

Bioanorganische Chemie des Vanadiums

Von Dieter Rehder *

Vanadium ist ein Ultraspurelement, dem eine wichtige, möglicherweise essentielle und generelle Rolle bei der Regulation enzymatischer Phosphorylierungen zukommt. Einige Lebewesen vermögen Vanadium anzureichern. Hierzu gehören der Fliegenpilz und bestimmte Seescheiden (Ascidien). Andere Organismengruppen enthalten Enzyme mit Vanadium im aktiven Zentrum. Gut untersuchte Beispiele sind das Stickstoff-fixierende Bakterium *Azotobacter* und mehrere Tiere, die mit Vanadat-abhängigen Peroxidasen halogenierte organische Verbindungen synthetisieren. Daß Vanadium sowohl in primitivsten, prokaryontischen Individuen wie *Azotobacter* als auch in den schon hoch organisierten, auf der Vorstufe zu den eigentlichen Wirbeltieren stehenden Ascidien biologische Aufgaben übernimmt, unterstreicht seine bisher allerdings kaum erforschte Bedeutung als „Biometall“. In der Tat ist die Bioanorganische Chemie des Vanadiums ein noch junges Forschungsgebiet. Ebenso jung, gleichwohl in stürmischer Entwicklung, ist die Chemie der Modellverbindungen Vanadium-haltiger Biomoleküle, eine Domäne des bioanorganisch arbeitenden Koordinationschemikers, in dessen Hand fast täglich Verbindungen mit neuen und überraschenden Strukturelementen entstehen. Über den derzeitigen Stand wird im folgenden ein Abriß gegeben.

1. Einleitung

Vanadium ist mit 0.014 Atom-% am Aufbau der Erdrinde beteiligt und damit etwa ebenso häufig wie Zink (allerdings stärker verstreut), dessen wichtige biologische Funktion schon sehr viel länger bekannt ist. Die Vanadiumkonzentration in den Ozeanen, derjenigen Sphäre also, die das Leben hervorgebracht hat, liegt bei nur 50 nm. Einige aquatische Organismengruppen können Vanadium aber akkumulieren. Dazu zählen viele Angehörige der zu den Tunicaten gehörenden Klasse *Asciacea* (Seescheiden), die Vanadium in spezialisierten Blutzellen bis zu einer Konzentration von 0.15 M anreichern^[1]. Das erste spezifisch Vanadat-abhängige Enzym, eine Haloperoxidase, wurde aus Knotentang (einer marinen Braunalge) isoliert^[2]. Die Fähigkeit zur Vanadiumakkumulation ist aber nicht auf marine Lebewesen beschränkt, wie die Entdeckung einer Haloperoxidase mit Vanadat im aktiven Zentrum auch in einer Landflechte^[3] sowie die Isolierung der niedermolekularen Vanadiumverbindung Amanadin im Fliegenpilz und anderen Vertretern der Gattung *Amanita* zeigen^[4, 5]. Überdurchschnittlich hohe Vanadiumgehalte finden sich in fossilisierten Materialien^[6a], etwa in Erdöl, der Steinkohle und kohligen Fossilien, in bituminösem Gestein und in Kalksedimenten (vgl. Tabelle 1). Die Hauptmenge des Vanadiums liegt hier, wie schon frühe Arbeiten von Treibs gezeigt haben^[6 b], in der Form von Vanylporphyrinen vor, die allerdings erst durch Sekundärprozesse entstanden sein dürften.

Die biologische Bedeutung von Vanadium wurde bereits im Jahre 1904 durch die wachstumshemmende Wirkung von Vanadat auf Hefen erkannt^[7]. Die beträchtlichen Vanadiumkonzentrationen in Ascidien haben bald darauf zu ersten Vorstellungen über die biologische Funktion des Vanadiums geführt^[8]: Henze, der seine Untersuchungen zum Vanadium im Blut der Ascidien 1911 publizierte, nahm noch an, daß dem „Hämovanadin“ eine Sauerstoff-Transport-

Tabelle 1. Verbreitung von Vanadium [a].

Probe	Konzentration	Lit.
Seewasser (Pazifik)	1.6 µg L ⁻¹ ; 35 nm	[27]
Süßwasser	1.3 µg L ⁻¹	[27a]
C-haltige Sedimente marinen Ursprungs (z. B. Schiefer, Kalksteine)	bis 100 mg kg ⁻¹	[28 a, b]
Basaltische und Eruptivgesteine	150 mg kg ⁻¹	[28 c]
Kohle, Rohöl	bis 1 g kg ⁻¹ [b]	[30]
Ascidien	bis 2 g kg ⁻¹	
Andere Wirbeltiere	0.4 mg kg ⁻¹	[32]
Kuhmilch	0.2 - 10 µg L ⁻¹	[33 b]
Gewebe (Mensch)	0.1 - 1 µM	[34]
Wirbellose	0.5 - 2.5 mg kg ⁻¹	[32]
Fliegenpilz	bis 1 g kg ⁻¹	[4 b]
Braunalgen	2 mg kg ⁻¹	[32a]
Anderes pflanzliches Material	0.1 - 5 mg kg ⁻¹	[28 c, 32, 33 a]

[a] Durchschnittswerte bezogen (soweit anwendbar) auf Trockengewicht.

[b] Manche Rohölarten (z. B. Venezuela-Erdöl) enthalten wesentlich mehr Vanadium.

funktion zukommt. Zwar wurde dies später widerlegt, über die tatsächliche Funktion des Vanadiums in Ascidien herrscht bis heute jedoch keine einhellige Meinung. In den folgenden Jahrzehnten ist immer wieder sporadisch auf mögliche biochemische Funktionen des Vanadiums hingewiesen worden. Seit Beginn der siebziger Jahre ist bekannt, daß Vanadium essentiell für die Chlorophyllsynthese^[9] und das Wachstum von Ratten und Küken^[10, 11] ist. Ebenso wurde bereits zu dieser Zeit über die inhibitorische Wirkung von Vanadat gegenüber Ribonuclease berichtet^[12]. Generelle Beachtung als „Biometall“ fand Vanadium 1977 durch die Entdeckung, daß es die Na,K-ATPase (Natrium-Kalium-Pumpe) inhibiert^[13]. Einige Übersichtsartikel über die „Neue Biochemie des Vanadiums“ sind seither erschienen^[14 - 20]. Für die Bioanorganische Chemie wurde Vanadium erst in den vergangenen Jahren interessant, als deutlich wurde, daß dieses Element auch Wirkzentrum von Enzymen sein kann. Zwei solche Enzyme sind heute bekannt: die bereits erwähnten Haloperoxidasen aus Meeresalgen und Flechten^[2, 3, 21] sowie die Nitrogenasen aus dem Stickstoff-fixierenden Bakterium *Azotobacter*, das bei Mo-Mangel oder nach genetischer Manipulation ausschließlich Vana-

[*] Prof. Dr. D. Rehder

Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, W-2000 Hamburg 13

dium (statt Molybdän) in den entsprechenden Cofaktor einbaut^[22]. Neben der Information zur Synthese einer Mo- und V-Nitrogenase ist vielfach – aber nicht immer^[23a] – auch eine Mo- und V-freie Eisen-Nitrogenase im N₂-fixierenden Mikroorganismus codiert^[23b–d]. Die bedeutsame Rolle, die dem Vanadium bei der Reduktion von N₂ zu NH₃ zukommen kann, wurde im übrigen schon vor mehr als einem halben Jahrhundert durch *Bortels'* umfangreiche Untersuchungen an *Azotobacter* belegt^[24], ist dann aber offenbar wieder in Vergessenheit geraten.

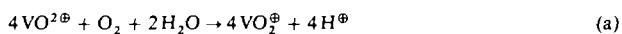
Vanadium nimmt, ähnlich dem Molybdän, unter den Biometallen eine besondere Stellung ein, da es in anionischer und kationischer Form in biologische Prozesse einzugreifen vermag. In anionischer Form als Vanadat(v) weist es erhebliche Ähnlichkeit mit dem Phosphat auf, und auf dieser Ähnlichkeit beruhen wahrscheinlich die inhibierenden, stimulierenden und regulatorischen Wirkungen gegenüber zahlreichen Phosphohydrolasen und Phosphotransferasen sowie seine toxikologisch und pharmakologisch interessanten Effekte. In drei wesentlichen Punkten unterscheidet sich Vanadat aber auch vom Phosphat: 1) Bei physiologischen pH-Werten liegt Monovanadat in der zweifach protonierten Form H₂VO₄⁰, Phosphat in der monoprotonierten Form HPO₄²⁻, also mit zwei negativen Ladungen, vor. Außerdem tendiert Vanadat, allerdings nicht bei den üblichen physiologischen Konzentrationen, zur Bildung von Oligovanadaten. 2) Vanadium zeigt eine ausgeprägte Bereitschaft zu Koordinationszahlen von 5, 6 und 7 unter Einbeziehung seiner energetisch günstig gelegenen d-Orbitale. Mit Diolen z. B. reagiert Vanadat im Unterschied zu Phosphat nicht nur unter Veresterung, sondern zusätzlich auch unter Komplexbildung und damit Aufweitung der Koordinationsphäre vom Tetraeder zur tetragonalen Pyramide oder trigonalen Bipyramide^[25]. 3) Vanadat ist unter physiologischen Bedingungen leicht reduzierbar. In den Oxidationsstufen III und IV tritt es bevorzugt kationisch auf, d. h. es vermag sich wie ein Übergangsmetall-Ion zu verhalten und als solches z. B. andere Metall-Ionen in Enzymen zu substituieren und komplexe Reaktionen mit potentiellen Liganden systemen einzugehen. Die in-vitro-Bildung von Vanadylporphyrinen bei Fossilierung pflanzlicher und tierischer Organismen ist hierfür ein Beispiel; Vanadylporphyrine sind aber auch in vivo nachgewiesen worden^[26].

Die biologische Funktion des Vanadiums resultiert aus diesen Besonderheiten, auf die im einzelnen in Abschnitt 3 noch eingegangen wird. Neben der Fähigkeit des Vanadiums, mehrere Oxidationsstufen einzunehmen, spielt bei der Wechselwirkung mit Biomolekülen sein Koordinations-

verhalten eine zentrale Rolle. Hier ist der Bioanorganiker mit Modellverbindungen und Methoden zur Charakterisierung sowohl biogener als auch biomimetischer Vanadiumverbindungen gefragt; diesem Gebiet wird in Abschnitt 4 breiter Raum gewidmet. Zunächst sollen aber einige Aspekte der wäßrigen Chemie des Vanadiums vorgestellt werden, deren Kenntnis in vielen Fällen Voraussetzung für ein Verständnis auch biologischer Vorgänge ist.

2. Die wäßrige Chemie des Vanadiums

Von den gängigen Oxidationsstufen des Vanadiums spielen nur V^{III}, V^{IV} und V^V in physiologischen Systemen eine Rolle; V^{II} reduziert, wie die Zusammenstellung der elektrochemischen Standardpotentiale^[29] (Tabelle 2) zeigt, Wasser zu Wasserstoff. V^{IV} wird unter aeroben Bedingungen leicht zu V^V oxidiert, möglicherweise gemäß Gleichung (a). Nach neueren Untersuchungen ist aber im Neutralen auch die Autoxidation zu O₂⁰(Hyperoxid) in Betracht zu ziehen,



das neben Vanadat(v) vorliegen oder zum Peroxovanadyl V(O₂)²⁺ weiterreagieren kann^[31]. Von organischem Material wird V^V dagegen leicht zu V^{IV} reduziert. V^{III} und V^{IV} finden sich in den Vanadocyten bestimmter Tunicaten^[35a, b], V^{IV} z. B. im Amavadin des Fliegenpilzes^[4, 36]. Für Vanadat-haltige Nitrogenasen wurde aus XANES (X-ray Absorption Near Edge Structure)-Daten eine Oxidationsstufe zwischen II und IV abgeleitet^[37]. Im Meerwasser, im Exoplasm der Tunicaten und in Vanadat-abhängigen Peroxidasen liegt Vanadium(v) vor. Für die Wirkung als Phosphat-Antagonist ist unmittelbar V^V, indirekt wahrscheinlich auch der leichte Wechsel nach V^{IV} verantwortlich. Die in Tabelle 2 angeführ-

Tabelle 2. Elektrochemische Potentiale [a].

Redoxpaar	Standardpotential [V]
VO ²⁺ + 3H ₂ O ⇌ H ₂ VO ₄ ⁰ + 4H ⁺ + e ⁻	1.31
2H ₂ O ⇌ O ₂ + 4H ⁺ + 4e ⁻	1.23
VO ²⁺ + H ₂ O ⇌ VO ₂ ⁺ + 2H ⁺ + e ⁻	0.99; 1.016(2) [b]
V ³⁺ + H ₂ O ⇌ VO ²⁺ + 2H ⁺ + e ⁻	0.34; 0.309(2) [b]
V ²⁺ ⇌ V ³⁺ + e ⁻	-0.25
NADH + H ⁺ ⇌ NAD ⁺ + 2H ⁺ + 2e ⁻	-0.34
H ₂ ⇌ 2H ⁺ + 2e ⁻ , pH 7	-0.42

[a] Sofern nicht anders angezeigt, sind die Angaben gängigen Tabellenwerken entnommen. [b] In 1 M NaCl-Lösung [30]. NAD = Nicotin-Adenin-Dinucleotid.



Dieter Rehder, 1941 in Hamburg geboren, studierte von 1961–1967 in Hamburg Chemie (Promotion 1970 bei R. Nast). Nach einem Aufenthalt in Kingston/Jamaica (1972–1975, für den Deutschen Entwicklungsdienst) kehrte er nach Hamburg in die Stelle eines Hochschulassistenten zurück, wo er sich 1979 habilitierte und die Lehrbefugnis erhielt. 1984 wurde er zum Professor ernannt. Seine Arbeitsgebiete reichen von Organometall- und Hydridokomplexen der (frühen) Übergangselemente bis zur Anorganischen Biochemie des Vanadiums und der Metallkern-Resonanzspektroskopie.

ten Ionen sind mit Ausnahme von $\text{H}_2\text{VO}_4^\ominus$ nur in starker acidem Medien beständig; sie können aber durch Komplexbildung auch im physiologischen pH-Bereich stabilisiert werden. Dies gilt vor allem für VO^{2+} , das unter anderem mit einer großen Zahl von Proteinen stabile Komplexe mit Bildungskonstanten um 10^7 – 10^9 M^{-1} bildet^[38].

Welche V^V -Verbindungen im wässrigen Medium in Abhängigkeit vom pH und der Vanadiumkonzentration $c(\text{V})$ vorliegen, ist durch potentiometrische^[39, 40] und kombinierte potentiometrische/⁵¹V-NMR-spektroskopische Untersuchungen^[41] so gut wie geklärt. Die Existenzbereiche für die verschiedenen Vanadate im pH-Bereich 5–9 bei zwei Konzentrationen an Gesamtvanadat, $c(\text{V})$, sind in Abbildung 1 zusammen mit den ⁵¹V-NMR-Spektren bei pH = 7.6 gezeigt. Bei hinreichend hohen $c(\text{V})$ liegen im engeren physio-

logischen pH-Bereich (pH = 7 ± 1) Dihydrogenorthovanadat (V'_1), Dihydrogendifavanadat (V'_2), cyclo-Tetravanadat (V'_4), -Pentavanadat (V'_5) und (bei höheren Temperaturen) -Hexavanadat (V'_6) vor. Ein Trivanadat scheint es nicht zu geben^[41]. Bei pH-Werten < 6.3 tritt auch orangefarbene Monohydrogendifcavandat (V'_{10}) hinzu. Diese Mischung von Vanadaten ist das vielfach so genannte „Metavanadat“. Bei $c(\text{V}) < 10^{-4} \text{ M}$, also auch im Meerwasser, liegt praktisch nur noch Monovanadat vor, das gemäß Gleichung (b) in einem raschen Protonie-

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log(\delta_2 - \delta_{\text{obs}})/(\delta_{\text{obs}} - \delta_1) \quad (\text{c})$$

sich zur Ermittlung des pH-Wertes, z. B. in biologischen Systemen, zunutze machen kann [$\delta_1 = \delta(\text{HVO}_4^{2-}) = -537.7$, $\delta_2 = \delta(\text{H}_2\text{VO}_4^\ominus) = -561.7$ (Standard VOCl_3), $\text{p}K_a(\text{H}_2\text{VO}_4^\ominus) = 8.16$ ^[42]]. Oberhalb pH 12 liegt V^V als Orthovanadat VO_4^{3-} vor. Zu den Oxosulfidovanadaten(v), die in Hinblick auf die Genese Vanadium-haltiger Nitrogenasen von Interesse sind, vgl. z. B.^[43].

