (C-10), 53.2 (C-1), 45.8 (C-11, C-11').

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 252.27$  g mol $^{-1}$ )

C 55.59 (57.13), H 6.19 (6.39), N 10.44 (11.10).

berechnet man  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.25$  HCl ( $M = 261.39$  g mol $^{-1}$ )

C 55.59 (55.14), H 6.19 (6.27), N 10.44 (10.72).

MS (70 eV, EI):  $m/z$  (%): 252 (7) ( $\text{M}^+$ ), 221 (23) ( $\text{M-CH}_3\text{O}$ ), 208 (17) ( $\text{M-C}_2\text{H}_6\text{N}$ ), 164 (64) ( $\text{M-C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ), 137 (90) ( $\text{M-C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$ ), 106 (22) ( $\text{M-C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ), 77 (33) ( $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}^+$ ), 71 (81) ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}^+$ ), 58 (100) ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}^+$ ), 42 (34) ( $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}^+$ ).

**E.9.1.2. 2-Carbomethoxypyridin-5-cholinester-chlorid,  
2MeOpic5Cholin-Cl, 19b**

Nach **AAV 5** wurden 713 mg des Rohprodukts erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3225  $\nu(\text{N-CH}_3)$ ; 3098, 3026, 3002  $\nu(\text{ar. C-H})$ ;

2957, 2854  $\nu(\text{C-H})$ ; 2761  $\nu(\text{N-CH}_3)$ ; 1742,

1718  $\nu(\text{C=O})$ ; 1597, 1582, 1563  $\nu(\text{C=C})$ ,

$\nu(\text{C=N})$ ,  $\delta(\text{N-H})$ ; 1482, 1439, 1383  $\delta(\text{C-H})$ ; 1349, 1313, 1284, 1135, 1085  $\nu(\text{C-O})$ ,

$\nu(\text{C-N})$ ,  $\nu(\text{C-O-C})$ ; 743, 697  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD/TMS}$ , 400 MHz) [ppm]  $\delta$ :

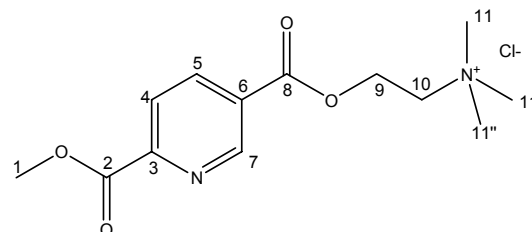
9.24 – 9.19 (m, H-7), 8.60 – 8.53 (m, H-5), 8.26 – 8.24 (m, H-4), 4.53 – 4.51 (m, H-9),

4.00 (s, H-1), 2.83 – 2.80 (m, H-10), 2.37 (s, H-11, H-11', H-11'').

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 348.22 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 44.88 (44.84), H 6.45 (6.08), N 7.74 (8.04).

MS (FAB):  $m/z$  (%): 267 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}^-$ ).



**E.9.1.3. Darstellung der Verbindungen 19a, 19b mit  
DMAE/Cholinchlorid mit DCC als Verknüpfungsreagenz<sup>73</sup>**

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-2-methylester (364 mg, 2.0 mmol) und *N,N*-Dimethylaminoethanol/Cholinchlorid (2.2 mmol) wurden unter Zusatz von 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 20 mL Pyridin gelöst. Nach der Zugabe von DCC (469 mg, 2.4 mmol) wurde die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 200  $\mu\text{L}$  Essigsäure (100%) zugegeben und vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingeeengt. Die Verbindungen wurden als stark verunreinigte Rohprodukte erhalten. Eine Aufreinigung war nicht möglich.

## E.9.2. Synthese und Charakterisierung der Vanadium(IV)komplexe

### E.9.2.1. *Bis(pyridin-5-dimethylaminoethylester-2-carboxylato)-oxovanadium(IV), [VO(5DMEApic)<sub>2</sub>], 20a*

Nach **AAV 8** wurden 360 mg (0.44 mmol) eines grünen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 87% der Theorie.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3103, 3043  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2956, 2925, 2854  $\nu(\text{CH})$ ; 1732  $\nu(\text{C=O})$ ; 1651 (sh)  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1635, 1572  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1436, 1392, 1332  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1280, 1250, 1215  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1126, 1047  $\nu(\text{O-CH})$ ; 966  $\nu(\text{V=O})$ ; 763, 747  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8\text{V} \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{THF} \cdot 1.5 \text{Na}_2\text{SO}_4$  ( $M = 826.56 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 34.77 (34.88), H 4.14 (4.15), N 6.49 (6.78).

EPR: TT (97 K, DMSO):  $g_{\perp} = 1.985$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.95$ ,  $A_{\parallel} = 160 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

### E.9.2.2. *Bis(pyridin-5-cholinesterchlorid-2-carboxylato)-oxovanadium(IV), [VO(5Cholinpic)<sub>2</sub>], 20b*

Nach **AAV 8** wurden 250 mg eines grünen Feststoffs erhalten.

*Charakterisierung:*

IR (KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]:

3075  $\nu(\text{ar C-H})$ ; 2929, 2851  $\nu(\text{CH})$ ; 1724  $\nu(\text{C=O})$ ; 1664 (sh)  $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1635, 1577  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1488, 1397, 1348  $\delta(\text{CH})$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ ; 1287  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$ ; 1162, 1124, 1090, 1048, 1006  $\nu(\text{O-CH})$ ; 985  $\nu(\text{V=O})$ ; 752  $\delta(\text{ar. C-H})$ .

Elementaranalyse (in Klammern die berechneten Werte) für  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{V} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  ( $M = 779.47 \text{ g mol}^{-1}$ )

C 43.06 (43.15), H 4.17 (3.62), N 3.65 (3.59).

EPR: TT (97 K, DMSO):  $g_{\perp} = 1.98$ ,  $A_{\perp} = 60 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

$g_{\parallel} = 1.95$ ,  $A_{\parallel} = 165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$

## E.10. Kristallographische Daten

### E.10.1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_8H_7NO_4 \cdot H_2O$ , 4a

#### 5-Carbomethoxypyridin-2-carbonsäure

Summenformel	$C_8H_9NO_5$	
Molmasse	199.16	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P-1	
Zelldimensionen	$a = 7.1533(12)$ Å	$\alpha = 81.499(3)^\circ$
	$b = 7.2375(12)$ Å	$\beta = 76.958(2)^\circ$
	$c = 9.5728(16)$ Å	$\gamma = 65.886(2)^\circ$
Volumen	$439.82(13)$ Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	2	
Dichte (berechnet)	$1.504$ Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	$0.127$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	208	
Kristallgröße	$0.75 \times 0.20 \times 0.05$ mm <sup>3</sup>	
Gemessener $\theta$ -Bereich	$2.19$ to $27.53^\circ$	
Indexbereich	$-9 \leq h \leq 9, -9 \leq k \leq 9, -12 \leq l \leq 12$	
Anzahl gemessener Reflexe	5058	
Symmetrieunabhängige Reflexe	1937 [R(int) = 0.0268]	
Vollständigkeit von $\theta = 27.53^\circ$	95.1 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Unterdrückung / Parameter	1937 / 0 / 140	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.019	
Endgültige R-Werte [ $ I > 2\sigma(I) $ ]	R1 = 0.0417, wR2 = 0.1116	
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0488, wR2 = 0.1154	
Restelektronendichte (max. u. min.)	$0.263$ and $-0.229$ e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für 5-Carbomethoxypyridin-2-carbonsäure. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1264(1)	796(2)	3747(1)	29(1)
O(2)	4137(2)	1100(2)	2392(1)	30(1)

O(3)	-3912(2)	3380(2)	-1816(1)	34(1)
O(4)	-1401(2)	4235(2)	-3246(1)	28(1)
N(1)	-747(2)	1921(2)	1586(1)	22(1)
C(1)	2369(2)	1194(2)	2541(1)	22(1)
C(2)	1218(2)	1819(2)	1301(1)	21(1)
C(3)	2207(2)	2255(2)	-53(1)	22(1)
C(4)	1110(2)	2836(2)	-1172(1)	23(1)
C(5)	-927(2)	2956(2)	-894(1)	21(1)
C(6)	-1793(2)	2485(2)	500(1)	23(1)
C(7)	-2261(2)	3534(2)	-2016(1)	22(1)
C(8)	-2597(2)	4789(2)	-4394(2)	33(1)
O(01)	2888(2)	-435(2)	5963(1)	38(1)

### E.10.2. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, 4b

#### 5-Carboethoxy-pyridin-2-carbonsäure

Summenformel	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	
Molmasse	195.17	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P-1	
Zelldimensionen	a = 9.4412(3) Å	α = 102.5600(10)°
	b = 10.8428(4) Å	β = 97.8760(10)°
	c = 13.4610(5) Å	γ = 97.5560(10)°
Volumen	1313.65(8) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	6	
Dichte (berechnet)	1.480 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.118 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	612	
Kristallgröße	0.80 x 0.70 x 0.30 mm <sup>3</sup>	
Gemessener θ-Bereich	2.19 to 32.00°	
Indexbereich	-14<=h<=14, -16<=k<=16, -20<=l<=20	
Anzahl gemessener Reflexe	34668	
Symmetrieunabhängige Reflexe	8881 [R(int) = 0.0550]	
Vollständigkeit von θ = 32.00°	97.5 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Unterdrückung / Parameter	8881 / 0 / 388	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.020	
Endgültige R-Werte [I>2σ(I)]	R1 = 0.0600, wR2 = 0.1524	
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0770, wR2 = 0.1619	
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.680 and -0.429 e.Å <sup>-3</sup>	



Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für 5-Carboethoxy-pyridin-2-carbonsäure.  $U(\text{eq})$  wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	3293(1)	8229(1)	4058(1)	19(1)
C(1)	2821(1)	6836(1)	2307(1)	19(1)
C(2)	3566(1)	7182(1)	3420(1)	19(1)
C(3)	4525(2)	6416(1)	3735(1)	24(1)
C(4)	5263(2)	6769(1)	4740(1)	24(1)
C(5)	5004(1)	7854(1)	5402(1)	19(1)
C(6)	4000(1)	8554(1)	5031(1)	19(1)
C(7)	5818(1)	8223(1)	6483(1)	20(1)
C(8)	6173(2)	9578(1)	8143(1)	23(1)
C(9)	5473(2)	10586(1)	8751(1)	28(1)
O(1)	1870(1)	7570(1)	2130(1)	26(1)
O(2)	3125(1)	5979(1)	1672(1)	28(1)
O(3)	6773(1)	7670(1)	6769(1)	29(1)
O(4)	5375(1)	9189(1)	7084(1)	23(1)
N(2)	10649(1)	9022(1)	7099(1)	18(1)
C(10)	8867(1)	9414(1)	5751(1)	19(1)
C(11)	9966(1)	8651(1)	6113(1)	19(1)
C(12)	10237(2)	7598(1)	5417(1)	24(1)
C(13)	11255(2)	6902(1)	5748(1)	23(1)
C(14)	11978(1)	7284(1)	6763(1)	18(1)
C(15)	11637(1)	8350(1)	7415(1)	19(1)
C(16)	13084(1)	6527(1)	7098(1)	19(1)
C(17)	14744(2)	6176(1)	8431(1)	23(1)
C(18)	15247(2)	6673(1)	9573(1)	29(1)
O(5)	8689(1)	10353(1)	6494(1)	27(1)
O(6)	8239(1)	9157(1)	4866(1)	29(1)
O(7)	13412(1)	5642(1)	6510(1)	29(1)
O(8)	13661(1)	6918(1)	8099(1)	22(1)
N(3)	9425(1)	2904(1)	-130(1)	18(1)
C(19)	10733(1)	1097(1)	-550(1)	19(1)
C(20)	10393(1)	2214(1)	206(1)	17(1)
C(21)	11115(1)	2508(1)	1222(1)	21(1)
C(22)	10830(1)	3552(1)	1914(1)	21(1)
C(23)	9833(1)	4263(1)	1579(1)	18(1)
C(24)	9147(1)	3905(1)	546(1)	19(1)
C(25)	9529(1)	5366(1)	2353(1)	19(1)
C(26)	8215(1)	7055(1)	2732(1)	22(1)
C(27)	7031(2)	7613(1)	2210(1)	25(1)
O(9)	9940(1)	890(1)	-1466(1)	24(1)
O(10)	11661(1)	490(1)	-309(1)	27(1)
O(11)	10144(1)	5660(1)	3237(1)	27(1)
O(12)	8515(1)	5967(1)	1972(1)	21(1)

**E.10.3. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>, 4c**

## 5-Carboisopropoxyppyridin-2-carbonsäure

Summenformel	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	
Molmasse	209.20	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Zelldimensionen	a = 12.3015(4) Å	α = 90°
	b = 9.2940(3) Å	β = 95.4080(10)°
	c = 8.9091(3) Å	γ = 90°
Volumen	1014.04(6) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Dichte (berechnet)	1.370 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.107 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	440	
Kristallgröße	0.65 x 0.53 x 0.34 mm <sup>3</sup>	
Gemessener θ-Bereich	2.75 to 31.99°	
Indexbereich	-13<=h<=18, -11<=k<=13, -13<=l<=13	
Anzahl gemessener Reflexe	14255	
Symmetrieunabhängige Reflexe	3457 [R(int) = 0.0274]	
Vollständigkeit von θ = 31.99°	98.1 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Unterdrückung / Parameter	3457 / 0 / 140	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.089	
Endgültige R-Werte [I>2σ(I)]	R1 = 0.0491, wR2 = 0.1445	
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1481	
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.490 and -0.202 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( x 10<sup>4</sup>) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) für 5-Carboisopropoxyppyridin-2-carbonsäure. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sup>ij</sup>-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	4112(1)	6107(1)	-1221(1)	22(1)
O(1)	4596(1)	9795(1)	-1867(1)	28(1)
O(2)	5550(1)	7862(1)	-2510(1)	39(1)
O(3)	1503(1)	5340(1)	2308(1)	35(1)
O(4)	1924(1)	3561(1)	744(1)	25(1)
C(1)	4829(1)	8410(1)	-1879(1)	23(1)
C(2)	4059(1)	7538(1)	-1026(1)	20(1)

C(3)	3345(1)	8187(1)	-117(1)	23(1)
C(4)	2661(1)	7318(1)	637(1)	23(1)
C(5)	2703(1)	5837(1)	438(1)	21(1)
C(6)	3441(1)	5273(1)	-506(1)	22(1)
C(7)	1980(1)	4903(1)	1275(1)	23(1)
C(8)	1232(1)	2560(1)	1505(1)	26(1)
C(9)	56(1)	2791(2)	897(2)	40(1)
C(10)	1654(1)	1077(1)	1201(2)	35(1)

#### E.10.4. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>, (S)-4d

##### (S)-5-Carbosecbutoxypyridin-2-carbonsäure

Summenformel	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>		
Molmasse	223.22		
Messtemperatur	153(2) K		
Wellenlänge	0.71073 Å		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P2(1)		
Zelldimensionen	a = 4.4079(15) Å	α = 90°	
	b = 9.434(3) Å	β = 91.478(6)°	
	c = 13.354(4) Å	γ = 90°	
Volumen	555.1(3) Å <sup>3</sup>		
Formeleinheiten pro Zelle Z	2		
Dichte (berechnet)	1.335 Mg/m <sup>3</sup>		
Absorptionskoeffizient	0.102 mm <sup>-1</sup>		
F(000)	236		
Kristallgröße	0.55 x 0.26 x 0.07 mm <sup>3</sup>		
Gemessener θ-Bereich	2.64 to 27.49°		
Indexbereich	-5<=h<=5, -12<=k<=12, -16<=l<=16		
Anzahl gemessener Reflexe	6338		
Symmetrieunabhängige Reflexe	1328 [R(int) = 0.0746]		
Vollständigkeit von θ = 27.49°	98.3 %		
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>		
Daten / Unterdrückung / Parameter	1328 / 1 / 148		
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.928		
Endgültige R-Werte [I>2σ(I)]	R1 = 0.0473, wR2 = 0.0871		
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0694, wR2 = 0.0932		
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.225 and -0.184 e.Å <sup>-3</sup>		

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für 5-Carbosecbutoxypyridin-2-carbonsäure.  $U(\text{eq})$  wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	7341(6)	5367(3)	9121(2)	25(1)
O(1)	8957(6)	1749(2)	9555(2)	34(1)
O(2)	10639(7)	3657(2)	10400(2)	42(1)
O(3)	-64(5)	6011(2)	6499(2)	37(1)
O(4)	2646(5)	7856(2)	7119(2)	33(1)
C(1)	9096(8)	3122(3)	9754(3)	28(1)
C(2)	7120(7)	3948(3)	9034(2)	24(1)
C(3)	5233(7)	3299(3)	8327(2)	28(1)
C(4)	3514(7)	4134(3)	7679(2)	28(1)
C(5)	3738(7)	5593(3)	7752(2)	25(1)
C(6)	5683(7)	6162(3)	8489(2)	27(1)
C(7)	1880(7)	6485(3)	7046(2)	25(1)
C(8)	784(8)	8886(3)	6538(3)	33(1)
C(9)	214(9)	10101(4)	7259(3)	47(1)
C(10)	2439(9)	9325(4)	5633(3)	44(1)
C(11)	3129(9)	8140(4)	4907(3)	55(1)

### E.10.5. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{MgN}_2\text{O}_{18}$ , 7b

Bis(2-Carbomethoxypyridin-5-carboxylato)magnesium

Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{MgN}_2\text{O}_{18}$	
Molmasse	564.75	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Zelldimensionen	$a = 13.7795(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.5126(4)$ Å	$\beta = 117.2500(10)^\circ$
	$c = 13.8657(8)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1276.07(12)$ Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	2	
Dichte (berechnet)	1.470 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.156 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	596	
Kristallgröße	0.41 x 0.34 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.94 to 32.50°	
Indexbereich	-20 ≤ h ≤ 20, -11 ≤ k ≤ 11, -20 ≤ l ≤ 20	
Anzahl gemessener Reflexe	33675	

Symmetrieunabhängige Reflexe	4587 [R(int) = 0.0457]
Vollständigkeit von $\theta = 32.50^\circ$	99.2 %
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Daten / Unterdrückung / Parameter	4587 / 15 / 200
Goodness-of-fit on $F^2$	1.004
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0414, wR2 = 0.0985
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0582, wR2 = 0.1050
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.555 and -0.259 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für Bis(2-Carbomethoxy-pyridin-5-carboxylato)magnesium.  $U(\text{eq})$  wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	3081(1)	7648(1)	4541(1)	27(1)
O(2)	3884(1)	10208(1)	5352(1)	28(1)
O(3)	8336(1)	4820(1)	8708(1)	24(1)
O(4)	7111(1)	2616(1)	8207(1)	27(1)
N(1)	4698(1)	5710(1)	5943(1)	18(1)
C(1)	2129(1)	8635(2)	3788(1)	34(1)
C(2)	3882(1)	8605(1)	5285(1)	20(1)
C(3)	4816(1)	7485(1)	6049(1)	17(1)
C(4)	5742(1)	8312(1)	6827(1)	19(1)
C(5)	6602(1)	7258(1)	7526(1)	19(1)
C(6)	6493(1)	5427(1)	7440(1)	16(1)
C(7)	5526(1)	4718(1)	6639(1)	18(1)
C(8)	7381(1)	4181(1)	8179(1)	19(1)
Mg(1)	0	0	0	15(1)
O(5)	1642(1)	-64(1)	571(1)	21(1)
O(6)	99(1)	2705(1)	-201(1)	24(1)
O(7)	268(1)	303(1)	1600(1)	23(1)
O(8)	2881(1)	3539(1)	4690(1)	21(1)
O(9)	1059(1)	3502(1)	2710(1)	23(1)