Im Zusammenhang mit der Therapie von Krebs^[44] und Diabetes (siehe Abschnitt 3.1) sind auch Peroxovanadate(v) ins Gespräch gekommen; diese Spezies spielen möglicherweise auch eine Rolle bei der Halogenierung organischer Verbindungen durch Vanadat-abhängige Peroxidasen. Im pH-Bereich 5–9 wurden folgende Anionen Raman-^[45a], ¹⁷O-^[45b] und ⁵¹V-NMR-spektroskopisch^[45] nachgewiesen: *cis*- $[\text{VO}_2(\text{O}_2)_2(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$, $[\text{V}_2\text{O}_3(\text{O}_2)_4]^{4-}$ (oder eine protonierte Form hiervon), $[\text{VO}(\text{OH})(\text{O}_2)_2(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ und $[\text{VO}(\text{O}_2)_2(\text{H}_2\text{O})]^\ominus$ (Formulierung gemäß^[45a]). Die $\delta(\text{V}^\text{V})$ -Werte der Peroxoverbindungen liegen zwischen $\delta = -690$ und -760 ppm und damit deutlich höher als die der einfachen Vanadate; sie lassen sich daher leicht neben diesen in Lösungen beobachten, die mit H_2O_2 versetzt werden.

Von besonderer Bedeutung für den Phosphat/Vanadat-Antagonismus ist die Bildung der Pyro- und Triphosphatanalogen Anionen $\text{H}_x\text{PVO}_7^{(4-x)\ominus}$ ($x = 1,2$) und $\text{HVP}_2\text{O}_7^{4\ominus}$. Diese im pH-Bereich 6.7–8.0 mit ⁵¹V-NMR-Spektroskopie nachgewiesenen gemischten Anhydride sind gegenüber der Hydrolyse in die Einzelkomponenten um eine Größenordnung anfälliger als Divanadat, jedoch 10⁶ mal stabiler als Pyrophosphat^[42a]. Die Bildungskonstante für die Bildung von $\text{H}_2\text{PVO}_7^{4\ominus}$ aus Hydrogenvanadat und -phosphat beträgt 25 M^{-1} . Spektralphotometrisch sind im Sauren ferner einige „Triphosphatkomplexe“ des VO^\oplus , z. B. $[\text{VO}_2(\text{HP}_3\text{O}_{10})]^{3-}$ nachgewiesen worden^[42b].

Die freien Kationen $[\text{V}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3\oplus}$, $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2\oplus}$ und $[\text{VO}_2(\text{H}_2\text{O})]^\oplus$ sind von geringerer Bedeutung, da sie lediglich in starker acidem Medium existieren. V^III bildet bereits bei pH > 2.2 einen schwer löslichen Niederschlag von Vanadiumoxid. Das blaue $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2\oplus}$ steht als Kationsäure mit $[\text{VO}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^\oplus$ im Gleichgewicht, das bei pH-Werten um 6 zur dominierenden Spezies wird. Daneben kann ein Dimer, wahrscheinlich $[(\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_4)_2(\mu-\text{OH})]^{2\oplus}$, nachgewiesen werden. In diesem pH-Bereich beginnt aber auch die Fällung schwerlöslichen Vanadylhydroxids, $\text{VO}(\text{OH})_2$. In starker alkalischer Lösung werden Vanadate(iv) gebildet.

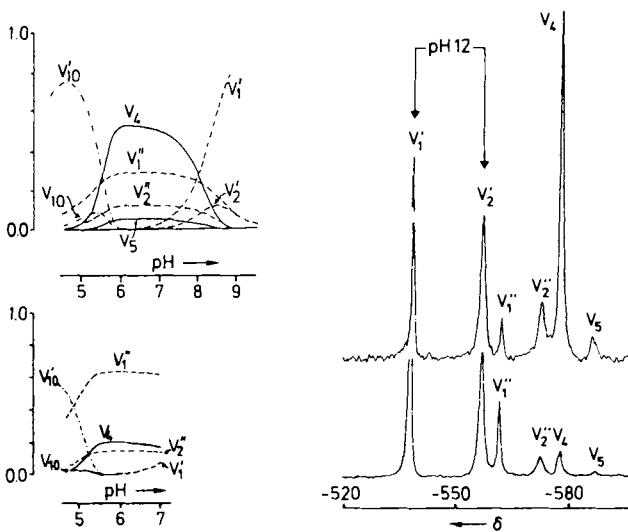


Abb. 1. Links: Existenzbereiche der Vanadate im physiologischen pH-Bereich bei unterschiedlichen Gesamtconzentrationen $c(\text{V})$. Für $c(\text{V}) = 1.25 \text{ mM}$ (oberer Teil) ist $\text{V}'_4\text{O}_{12}^{2-}(\text{V}'_4)$, für $c(\text{V}) = 0.31 \text{ mM}$ (unterer Teil) $\text{H}_2\text{VO}_4^\ominus(\text{V}'_1)$ die dominierende Spezies. Dies wird auch durch die relativen integralen Intensitäten der ⁵¹V-NMR-Signale (rechts) deutlich. Die Spektren wurden bei 94.7 MHz in $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O} 2/1$ (interner Standard Vanadat ($c(\text{V}) = 0.74 \text{ M}$) bei pH 12), 0.17 M NaCl-Lösung (physiologische Ionenstärke), 0.1 M Hepes-Puffer bei pH = 7.6 und $c(\text{V}) = 1.5 \text{ mM}$ (oberes Spektrum) bzw. $c(\text{V}) = 0.37 \text{ mM}$ (unteres Spektrum) aufgenommen. Bei pH 12 und $c(\text{V}) = 0.74 \text{ M}$ werden nur V'_1 und V'_2 beobachtet. $\text{V}'_1 = \text{HVO}_4^{2-}$, $\text{V}'_2 = \text{HV}_2\text{O}_7^{3-}$, $\text{V}'_4 = \text{H}_2\text{V}_2\text{O}_7^{2-}$, $\text{V}'_5 = \text{V}_3\text{O}_{15}^{5-}$, $\text{V}'_0 = \text{V}_{10}\text{O}_{28}^{5-}$, $\text{V}'_{10} = \text{HV}_{10}\text{O}_{28}^{5-}$. Zum linken Teil der Abbildung vgl. [41a] und [41c].

logischen pH-Bereich (pH = 7 ± 1) Dihydrogenorthovanadat (V'_1), Dihydrogendifavanadat (V'_2), cyclo-Tetravanadat (V'_4), -Pentavanadat (V'_5) und (bei höheren Temperaturen) -Hexavanadat (V'_6) vor. Ein Trivanadat scheint es nicht zu geben^[41]. Bei pH-Werten < 6.3 tritt auch orangefarbene Monohydrogendifcavandat (V'_{10}) hinzu. Diese Mischung von Vanadaten ist das vielfach so genannte „Metavanadat“. Bei $c(\text{V}) < 10^{-4} \text{ M}$, also auch im Meerwasser, liegt praktisch nur noch Monovanadat vor, das gemäß Gleichung (b) in einem raschen Protonie-



rungs-Deprotonierungs-Gleichgewicht steht. Die Austauschprozesse zwischen den einzelnen Vanadaten unterschiedlicher Nuclearität sind hingegen langsam. Die chemische Verschiebung des ⁵¹V-NMR-Signals ist abhängig von

3. Die biologische Rolle des Vanadiums

3.1. Physiologische Effekte und medizinische Anwendungen

Vanadiumvergiftungen sind insbesondere bei Inhalation Vanadium-haltiger Stäube bekannt geworden und ähneln in ihren Symptomen einem grippalen Effekt^[33b]. Aber auch eine ätiologische Rolle bei manisch-depressiver Psychose ist dem Vanadium zugeschrieben worden^[33c]. Der MAK-Wert

für V_2O_5 -Staub, der vor allem in der Nähe von Großfeuerungsanlagen anfallen kann und eine direkte toxikologische Wirkung auf das Lungenparenchym hat, beträgt 0.01 mg m^{-3} ^[46]. Intravenös appliziert ist der Toleranzspielraum recht gering: Während 5.6 mg kg^{-1} Körpergewicht Vanadium noch gut vertragen werden, führen z. B. 11.2 mg kg^{-1} bereits zu schweren gesundheitlichen Störungen^[33b]. Der LD₅₀-Wert im Tierversuch liegt bei einigen mg kg^{-1} ^[147]. Per os aufgenommen sind Vanadiumverbindungen sehr viel verträglicher, vor allem wohl, weil die Resorption bei nur ca. 2% liegt. Vanadiumgehalte in der Nahrung von 1 mg kg^{-1} gelten als tolerierbar^[19]. Knochen, Leber und Niere halten Vanadium mit einer biologischen Halbwertszeit von 20–100 h zurück. Die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen über den Urin^[33b], wahrscheinlich als V^{IV} und unter anderem an Transferrin koordiniert.

Ein beträchtlicher Teil der Wirkung von Vanadium im lebenden Organismus ist auf die Inhibition oder Stimulierung von Enzymen, die am Phosphatstoffwechsel beteiligt sind, zurückzuführen. Hierüber ist mehrfach zusammenfassend berichtet worden^[15–19], ausgewählte Beispiele werden weiter unten behandelt. Nicht nur Monovanadat, sondern auch Decavanadat und die bei physiologischem pH existenten Oligovanadate (Abb. 1) können an das Gewebe gebunden werden, wie unter anderem am Beispiel der Vanadatbindung an die Ca-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) gezeigt wurde^[48b]. In der Regel nimmt die regulatorische Wirkung von Vanadat langsam ab, was mit seiner Re-

duktion zu VO^{2+} erklärt wird. V^V und (gewöhnlich stärker ausgeprägt) V^{IV} werden durch eine große Zahl biogener Liganden komplex gebunden^[54a, b]. Tabelle 3 enthält einige Komplexbildungskonstanten. Manche dieser Komplexe können reversibel reduziert oder oxidiert werden. Wie die Redoxpotentiale für ausgewählte Beispiele zeigen (Tabelle 4), kann eine Reduktion von V^V zu V^{IV} unter physiologischen Bedingungen, z. B. mit NADH ($E^0 = -0.34 \text{ V}$) oder Glutathion ($E^0 = -0.23 \text{ V}$), erfolgen. Unter aeroben Bedingungen katalysiert VO^{2+} über die intermediäre Bildung von Vanadat(v) und O_2^- die Oxidation von NADH und NADPH^[31]. Vanadium kann als V^V und V^{IV} an Serumalbumin^[53b, 64–66] und, effektiver noch, an Transferrin gebunden werden^[53, 67, 68] (letzteres koordiniert auch V^{III} ^[69]). Va-

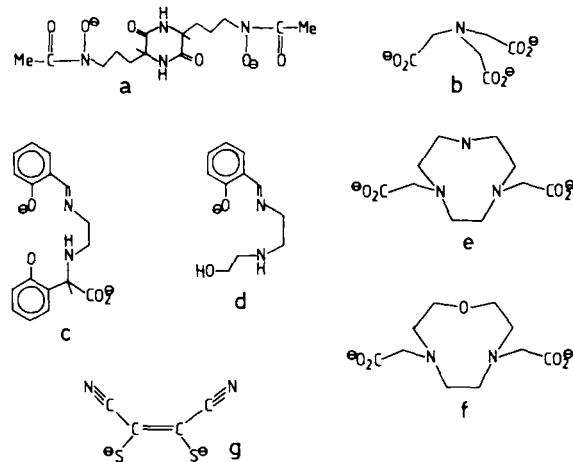


Tabelle 3. Komplexbildungskonstanten $K[\text{M}^{-1}]$ ausgewählter V^V - und V^{IV} -Komplexe mit biogenen oder verwandten Liganden.

Ligand	$K[\text{a}]$	Lit.
für V^V (als HVO_4^{2-})		
Oxalat	13	[49a]
Lactat	0.54	[49a]
Salicylat	1.7	[49b]
Glycol	0.34	[49c]
Mannose	24	[50]
Ribose	230	[50]
Adenosinmonophosphat	$5.4 \text{--} 19.6$ [b]	[51]
Uridin	130	[51]
Inosin	685	[52a]
Picolinat	200	[51]
H-Gly-His-OH	113	[52a]
H-Gly-Asp-OH	49	[52b]
H-Gly-His-Lys-OH	11	[52a]
Glutathion	$10^{4.2}$	[54a]
Glutathiondisulfid	$10^{3.26}$	[55]
H-Gly-Gly-Gly-OH	200	[54b]
Ribonuclease-T ₁	145	[52a]
Saure Phosphatase	$10^{4.8}$	[54b]
Serumalbumin	$10^{3.3} \text{--} 600$	[53b, 54a, 54b]
Serumtransferrin	$10^{6.5}$	[53a]
für V^{IV} (als VO^{2+})		
Phosphat	$10^{4.3}$	[54a]
Triphosphat	$10^{9.87}$	[57]
Adenosinmonophosphat	$10^{5.1}$	[54a]
Adenosintriphosphat	$10^{5.9}/10^{6.7}$	[54a, 57]
Kreatinphosphat	$10^{3.6}$	[54a]
Glutaminsäure	$10^{3.4}$	[54a]
Serin	$10^{5.7}$	[56a]
Alanin	$10^{6.9}$	[56b]
H-Gly-Gly-Gly-OH	$10^{4.6}$	[54b]
Ascorbinsäure	$10^{3.3}$	[54a]
Zitronensäure	$10^{4.0}$	[54a]
Glutathion	501	[54a]
Serumalbumin	$10^{3.1}$	[54a]

[a] Die Angaben erfolgen für die 1:1-Komplexe. Komplexe anderer Zusammensetzung werden in vielen Fällen zusätzlich beobachtet. [b] In Abhängigkeit vom pH-Wert (8.0–6.5).

Tabelle 4. Redoxpotentiale einiger V^{IV}/V^V -Paare in Vanadiumkomplexen mit organischen Liganden a–g.

Redoxpaar [a]	$E^0 [\text{V}]$	Medium	Lit.
$\text{VOL} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{VO(L)}\text{OH} + \text{H}^+$ + e; L = Rhodotorulat(2 –), a	0.51	$\text{H}_2\text{O}, \text{pH } 4 \text{--} 7$	[58]
$\text{VO}_2\text{L}(\text{H}_2\text{O})^{\ominus} \rightleftharpoons \text{VO}_2\text{L}^{2\ominus} + 2\text{H}^+$ + e; L = Nitrilotriacetat(3 –), b	0.105	$\text{H}_2\text{O}, \text{pH } 6$	[59]
$\text{VOL}^{\ominus} \rightleftharpoons \text{VOL} + \text{e}; \text{L} = \text{ehgs}(3 –), \text{c}$	0.531 0.380 0.311	H_2O MeOH MeCN	[60] [60] [60]
$\text{V}^V/\text{VOH(L)}\text{acac}; \text{L} = \text{Hshed}(1 –), \text{d}$	0.740	MeOH	[61]
$\text{VOL} \rightleftharpoons \text{VOL}^{\oplus} + \text{e}; \text{L} = \text{tcda}(2 –), \text{e}$	0.827	MeCN	[62]
$\text{VOL} \rightleftharpoons \text{VOL}^{\oplus} + \text{e}; \text{L} = \text{docda}(2 –), \text{f}$	1.022	MeCN	[62]
$\text{VL}_3^{\ominus} \rightleftharpoons \text{VL}_3^{\oplus} + \text{e}; \text{L} = \text{ddct}(2 –), \text{g}$	0.85	MeCN	[63]

[a] In Fettdruck geführte Buchstaben hinter den Liganden beziehen sich auf die Formelzeichnungen über der Tabelle. Rhodotorulinsäure ist eine natürlich vorkommende Dihydroxamsäure. Abkürzungen: ehgs = N-[2-(o-Salicylidienamino)ethyl](o-hydroxyphenyl)glycin. acac = Acetylacetonat(1 –); H₂shed = N-Salicylidene-N'-(2-hydroxyethyl)ethylenediamin. tcda(2 –) = 1,4,7-Triazacyclonanon-N,N'-diacetat. docda(2 –) = 1-Oxa-4,7-diazacyclonanon-N,N'-diacetat. ddct(2 –) = 1,2-Dicyanethylen-1,2-dithiolat.

nadotransferrin dürfte die eigentliche Transportform für Vanadium in höher organisierten Organismen sein. Vanadium tritt in das Zellcytoplasma als Vanadat über dieselben Kanäle ein, durch die auch Phosphat translociert wird, in die Erythrocyten über die Transportwege für Chlorid und Hydrogencarbonat^[70]. Im Zellinneren wird Vanadat langsam durch Glutathion zu VO^{2+} reduziert und kann in dieser Form auch an den Proteinmantel des Ferritins gebunden und somit vorübergehend „gelagert“ werden^[67].