**E.10.6. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>V·H<sub>2</sub>O, 5a****Bis(5-Carbomethoxy-pyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV)**

Summenformel	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>13.50</sub> V	
Molmasse	508.29	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P-1	
Zelldimensionen	a = 13.0130(8) Å	α = 104.7430(10)°
	b = 13.3879(8) Å	β = 100.5160(10)°
	c = 15.1253(10) Å	γ = 116.1050(10)°
Volumen	2152.8(2) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Dichte (berechnet)	1.568 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.534 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1048	
Kristallgröße	0.40 x 0.10 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Gemessener θ-Bereich	2.30 to 25.00°	
Indexbereich	-15 ≤ h ≤ 15, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17	
Anzahl gemessener Reflexe	22056	
Symmetrieunabhängige Reflexe	7558 [R(int) = 0.0638]	
Vollständigkeit von θ = 25.00°	99.7 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Unterdrückung / Parameter	7558 / 15 / 693	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.864	
Endgültige R-Werte [ $>2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0519, wR2 = 0.0952	
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0981, wR2 = 0.1062	
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.452 and -0.331 e·Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für Bis(5-Carbomethoxy-pyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV). U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sup>ij</sup>-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
V(1)	5590(1)	1835(1)	3848(1)	25(1)
O(1)	5633(2)	1398(2)	2777(2)	31(1)
O(2)	5597(3)	533(2)	4282(2)	33(1)
O(3)	3830(2)	1127(2)	3675(2)	30(1)
O(4)	2234(3)	1404(2)	3439(2)	44(1)
O(5)	7793(3)	6581(2)	3777(2)	39(1)
O(6)	6567(3)	7266(3)	4147(2)	45(1)
O(7)	5998(2)	2781(2)	5342(2)	27(1)

O(8)	7446(3)	4166(3)	6754(2)	46(1)
O(9)	11412(3)	3697(3)	4236(2)	41(1)
O(10)	9712(3)	2662(3)	2925(2)	42(1)
N(1)	5317(3)	3253(3)	3740(2)	23(1)
N(2)	7527(3)	2837(3)	4459(2)	21(1)
C(1)	3323(4)	1764(4)	3587(3)	31(1)
C(2)	4183(4)	3023(4)	3676(3)	25(1)
C(3)	3839(4)	3866(4)	3681(3)	29(1)
C(4)	4697(4)	4991(4)	3765(3)	30(1)
C(5)	5855(4)	5234(3)	3824(3)	24(1)
C(6)	6132(4)	4334(3)	3798(3)	24(1)
C(7)	6852(4)	6420(4)	3908(3)	32(1)
C(8)	7474(5)	8452(4)	4232(4)	67(2)
C(9)	7104(4)	3506(4)	5897(3)	29(1)
C(10)	8016(4)	3477(3)	5425(3)	23(1)
C(11)	9244(4)	4035(3)	5924(3)	26(1)
C(12)	9997(4)	3930(3)	5421(3)	28(1)
C(13)	9512(4)	3297(3)	4424(3)	23(1)
C(14)	8263(3)	2760(3)	3972(3)	21(1)
C(15)	10324(4)	3238(4)	3869(3)	29(1)
C(16)	10428(4)	2568(5)	2309(3)	63(2)
V(2)	1987(1)	5437(1)	-1539(1)	38(1)
O(11)	1958(3)	5734(2)	-2500(2)	37(1)
O(12)	318(3)	5040(3)	-1513(2)	51(1)
O(13)	2449(3)	5588(3)	-57(2)	52(1)
O(14)	3312(4)	6802(3)	1501(2)	86(2)
O(15)	4044(3)	11273(3)	-464(2)	61(1)
O(16)	2819(3)	9680(2)	-1835(2)	37(1)
O(17)	1396(3)	3715(2)	-1890(2)	43(1)
O(18)	1906(3)	2334(3)	-1894(3)	85(1)
O(191)	7947(5)	7157(5)	-861(5)	77(2)
O(192)	7649(11)	7423(12)	-165(10)	68(4)
O(20)	6942(3)	8081(4)	-1188(3)	76(1)
N(3)	2740(3)	7286(3)	-664(2)	32(1)
N(4)	3625(4)	5426(3)	-1399(2)	40(1)
C(17)	2960(5)	6605(4)	633(4)	50(1)
C(18)	3110(4)	7619(4)	309(3)	36(1)
C(19)	3604(4)	8789(4)	926(3)	46(1)
C(20)	3710(4)	9646(4)	542(3)	44(1)
C(21)	3322(4)	9306(4)	-456(3)	29(1)
C(22)	2846(4)	8125(4)	-1035(3)	31(1)
C(23)	3445(4)	10203(4)	-906(3)	34(1)
C(24)	2877(4)	10434(4)	-2370(3)	52(1)
C(25)	2169(5)	3368(4)	-1769(4)	51(1)
C(26)	3489(5)	4341(4)	-1499(4)	51(2)
C(27)	4448(5)	4143(5)	-1418(4)	81(2)
C(28)	5599(5)	5098(5)	-1230(4)	83(2)
C(29)	5728(5)	6198(5)	-1152(4)	58(2)
C(30)	4730(5)	6337(4)	-1236(3)	47(1)
C(31)	6949(6)	7232(6)	-989(5)	76(2)
C(321)	8226(8)	9255(8)	-865(8)	116(4)
C(322)	8885(16)	8502(17)	55(14)	96(8)
O(21)	4842(3)	8283(3)	3346(2)	46(1)
O(22)	12668(3)	9046(3)	4161(2)	43(1)
O(23)	10365(4)	8668(4)	4252(4)	94(1)
O(24)	10003(5)	9350(6)	6009(5)	58(2)
O(25)	9328(5)	11081(4)	-2169(4)	76(2)
O(26)	9873(14)	10606(14)	-1921(12)	74(5)
O(27)	8428(6)	12739(6)	-2322(4)	50(2)
O(28)	8760(11)	12736(12)	-1835(8)	47(3)
O(29)	9505(8)	11534(9)	-188(7)	53(3)
O(30)	8980(12)	11865(12)	-1067(11)	46(4)

O(31)	10066(13)	13813(11)	128(8)	37(3)
O(32)	10727(15)	13905(15)	511(13)	70(6)
O(33)	9666(14)	13189(14)	201(11)	30(5)
O(34)	11870(17)	14351(16)	1277(13)	34(5)

### E.10.7. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von $C_{20}H_{20}N_2O_9V \cdot H_2O$ , 5c

#### Bis(5-Carboisopropoxyppyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV)

Summenformel	$C_{20}H_{20}N_2O_9V$		
Molmasse	483.32		
Messtemperatur	153(2) K		
Wellenlänge	0.71073 Å		
Kristallsystem	triklin		
Raumgruppe	P-1		
Zelldimensionen	a = 10.9185(5) Å	$\alpha = 69.6350(10)^\circ$	
	b = 13.4119(5) Å	$\beta = 78.2570(10)^\circ$	
	c = 17.6792(8) Å	$\gamma = 77.8200(10)^\circ$	
Volumen	2348.42(17) Å <sup>3</sup>		
Formeleinheiten pro Zelle Z	4		
Dichte (berechnet)	1.367 Mg/m <sup>3</sup>		
Absorptionskoeffizient	0.473 mm <sup>-1</sup>		
F(000)	996		
Kristallgröße	0.50 x 0.25 x 0.10 mm <sup>3</sup>		
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.14 to 29.00°		
Indexbereich	-14<=h<=14, -18<=k<=18, -24<=l<=24		
Anzahl gemessener Reflexe	57316		
Symmetrieunabhängige Reflexe	12361 [R(int) = 0.0478]		
Vollständigkeit von $\theta = 29.00^\circ$	99.0 %		
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>		
Daten / Unterdrückung / Parameter	12361 / 13 / 661		
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.969		
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0470, wR2 = 0.1208		
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0748, wR2 = 0.1348		
Restelektronendichte (max. u. min.)	1.099 and -0.521 e.Å <sup>-3</sup>		



Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Bis(5- Carbo-*iso*-propoxyppyridin-2-carboxylato)oxovanadium(IV). U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U^{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
V(1)	8829(1)	3359(1)	3866(1)	25(1)
N(1)	8521(2)	1907(1)	3723(1)	24(1)
N(2)	7770(2)	4335(1)	2926(1)	25(1)
O(1)	10155(1)	3323(1)	3284(1)	30(1)
O(2)	9517(2)	2661(1)	4936(1)	32(1)
O(3)	7055(1)	3017(1)	4580(1)	33(1)
O(4)	5662(1)	1839(1)	5066(1)	41(1)
O(5)	10766(2)	430(1)	2102(1)	45(1)
O(6)	9415(2)	-752(1)	2426(1)	44(1)
O(7)	8512(1)	4769(1)	4065(1)	32(1)
O(8)	7596(2)	6481(1)	3681(1)	36(1)
O(9)	5745(2)	5091(1)	617(1)	50(1)
O(10)	7089(1)	3563(1)	1042(1)	32(1)
C(1)	6637(2)	2178(2)	4642(1)	32(1)
C(2)	7443(2)	1519(2)	4131(1)	27(1)
C(3)	7101(2)	631(2)	4058(1)	30(1)
C(4)	7862(2)	126(2)	3528(1)	30(1)
C(5)	8963(2)	525(2)	3098(1)	28(1)
C(6)	9267(2)	1409(2)	3219(1)	26(1)
C(7)	9830(2)	67(2)	2493(1)	34(1)
C(8)	10135(2)	-1250(2)	1819(2)	50(1)
C(9)	11093(4)	-2133(3)	2232(3)	97(1)
C(10)	9187(4)	-1705(5)	1601(4)	159(3)
C(11)	7859(2)	5581(2)	3603(1)	29(1)
C(12)	7431(2)	5364(2)	2926(1)	27(1)
C(13)	6769(2)	6145(2)	2352(1)	32(1)
C(14)	6443(2)	5867(2)	1738(1)	31(1)
C(15)	6813(2)	4829(2)	1725(1)	25(1)
C(16)	7472(2)	4077(2)	2330(1)	25(1)
C(17)	6475(2)	4514(2)	1071(1)	29(1)
C(18)	6784(2)	3141(2)	448(1)	35(1)
C(19)	5639(2)	2601(2)	804(2)	45(1)
C(20)	7943(3)	2414(3)	246(2)	60(1)
V(2)	4807(1)	-687(1)	2565(1)	37(1)
N(3)	3923(2)	411(1)	3235(1)	33(1)
N(4)	3774(2)	226(2)	1587(1)	36(1)
O(11)	6002(1)	-63(1)	2220(1)	45(1)
O(12)	5546(2)	-1867(1)	3521(1)	49(1)
O(13)	3069(2)	-1220(1)	3195(1)	40(1)
O(14)	1296(2)	-951(1)	4055(1)	43(1)
O(15)	5286(2)	3139(2)	3049(1)	66(1)
O(16)	3480(2)	3721(1)	3745(1)	50(1)
O(17)	5009(2)	-1709(1)	1960(1)	48(1)
O(18)	4463(2)	-2031(2)	922(1)	67(1)
O(19)	1624(2)	3436(2)	-98(1)	57(1)
O(20)	2165(1)	3329(1)	1090(1)	42(1)
C(21)	2327(2)	-729(2)	3643(2)	37(1)
C(22)	2767(2)	247(2)	3666(1)	33(1)
C(23)	2055(2)	934(2)	4068(1)	36(1)
C(24)	2506(2)	1853(2)	4017(2)	37(1)
C(25)	3686(2)	2035(2)	3563(1)	34(1)
C(26)	4370(2)	1288(2)	3197(1)	35(1)
C(27)	4243(3)	3018(2)	3430(2)	44(1)
C(28)	3587(5)	4844(2)	3621(4)	47(2)

C(29)	4229(15)	4761(16)	4319(10)	51(3)
C(30)	2362(5)	5605(5)	3616(5)	83(2)
C(281)	4139(4)	4643(2)	3575(3)	30(1)
C(291)	3921(16)	4964(15)	4329(8)	67(4)
C(301)	3533(5)	5513(4)	2900(3)	47(1)
C(31)	4457(3)	-1451(2)	1318(2)	48(1)
C(32)	3776(2)	-306(2)	1072(2)	42(1)
C(33)	3251(3)	168(2)	362(2)	50(1)
C(34)	2702(3)	1237(2)	173(2)	50(1)
C(35)	2678(2)	1790(2)	703(2)	39(1)
C(36)	3217(2)	1255(2)	1412(1)	36(1)
C(37)	2093(2)	2940(2)	508(2)	42(1)
C(38)	1626(2)	4455(2)	989(2)	50(1)
C(39)	2270(3)	4763(2)	1534(2)	59(1)
C(40)	212(2)	4548(2)	1218(1)	71(1)
O(01)	8766(2)	6298(2)	4997(1)	60(1)
O(02)	10056(2)	5968(2)	4405(1)	76(1)

### E.10.8. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>V, 6a

#### Ammonium[bis(5-carbomethoxy-pyridin-2-carboxylato)]dioxovanadat(V)]

Summenformel	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>14</sub> V	
Molmasse	533.32	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	C2/c	
Zelldimensionen	a = 18.121(3) Å	α = 90°
	b = 15.169(2) Å	β = 119.233(2)°
	c = 10.0449(15) Å	γ = 90°
Volumen	2409.5(6) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Dichte (berechnet)	1.470 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.484 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1104	
Kristallgröße	0.43 x 0.31 x 0.17 mm <sup>3</sup>	
Gemessener θ-Bereich	2.44 to 27.49°	
Indexbereich	-23<=h<=23, -19<=k<=19, -13<=l<=13	
Anzahl gemessener Reflexe	14245	
Symmetrieunabhängige Reflexe	2750 [R(int) = 0.0302]	
Vollständigkeit von θ = 27.49°	99.2 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Unterdrückung / Parameter	2750 / 4 / 190	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.038	

Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0445, wR2 = 0.1275
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0533, wR2 = 0.1317
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.516 and -0.264 e.Å <sup>-3</sup>

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) für Ammonium[bis(5-carbomethoxy-pyridin-2-carboxylato)dioxovanadat(V)]. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
V(1)	5000	1196(1)	2500	30(1)
N(1)	4095(1)	2382(1)	1480(2)	28(1)
N(2)	5000	1267(2)	7500	39(1)
O(1)	4661(1)	1532(1)	4028(2)	33(1)
O(2)	3988(1)	2398(1)	4867(2)	49(1)
O(3)	2533(1)	4543(1)	-2220(2)	67(1)
O(4)	3024(1)	3366(1)	-2844(2)	50(1)
O(5)	5764(1)	548(1)	3644(2)	37(1)
C(1)	4163(1)	2172(1)	3882(2)	34(1)
C(2)	3791(1)	2658(1)	2387(2)	30(1)
C(3)	3192(1)	3302(1)	1987(2)	34(1)
C(4)	2882(1)	3694(1)	564(2)	34(1)
C(5)	3191(1)	3415(1)	-382(2)	30(1)
C(6)	3791(1)	2753(1)	109(2)	29(1)
C(7)	2872(1)	3839(1)	-1903(2)	35(1)
C(8)	2712(2)	3727(2)	-4378(3)	61(1)
O(10)	6322(1)	889(1)	6831(2)	42(1)
O(11)	5000	4403(6)	2500	55(2)
O(12)	5000	4880(7)	-2500	55(3)
O(13)	5000	3980(20)	-2500	63(9)
O(14)	5010(9)	4925(9)	-3393(17)	60(3)
O(15)	5000	5000	0	51(6)
O(16)	5010(12)	4050(18)	-1960(30)	55(5)
O(17)	4951(7)	4370(9)	3047(14)	49(3)
O(18)	5160(20)	4690(20)	-380(40)	62(8)
O(19)	5051(19)	4180(20)	-1290(40)	39(8)
O(20)	5013(17)	4994(18)	-740(30)	42(6)

### E.10.9. Kristalldaten und Strukturverfeinerung von C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>K<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>V, 17

Kalium[Oxo-peroxo-bis(pyridin-2,5-dicarboxylato)]vanadium(V)]

Summenformel	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> K <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>15.5</sub> V
Molmasse	627.52
Messtemperatur	153(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P-1

Zelldimensionen	a = 11.265(2) Å	$\alpha = 87.549(4)^\circ$
	b = 12.990(2) Å	$\beta = 80.222(3)^\circ$
	c = 15.293(3) Å	$\gamma = 87.034(3)^\circ$
Volumen	2201.0(7) Å <sup>3</sup>	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Dichte (berechnet)	1.894 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	1.102 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1268	
Kristallgröße	0.38 x 0.29 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Gemessener $\theta$ -Bereich	2.09 to 27.50°	
Indexbereich	-14 $\leq$ h $\leq$ 14, -16 $\leq$ k $\leq$ 16, -19 $\leq$ l $\leq$ 19	
Anzahl gemessener Reflexe	26299	
Symmetrieunabhängige Reflexe	9809 [R(int) = 0.0667]	
Vollständigkeit von $\theta = 27.50^\circ$	97.0 %	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Daten / Unterdrückung / Parameter	9809 / 27 / 694	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.844	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0489, wR2 = 0.0933	
R-Werte (insgesamt)	R1 = 0.0876, wR2 = 0.1028	
Restelektronendichte (max. u. min.)	0.779 and -0.455 e.Å <sup>-3</sup>	

Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) für Kalium[Oxo-peroxo-bis-(pyridin-2,5-dicarboxylato)-vanadium(V)]. U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub>-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
V(1)	1482(1)	1347(1)	2320(1)	16(1)
O(1)	1821(2)	2505(2)	2437(2)	31(1)
O(2)	-111(2)	1778(2)	1916(2)	20(1)
O(3)	-1228(2)	1555(2)	860(2)	22(1)
O(4)	4449(2)	429(2)	-1776(2)	24(1)
O(5)	5250(2)	1196(2)	-746(2)	24(1)
N(1)	1880(3)	1284(2)	907(2)	17(1)
C(1)	-258(3)	1566(3)	1127(3)	18(1)
C(2)	898(3)	1312(3)	511(3)	17(1)
C(3)	975(3)	1148(3)	-380(3)	20(1)
C(4)	2102(3)	980(3)	-895(3)	22(1)
C(5)	3126(3)	994(3)	-499(3)	19(1)
C(6)	2976(3)	1128(3)	404(3)	20(1)
C(7)	4385(3)	854(3)	-1056(3)	18(1)
O(6)	655(2)	-121(2)	2270(2)	19(1)
O(7)	-898(2)	-1058(2)	2904(2)	23(1)
O(8)	-309(2)	3420(2)	5486(2)	25(1)
O(9)	-1769(2)	2506(2)	6296(2)	27(1)
N(2)	246(3)	1234(2)	3534(2)	16(1)
C(8)	-212(3)	-328(3)	2881(3)	16(1)
C(9)	-418(3)	391(3)	3651(3)	17(1)