In Abbildung 2 sind Vanadiumverbindungen zusammengestellt, denen therapeutische Bedeutung beigegeben wird. Zu den unspezifischen pharmakologischen Wirkungen von Vanadiumverbindungen gehören die Senkung des Cholesterin- und Glucosespiegels, ein diuretischer und natriuretischer^[71a] (d. h. die Gewichtsabnahme fördernder) Effekt, eine kontrahierende Wirkung auf Blutgefäße und eine Erhöhung der Sauerstoffaffinität von Hämoglobin und Myoglobin^[71b,c]. Der letztergenannte Effekt ist wahrscheinlich auf eine Erniedrigung der Konzentration an 2,3-Diphosphoglycerat in den Erythrocyten zurückzuführen, eine Folge der Vanadat-bedingten Stimulierung der 2,3-DPG-Phosphatase-Aktivität von Phosphoglycerat-Mutase. Dies hat zum Vorschlag geführt, Vanadat bei der symptomatischen Behandlung der Sichelzellenanämie einzusetzen^[71c].

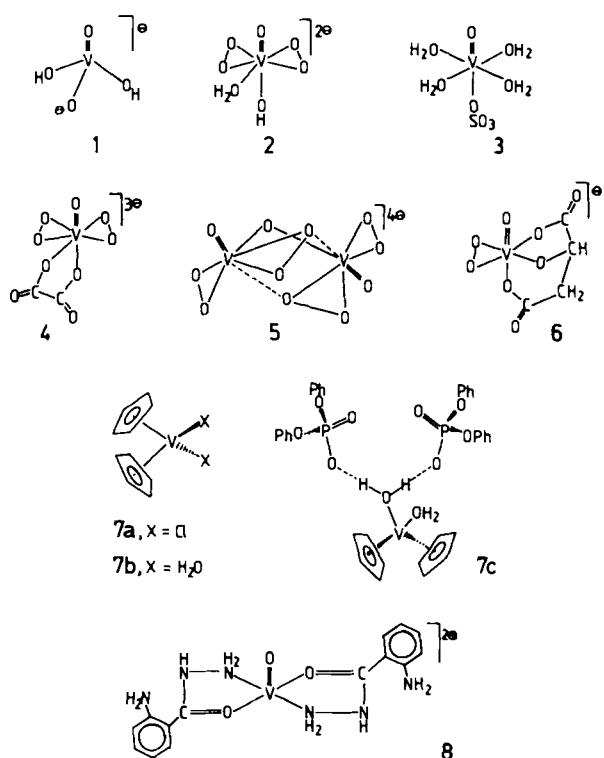


Abb. 2. Vanadiumverbindungen, die im Zusammenhang mit therapeutischer Anwendung diskutiert werden und sich im Tierversuch bereits als aktiv erwiesen haben. 1 ist ein Vasokontraktor, senkt den Cholesterinspiegel und hat diuretische und natriuretische Wirkung; 1, 2 und möglicherweise auch 3 haben Insulin-mimetische Funktion, 3–7 zeigen inhibierende Wirkung gegenüber Carcinomen (7a ist die Applikations-, 7b die Wirkform). 7c ist eine Modellverbindung (vereinfacht wiedergegeben) für die Interaktion von 7 mit Nucleotiden. Der Hydrazinkomplex 8 hat eine höhere Aktivität gegenüber Tuberkulose-Mycobakterien als der in der Therapie eingesetzte Ligand selbst^[78d]. 1, 3–5, 6, 7a und 7b sind auch strukturell charakterisiert.

Vanadium hat z. B. als Vanadat (1) eine direkte, Digitalis-ähnliche kardiale Wirkung. Als Ursachen werden insbesondere die Hemmung der Na,K-ATPase und eine Stimulation der Adenylat-Cyclase^[72] sowie die Inhibition der Ca-ATPase des SR genannt^[17a]. Der Mechanismus der Inhibition von ATPasen durch Vanadat wird im folgenden Abschnitt erläutert. Bemerkenswert ist der Insulin-mimetische Effekt von 1^[73] und Peroxovanadat(v) 2^[74], der an die Rolle des Chroms und Chrom-Glucose-Toleranzfaktors erinnert. Eine entsprechende Wirkung von VO^{2+} ^[75] ist umstritten^[17a]. Zuckerkrank Ratten, denen Vanadat mit dem Trinkwasser

verabreicht wurde, wiesen einen normalen Glucosespiegel im Blut auf^[73c]. Das Für und Wider der Hypothesen zur Insulin-ähnlichen Wirkung von Vanadat ist zusammenfassend gesehen worden^[176a]. Ein plausibler Wirkmechanismus wäre, daß die Phosphorylierung eines Tyrosinrestes des Insulinrezeptors (einer Tyrosin-Kinase) aktiviert wird. So wurde jüngst über eine unspezifische Zunahme der Phosphorylierung eines Protein-Tyrosinrests in Gegenwart von Vanadat berichtet^[176b]. Aber auch eine Vanadylierung der Tyrosin-Kinase wird diskutiert. Dafür spricht, daß Phenol und N-Acetyltyrosinethylester mit Vanadat einen um mehrere Größenordnungen stabileren Ester als Phosphat bilden^[76c].

Mehrere Vanadiumverbindungen wurden auf ihre Antitumoraktivität hin untersucht: Die Peroxovanadat(v)-Komplexe 4–6 haben sich, bei gerade noch nicht toxischen Dosen von 4.5–11.5 mg kg⁻¹ Körpergewicht, bei bestimmten Leukämie-Formen als Cytostatika erwiesen. Diese Wirkung soll auf einem internen Redoxprozeß beruhen, bei dem V^{IV} und O_2^- entstehen^[44]. V^{IV} , als Vanadylsulfat 3 in der Nahrung verabreicht, inhibiert die durch Methylnitrosoharnstoff induzierte Bildung von Mammacarcinomen bei Ratten^[77a]. Das ist insofern von Interesse, als VO^{2+} deutlich weniger toxisch ist als V^V . Ein erster Schritt bei der Inhibition der Carcinogenese durch Vanadium könnte dessen Übertragung (in seiner Transportform VO^{2+} -Transferrin) auf das neoplastische Gewebe sein, das besonders reich an Transferrin-Rezeptoren ist^[67]. Interessant ist ferner, daß VO^{2+} mit Bleomycin, einem unter anderem in der Krebs-Chemotherapie eingesetzten Antibiotikum, einen stabilen Komplex^[77b], gewissermaßen ein „Supercanzerostatikum“ bildet.

Ein disfunktioneller Komplex entsteht auch aus dem Antitumor-Antibiotikum Anthracyclin und Vanadocendichlorid 7a^[77c]. 7a selbst wird, wie andere Cyclopentadienylkomplexe von Übergangsmetallen, seit längerem als potentielles Cytostatikum angesehen^[78a,b]. 7a geht – dem Cisplatin vergleichbar – unter physiologischen Bedingungen in den Aquakomplex 7b über. Mit den Phosphatgruppen von Nucleotiden bildet 7b labile outer-sphere-Komplexe mit V-P-Abständen um 600 pm (ermittelt aus ^{31}P -NMR-Daten), die in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Röntgenbeugungsanalyse der Modellverbindung 7c (Abb. 2^[78c]) sind. Die Bildung eines labilen Komplexes zwischen Nucleotiden und dem stabilen 7b steht im Gegensatz zur Wirkungsweise von Cisplatin, das fest an die endocyclischen N-Atome der Basen koordiniert. Ein weiterer Unterschied liegt darin, daß Cisplatin die Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Basenpaaren der DNA beeinflußt, 7b hingegen nicht.

3.2. Funktionale, unspezifische Vanadiumverbindungen

3.2.1. Die Wechselwirkung von Vanadat mit Enzymen

Wahrscheinlich hat „anorganisches“ Vanadat ($\text{V}_i = \text{H}_2\text{VO}_4^-$) eine exogene regulatorische Funktion gegenüber Enzymen, die im weitesten Sinne an Phosphorylierungen beteiligt sind. In den vorangegangenen Abschnitten wurde dieser Aspekt wiederholt angesprochen, und im folgenden sollen nun gut untersuchte Beispiele näher beleuchtet werden. Grundsätzlich können sowohl exogenes Vanadat(v) als auch intrazelluläres VO^{2+} in Konzentrationen um 10^{-6} bis

10^{-7} M mit zahlreichen biologischen Systemen Bindungen eingehen. Dazu gehören Phosphogluco-Mutase^[54c], alkalische und saure Phosphatase, Oligopeptide und Enzymsubstrate wie Citrat, Malat und Glycerat^[54a]. Auch die in-vitro-Hemmung von Enzymen durch Di^[79a] und Tetravanadat^[79b] in höheren (toxischen) Konzentrationen ist bekannt. Schließlich wurde gezeigt, daß in Einzelfällen auch V^{IV} als Inhibitor wirken kann, z. B. gegenüber Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase aus Bäckerhefe^[79c] und ATPasen der Skelettmuskelmembran^[79d]. In der Regel wird aber die langsame Reduktion von V^V zu V^{IV} in den Zellen, die von Willsky et al. durch ⁵¹V-NMR- und ESR-Spektroskopie an *Saccharomyces cerevisiae* (Bierhefe) in vivo untersucht wurde^[80a-c], als Entgiftung eingestuft.

Ein lange bekanntes und ausgiebig untersuchtes Beispiel für eine Enzym-Inhibition ist die Blockierung der Na-K-Pumpe (Na,K-ATPase) durch Vanadat^[13, 16, 79e-g, 81]. Die Na-K-Pumpe schleust Na⁺ aus der Zelle heraus und K⁺ in die Zelle hinein. Diese Translokation erfolgt aktiv; Energie lieferant ist die Hydrolyse von ATP zu ADP und Phosphat ($P_i = HPO_4^{2-}$). Katalysiert wird diese Spaltung (und der sie begleitende Ionentransport) durch ein Enzym, eine ATPase, die integraler Bestandteil der Zellmembran und nur in Gegenwart von Mg²⁺ aktiv ist. Die ATPase kann die Konformationen E₁ und E₂ annehmen, die für die Aufnahme von Na⁺ bzw. K⁺ sensibilisiert sind. In Abbildung 3 sind diese Vorgänge zusammengefaßt. Während des Wechsels von E₁ nach E₂ wird das Enzym zu [E₁(P)] phosphoryliert. Die Inhi-

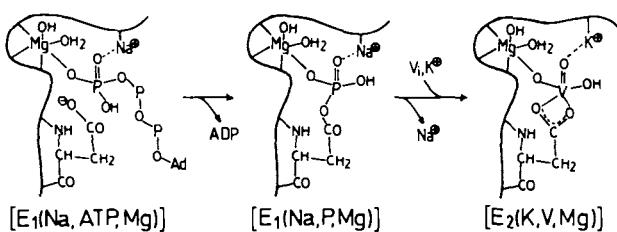
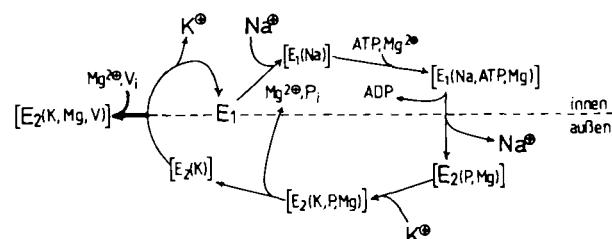


Abb. 3. Oben: Schematische Darstellung des mit der Hydrolyse von ATP verbundenen Transportes von Na⁺ und K⁺ durch die Zellmembran und der Inhibition dieses Vorganges durch Vanadat(v). E steht für das Enzym ATPase. Der Ablauf ist angelehnt an [80c]. Unten: Inhibition des Enzyms durch Vanadat. Der Einbau von Vanadat in das Enzym ist vereinfacht dargestellt, da das Bindungszentrum für Vanadat nicht identisch ist mit dem der höchsten Affinität für ATP. $V_i = H_2VO_4^{2-}$, $P_i = HPO_4^{2-}$.

bierung durch Vanadat setzt dort ein, wo nach Abgabe von P_i das Vanadat in die frei gewordene Tasche des Enzyms zu [E₂(K,V,Mg)] eingebunden wird. Vanadat wird recht fest gebunden: die Geschwindigkeitskonstante der Rückreaktion [E₂(V)] \rightarrow E₂ + V_i beträgt bei 25 °C 0.32 h⁻¹^[81a, b], die Komplexbildungskonstante K 2.4×10^8 M⁻¹^[81c]. Daneben

liegt noch ein zweiter, für die Inhibitorwirkung unbedeutender Koordinationsbereich geringerer Affinität ($K = 1.9 \times 10^6$ M⁻¹) vor. Die feste Bindung mag mit darin begründet sein, daß Vanadium im Unterschied zu Phosphor stabile Komplexe der Koordinationszahl 5 bildet, in diesem Falle also z. B. eine zweizähnige Koordination der Carboxylatgruppe eines Aspartatrestes. H⁺-translocierende ATPasen, die keine E(P)-Zwischenstufe durchlaufen, sind gegenüber Vanadat unempfindlich. Mit Desferrioxamin B, einem Tris(hydroxamat), kann Vanadat-inhibierte ATPase rasch reaktiviert werden; Vanadat bildet mit diesem Siderophor einen sehr stabilen Komplex^[80d].

Vanadat(v) ist auch ein effektiver Ribonuclease-Inhibitor. Genauere Untersuchungen liegen hier für RNase-A aus Rinder-Pankreas^[82] und RNase-T₁ aus dem Schimmelpilz *Aspergillus oryzae* vor^[52a, 83, 84]. RNase-T₁ katalysiert spezifisch die Hydrolyse der Phosphorsäureesterbindung an der 3'-Position von Guanosin. Als Übergangszustand wird hier, wie in anderen enzymatischen Spaltungen der P-O-Bindung, pentavalenter Phosphor in trigonal-bipyramidaler Umgebung postuliert (vgl. Abb. 4a)^[83]. Die Inhibitorwirkung von Vanadat ist auf die Blockierung der Erkennungsstelle des

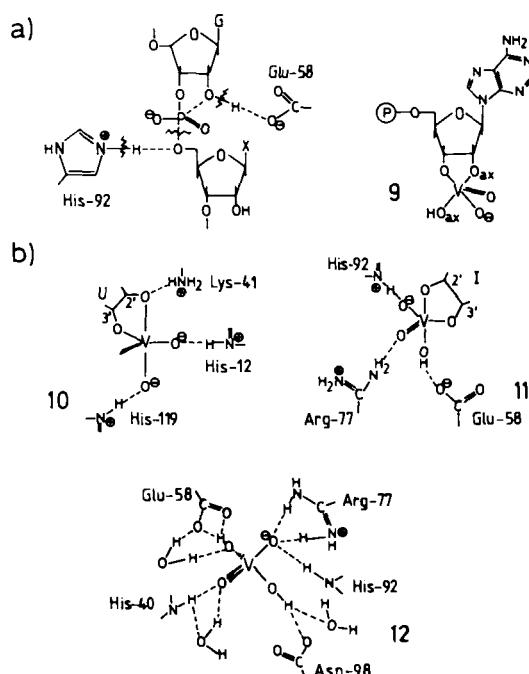


Abb. 4. Koordination von Vanadat an Ribonucleasen. a) (Postulierter) Übergangszustand der enzymatischen Phosphorsäureesterspaltung [83b]. Die Spaltung erfolgt an den mit Zickzacklinien gekennzeichneten Stellen. Gestrichelte Linien sind nach der Spaltung Bindungen. 9 ist ein Vanadat-AMP Komplex, der den Übergangszustand modelliert [50, 51]. b) Schematische Darstellungen der Komplexe, die Vanadat mit RNase-A + Uridin (10) [82b], RNase-T₁ + Inosin (11) [52a] bzw. RNase-T₁ (12) [84] bildet.