---

C(10)	-1216(3)	195(3)	4417(2)	18(1)
C(11)	-1365(3)	915(3)	5085(3)	18(1)
C(12)	-738(3)	1807(3)	4956(3)	18(1)
C(13)	84(3)	1928(3)	4174(2)	18(1)
C(14)	-957(4)	2637(3)	5649(3)	22(1)
O(10)	2958(2)	624(2)	2160(2)	32(1)
O(11)	2455(3)	633(2)	3054(2)	37(1)
V(2)	6196(1)	6326(1)	2511(1)	16(1)
O(12)	6301(2)	7533(2)	2680(2)	30(1)
O(13)	4521(2)	6600(2)	2149(2)	20(1)
O(14)	3421(2)	6313(2)	1114(2)	25(1)
O(15)	9873(2)	6245(2)	-584(2)	22(1)
O(16)	9113(2)	5196(2)	-1455(2)	23(1)
N(3)	6540(3)	6290(2)	1104(2)	18(1)
C(15)	4397(3)	6404(3)	1357(3)	18(1)
C(16)	5550(3)	6292(3)	716(3)	17(1)
C(17)	5625(3)	6175(3)	-180(3)	19(1)
C(18)	6746(3)	6030(3)	-704(3)	19(1)
C(19)	7768(3)	6015(3)	-312(3)	17(1)
C(20)	7633(3)	6163(3)	591(3)	19(1)
C(21)	9039(3)	5800(3)	-827(2)	18(1)
O(17)	5634(2)	4801(2)	2439(2)	21(1)
O(18)	4344(3)	3629(2)	3067(2)	41(1)
O(19)	4084(2)	8254(2)	5663(2)	24(1)
O(20)	2642(2)	7269(2)	6394(2)	26(1)
N(4)	4989(3)	6086(2)	3711(2)	17(1)
C(22)	4814(3)	4468(3)	3049(3)	21(1)
C(23)	4399(3)	5194(3)	3796(3)	18(1)
C(24)	3496(3)	4991(3)	4491(3)	22(1)
C(25)	3176(3)	5723(3)	5140(3)	22(1)
C(26)	3785(3)	6631(3)	5075(2)	16(1)
C(27)	4694(3)	6775(3)	4344(2)	20(1)
C(28)	3476(4)	7446(3)	5767(3)	20(1)
O(21)	7798(2)	5838(2)	2338(2)	29(1)
O(22)	7275(2)	5741(2)	3229(2)	34(1)
K(1)	1162(1)	6192(1)	7655(1)	23(1)
K(2)	-3481(1)	1442(1)	7392(1)	27(1)
K(3)	1448(1)	6787(1)	383(1)	21(1)
K(4)	6632(1)	9429(1)	3313(1)	25(1)
K(5)	-1681(1)	4156(1)	7341(1)	31(1)
K(6)	4650(1)	1682(1)	2684(1)	34(1)
O(91)	4233(2)	9444(2)	4075(2)	24(1)
O(92)	2949(2)	6463(2)	-1232(2)	29(1)
O(93)	7124(2)	11209(2)	2456(2)	28(1)
O(94)	5804(3)	1748(2)	876(2)	33(1)
O(95)	112(2)	2930(2)	7944(2)	29(1)
O(96)	113(3)	5364(2)	6166(2)	37(1)
O(97)	6446(3)	8635(2)	5156(2)	36(1)
O(98)	2119(3)	8467(2)	1196(2)	38(1)
O(99)	2106(3)	2959(3)	5518(2)	42(1)

---

## E.11. Toxizität von Vanadiumverbindungen

Über das Gefahrenpotenzial vanadiumhaltiger Verbindungen gibt es bislang nur relativ wenige Untersuchungen, wobei die Auswirkungen von toxischen Effekten auf den Menschen nur einen kleinen Teil dieser Untersuchungen ausmachen.

In erster Linie untersucht worden sind vier- und fünfwertige Verbindungen des Vanadiums, weil angenommen wird, dass die Verbindungen in den höheren Oxidationsstufen ein größeres Risiko darstellen. Fünfwertiges Vanadium, insbesondere in Form von  $V_2O_5$  oder Vanadat, kann durch Endocytose oder über Phosphat-Ionenkanäle ins Zellinnere gelangen.<sup>91</sup> Hier kann Vanadat mit zelleigenen Reduktionsmitteln wie Ascorbat, Glutathion, oder NAD(P)H reagieren, wodurch einerseits auf Grund des Verlustes an zelleigenen Reduktionsmitteln die Zelle anfälliger gegenüber oxidativem Stress wird, andererseits kann das resultierende vierwertige Vanadium seinerseits wieder durch Sauerstoffspezies zurückoxidiert werden. Pentavalentes Vanadium besitzt eine beträchtliche Toxizität: Es vermag reaktive Sauerstoffspezies (z.B.  $O_2^-$ ) zu erzeugen, in wichtige Phosphorylierungsprozesse einzugreifen sowie Enzyme zu inhibieren, welche sowohl in cytoplasmatische als auch in Prozesse des Zellkerns eingebunden sind. Darüber hinaus greift Vanadium(V) in immunologische Prozesse ein, d.h. es kann die Immunantwort auf bestimmte Viren und Bakterien drastisch vermindern. So wurde z. B. gezeigt, dass bei längerem Kontakt mit erhöhten Dosen Vanadiumpentoxid Krankheiten wie Asthma, Rhinitis, Pharyngitis und Bronchitis verstärkt auftraten. Zudem traten durch Sekundäreffekte vermehrt Fälle von Lungenkrebs auf. Überdies vermag Vanadium auch Rezeptor-Proteine zu modifizieren, wodurch veränderte Bindungsaffinitäten derselben resultieren und damit verbunden auch Veränderungen der regulatorischen Eigenschaften einhergehen.

Eine Veröffentlichung auf diesem Gebiet gibt Auskünfte über mutagene, teratogene und carcinogene Eigenschaften von Vanadium-Verbindungen.<sup>92</sup> Dabei wurde festgestellt, dass es schwach mutagen in bestimmten biologischen Systemen wirken kann, was auf die Bildung von DNA-Querverbindungen durch in erster Linie Vanadium(V) zurückgeführt wird. Des Weiteren kann es in hohen Konzentrationen cytotoxisch wirken, d. h. es verändert Zellfunktionen in der Mitose-Phase. Außerdem kann vierwertiges Vanadium die DNA-Synthese und DNA-Reparatur beeinflussen; so bewirkt Vanadylsulfat in bestimmten Organismengruppen die Stimulierung des

Thymidineinbaus in die DNA; dies kann Strangbrüche in der DNA menschlicher Leukocyten hervorrufen.

Über direkte carcinogene Wirkungen des Vanadiums liegen bislang keine Erkenntnisse vor. Es besteht jedoch möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Stimulierung der Tyrosin-Kinase durch Vanadat und der Bedeutung dieses Enzyms für Onkogene, so dass eine carcinogene Wirkung unter bestimmten Bedingungen nicht ausgeschlossen werden kann. Teratogene Eigenschaften von Vanadium-Verbindungen können bislang nur vermutet werden. Profunde Aussagen darüber sind heute jedoch nicht möglich.

## **E.12. Aspekte des Arbeits- und Umweltschutzes**

### **E.12.1. Rechtliches Umfeld und Reglementierung des Chemikers**

Der Chemiker ist in seinem weiten Tätigkeitsfeld mit einer Fülle von Gesetzen und Verordnungen konfrontiert, die dem Schutze von Mensch und Umwelt dienen. Die Vorschriften des Chemikalienrechts, insbesondere über Gefahrstoffe, bilden einen Teil der Rechtsordnung, welche einerseits die Tätigkeit des Chemikers regelt, andererseits von seinen Erkenntnissen und Erfahrungen beeinflusst wird.

Als Gefahrstoffe sind im Chemikaliengesetz definiert:

- gefährliche Stoffe, Zubereitungen oder Erzeugnisse nach § 3a sowie Stoffe und Zubereitungen, die sonstige chronisch schädigende Eigenschaften besitzen
- explosionsgefährliche Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse
- Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die explosionsgefährliche Stoffe freisetzen können
- Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die erfahrungsgemäß Krankheitserreger übertragen können.

Wenn sehr giftige oder giftige Stoffe in den Verkehr gebracht oder abgegeben werden, ist dies nur dann rechtlich zulässig, wenn die verantwortliche Person volljährig ist, die erforderliche Zuverlässigkeit besitzt und die Sachkenntnis nach der Chemikalienverbotsverordnung (ChemverbotsV) nachgewiesen hat. Für einen

verantwortungsvollen Umgang mit Chemikalien muss der Chemiker Kenntnis über die wesentlichen Eigenschaften der Gefahrstoffe, über die mit ihrer Verwendung verbundenen Gefahren und über die einschlägigen Vorschriften haben, wie dies nach § 5 der ChemverbotsV definiert ist.

Die Kenntnis der einschlägigen Vorschriften beinhaltet die rechtlichen Definitionen der Gefährlichkeitsmerkmale, die Kennzeichnung und Einstufung gefährlicher Stoffe und Zubereitungen anhand der Gefahreigenschaften gemäß Listenprinzip, wenn die Stoffe in der maßgeblichen Liste erfasst sind, und gemäß Definitionsprinzip, wenn die Stoffe nicht erfasst sind, nach Operationalisierung der Gefährlichkeitsmerkmale.

Außerdem sind Kenntnisse der Tatbestände der fahrlässigen Tötung und Körperverletzung sowie der Vergiftung (§§ 222, 230 und 229 StGB), des strafbaren Inverkehrbringens von Giften und die Ordnungswidrigkeiten beim Inverkehrbringen von und beim Umgang mit Giften für den Chemiker von Bedeutung. Er sollte weiterhin vertraut sein mit dem Gefahrguttransportrecht, dem Abfallrecht, dem Lebensmittelgesetz, dem Bundesimmissionsschutzgesetz sowie dem Wasserhaushaltsgesetz.

Durch die GUV 19.17 (Gesundheitsschutz beim Umgang mit Gefahrstoffen) wird der Umgang mit Gefahrstoffen im Hochschulbereich näher bestimmt. Daneben sind die einschlägigen Vorschriften der Unfallversicherungsträger, wie z.B. die Regeln für Sicherheit und Gesundheitsschutz für Laboratorien (GUV 16.17) sowie DIN-Normen zu beachten.

Beispielhaft werden im Folgenden die Betriebsanweisungen für Tetrahydrofuran und Pyridin-2,5-dicarbonsäure angegeben. Es handelt sich um, im Rahmen dieser Arbeit, häufig verwendete Chemikalien.

#### Tetrahydrofuran

Arbeitsplatz: Raum 517, Inst. f. Anorg. u. Angew. Chemie

Gefahrensymbole: F (leichtentzündlich), Xi (reizend)

Gefahren für Mensch und Umwelt: Leichtentzündlich. Dämpfe schwerer als Luft, können mit Luft explosionsfähige Gemische bilden. Unter Luft- und Lichteinfluss Bildung explosiver Peroxide. Bei Destillation erhöhte Explosionsgefahr durch Zersetzung evtl. gebildeter Peroxide. Mit Oxidationsmitteln heftige Reaktionen oder Entzündung möglich.



Reizt Augen, Haut und Atemwege. Wirkt entfettend auf der Haut und verursacht sekundäre Entzündungen. Nach Inhalation kann es zu Kopfschmerzen und narkotisierenden Zuständen kommen.

Schwach wassergefährdender Stoff (WGK 1).

Schutzmaßnahmen und Verhaltensregeln: Schutzhandschuhe nur als kurzzeitiger Spritzschutz.

Verhalten im Gefahrfall: Mit flüssigkeitsbindendem Material aufnehmen und der Entsorgung zuführen. Mit Wasser nachreinigen.

Brände löschen mit Wasser, Schaum, Kohlendioxid.

Erste Hilfe: Nach Hautkontakt mit reichlich Wasser abwaschen. Nach Augenkontakt bei geöffnetem Lidspalt mindestens 10 min. mit viel Wasser spülen. Nach Einatmen für viel Frischluft sorgen. Bei Atemstillstand Sauerstoffspende. Nach Verschlucken viel Wasser trinken lassen und Erbrechen auslösen. Arzt konsultieren. Nach Kleidungskontakt kontaminierte Kleidung sofort ausziehen.

Abfallentsorgung: halogenfreie organische Lösungsmittel

### Pyridin-2,5-dicarbonensäure

Arbeitsplatz: Raum 517, Inst. f. Anorg. u. Angew. Chemie

Gefahrensymbole: Xi (reizend).

Gefahren für Mensch und Umwelt: Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut.

Wassergefährdender Stoff (WGK 2).

Schutzmaßnahmen und Verhaltensregeln: Gefäß dicht verschlossen halten. Bei Handhabung geeignete Schutzkleidung (Schutzbrille, Handschuhe) tragen.

Verhalten im Gefahrfall: Bei unbeabsichtigtem Freisetzen trocken aufnehmen.

Brände mit Pulver, Schaum, Wasser löschen.

Besondere Gefahren: Brennbar. Im Brandfall Entstehung gefährlicher Dämpfe möglich. Im Brandfall können NO<sub>x</sub> entstehen.

Erste Hilfe: Nach Hautkontakt mit reichlich Wasser abwaschen. Kontaminierte Kleidung entfernen. Nach Augenkontakt mit reichlich Wasser bei geöffnetem Lidspalt mindestens 10 min. ausspülen. Augenarzt hinzuziehen. Nach Einatmen für Frischluft sorgen. Nach Verschlucken viel Wasser trinken lassen und Erbrechen auslösen. Arzt hinzuziehen.

Abfallentsorgung: Reste müssen der fachgerechten Entsorgung zugeführt werden.

## E.12.2. Entsorgung

Zu einem verantwortungsvollen Arbeiten mit Chemikalien jeglicher Art gehört insbesondere die sachgerechte Entsorgung, welche in der BRD durch das 1986 erneuerte Gesetz über die Vermeidung und Entsorgung von Abfällen (AbfG) reglementiert ist. Danach soll sich die Entsorgung nicht nur auf die Sammlung und regelgerechte Umwandlung gefährlicher Stoffe in weniger gefährliche Substanzen beschränken, sondern es soll, soweit möglich, durch die Wahl geeigneter Verfahren die bereits im Labor entstehende Abfallmenge auf ein Minimum reduziert werden. Dabei sind verschiedene Maßnahmen möglich, wie z. B. die Durchführung entsprechend klein dimensionierter Forschungsansätze, die Wiedergewinnung bestimmter Lösungsmittel wie Aceton und Ethanol, die in erster Linie zu Reinigungszwecken benutzt werden. Auch ist der Ersatz sehr gefährlicher Stoffe durch weniger gefährliche Stoffe zu prüfen und gegebenenfalls auch vorzunehmen. So ist bei vielen Synthesen der Ersatz von Benzol und Methanol durch die weniger gefährlichen Lösungsmittel Toluol und Ethanol durchaus möglich, nachstehend sind die wichtigsten Entsorgungsarten der in dieser Arbeit verwendeten Stoffe aufgezählt.

- Die getrennte Sammlung von halogenierten und nicht halogenierten Lösungsmitteln erfolgte in lösungsmittelbeständigen und bruchsicheren PE-Kanistern mit einem maximalen Fassungsvermögen von 5 Litern. Dabei wurden die Lösungsmittel vor der Entsorgung destillativ von etwaigen Metallverbindungen getrennt.

- Mit Chemikalien kontaminierte Papierfilter, Butylschläuche, DC-Folien etc. wurden dem Sammelbehälter für kontaminierte Betriebsmittel zugeführt.

- Glasgefäße wurden nach entsprechender Reinigung und Entfernung aller Etiketten dem normalen Glasmüll zugeführt.

- Verunreinigte Heizbäder und Öl aus Vakuumpumpen gelten als stark kontaminiertes Altöl und wurden als Sondermüll der Entsorgung zugeführt.

- Alle metallhaltigen Rückstände wurden mit einem Gemisch aus konzentrierter Schwefelsäure und 30%igem Wasserstoffperoxid oxidativ aufgeschlossen und nach Verkochen des überschüssigen Peroxids und Abstumpfung mit Soda oder Natriumhydroxid dem Abfallbehälter für metallhaltige anorganische Säuren zugeführt.

### E.12.3. Stoffbilanz

Folgend wird ein Überblick über die für ca. 120 Forschungsansätze verwendeten Chemikalienmengen gegeben. Aufgelistet sind die Substanzen mit dem größten Anteil am Gesamtverbrauch.

- An Metallkomponenten wurden ca. 5.8 g Vanadylsulfat, 2.3 g  $V_2O_5$ , 1.5 g  $NH_4VO_3$ , 1.2 g  $KVO_3$ , 1.2 g  $NaVO_3$  eingesetzt. Daraus wurden ca. 17 g vanadiumhaltige Zielverbindungen erhalten. Ca. 50 g  $LiAlH_4$  und 5 g Magnesium wurden für die Trocknung der Lösungsmittel verbraucht, zusätzlich Natrium und  $CaH_2$ . Es wurden ca. 20 g  $Cu(NO_3)_2$  zur Darstellung der Liganden eingesetzt.

- Insgesamt wurden etwa 60 L Lösungsmittel verbraucht, davon ca. 40 L für Ligandendarstellungen und -reinigung (10 L *n*-Hexan, 10 L Ethylacetat, 10 L Methanol, 10 L Chloroform, 2.5 L Dichlormethan, 5 L Toluol, 2.5 L Pyridin, ferner Ethanol, 1,4-Dioxan, Aceton, Diethylether und Dimethylsulfoxid). Für Forschungsansätze wurden im Wesentlichen Tetrahydrofuran und Wasser eingesetzt.

- Zu Reinigungszwecken wurden 3 L Schwefelsäure und 6 L 30%iges Wasserstoffperoxid sowie 10 L Extran und 3 L Aceton verwendet.