Enzyms für das Substrat RNA zurückgeführt worden. Im Falle der RNase-T₁ befinden sich dort Histidin, Arginin und Glutamat. Für Histidin und Glutamat wurde in Modelluntersuchungen mit Di- und Tripeptiden gezeigt, daß eine Wechselwirkung mit Vanadat unter Beteiligung der Peptidbindung erfolgt^[52]. RNase-T₁ bildet mit Monovanadat einen relativ schwachen Komplex ($K = 145(30)$ M⁻¹). Stabiler

sind die ternären Komplexe RNase-T₁/Vanadat/Inosin ($K = 1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$)^[52a] und RNase-A/Vanadat/Uridin^[82]. Diese Komplexe weisen Charakteristika auf, die denen binärer Komplexe aus Vanadat und Nucleosiden bzw. Nucleotiden entsprechen (vgl. 9 in Abb. 4 und die ^{51}V -NMR-Spektren in Abb. 5), für die unter anderem die Bildung cyclischer Ester mit Koordination des Vanadiums über die 2' und 3'-Position der Ribose und trigonal-bipyramidaler Umgebung des V^V angenommen wird^[50, 51]. Auch im Falle der ternären

Redoxkatalysatoren geführt^[86a]. Besser abgesichert ist die direkte Einwirkung von Vanadium auf die Chlorophyllproduktion: V_i und V^{IV} (vielleicht auch nur letzteres, da eine Reduktion von Vanadat wahrscheinlich ist) vermögen die Bildung von δ-Aminolävulinsäure (ALA) auf nicht-enzymatischem Wege zu katalysieren^[86b]. ALA kommt eine zentrale Rolle als Vorläufer bei der Biosynthese des Chlorophylls zu. Sie entsteht durch Transaminierung aus 4,5-Dioxovaleriansäure (DOVA) und Alanin (Ala) in Gegenwart von Pyridoxalphosphat (PLP). Ala geht dabei in Pyruvat (PA) über [Gl. (d)]. Bei dieser Transaminierung wird intermediär eine Schiffssche Base gebildet. Ein Komplex zumindest mit V^{IV}



der Art 13 ist für die Funktionsweise des Vanadiums verantwortlich gemacht worden^[86b].

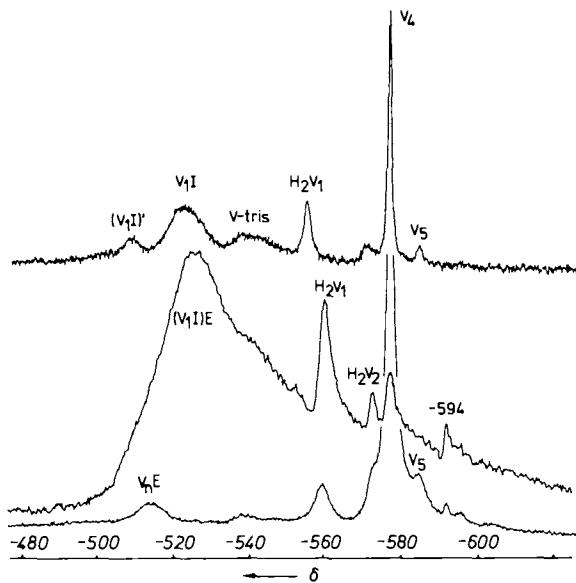
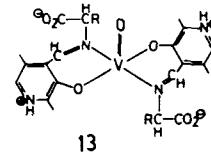


Abb. 5. 94.7 MHz ^{51}V -NMR-Spektren von Vanadat in Ribonuclease-haltigen Lösungen (Tris-Puffer, pH 7.8) (Tris = Tris(hydroxymethyl)aminomethan). Die breiten Signale sind den Komplexen Vanadat/RNase-T₁ (V_iE; vgl. 12 in Abb. 4) und Inosin/Vanadat/RNase-T₁ ((V_iI)E; vgl. 11 in Abb. 4) zuzuordnen, das Signal bei $\delta = -541$ einem Komplex aus Vanadat und Tris. (V_iI)' ist ein ternärer Komplex aus Vanadat, Inosin und Tris [84]. Das mittlere Spektrum reflektiert die beträchtliche Erhöhung der Komplexbildung von Monovanadat im ternären gegenüber dem binären System, vgl. [52a]. Zu den Abkürzungen für die schärferen Resonanzsignale, die freien Vanadaten entsprechen, siehe Legende zu Abbildung 1. Konzentrationen: c(Gesamt-V) = 12.8 mM, c(Enzym) = 5.5 mM, c(Inosin) = 10.9 mM.

Komplexe mit RNase-A und RNase-T₁ liegt wahrscheinlich dieselbe Koordination vor (Abb. 4b, 10 und 11), wie durch Neutronenbeugung^[82b] und ^{51}V -NMR-Spektroskopie^[52a] gezeigt wurde. Im röntgenstrukturanalytisch gesicherten binären Komplex 12 aus Vanadat und RNase-T₁ ist tetraedrisches $\text{H}_2\text{VO}_4^\ominus$ über Wasserstoffbrücken im aktiven Zentrum des Enzyms gebunden^[84].

3.2.2. Vanadium in der Photosynthese

Daß Vanadium auch für grüne Pflanzen zu den essentiellen Spurenelementen gehört, ist bereits seit 1953 bekannt^[85]. Vanadat erhöht die Sauerstoffproduktion durch eine Stimulierung des Photosystems I in den Chloroplasten der einzelligen Grünalgen *Chlorella* und *Scenedesmus*^[85, 86a]. Zugleich nimmt auch die Produktion von Biomasse und Chlorophyll sowie anderen Blattpigmenten zu^[9b, 14, 86]. Durch Eisenmangel bedingte Stresssymptome können bei diesen Algen mit Vanadat vollständig zurückgedrängt werden. Dies hat zu Vermutungen über eine Funktion von Vanadiumzentren in



Neben der Stimulierung der Photosynthese durch Vanadium kann unter bestimmten Umständen auch eine Inaktivierung erfolgen. Das geht aus Untersuchungen zur Inaktivierung der Carboxylaseaktivität von Ribulose-1,5-diphosphat-Carboxylase/Oxygenase durch Vanadat bei Bestrahlung hervor^[87a]. Die enzymatische Carboxylierung von Ribulose-1,5-diphosphat ist der initierende Schritt der Kohlenstoff-Fixierung. Die Inaktivierung ist auf eine Photooxidation von Serin im aktiven Zentrum des Enzyms in Gegenwart von Vanadat zurückzuführen.

3.2.3. Vanadium im Blut der Ascidien

Ascidien (Seescheiden) sind festsitzende, zu den Tunicaten (Manteltieren) gehörende Organismen aus dem Tidenbereich aller Weltmeere, von denen viele Arten in besonderen Blutzellen, den Vanadocyten, Vanadium bis zum 10^7 fachen gegenüber dem Gehalt im Meerwasser anzureichern vermögen. Andere Arten akkumulieren statt dessen Eisen. Die Vanadiumkonzentration in den Vanadocyten beträgt 0.15 M, in speziellen Vanadium-haltigen Vakuolen der Vanadocyten, den Vanadophoren, bis zu 1 M. Das Vanadium wird als Vanadat(v) in das Exoplasm aufgenommen. Es gibt mindestens fünf morphologisch unterscheidbare, unterschiedlichen Reifestufen entsprechende Typen von Vanadocyten, deren Vanadium-Aufnahme variiert (die höchste Konzentration an V findet sich in den sogenannten Siegelringzellen). Je nach Ascidienunterordnung liegt hauptsächlich V^{IV} (*Aplousobranchia*) und V^{III} (*Phleobranchia*) vor^[35a, b]. Hierfür spricht sowohl das magnetische^[87b] als auch das chemische Verhalten: Mit exogen applizierten Liganden konnten die Komplexe 14^[35a] und 15^[35c] (Abb. 6) identifiziert werden.

Auch die neuere biochemische Forschung über Vanadium in Ascidien^[35, 88, 89a] hat bei zwei der interessantesten Fra-

gen bis heute keine Klärung erbracht. Diese Fragen betreffen einerseits die Funktion des Vanadiums, andererseits seine koordinative Umgebung und, damit eng verknüpft, den pH-Wert in den Vanadophoren. Als Funktionen sind unter anderem genannt worden: Beteiligung am Aufbau der Tunica, Toxizität für Freßfeinde, Speicher für Redoxäquivalente, Antidot gegen Sauerstoffverarmung^[88a]. Favorisiert wird zur Zeit die zuerst genannte Funktion, nach der dem Vanadium eine „Vermittlerrolle“ (im Sinne eines Templateeffektes) beim Aufbau der Polymerstruktur des Materials der Tunica zukommt. Gestützt wird diese These dadurch, daß sich in bestimmten Vanadozyten (den Maulbeerzellen) Pigmente, die „Tunichrome“^[89a, b] befinden, die auch am Aufbau der Tunica beteiligt sind. Tunichrome sind Hydroxy-DOPA-haltige Di- und Tripeptide (DOPA = 3,4-Dihydroxyphenylalanin), die mit VO^{2+} recht stabile Komplexe wie **16** bilden^[1].

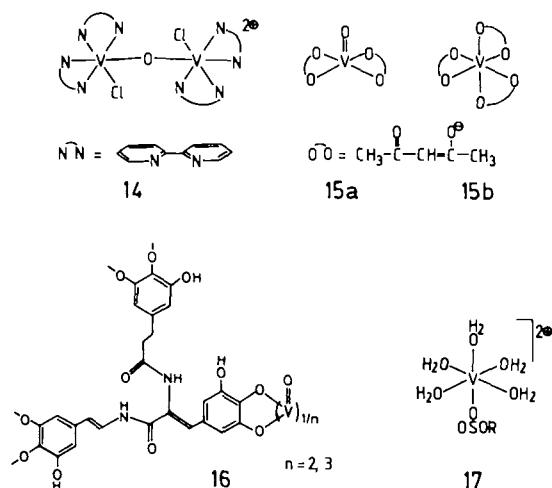


Abb. 6. Die Vanadiumkomplexe **14** und **15**, die in Zusammenhang mit den Vanadocyten von Ascidien von Bedeutung sind, konnten identifiziert werden, wenn Bipyridin bzw. Acetylaceton extern an die Vanadocyten herangebracht wurden [35a]. Der V-O-V-Winkel in **14** beträgt 173,5°; die beiden Molekülhälften sind um 61,6° gegeneinander verdreht (^{153}Ge). **16** spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle beim Aufbau der Tunica der Ascidien [1] zu Brenzcatechinitatkomplexen als Modellen siehe **58** und **59** in Abbildung 13, Abschnitt 4.2.). **17** kann unter stark schwefelsauren Bedingungen vorliegen [89b].

Vanadobin, eine andere VO^{2+} -koordinierende Verbindung, die aus Vanadocyten isoliert wurde, enthält einen reduzierenden Zucker, ist aber noch nicht weiter charakterisiert^[88b, 89c]. Eine weitere Möglichkeit wäre die Koordination von VO^{2+} oder V^{III} an ein Glycoprotein, das dem Ferreascidin entspricht. Ferreascidin ($M = 10\,000 \text{ g mol}^{-1}$) enthält einen hohen Prozentsatz an Tyrosin und DOPA, die in Eisen-akkumulierenden Ascidien Fe^{III} komplexieren^[90] und auch gute Liganden für Vanadium sind.

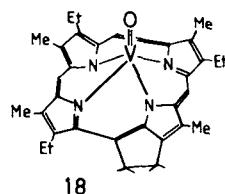
Ob Vanadium in den Vanadocyten und/oder Vanadophoren tatsächlich an Tunichrom, Vanadobin oder einen anderen organischen Liganden gebunden vorliegt, ist indes nicht sicher und hängt mit dem ungelösten Problem des pH-Wertes in diesen Zellstrukturen zusammen. pH-Werte zwischen 1.8 und 7.2 sind nach den verschiedensten Methoden und in den unterschiedlichsten Zellfraktionen gemessen worden. Für eine Sichtung muß auf die Literatur, z. B. [35a, b] und [88b], verwiesen werden. Vanadium(III) ist frei nur unterhalb

pH 3 existenzfähig (vgl. Abschnitt 2) und liegt im schwefelsaurem Medium als $[V(H_2O)_5OSO_3]^\ominus$, vielleicht auch als $[V(H_2O)_5OSO_2R]^{2\oplus}$ 17^[89b] vor. Dies ist unter anderem aus EXAFS(Extended X-ray Absorption Fine Structure)-^[191] und ESR-Untersuchungen^[92a,b] gefolgt worden. Neueste Untersuchungen^[92c] an *Ascidia ceratodes*, bei denen die Verteilung von ^{14}C -markiertem Dimethylamin und der Säure 5,5-Dimethyloxazolidin-2,4-dion zwischen intra- und extrazellulärem Blutzellmaterial analysiert wurde, haben für das Cytoplasma der Maulbeerzellen einen pH von 7.2(2) und für die Vakuolen einen pH von 5.0(2) ergeben. Da hier zwischen 50 und 90% des Vanadiums als V^{III} vorliegen, muß eine Stabilisierung durch Komplexierung erfolgen.

3.3. Koordinationsverbindungen mit biogenen Liganden

3.3.1. Vanadylporphyrine in fossiliferous Material

Hohe Vanadiumgehalte bis zu 4% in Erdöl, Öl-Schiefer, bituminösem Kalkstein und vergleichbaren Materialien marinens Ursprungs^[28a, b, 93a, 94, 95], deren organische Anteile in der Regel durch Fossilierung planktischer Organismen und/oder bakterielle Aktivität in den Anfangsphasen der Fossilierung entstanden sind, haben schon früh die Frage nach der Herkunft des Vanadiums aufgeworfen^[61]. Auch in fossilen Landpflanzen sind recht hohe Vanadiumgehalte gemessen worden, z. B. zwischen 0.4 und 0.7% in fossilisierten Moosen^[95a]. Vanadium liegt in allen derartigen Materialien im wesentlichen als Bestandteil von Vanadyl-(VO²⁺)-Porphyrinen vor^[38, 93a, 94b], also in einer Form, in der es im lebenden Organismus allenfalls in kleinsten Mengen gefunden wird^[26b, 96]. Vanadium muß folglich durch Sekundärprozesse wie Transmetallierung Bestandteil der Porphyrine geworden sein. Obwohl die „Geoporphyrine“ meist in keinem einfachen genetischen Zusammenhang mit natürlich vorkommenden Porphyrinen stehen, nimmt man an, daß Chlorophyll, z. B. aus Grünalgen und Chlorophyll-haltigen Bakterien, die originäre Porphyrinverbindung ist^[93a, 97]. Gestützt wird dies durch die Isolierung und strukturelle Charakterisierung des Vanadylporphyrins 18^[93b]. Ob das Vana-



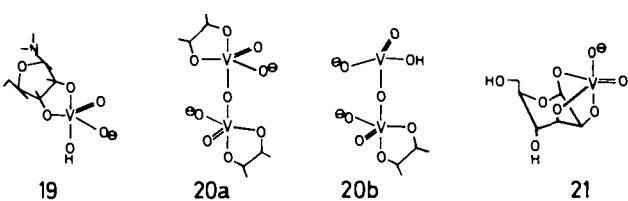
dium biotischen oder abiotischen Ursprungs ist, ist offen. In Hinblick auf den vorangegangenen Abschnitt dürfte zumindest ein Teil des Vanadiums biotischen Ursprungs sein. Aber auch abiotische Quellen, insbesondere vulkanische Aschen, erscheinen plausibel^[94a]. Der allgemein akzeptierten Annahme, daß Vanadylporphyrine originäre Bestandteile des Erdöls sind, ist neuerdings wieder ein interessanter Gedanke entgegengestellt worden. So sollen diese Pigmente bei der Wanderung jüngerer Erdölfaktionen durch das sedimentäre

Stratum (z. B. schiefrigen Kalkstein) herausgelöst und im Erdöl angereichert worden sein^[95b]. Diese Migrationstheorie hat bereits Goldschmidt vertreten^[6a].