## F. Literatur

- <sup>1</sup> Macara, J. G.; *Trends Biochem. Sci.* **1980**, *5*, 92-94.
- <sup>2</sup> Williams, R. J. P.; da Silva, J. J. R.; *The biological chemistry of Elements*, Clarendon Press, Oxford, **1991**.
- <sup>3</sup> Rehder, D.; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 152-172.
- <sup>4</sup> Schwarz, K.; Milne, D. B.; *Science* **1971**, *174*, 426-428.
- <sup>5</sup> Rehder, D.; Jamtzen, S.; Nriagu, J. O. (Hrsg.); *Vanadium in the Environment*, Wiley, New York, **1998**, Ch. 11.
- <sup>6</sup> a) Cantley, L. C., Jr.; Aisen, P.; *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 1781-1784. b) Sakurai, H.; Shimomura, S.; Fukuzawa, K.; Ishiku, K.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *96*, 293-298.
- <sup>7</sup> Seiler, H. G.; Sigel, H.; Sigel, H.; *Handbook on Toxicity of inorganic compounds*, Marcel Decker Inc., New York, **1988**, 749 ff..
- <sup>8</sup> Cantley, L. C., Jr.; Josephson, L.; Warner, R.; Yanagisawa, M.; Lechene, C.; Guidotti, G.; *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 7421-7423.
- <sup>9</sup> Vilter, H.; *Bot. Mar.* **1983**, *26*, 429-435.
- <sup>10</sup> a) Messerschmidt, A.; Prade, L.; Wever, R.; *Biol. Chem.* **1997**, *378*, 309. b) Butler, A.; *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 17-35.
- <sup>11</sup> a) Hales, B. J.; Case, E. E.; Morningstar, J. E.; Dzeda, M. F.; Mauterer, L. A.; *Biochemistry* **1986**, *25*, 7251-7255. b) Robson, R. L.; Eady, R. R.; Richardson, T. H.; Miller, R. W.; Hawkins, M.; Postgate, J. R.; *Nature* **1986**, *322*, 388.
- <sup>12</sup> Djordjevic, C.; Wampler, G. L.; *J. Inorg. Biochem.* **1985**, *25*, 51-55. Review: Thompson, K. H.; Orvig, C.; *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219-221*, 1033-1053.
- <sup>13</sup> Köpf-Maier, P.; Wagner, W.; Hesse, B.; Köpf, H.; *Eur. J. Cancer* **1981**, *17*, 665-669.
- <sup>14</sup> Green, A.; *Biochem. J.* **1986**, *238*, 665-669.
- <sup>15</sup> Stryer, L.; *Biochemie*, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- <sup>16</sup> [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/)
- <sup>17</sup> <http://www.diabetesgate.de/news/2004/05/040511.php>.
- <sup>18</sup> Cardinal, J. W.; Allan, D. J.; Cameron, D. P.; *J. Mol. Endocrin.* **1999**, *22*, 65-70.
- <sup>19</sup> Lyonnet, B.; Martz, X.; Martin, E.; *Presse Med.* **1899**, *32*, 191-192.
- <sup>20</sup> Braunstein, A. E.; *Biochem. Zeitschrift*, **1931**, *240*, 68-93.

- <sup>21</sup> Bernheim, F.; Bernheim, M. L. C.; *J. Biol. Chem.* **1939**, *127*, 353-360.
- <sup>22</sup> u.a. Minden, H.; Rothe, R.; *Z. ges. Hyg.* **1966**, *12*, 315-321; Reviews: Simons, T. J. B.; *Nature (London)* **1979**, *281*, 337; Macara, I. G.; *Trends Biochem. Sci.* **1980**, *5*, 92-94.
- <sup>23</sup> Lopez, V.; Stevens, T.; Lindquist, R. N.; *Arch. Biochem. Biophys.* **1976**, *175*, 31-38.
- <sup>24</sup> Meeks, M. J.; Landolt, R. R.; Kessler, W. V.; Born, G. S.; *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 482-483.
- <sup>25</sup> Tolman, E. L.; Barris, E.; Burns, M.; Pansini, A.; Partridge, R.; *Life Sci.* **1979**, *25*, 1159-1164.
- <sup>26</sup> Dubyak, G. R.; Kleinzeller, A.; *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 5306-5312.
- <sup>27</sup> Shechter, Y.; Karlsh, S. J. D.; *Nature* **1980**, *284*, 556-558.
- <sup>28</sup> Heyliger, C. E.; Tahiliani, A. G.; McNeill, J. H.; *Science* **1985**, *227*, 1474-1477.
- <sup>29</sup> a) Czech, M. P.; Lawrence, J. C., Jr.; Lynn, W. E.; *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 5421-5427. b) Kadota, S.; Fantus, I. G.; Deragon, G.; Guyda, H. J.; Posner, B. I.; *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 8252-8256. c) Kadota, S.; Fantus, G.; Deragon, G.; Guyda, H. J.; Hersh, B.; Posner, B. I.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *147*, 259. d) Fantus, I. G.; Kadota, S.; Deragon, G.; Foster, B.; Posner, B. I.; *Biochemistry* **1989**, *28*, 8864-8871.
- <sup>30</sup> Review: Sekar, N.; Li, J.; Shechter, Y.; *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1996**, *31*, 339-359.
- <sup>31</sup> Ramanadham, S.; Mongold, J. J.; Brownsey, R. W.; Cros, G. H.; McNeill, J. H.; *Am. J. Physiol.* **1989**, *257*, H904-H911.
- <sup>32</sup> Thompson, K. H.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2561-2571.
- <sup>33</sup> McNeill, J. H.; Yuen, V. G.; Hoveyda, H. R.; Orvig, C.; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1489.
- <sup>34</sup> Hanson, G. R.; Sun, Y.; Orvig, C.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6507-6512.
- <sup>35</sup> a) Sun, Y.; James, B. R.; Rettig, S. J.; Orvig, C.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1667-1673. b) Yuen, V. G.; Caravan, P.; Gelmini, L.; Glover, N.; McNeill, J. H.; Setyawati, I. A.; Zhou, Y.; Orvig, C.; *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *68*, 109-116.
- <sup>36</sup> Li, J.; Elberg, G.; Crans, D. C.; Shechter, Y.; *Biochemistry* **1996**, *35*, 8314-8318.
- <sup>37</sup> Amin, S. S.; Cryer, K.; Zhang, B.; Dutta, S. K.; Eaton, S. S.; Anderson, O. P.; Miller, S. M.; Reul, B. A.; Brichard, S. M.; Crans, D. C.; *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 406-416.

- <sup>38</sup> Selbin, J.; *Coord. Chem. Rev.* **1966**, *1*, 293–314.
- <sup>39</sup> Sakurai, H.; Fujii, K.; Watanabe, H.; Tamura, H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *214*, 1095–1101.
- <sup>40</sup> Posner, B. I.; Faure, R.; Burgess, J. W.; Bevan, A. P.; Lachance, D.; Zhang-Sun, G.; Fantus, I. G.; Ng, J. B.; Hall, D. A.; Lum, B. S.; Shaver, A.; *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 4596–4604.
- <sup>41</sup> Melchior, M.; Thompson, K. H.; Jong, J. M.; Rettig, S. J.; Shuter, E.; Yuen, V.G.; Zhou, Y.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2288–2293.
- <sup>42</sup> Crans, D. C.; Yang, L.; Jakusch, T.; Kiss, T.; *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4409–4416.
- <sup>43</sup> a) Fujimoto, S.; Fujii, K.; Yasui, H.; Matsushita, R.; Takada, J.; Sakurai, H.; *J. Clin. Biochem. Nutr.* **1997**, *23*, 113–129. b) Takino, T.; Yasui, H.; Yoshitake, A.; Hamajima, Y.; Matsushita, R.; Takada, J.; Sakurai, H.; *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 133–142.
- <sup>44</sup> a) Sakurai, H.; Hamada, Y.; Shimomura, S.; Yamashita, S.; Ishizu, K.; *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *46*, L119. b) Cam, M.C.; Cros, G.H.; Serrano, J.-J.; Lazaro, R.; McNeill, J.H.; *Diab. Res. Clin. Pract.* **1993**, *20*, 111. c) Watanabe, H.; Nakai, M.; Komazawa, K.; Sakurai, H.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 876. d) Durai, N.; Saminathan, G.; *J. Clin. Biochem. Nutr.* **1997**, *22*, 31.
- <sup>45</sup> Melchior, M.; Rettig, S. J.; Liboiron, B. D.; Thompson, K. H.; Yuen, V. G.; McNeill, J. H.; Orvig, C.; *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4686–4690.
- <sup>46</sup> Nomiya, K.; Torii, H.; Hasegawa, T.; Nemoto, Y.; Nomura, K.; Hashino, K.; Uchida, M.; Kato, Y.; Shimizu, K.; Oda, M.; *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *86*, 657–667.
- <sup>47</sup> Palanivel, R.; Sundravel, S.; Ravichandran, P.; Govindasamy, S.; *Med. Sci. Res.* **1998**, *26*, 541–544.; Munoz, M. C.; Barberà, A.; Domínguez, J.; Fernández-Alvarez, J.; Gomis, R.; Guinovart, J. J.; *Diabetes* **2001**, *50*, 131–138.
- <sup>48</sup> Fillat, C.; Rodriguez-Gil, J. E.; Guinovart, J. J.; *Biochem. J.* **1992**, *282*, 659–663.
- <sup>49</sup> Li, J.; Elberg, G.; Gefel, D.; Shechter, Y.; *Biochemistry* **1995**, *34*, 6218–6225.
- <sup>50</sup> a) Coulston, L.; Dandona, P.; *Diabetes* **1980**, *29*, 665.; Yoshikawa, Y.; Ueda, E.; Kawabe, K.; Miyake, H.; Takino, T.; Sakurai, H.; Kojima, Y.; *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 68–73. b) Rossetti, L.; *Diabetes* **1989**, *38*, 648–652. c) Subasinghe, S.; Greenbaum, A. L.; McLean, P.; *Biochem. Med.* **1985**, *34*, 83–92. d) Yang, L.; Crans, D. C.; Miller, S. M.; la Cour, A.; Anderson, O. P.; Kaszynski, P. M.; Godzala, III, M. E.; Austin, L. D.; Willsky, G. R.; *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 4859–