3.3.2. Nucleotide, Nucleoside, Zucker und Phosphat als Liganden

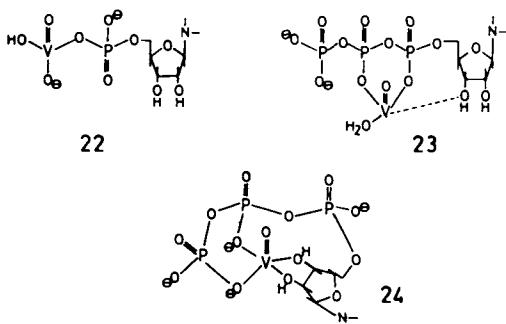
Dem Koordinationsverhalten des Vanadiums gegenüber diesen Molekülen kommt unter anderem im Zusammenhang mit kompetitiven Prozessen bei der Regulierung der Aktivität z. B. der ATPasen und Ribonucleasen (Abschnitt 3.2.1.) sowie in Hinblick auf die cancerostatische Wirkung von Vanadat (Abschnitt 3.1.) potentielle Bedeutung zu. Sowohl V^V als auch V^{IV} können mit den Phosphatgruppen und/oder den Hydroxygruppen der Zucker in Nucleotiden zu reagieren. Die mit Vanadat(v) gebildeten Komplexe kann man als gemischte Anhydride bzw. Ester der hypothetischen Tetraoxovanadiumsäure auffassen. Stickstofffunktionen der Basen werden nur in Ausnahmefällen koordiniert.

Vanadat(v) bildet mit Zuckern und Nucleosiden cyclische Ester, die sich vom Mono- und Divanadat herleiten, und in denen das Vanadium wahrscheinlich trigonal-bipyramidal koordiniert ist. Bei Nucleosiden erfolgt die Bindung über die Hydroxygruppen der C-Atome C2' und C3' der Ribose, die zu stabilen Chelat-Fünfringen führt. Beispiele sind die Ester **19** und **20a**^[50a, 51, 52a, 82b]. β -Mannopyranosid bildet mit Vanadat den bicyclischen Ester **21**^[50a].



Nucleotide haben zusätzlich die Möglichkeit, über ihre Phosphatreste Bindungen zum Vanadat einzugehen. So reagiert AMP mit V_i außer zu Verbindungen vom Typ **19** (vgl. auch **9** in Abb. 4) und **20a**^[51] vornehmlich unter Bildung gemischter ADP- und ATP-analoger Anhydride AVP (**22**) und AV₂P^[50b, 51], die in raschen Austauschgleichgewichten mit ihren Komponenten AMP, V_i und (V_i)₂ = H₂V₂O₇²⁻ stehen^[51]. Auch mit Ribose-5-phosphat^[50b] und Phosphat selbst^[42] erhält man derartige gemischte Anhydride (Abschnitt 2).

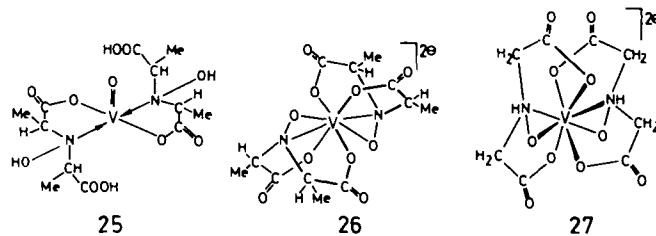
Die Bildungskonstanten für 1:1-Komplexe von V^V mit Nucleotiden liegen in der Größenordnung zwischen 1 und 10³ M⁻¹; ihre Existenz wurde vor allem spektralphotomet-



risch, potentiometrisch und ⁵¹V-NMR-spektroskopisch nachgewiesen. VO²⁺ zeigt eine deutlich stärker ausgeprägte Tendenz zur Koordination derartiger Liganden (vgl. Tabelle 3), so daß in vielen Fällen auch Komplexe isoliert^[57, 98a-c], wenn auch noch nicht röntgenstrukturanalytisch charakterisiert werden konnten. Strukturvorschläge basieren auch hier auf spektroskopischen Daten^[57, 98c, d, 99]. Mit Triphosphat bildet VO²⁺ im Sauren 1:1-Verbindungen^[57], mit ATP im Sauren bis Neutralen einen blauen 1:1-Komplex, in dem das Vanadyl-Ion wahrscheinlich über zwei Phosphat-Sauerstoffatome des Triphosphatrestes, sowie über eine oder zwei Hydroxygruppen der Ribose gebunden ist (**23** und **24**)^[99].

3.3.3. Amavadin – eine Vanadiumverbindung aus dem Fliegenpilz

Bemerkenswerterweise reichern auch einige *Amanita*-Arten und zu verwandten Gattungen gehörende Pilze Vanadium an^[5], wobei der Fliegenpilz, *Amanita muscaria*, mit bis zu 325 mg kg⁻¹ Trockengewicht die mit Abstand höchsten Gehalte aufweist. Die Anreicherung erfolgt bevorzugt in der Knolle. Aus dem Fliegenpilz ist ein Vanadium(IV)-Komplex außergewöhnlicher Stabilität, das Amavadin, isoliert worden, dessen biologische Funktion unbekannt ist. Da Amavadin reversibel oxidierbar ist (*E*⁰ in H₂O = 0.78 eV), wäre eine Funktion als Redoxkatalysator denkbar^[36b]. Amavadin wurde ursprünglich als der fünfachsig koordinierte Vanadylkomplex [VO(H₂L)₂] **25** mit H₃L = N-Hydroxy-2,2'-iminodipropionsäure formuliert^[100a]. Nach neueren spektroskopischen Befunden liegt jedoch die Struktur [VL₂]²⁻ **26** vor, in der L über die Hydroxylamid- und beide Carboxylatfunktionen koordiniert ist^[36c]. Für **26** spricht unter anderem

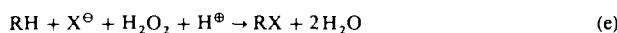


das Fehlen einer kurzen V=O-Bindung im EXAFS-Spektrum^[100b]. Typischerweise liegen die Bindungslängen für die V=O-Gruppierung zwischen 155 und 165 pm, können aber wie in **61a** (Abb. 13) bis auf 180 pm aufgeweitet sein^[101]. Gestützt wird der Strukturvorschlag **26** durch die Röntgenbeugungsanalyse des Komplexes **27** mit dem sehr ähnlichen Liganden N-Hydroxy-iminodiacetat^[102].

3.3.4. Vanadat-abhängige Haloperoxidasen aus Meeresalgen und Flechten

Vanadat-abhängige, nicht-hämartige Brom/Iodperoxidase (V-PO) wurden 1983 von Vilter in Knotentang (*Ascochyllum nodosum*) entdeckt^[12] und später vor allem durch die Arbeitsgruppe Wever in Amsterdam außer in *Ascochyllum*^[21a, 103a, b] auch in anderen marin Algen (*Laminaria* und *Chorda*)^[21b, c], in marin Rotalgen (*Ceramium*, *Corallina*)^[21d, 103c, d] und in einer Landflechte (*Xanthoria parietina*)^[3] gefunden. Einen Überblick über den Stand der

Untersuchungen bis 1987 gibt^[104]. Das am besten untersuchte Isoenzym aus *A. nodosum* hat eine Molmasse von 105 000 g mol⁻¹. Auffällig hoch (ca. 25 %) ist der Gehalt an sauren Aminosäuren. V-PO enthält im aktiven Zustand zwei V^V-Zentren pro Molekül^[66]; ob diese kooperieren, ist nicht bekannt. Das Holoenzym kann durch Dialyse gegen EDTA/Citratpuffer (EDTA = Ethylendiamintetraacetat(2-)) deaktiviert und mit H₂VO₄²⁻ rekonstituiert werden. Auch Reduktion von V^V mit Dithionit zu V^{IV} deaktiviert das Enzym. V-PO katalysiert die Bromierung und Iodierung organischer Substrate mit H₂O₂ (bzw. Peroxid) unter Rückgriff auf Bromid oder Iodid gemäß Gleichung (e). Möglicherweise wird



hierbei intermediär Hypohalogenit gebildet, welches entweder direkt oder über HOX als das eigentliche Halogenierungsmittel wirkt^[103e,f]. Für einen solchen Mechanismus sprechen die durch V-PO katalysierte in-vitro-Bromierung von Barbitursäure^[103g] und die in-vitro-Bildung von Hypoiodit aus Iodid und Peroxovanadat(v)^[105]. Auch der Befund, daß V-PO die Disproportionierung von H₂O₂ zu O₂ und H₂O nur in Gegenwart von Br[⊖] oder I[⊖] katalysiert^[106], legt Hypohalogenit als Intermediat nahe.

Da viele der in Tagen vorkommenden, oft recht komplexen organischen Halogenverbindungen antibiotisch wirken, wird vermutet, daß Vanadat-abhängige Peroxidasen (wie auch die mit ihnen vergesellschafteten „normalen“ Peroxidasen) von den Algen unter anderem im Abwehrsystem eingesetzt werden. Da von Meeresalgen aber auch beträchtliche Mengen einfacher, leicht flüchtiger bromierter Kohlenwasserstoffe wie CHBr₃ in einer Menge hergestellt werden, die der industriellen Produktion gleich kommt (ca. 10⁴ t pro Jahr), dürfte diesen Organismen auch eine erdgeschichtlich und aktuell bedeutsame Rolle bei der Regulierung der stratosphärischen Ozonschicht zukommen^[108].

Vorstellungen über die koordinative Umgebung des Vanadiums entstammen ⁵¹V-NMR^[66, 107], Röntgenabsorptions- (X-ray Absorption Spectroscopy, XAS)^[109, 110] ESR^[111] und Elektronenspincho (Electron Spin Echo Envelope Modulation, ESEEM)-Spektren^[112] und zwar sowohl an nativer V^V-PO (XAS (Abb. 7, oben) und NMR) als auch an der durch Reduktion mit Dithionit erhältlicher V^{IV}-PO (XAS, ESR, ESEEM). Den Strukturvorschlägen A, B und C (Abb. 7, unten) ist gemeinsam, daß Vanadium wenigstens die Koordinationszahl 5 aufweist, die V=O-Gruppierung enthalten ist und das Zentralatom im wesentlichen von Sauerstoffliganden umgeben ist. Substrate wie Br[⊖] und I[⊖] führen wahrscheinlich zu einer Erhöhung^[66, 107], Reduktion zur Erniedrigung der Koordinationszahl^[110]. Als O-funktionelle Gruppen kommen Carboxylatreste des Glutamats oder Aspartats sowie OH-Gruppen des Tyrosins oder Serins in Betracht. Für die Beteiligung esterartiger Bindungen spricht eine kurze V-O-Bindungslänge von 172 pm, wie EXAFS-Messungen an nativer V-PO für eine der V-O Bindungen ergaben^[109a] (A in Abb. 7). Solch kurze Einfachbindungen sind typisch für Vanadylester^[113]. Ferner zeigen ESR-Studien an reduzierter V-PO, daß bei der Koordination an Vanadium ein protonierbarer Ligand (Glu, Asp oder His) sowie H₂O beteiligt sind^[111] (vgl. die pH-Abhängigkeit des g-Wertes für die m_t = -7/2 Resonanz im ESR-Spektrum, Abb. 7, C).

Die Koordination eines N-funktionellen Ligan-

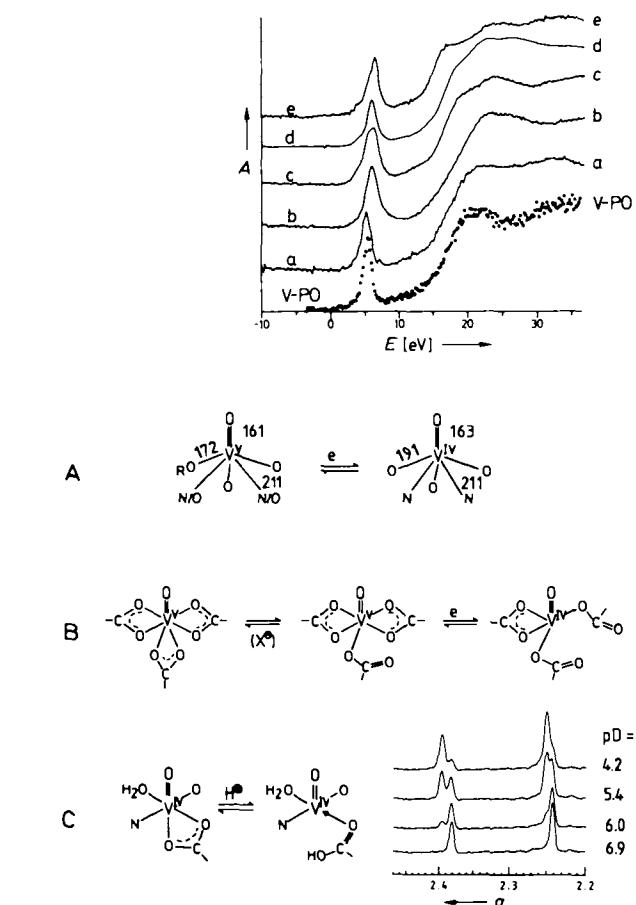


Abb. 7. Oben: 2.5 GeV-XAS-Spektren (XANES-Bereich) der Vanadat(v)-Hypoperoxidase (V-PO) aus *Ascophyllum nodosum* (unterstes Spektrum) und einiger Modellverbindungen a = [VO(O₂)₂(oxalat)]³⁻, b = [VO(O₂)(oxalat)]³⁻, c = [VO₂(oxalat)]¹⁻, d = [VO(O₂)₂(H₂O)dipicolinat]¹⁻, e = [VO₂(edta)]¹⁻ [110]. Der Nullpunkt der Energieskala ist durch Vanadium-Metall (5465 eV absolut) definiert. Lage und Halbwertsbreite des Vorkantenpeaks ("1s → 3d"), die Gleichförmigkeit des Anstiegs der Absorptionskurve, und die Lage des ersten Maximums (1s → 4p) des Spektrums von V-PO stimmen gut mit entsprechenden Charakteristika der Oxo-Peroxo-Oxalato-Komplexe überein. A = Absorption. Unten: Aus spektroskopischen Untersuchungen abgeleitete Strukturvorstellungen für die prosthetische Gruppe in Vanadat-abhängiger Peroxidase. A basiert auf EXAFS- [109], B auf XANES- [110] und ⁵¹V-NMR-Untersuchungen [66, 107], C auf ESR-[111] und ESEEM-Studien [112] an reduzierter Peroxidase. Die pD-Abhängigkeit für die m_t = -7/2 und -5/2 Linien des ESR-Signals für das Holoenzym im D₂O zeigt eine Veränderung in der Koordinationssphäre des Vanadiums an, die auf ein Protonierungs/Deprotonierungs-gleichgewicht zurückgeführt werden kann. Spektrum aus [111]. Zu B vgl. auch die Modellverbindung 4B in Abbildung 12, Abschnitt 4.2.

den (Histidin zum mindesten in V^{IV}-PO wird durch eine ESEEM-Studie nahegelegt^[112].

3.3.5. Vanadium-Nitrogenase

Erst vor wenigen Jahren wurde in den Stickstoff-fixierenden Bakterien *Azotobacter chroococcum* und *A. vinelandii* neben der üblichen Molybdän-Nitrogenase (Mo-Nase) eine weitere entdeckt, deren aktives Zentrum Vanadium ist (V-Nase), und die bei Molybdänmangel aktiviert wird^[122]. Auch *Azotobacter*-Mutanten, denen die genetische Information zur Synthese von Mo-Nase fehlt, können den Luftstickstoff mit V-Nase reduzieren^[23a, 114, 115]. Außer *Azotobacter* vermögen auch andere Mikroorganismen die „alternative“ Nitrogenase zu synthetisieren, nämlich das Cyanobakterium *Anabaena variabilis*^[116] und wahrscheinlich auch *Clostridium pasteurianum*^[117]. Interessanterweise akkumuliert

auch das Wasserstoffbakterium *Xanthobacter autotrophicus* Vanadium, wenn es in Mo-defizitären Medien wächst. Allerdings ist V^{IV} hier, wie die ESR-Spektren zeigen, nicht Bestandteil einer Nitrogenase^[118].

Der Stand der Forschung zur V-Nase ist kürzlich in zwei Übersichtsartikeln zusammengefaßt worden^[119]. Das Enzym ähnelt seinem Mo-Analogen sowohl in Aufbau und Struktur der prosthetischen Gruppe als auch in seiner Funktion: Es besteht aus einem FeV-Protein mit einer Molmasse von 240 000 g mol⁻¹ (sechs Untereinheiten gegenüber vier in der Mo-Nase)^[23a, 115] und einem Eisenprotein (ein 4 Fe-4 S-Ferredoxin). Aus dem FeV-Protein, das zwei V- und etwa 23 Fe- und 20 „sulfidische“ S-Atome enthält^[114], kann mit Dimethylformamid (DMF) der eigentliche Eisen-Vanadium(FeV)-Cofaktor extrahiert werden, in dem V, Fe und Sulfid-S im Verhältnis 1:6:5 vorliegen^[120].

Der Ablauf der N_2 -Fixierung ist in Abbildung 8 (links oben) in verkürzter Form dargestellt. Pro übertragenem Elektron vom Fe- zum FeV-Protein werden zwei Moleküle Mg-ATP hydrolysiert^[121a]. Im Unterschied zur Mo-Nase,

tern vgl. [122]). Aus ESR-Spektren der reduzierten Form der V-Nase ist für das Vanadium ein Spinzustand von $S = 3/2$ ermittelt worden^[123]. Die nur geringe Intensität des Vorkantenpeaks im XANES-Spektrum spricht gegen eine tetraedrische und für eine verzerrt oktaedrische Umgebung des Vanadiums. Diese Ergebnisse werden durch Parameter aus EXAFS-Untersuchungen (Tabelle 5) erhärtet. Hiernach liegt

Tabelle 5. EXAFS-Daten für den FeV-Cofaktor in der Vanadium-Nitrogenase.

Ligandenatom (Aufatom V) [a]	Anzahl	Abstand [pm]
S	3(1)	3–4
Fe	3(1)	275(3)
O oder N	ca. 3	215(3)
(Aufatom Fe) [b]		
S	3	224
V	1	290
Fe	2	265

[a] Werte für Anzahl und Abstand der Ligandenatome entstammen [124a, b] (jeweils linke Spalte) und [124c] (jeweils rechte Spalte). [b] Werte aus [127d].

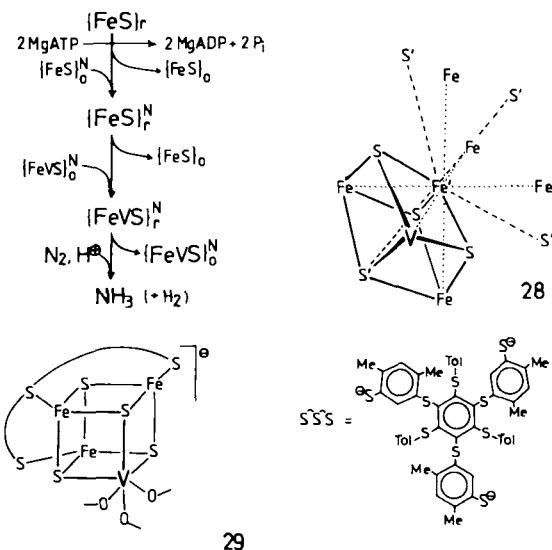


Abb. 8. Vereinfachte Darstellung der Elektronen-Übertragungen bei der Stickstoff-Fixierung durch Vanadat-Nitrogenase (links oben) sowie des FeV-Cofaktors (28, nach [124a]) und der Modellverbindung 29 für den VFe_3S_4 -Cluster im Cofaktor [125]. $[\text{FeS}]$ ist ein Eisenprotein vom [4Fe-4S]-Ferredoxintyp, $[\text{FeS}]^N$ und $[\text{FeVS}]^N$ sind die Bestandteile des FeV-Proteins. Die Indizes „r“ und „o“ beziehen sich auf die reduzierte bzw. oxidierte Form. Zu 28: Dargestellt ist die Cuban-artige VFe_3S_4 -Einheit (ausgezogene Linien) als Teil eines größeren Metall-Schwefel-Clusters, einer sich aus den EXAFS-Daten ergebenden „Überstruktur“: Fe' , in einer der Eckpositionen des Cubans, ist oktaedrisch von fünf Fe und einem V umgeben (gepunktete Linien). Alle Eisen-Ionen sind tetraedrisch durch Schwefel koordiniert; dies ist für $\text{Fe}'(\text{S}')_4$ durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. V kann durch zwei nicht dem Cluster zugehörige Ligandenfunktionen oktaedrische Koordination erreichen. Im Modell 29 trägt V zusätzlich zu den drei S^{2-} -drei O- (z. B. DMSO oder DMF) oder N-Ligan- den. Tol = *p*-CH₃C₆H₄.

die 25 % des Elektronenumsumsatzes zur Reduktion von 2H^\oplus zu H_2 verwendet, werden bei der enzymatischen Reduktion durch V-Nase etwa 50 % der Reduktionsäquivalente in diesen Nebenweg eingeschleust^[121b]. Ein weiterer Unterschied ist, daß Mo-Nase C_2H_2 nur zu C_2H_4 , V-Nase hingegen bis zu C_2H_6 zu reduzieren vermag^[117].

Die Oxidationszahl des Vanadiums liegt nach XANES-Messungen zwischen II und IV^[37]. (Zum generellen Problem der Abschätzung der Oxidationszahl aus XANES-Paramet-

ern ein VFe_3S_4 -Cluster als Teil des FeV-Cofaktors vor. Daneben deutet ein langer Fe-Fe-Abstand von 369 pm^[124d], auf eine zusätzliche long-range-Ordnung im Cluster hin. Daraus ergibt sich der Strukturvorschlag 28 (Abb. 8), der dem entsprechenden FeMo-Cofaktor vergleichbar ist und in den XAS-Daten dem VFe_3S_4 -Cluster in der Modellverbindung 29^[128] ähnelt.

3.3.6. Transferrin und verwandte Proteine

In Abschnitt 3.1. wurde bereits auf die Bedeutung der Transferrine (Tf) beim Transport von V^V , V^IV und auch V^III hingewiesen (vgl. [126]). An dieser Stelle sollen detailliertere Angaben über die Koordination des Vanadiums an diese und verwandte Proteine folgen. Beziiglich der Untersuchung weiterer Vanadium-Proteinkomplexe sei auf die zusammenfassende Darstellung von *Chasteen*^[38] und, soweit es ausgewählte Beispiele zu Proteinen mit Enzymcharakter betrifft, auf vorhergehende Abschnitte verwiesen. Tabelle 3 enthält einige Bildungskonstanten auch von V-Proteinkomplexen.

Vanadium ist im Blutserum sowohl als V^V als auch als V^IV vorhanden, in beiden Oxidationsstufen wird es fest an Tf gebunden (Komplexbildungskonstanten $\approx 10^{6.5} \text{ M}^{-1}$ ^[127]). Die Affinität von Serumalbumin für V^IV ist vergleichbar groß^[53b]; V^V wird hingegen an Albumin nur schwach gebunden. Pro Tf werden maximal zwei Vanadium-Ionen aufgenommen; die beiden nahezu äquivalenten Bindungszentren am C- und N-Terminus im Apo-Human-Tf konnten sowohl durch ⁵¹V-NMR-Spektroskopie (für V^V)^[68] als auch durch ESR (für V^IV)^[67] unterschieden werden:

Durch Kopplung eines ungepaarten Elektrons mit ⁵¹V ($I = 7/2$) findet man im ESR-Spektrum ein Achtlinien-Signal und bei axialer Symmetrie (die in VO^{2+} -Komplexen in der Regel vorliegt), zwei Sätze sich überlagernder Achtlinien-Signale. Als Beispiel ist in Abbildung 9 (oben) das X-Band-ESR-Spektrum des VO_2^+ -Komplexes mit Human-Serumtransferrin gezeigt, dem diese Anisotropie deutlich zu entnehmen ist. Interessanterweise ist das $m_l = -7/2$ Resonanzsignal noch weiter aufgespalten, was auf die beiden etwas unterschiedlichen Bindungszentren (am N- bzw. C-

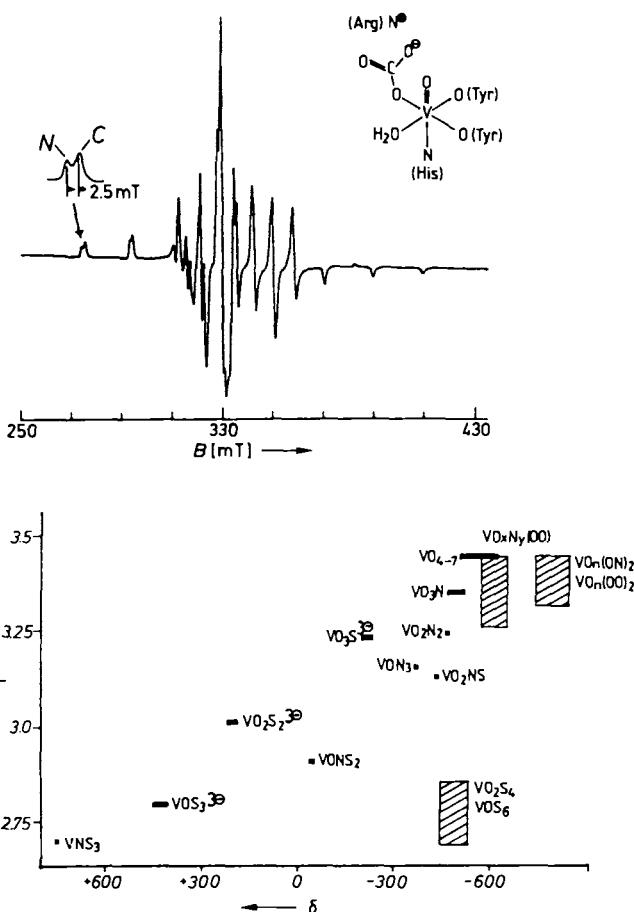


Abb. 9. Oben: X-Band-ESR-Spektrum des Divanadylkomplexes von Human-Serumtransferrin $[(VO^{2+})_2\text{-TF}]$ bei 77 K und pH 7.4 (Hepes/Hydrogencarbonat-Puffer). $c(\text{V}) = 0.36 \text{ mM}$, $c(\text{Protein}) = 0.18 \text{ mM}$. Das gedehnt eingezeichnete Signal ($m_t = -7/2$) zeigt eine Aufspaltung gemäß den unterschiedlichen Bindungszentren für VO^{2+} (N- oder C-Terminus). Der Strukturvorschlag rechts oben entspricht dem derzeitigen Kenntnisstand zur Koordinationssphäre eines an Tf gebundenen Metall-Ions und ist konsistent mit den ESR-Daten-Spektrum aus [67]. Unten: Zusammenhang zwischen $\delta^{(51)\text{V}}$ (Standard VOCl_3) und der Summe der Elektronegativitäten der an V koordinierten Ligandenfunktionen, $\Sigma\chi$, dividiert durch die Koordinationszahl CN [107]. Schraffierte Balken kennzeichnen Komplexe, die gespannte Ringstrukturen enthalten (OO^{2+} , R_2NO^+ , CO_2^- , CS_2^0). O.N und S stehen für Liganden, die über diese Funktionen an das Vanadium koordinieren. (OO) und (ON) sind der Peroxo- bzw. Hydroxylamido-Ligand.

Terminus) zurückzuführen ist^[67]. In Tabelle 6 sind ESR-Parameter (g -Faktoren und Hyperfeinkopplungskonstanten A) einiger Vanadylverbindungen aufgelistet; sie zeigen, daß zumindest die Unterscheidung zwischen N- und O-Koordination problematisch werden kann. Das ESR-Spektrum von $\text{VO}_2^{\oplus}\text{-Tf}$ entspricht dem eines oktaedrischen Vanadylkomplexes und ist konsistent mit der in Abbildung 9 skizzierten Ligandensphäre^[67]. Die Beteiligung von Tyrosin an der Koordination wurde durch eine entsprechende Charge-Transfer (CT)-Bande in $\text{V}^{III}\text{-Tf}$ bestätigt, eine Verbindung, die im übrigen überraschend oxidationsstabil (z. B. gegenüber Luftsauerstoff) ist^[69].

Als nützliche Methode zur Charakterisierung V^{V} -haltiger biologischer und biomimetischer Systeme hat sich die ^{51}V -NMR-Spektroskopie erwiesen^[129a, b]. Die ^{51}V -NMR-chemischen Verschiebungen von $\text{V}^{\text{V}}\text{-Tf}$ ($\delta = -529.5$ und -531.5 , rel. VOCl_3)^[68] entsprechen dem eines Komplexes mit der Koordinationszahl 5 oder 6 und O/N-Koordination mit Dominanz von Sauerstoffliganden^[107, 129c]. Wie in allen

d^0 -Systemen nimmt auch in V^{V} -Komplexen die Abschirmung des ^{51}V -Kerns mit zunehmender Elektronegativität der an das Vanadium gebundenen Liganden zu, mit zunehmender Polarisierbarkeit ab. Die δ/χ -Korrelation ist in Abbildung 9 (unten) für die biologisch relevante Ligandenfunktionen S, N und O zusammengestellt. Weiterhin zeigen V^{V} -Verbindungen eine Abhängigkeit der δ -Werte von sterischen Faktoren, d. h. die Abschirmung vergrößert sich mit zunehmender Sperrigkeit der Liganden und bei Ringspannungen in drei- und viergliedrigen Chelatringen. Systematisch haben wir den sterischen Effekt, den man z. B. auch zur Unterscheidung von Diastereomeren nutzen kann, in den Komplexen $[\text{VO}(\text{oxin})_2\text{OR}]$ untersucht (Oxin = 8-Hydroxychinolin)^[101].

Tabelle 6. ESR-Parameter ausgewählter Vanadylkomplexe.

Ligand	Koordinations- sphäre [a]	$g_{ }/g_{\perp}$ [b]	$A_{ }/A_{\perp}$ [c]	Lit.
Wasser	O_6	1.938/1.986	178/70	[154d]
Oxalat	O_6	1.941/1.978	171/62	[38]
Carbonat	O_6	1.941/1.978	168/57	[128a]
Brenztechniat	$\text{O}_{6,5}$	1.97 [d]	107 [e]	[128b]
Peroxidase aus <i>A. nodosum</i>	unbekannt	1.948/1.979 [f]	160/50	[111]
Carboxypeptidase A (Rind)	N_2O_6	1.944/1.978	166/61	[128c]
Serumtransferrin (Ratte)	N_2O_4	1.937/1.868	168/95	[67]
2-Methyloxin	N_2O_3	1.941/1.985 [g]	157/53 [g]	[128d]
Benzimidazol auf Träger [h], pH 5	N_2O_4	1.943/1.988	170/61	[128e]
Imidazol, pH 7	$\text{N}_3\text{O}_{1/2}$ [i]	1.952/1.981	162/57	[128e]
Etioporphyrin	N_4O	1.948/1.987	159/52	[128e]

[a] Die Anzahl der koordinierenden O- und N-Liganden ist in einigen Fällen vorläufigen Formulierungen entnommen. [b] $g_{||}$ bezieht sich auf die Achse, in der das VO^{2+} -Sauerstoffatom steht. [c] Hyperfeinkopplungskonstante in 10^{-4} cm^{-1} . [d] Isotroper g -Faktor $g_o = 1/3(g_{||} + 2g_{\perp})$. [e] Isotrope Hyperfeinkopplungskonstante $A_o = 1/3(A_{||} + 2A_{\perp})$. [f] Das Spektrum ist nicht streng axial. Die Abweichung für $g_{||}$ (1.979), $g_{xx} - g_{yy}$, beträgt 0.01. [g] Die rhombische Verzerrung in der tetragonalen Ebene dieses Komplexes spiegelt sich in $g_{xx} - g_{yy} = 0.005$ und $A_{xx} - A_{yy} = 4.2 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ wider. [h] Vgl. 76 in Abbildung 15. [i] Der Komplex hat gemäß [128f] die Zusammensetzung $[\text{VO(im)}_3(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ und tetragonal-pyramidal Geometrie.