4871. e) Anderson, R.A.; Cheng, N.; Bryden, N. A.; Polansky, M. M.; Cheng, N.; Chi, J.; Feng, J.; *Diabetes* **1997**, *46*, 1786-1791.
- <sup>51</sup> <http://www.ambiinc.com/-nutrition/chromax/chromium2.html>
- <sup>52</sup> Poucheret, P.; Verma, S.; Grynepas, M. D.; McNeill, J. H.; *Mol. Cell. Biochem.* **1998**, *188*, 73.
- <sup>53</sup> Ballistreri, F. P.; Barbuzzi, E. G. M.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *80*, 173-176.
- <sup>54</sup> Shechter, Y.; Goldwasser, I.; Mironchik, M.; Fridkin, M.; Gefel, D.; *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 3-11.
- <sup>55</sup> in Anlehnung an: Fife, T. H.; Przystas, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2251-2257.
- <sup>56</sup> In Anlehnung an: Ooi, G. K. S.; Magee, R. J.; *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1970**, *32*, 3315-3320.
- <sup>57</sup> Chasteen, N. D. in: Berliner, L. J.; Reuben, J. (Hrsg.); *Biological Magnetic Resonance* **1981**, Band 3, Plenum Press, New York, 53-119.
- <sup>58</sup> Smith, T. S.; LoBrutto, R.; Pecoraro, V. L.; *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 1-18.
- <sup>59</sup> Smith, T. S.; Root, C. A.; Kampf, J. W.; Rasmussen, P. G.; Pecoraro, V. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 767.
- <sup>60</sup> WINEPR SimFonia vl.25, Bruker Analytische Messtechnik GmbH, **1996**.
- <sup>61</sup> Isagawa, K.; Kawai, M.; Fushizaki, Y.; *Nippon Kagaku Zasshi* **1967**, *88*, 553. *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 68840h.
- <sup>62</sup> in Anlehnung an: Talma, A. G.; Jouin, P.; De Vries, J. G.; Troostwijk, C. B.; Buning, G. H. W.; Waninge, J. K.; Visscher, J.; Kellogg, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3981-3997.
- <sup>63</sup> Tasiopoulos, A. J.; Troganis, A. N.; Evangelou, A.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Deligiannakis, Y.; Kabanos, T. A.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 910-921.
- <sup>64</sup> Somanathan, R.; Tappa, H. D.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4999-5000.
- <sup>65</sup> Tipson, S. R. in *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 246-250.
- <sup>66</sup> a) Lee, H. W.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4402-4404. b) Ozaki, S.; Koga, Y.; Ling, L.; Watanabe, Y.; Kimura, Y.; Hirata, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1058-1063.
- <sup>67</sup> In Anlehnung an: Holmberg, K.; Hansen, B. *Acta Chem. Scand. B* **1979**, *33*, 410-412.

- <sup>68</sup> In Anlehnung an: Borch, R. F.; Grudzinskas, C. V.; Peterson, D. A.; Weber, L. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1141-1145.
- <sup>69</sup> In Anlehnung an: Melchior, M.; Thompson, K. H.; Jong, J. M.; Rettig, S. J.; Shuter, E.; Yuen, V. G.; Zhou, Y.; McNeill, J. H.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2288-2293.
- <sup>70</sup> In Anlehnung an: a) Shaver, A.; Ng, J. B.; Hall, D. A.; Lum, B. S.; Posner, B. I.; *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3109-3113. b) Shaver, A.; Hall, D. A.; Ng, J. B.; Lebuis, A.-M.; Hynes, R. C.; Posner, B. I.; *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *229*, 253-260.
- <sup>71</sup> Minoun, H.; Saussine, L.; Daire, E.; Postel, M.; Fischer, J.; Weiss, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3101-3110.
- <sup>72</sup> Schätzle, E.; Rottenberg, M.; Thürkauf, M.; *Helv. Chim. Acta* **1959**, *185*, 1708-1725.
- <sup>73</sup> Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 557-558.
- <sup>74</sup> Kiss, T.; Kiss, E.; Garribba, E.; Sakurai, H.; *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *80*, 65-73.
- <sup>75</sup> Harris, W. R.; *J. Clin. Chem.* **1992**, *78*, 1809-1818.
- <sup>76</sup> a) Mosmann, T.; *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55-63. b) Gerlier, D.; Thomasset, N.; *J. Immunol. Methods* **1986**, *94*, 57-63. c) Hanse, M. B.; Nielsen, S. E.; Berg, K.; *J. Immunol. Methods* **1989**, *119*, 203-210.
- <sup>77</sup> Rehder, D.; Costa Pessoa, J.; Geraldies, C. F. G. C.; Castro, M. M. C. A.; Kabanos, T.; Kiss, T.; Meier, B.; Micera, G.; Petterson, L.; Ranger, M.; Salifoglou, A.; Turel, I.; Wang, D.; *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 384-396.
- <sup>78</sup> Wieghardt, K.; *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 57-64.
- <sup>79</sup> Nakai, M.; Watanabe, H.; Fujiwara, C.; Kakegawa, H.; Satoh, T.; Takada, T.; Matsushita, R.; Sakurai, H.; *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 719-725.
- <sup>80</sup> Bruker Industrial Automation, SAINT 6.02 A, Program for data reduction, **2000**.
- <sup>81</sup> SADABS, Program for area detector absorption corrections, Siemens Analytical X-Ray Instruments.
- <sup>82</sup> G. M. Sheldrick, SHELXTL-NT V 5.1, **1997**, Bruker Crystallographic Research Systems, Bruker Analytical X-Ray Instrum. Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- <sup>83</sup> G. M. Sheldrick, SHELXS-97, **1997**, Program for Crystal Structure Solution, Universität Göttingen.
- <sup>84</sup> G. M. Sheldrick, SHELXL-97, **1997**, Program for Crystal Structure Determination, Universität Göttingen.
- <sup>85</sup> SHELXTL Version 5.1, Bruker AXS, **1998**.



- 
- <sup>86</sup> Mercury 1.1.2, © CCDC **2001-2002**.
- <sup>87</sup> Zékány, L.; Nagypál, I.; Leggett, D. (Hrsg.) in *Computational Methods for the Determination of Stability Constants* **1985**, Plenum, New York.
- <sup>88</sup> Rehder, D.; Costa Pessoa, J.; Geraldes, C. F. G. C.; Castro, M. M. C. A.; Kabanos, T.; Kiss, T.; Meier, B.; Micera, G.; Petterson, L.; Ranger, M.; Salifoglou, A.; Turel, I.; Wang, D.; *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 384-396.
- <sup>89</sup> Smith, P. K.; Krohn, R. I.; Hermanson, G. T.; Mallia, A. K.; Gertner, F. H.; Provenzano, M. D.; Fujimoto, E. K.; Goeke, N. M.; Olson, B. J.; Klenk, d. C.; *Anal. Biochem.* **1985**, *150*, 76-85.
- <sup>90</sup> Ohta, K.; Kawachi, E.; Inoue, N.; Fukasawa, H.; Hashimoto, Y.; Itai, A.; Kagechika, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1504-1513.
- <sup>91</sup> Cohen, M. D.; *Toxicol. Ecotoxicol. News* **1996**, *3*, 132.
- <sup>92</sup> Leonard, A.; Berber, G. B.; *Mutat. Res.* **1994**, *317*, 81.

## Wissenschaftliche Publikationen

(Stand Dezember 2004)

1) "Thiofunctional Vanadium Complexes"

Nekola, H.; Wang, D.; Grüning, C.; Gätjens, J.; Behrens, A.; Rehder, D.; *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2379-2384.

2) "Formation, Preservation, and Cleavage of the Disulfide Bond by Vanadium"

Wang, D.; Behrens, A.; Farahbakhsh, M.; Gätjens, J.; Rehder, D.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1805-1813.

3) "A New Family of Insulin-Mimetic Vanadium Complexes Derived from 5-Carboalkoxy-picolinates"

Gätjens, J.; Meier, B.; Kiss, T.; Nagy, E.; Buglyó, P.; Sakurai, H.; Kawabe, K.; Rehder, D.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4924-4935.

4) "Tri- and Pentanuclear Tungsten ( $\mu$ -S)-M Clusters (M = W, Cu, Ag)"

Zhang, W.; Behrens, A.; Gätjens, J.; Ebel, M.; Wu, X.; Rehder, D.; *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3020-3023.

5) "Modelling the active site structures of vanadate-dependent peroxidases and vanadate-inhibited phosphatases"

Rehder, D.; Ebel, M.; Wikete, C.; Santoni, G.; Gätjens, J.; *Pure Appl. Chem.*, eingereicht.

## Lebenslauf

01.03.1976	Geboren in HAMBURG
06/1995	Erlangen der Hochschulreife am GYMNASIUM SCHENEFELD
10/1995	Immatrikulation an der UNIVERSITÄT HAMBURG im Studiengang Chemie/Diplom
07/1998	Erlangen des Vordiploms
01-03/2000	Durchführung des AC-F-Praktikums (Saalteil) in Dublin – Irland – im Rahmen eines ERASMUS- Stipendiums
12/2001	Zuerkennung des Diploms Thema der Diplomarbeit: Ein potenziell Insulin-mimetischer Picolinato- Vanadiumkomplex
01/2002	Beginn der Arbeiten zur Dissertation im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. D. REHDER im INSTITUT FÜR ANORGANISCHE UND ANGEWANDTE CHEMIE der UNIVERSITÄT HAMBURG
01-03/2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Rahmen eines DFG-Projekts
04/2002 – 03/2004	Persönliche Assistentin des Geschäftsführenden Direktors des INSTITUTS FÜR ANORGANISCHE UND ANGEWANDTE CHEMIE der UNIVERSITÄT HAMBURG
Seit 04/2004	Assistentin im Praktikum der Anorganischen und Analytischen Chemie für Studenten der Chemie im 3. Semester

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Hiermit versichere ich, dass ich mit der vorliegenden Arbeit noch keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

Hamburg, im Dezember 2004

(Jessica Gätjens)