Auch die dem Transferrin verwandten Proteine in der Milch (Lactoferrin) und im Eiweiß der Eier von Vögeln (Ovotransferrin, Conalbumin) koordinieren Vanadium^[130]. Im Falle des Human-Lactoferrins werden wieder zwei VO_2^{\oplus} -Ionen (am C- und N-Terminus) aufgenommen. Daneben konnte die Koordination eines dritten VO_2^{\oplus} -Ions an ein unspezifisches Bindungszentrum an der Oberfläche des Proteins nahe dem C-Terminus nachgewiesen werden^[130a]. Polarographische Untersuchungen am Conalbumin zeigen gleichfalls zwei unterscheidbare Bindungszentren mit einer Aufnahmekapazität von einem bzw. 16 Vanadium-Ionen pro Molekül und Komplexbildungskonstanten von $10^{5.5}$ bzw. $10^{3.1} \text{ M}^{-1}$. Für die Bindung zum Vanadat(v) werden hier Ionenpaar-Wechselwirkungen zwischen Vanadat und protonierten Stickstofffunktionen aus Aminosäureseitenketten (Histidin oder Arginin) verantwortlich gemacht^[130c].

4. Modellkomplexe

In biologischen Systemen stehen Liganden mit den Donatoratomen Schwefel (Sulfid, Thiolat), Stickstoff (Amid und

Amin) und Sauerstoff (Oxid, Hydroxid, Wasser, Alkoholat, Phenolat, Carboxylat, Hydroxamat, Hydroxylamid) zur Verfügung. Im Falle des Vanadiums gibt es für alle Liganden Beispiele. So ist Vanadium in Vanadium-Nitrogenase unter anderem an Sulfid, in Vanadat-abhängiger Haloperoxidase wahrscheinlich an Carboxylat und OR^\ominus , vielleicht auch an Histidin gebunden. Für Amavadin dürfte die Koordination an die O-Atome der Carboxylat- und Hydroxylamidogruppen des Liganden als gesichert gelten. Die Bindung an Proteine wie Transferrin und ATPase erfolgt über O- und N-Funktionen aus Seitenketten, eventuell aber auch unter Beteiligung der Peptidbindungen. Vanadium kann die Koordinationszahlen (CN) 4–8 annehmen und dabei tetraedrische ($\text{CN} = 4$), tetragonal-pyramidal und trigonal-bipyramidal ($\text{CN} = 5$), oktaedrische und trigonal-prismatische ($\text{CN} = 6$), pentagonal-bipyramidal bzw. verkappt trigonal-prismatische ($\text{CN} = 7$) und dodecaedrische ($\text{CN} = 8$) Komplexe bilden. Bei der Auswahl von Modellverbindungen habe ich mich auf „moderne“ bioanorganische Aspekte der Koordinationschemie des Vanadiums beschränkt, nämlich 1) Systeme mit S-Liganden sowie Liganden, welche die N_2 -Gruppierung enthalten (Nitrogenase-Modelle), 2) Komplexe mit Carboxylaten, Alkoholaten, Phenolaten und Hydroxamaten, und 3) Histidin-modellierende Liganden. Einige der im folgenden beschriebenen Komplexe, z. B. die mehrkernigen Carboxylatokomplexe oder Verbindungen mit dreizähnigen Stickstoffliganden, haben (noch) keinen unmittelbaren Bezug zu Biomolekülen; gleichwohl sind sie hier berücksichtigt, unter anderem, um Parallelen zur Bioanorganischen Koordinationschemie des Eisens^[131a] und des Mangans^[131b] aufzuzeigen.

4.1. Modellverbindungen für Vanadium-Nitrogenase

Hier soll unterschieden werden zwischen solchen, die sich der Struktur des Vanadiumzentrums im FeV-Cofaktor insfern annähern, als am Aufbau der Koordinationssphäre Schwefel liganden beteiligt sind (strukturelle Modelle), und denen, die N_2 und davon hergeleitete Liganden enthalten und damit potentiell funktionellen Charakter haben. Die im folgenden zusammengestellten Vanadiumkomplexe mit S-Liganden haben nicht nur Modellcharakter für die Nitrogenase; sie sind, wie der Cysteinester-Komplex **35a** (Abb. 10), auch für ein besseres Verständnis der Wirkungsweise von Vanadat bei der Aktivierung der Serinsulfhydrase (enzymatische Überführung von Cystein in Serin und H_2S)^[132a] von Interesse.

Zu den strukturellen Modellen gehört der in Abbildung 9 bereits vorgestellte Cuban-Cluster **29**, der den Kern des FeV-Cofaktors ziemlich genau wiedergeben dürfte und entsprechenden Modellen für den FeMo-Cofaktor verwandt ist. Abbildung 10 (geordnet nach abnehmender Oxidationszahl des Vanadiums) spiegelt die Vielfalt hinsichtlich Oxidationszahl, Koordinationsgeometrie und Nuclearität in der noch jungen Vanadium-Schwefel-Komplexchemie wider. Die mögliche Funktion des Vanadiums in der Nitrogenase als Elektronenüberträger macht die gemischtkovalenten Komplexe **33** ($\text{V}^{\text{V}}/\text{V}^{\text{IV}}$) und **38a** ($\text{V}^{\text{IV}}/\text{V}^{\text{III}}$) besonders interessant. **38a** enthält mit dem V_3S_4 -Kern einen *nido*-Cluster, der sich von der entsprechenden *closo*-Struktur eines V_4S_4 -Cubans wie in **38b** herleitet. **38a** kann in MeCN reversibel in einem Ein-

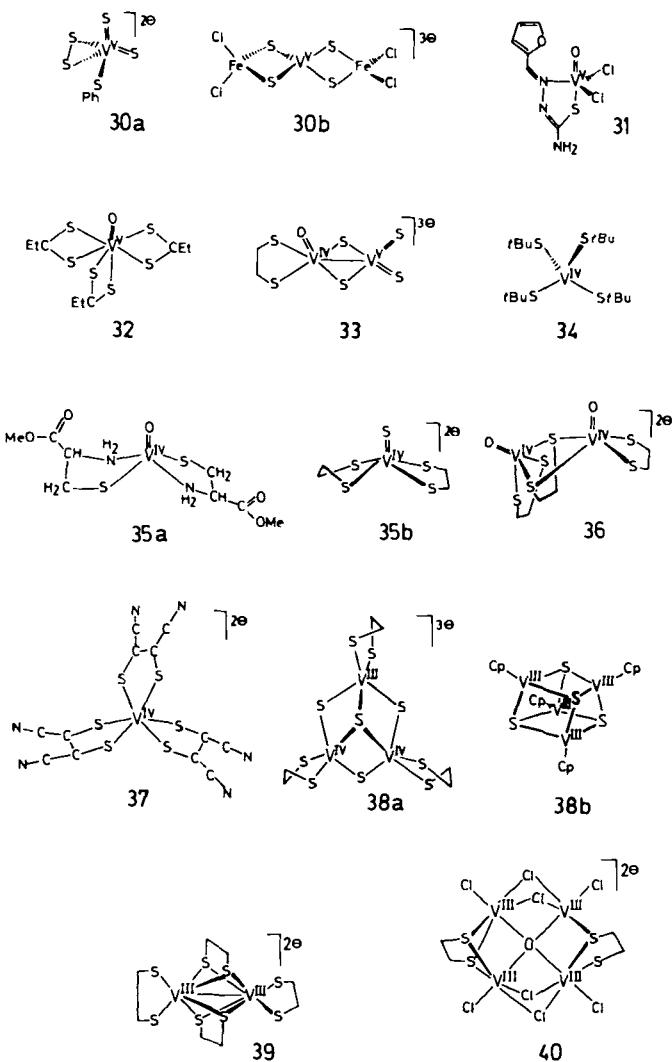
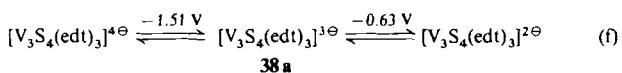


Abb. 10. Koordinationsverbindungen des Vanadiums mit Schwefel liganden als strukturelle Modelle für den Eisen-Vanadium-Cofaktor der Vanadium-Nitrogenasen. Die Molekülstrukturen sind bis auf **31** durch Röntgenbeugungsanalyse abgesichert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind einige Strukturen gegenüber den Angaben in der Originalliteratur idealisiert wiedergegeben. Quellen: **30a** und **33** [132c], **30b** [132d], **31** [133], **32** [134], **34** und **36** [135], **35a** [132b], **35b** [136a], **37** [63], **38a** [136b], **38b** [136d], **39** [137], **40** [137c]. **37** und **39** weisen für die VS_6 -Einheit eine Anordnung auf, die zwischen einer trigonalen Prismas und Antiprismas (= Oktaeders) liegt.

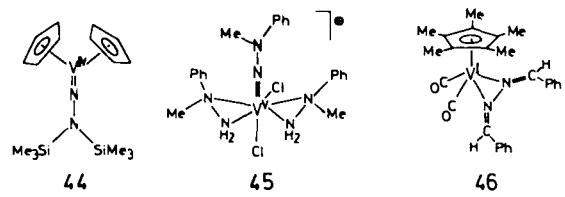
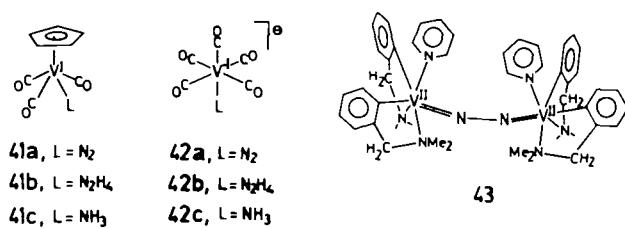
elektronenschritt reduziert und oxidiert werden [Gl. (f), $\text{edt} = \text{Ethandithiolat}(2-)$]^[136b]:



Die Einelektronenoxidation von **36** und **39** in MeCN führt gleichfalls zu gemischtkovalenten Komplexen.

Potentiell funktionelle Modelle sind in Abbildung 11 zusammengestellt. In den Reihen **41** und **42** sind sowohl die N_2 -Komplexe (**41a** existiert nur in Gasmatrices^[138a]) als auch die Komplexe mit dem reduzierten Liganden (N_2H_4 oder NH_3) beschrieben worden; über eine direkte Überführung von **41a/42a** in **41b/42b** oder **41c/42c** ist indes nichts bekannt. Hingegen konnte schon vor knapp zwei Jahrzehnten gezeigt werden, daß N_2 in alkalischen, $\text{V}^{2\oplus}$ - und $\text{Mg}^{2\oplus}$ -haltigen Lösungen je nach Versuchsbedingungen zu N_2H_4 (100 bar, 293 K) oder zu NH_3 (0.9 bar, 343 K) reduziert wird^[141a]. Bei pH-Werten um 4.5 wird N_2 durch das System

$\text{V}^{2+}/\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ($n = 5,6$) zu N_2H_4 reduziert. Als Intermediat wird ein zweikerniger Komplex mit verbrückendem Carboxylat postuliert, das die beiden V-Zentren zusammenführt und so die end-on verbrückende Koordination des N_2 ermöglicht^[141b]. Der zweikernige, N_2 -verbrückte V^{II} -Komplex **43**^[142] ist kürzlich strukturell charakterisiert worden. Die Bindungslängen legen eine Formulierung mit einem Hydrazido(4-)-Liganden nahe; das magnetische Verhalten der Verbindung und die leichte Austauschbarkeit von N_2 gegen CO und Alkine sprechen dagegen für einen $\mu\text{-N}_2$ -Komplex. Als erste Reduktionsstufen werden bei der N_2 -Fixierung Intermediate mit Diimin, Isodiimin/Hydrazid(2-) und Hydrazin diskutiert. Zu den raren Beispielen aus der Vanadiumchemie gehören die Komplexe **44**, **45** und auch der Diazinkomplex **46**. Bindungslängen und -winkel, im folgenden zusammengestellt, weisen die end-on gebundenen Liganden in **44** und **45** als Isodiimin bzw. Hydrazido(2-)-Liganden aus.



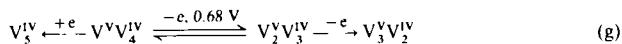
	$d(\text{NN}) [\text{pm}]$	$d(\text{VN}) [\text{pm}]$	$(\text{VNN}) [^\circ]$
43	122.8(4)	183.3(3)	171.4(3)
44	136.9(9)	166.6(6)	180
45 $[\text{NNMePh}]^{2-}$	129.5(17)	169.6(24)	174.4(19)
$\eta^2\text{-NH}_2\text{NMePh}$	144.8	210	
46	140.0(12)	201.9(5)	

Abb. 11. Vanadiumkomplexe mit N_2 und anderen N-N-Liganden: Potentiell funktionelle Modelle für Vanadium-Nitrogenasen. Quellen: **41a** [138a], **41b** [140a], **41c** [139a], **42a** [138b], **42b** [140b], **42c** [139 b, c], **43** [142], **44** [143], **45** [144], **46** [140b].

4.2. Carboxylato-, Hydroxamato-, Alkoxo- und Aryloxokomplexe

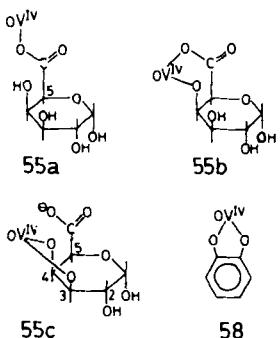
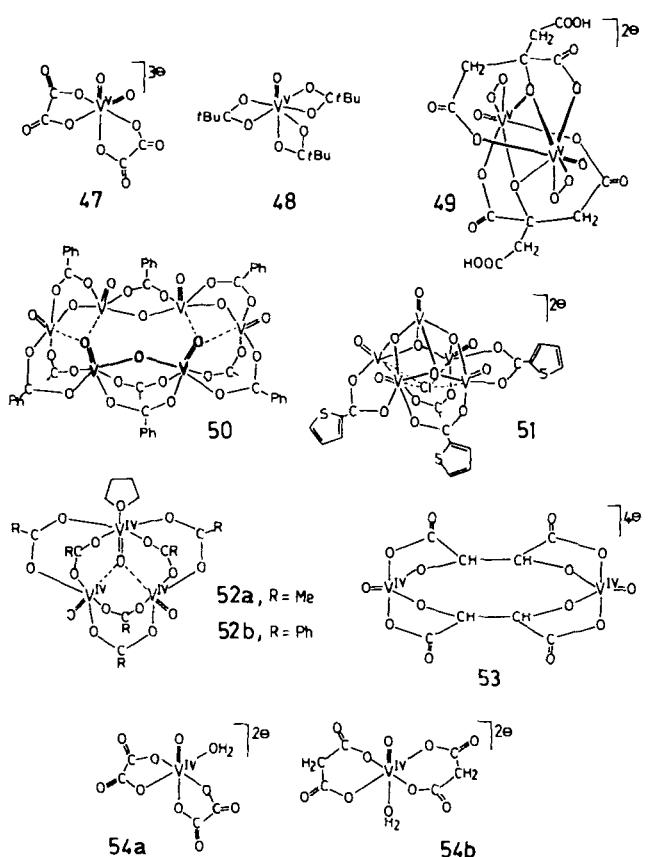
Mono-, Di-, Hydroxo- und Aminocarboxylate bilden in wässrigen Systemen meist schwache Vanadat(v)- und VO^{2+} -Komplexe (vgl. Tabelle 3). Eine Isolierung ist häufig nur in organischen Lösungsmitteln möglich. V^{V} -Carboxylatokomplexe, die keine weiteren funktionellen Gruppen aufweisen, sind in der Regel einkernig (**47** und **48** in Abb. 12) und haben typischerweise Koordinationszahlen von 6 und 7. Wie am Beispiel der Verbindung **48** mit η^2 -Koordination der Pivalonatliganden gezeigt wurde (zum Modellcharakter dieser Verbindung für Vanadat-abhängige Peroxidase vgl. auch **B** in Abb. 7), ist in Lösung die CN 7 aber nur teilweise verwirk-

licht^[147]. Wenn ein V^{V} -Carboxylat wie im Falle des Citratokomplexes **49** zweikernig vorliegt, so sind die beiden Vanadiumzentren über eine zusätzliche Funktion, hier die deprotonierte Hydroxygruppe der Zitronensäure, miteinander verknüpft. Die von den Oligovanadaten(v) bekannte Verbrückung über O^{2-} scheint den Carboxylatokomplexen gemischvalenter Spezies (**50**: $\text{V}_5^{\text{V}}/\text{V}^{\text{IV}}$, **51**: $\text{V}^{\text{V}}/\text{V}_4^{\text{IV}}$) und solchen mit vierwertigem Vanadium wie **52** vorbehalten zu sein. Auf den „polymeren“ Charakter von VO^{2+} -Carboxylaten haben Casey et al. schon frühzeitig hingewiesen^[152]; ihre Insellstrukturen konnten erst röntgenographisch ermittelt werden. Ein weiteres Charakteristikum dieser Komplexe ist der zweizähnig-verbrückende Carboxylatoligand. Mit polyfunktionellen Liganden wie Tartrat, Oxalat und Malonat kann auch V^{IV} neben dem zweikernigen Komplex **53** zusätzlich die einkernigen Komplexe **54** bilden. Wie im V^{V} -Komplex **49** liegen auch nur einzähnige Carboxylatoliganden vor. Der Cluster **51** kann mehreren irreversiblen und reversiblen Redoxprozessen unterzogen werden [Gl. (g)]^[149].



Zur Untersuchung von VO^{2+} -Komplexen in Lösung ist mit Erfolg auch die ^1H -ENDOR-Spektroskopie eingesetzt worden (ENDOR = Electron Nuclear Double Resonance). Diese Methode, bei der die Frequenz für selektive Übergänge im ESR-Spektrum eines axialen Moleküls eingestrahlt wird (z. B. die Komponenten bei $m(I)_{||} = -5.2$ und $m(I)_{\perp} = -3/2$), erlaubt über die Ermittlung von Hyperfeinkopplungskonstanten A_{H} Aussagen über die Entfernung $d(\text{H-V})$ der mit dem ungepaarten Elektron des Vanadiumzentrums koppelnden Ligand-Protonen und damit auch über den Koordinationsmodus des Liganden. So konnte z. B. gezeigt werden, daß Galacturonsäure bei $\text{pH} < 4$ über die Carboxylatgruppe (Abb. 12, unterer Teil, **55a**), im physiologischen pH-Bereich über die Carboxylat- und die deprotonierte OH-Gruppe am C4 (**55b**) und in starker alkalischer Medium schließlich über zwei Alkoxy-Sauerstoffatome koordiniert (**55c**)^[154a]. In Abbildung 12 sind einige Daten zusammengestellt. Die zum Vergleich mitaufgeföhrten ENDOR-Daten für $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$ ^[154c] und den V^{IV} -„Brenzcatechinat“-Komplex **58** (Abb. 13) stimmen gut überein mit solchen, die auf der Basis von Bindungsparametern aus Röntgenstrukturanalysen erhalten wurden.

Im Zusammenhang mit der Inhibition von Enzymen (Ribonucleasen, ATPasen und anderen) ist die CN5 des Vanadiums von Interesse, da Vanadat anders als sein Antagonist Phosphat auch nach Aufweitung der Koordinationsphäre (ausgehend vom tetraedrischen Zustand) stabile Komplexe bildet, die den Übergangszustand der Phosphorsäureesterhydrolyse modellieren. Diese CN ist z. B. in **53** (trigonally-bipyramidal), im apicalen Vanadium-Atom des Komplexes **51** (tetragonal-pyramidal) und in der V_4 -Untereinheit des Komplexes **50** (zwischen trigonal-bipyramidal und tetragonal-pyramidal) verwirklicht. Weitere Beispiele zur CN 5 finden sich in den vorhergehenden Abschnitten und in Abbildung 13 (**56–58**) und 14 (**64a**). **56** und **57** sind die bislang einzigen strukturell gut abgesicherten Triester $\text{VO}(\text{OR})_3$ der Tetraoxovanadumsäure. Sie liegen für $\text{R} = \text{Me}$ als Dimere, für $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ (und wahrscheinlich auch für alle anderen R) als Monomere vor, die allerdings im Feststoff und auch in Lösung^[113] zu größeren Aggregaten assoziieren (in



	A_{H_1}	A_{H_2}	
55a	2.1	1.2	H(CS)
55b	1.0	3.1	H(CS) H(C4)
55c	3.4		H(C4/3) H(C5/2)?
58	1.8		H(C1/2)
VO ²⁺ aq	1	17	(H ₂ O) _{eq}
	3.3	5.7	(H ₂ O) _{ex}
	4.6	6.6	H-OV

Abb. 12. Oben: Komplexe von V^{V} und V^{IV} mit Carboxylatoliganden, in denen ausschließlich O-Koordination vorliegt (47–54b). Quellen: 47 [145], 48 und 50 [$=V^{\text{IV}}V^{\text{V}}, O_4(\mu\text{-O})_4(\mu\text{-O}_2\text{Ph})_2$] [147], 49 [148], 51 [$=V^{\text{IV}}_3V^{\text{V}}, O_3(\mu\text{-O})_4\mu_4\text{-Cl}(\mu\text{-tca})_4$; Htca = Thiophen-2-carbonsäure] [149], 52a [150a], 52b (mit dem THF um 90° entlang der O=V-O-Achse gedreht) [150b], 53 [151], 54a [146a], 54b [146b]. Unten: ^1H -ENDOR-Daten und Strukturvorschläge zu Komplexen des VO^{2+} mit Galacturonsäure (55a [154a]), Brenzcatechin (58 [154b]) und Wasser ($\text{VO} \cdot \text{aq} = [\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$) [154c]. Zur Struktur von 58 siehe Abbildung 13. Kopplungskonstanten $A(H)$ in MHz.

Abb. 13 durch gestrichelte Linien angedeutet). Die V-OR-Bindungslängen in diesen beiden Estern wie auch die Esterbindung in 60 sind mit 175–186 pm auffällig kurz (V-O-Einfachbindungslängen liegen sonst um 200 pm, die V=O-Doppelbindung bei 155–165 pm), was als Indiz für das Vorliegen einer Esterbindung in nativer Vanadat-abhängiger Peroxidase diskutiert worden ist (Abb. 7, A). Die Brenzcatechinat-Komplexe 58 und 59 sowie die Hydroxamat-Komplexe 60–62 sind insofern nennenswert, als Brenzcatechinat und Hydroxamate die wichtigsten Funktionsträger der Siderophore von Bakterien und Pilzen sind und möglicherweise ähnlich wie bei Fe^{3+} auch bei der Mobilisierung von Vanadium aus anorganischen, extrazellulären Depots eingesetzt werden. Kinetische Untersuchungen zur Komplexierung aromatischer Diole durch Vanadat(v) und deren Reduktion zu V^{IV} wurden von Ferguson und Kustin durchgeführt [156].

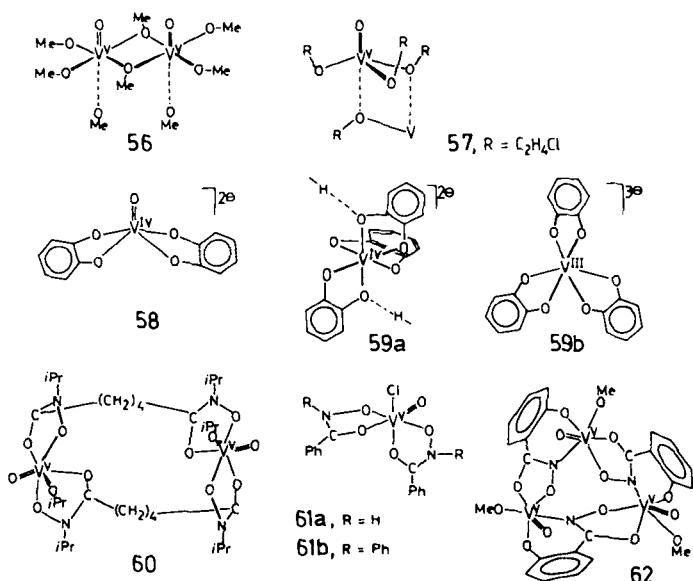


Abb. 13. Vanadiumkomplexe mit Alkoxo-, Aryloxo- und Hydroxamatoligan- den. Quellen: 56 [153] 57 [113], 58 und 59 [128b], 60 und 61a [58], 61b [101], 62 [155]. Die gestrichelten Linien in 56 und 57 deuten Bindungswchselwirkungen zu benachbarten Molekülen an. 59a ist oktaedrisch, weist aber beträchtliche Abweichungen von idealer Oktaedergeometrie auf, wofür H-Brücken (gestrichelt eingezeichnet) vom Gegenion HNEt_3^+ zu den Phenolatsauerstoffen verantwortlich gemacht werden. Im Kaliumsalz des Komplexes 59b beträgt der trigonale Torsionswinkel 45.6°. Die V=O-Doppelbindung in 61a ist mit 159.1(3) pm normal, in 61b dagegen mit 180.1(4) pm ungewöhnlich lang.

Strukturell charakterisierte Komplexe des Vanadiums mit einfachen Aminosäuren scheinen nicht zu existieren. Cysteinmethylester bildet mit VO^{2+} den Komplex 35a (Abb. 10) mit N,S -Koordination. Histidin (gegenüber VO^{2+}) [158] und mehrere von uns untersuchte Dipeptide [52b] (gegenüber $\text{H}_2\text{VO}_4^{\ominus}$; siehe z. B. 63 in Abb. 14) mit frei verfügbaren Carboxylatgruppen meiden eher die Koordination über den Carboxylatsauerstoff. Das ist anders bei komplexer aufgebauten Aminocarboxylaten und verwandten Liganden, in denen N,O -Koordination vorliegt. Beispiele sind die in Abbildung 14 skizzierten Komplexe mit Picolinat(1–) 64a, Dipicolinat(2–) 64b, Nicotinat(1–) 65, EDTA(4–) 66 und 67, und Triazacyclonanon-N,N'-diacetat(2–/1–) 68. 68a kann reversibel zu 68b oxidiert werden (Tabelle 4). Im Komplex 69 ist eine Acetatgruppe des EDTA durch die Hydroxyethylgruppe ersetzt. N,O -Koordination anderer Qualität, nämlich zusätzlich (oder ausschließlich) über Schiffsche Basen und OR^{\ominus} -Gruppen, zeigen die Komplexe 70–74. 70, das den Liganden Ethylen-bis(hydroxyphenyl)glycin enthält, decarboxyliert unter geeigneten Bedingungen zum Salen-Komplex 71 [160, 163b, c]. (Salen ist die aus zwei Molekülen Salicylaldehyd und Ethyldiamin gebildete Schiffsche Base). Diese ungewöhnliche Decarboxylierung ist ein bemerkenswertes Modell für die Decarboxylierung von *S*-Adenosylmethionin durch Vanadat(v), eine Reaktion, die in Gegenwart von Pyridoxalphosphat schon bei Vanadat-Konzentrationen ab 10^{-7} M erfolgt, und zwar über die Bildung eines Schiff-Base-Komplexes [164] (siehe auch Abschnitt 3.2.2.). Der Ligand in

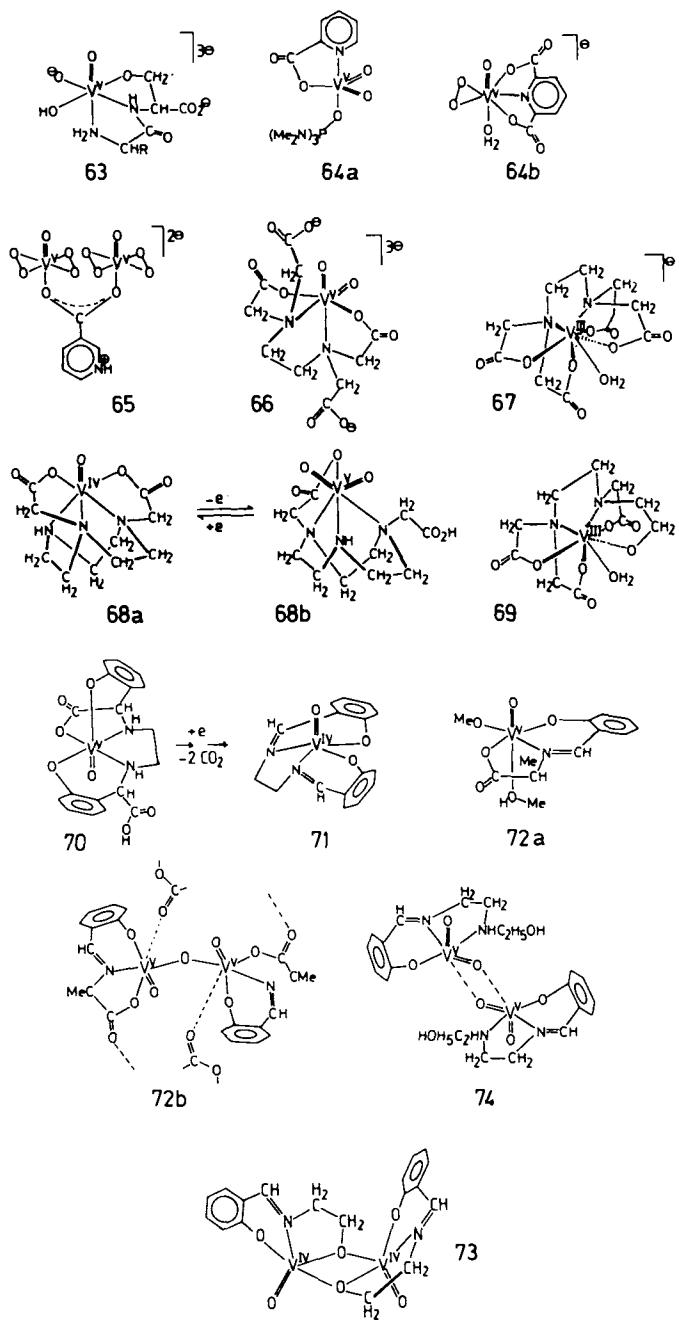


Abb. 14. Komplexe mit O, N koordinierenden Liganden. Quellen: 63 [52], 64a [157a], 64b [157b], 65 [159], 66 [160], 67 [161], 68 [62], 69 [162], 70 [60, 163b], 71 [163a], 72a und 72b [165a], 73 [165b]. 63, 65 und 70 sind Strukturvorschläge. 67 und 69 haben die Geometrie verdreihähnige Prismen mit dem Aqualiganden in verkapender Position. Die Decarboxylierung von 70 verläuft in zwei Stufen und unter Beteiligung eines Intermediates mit V^{III} . 72b ist, wie durch die gestrichelten Linien (= schwache Bindungswechselwirkung) ange deutet, mit einer zweiten dimeren Einheit zu einem Vierkernkomplex assoziiert.

72a und **72b** ist die Schiff'sche Base aus Salicylaldehyd und Alanin. Das niedrige magnetische Moment von **73** ($1.53 \mu_B$) lässt auf antiferromagnetische Wechselwirkung zwischen den beiden Alkoxo-verbrückten V-Zentren ($d(V-V) = 306.8(4)$ pm) schließen. Luftoxidation führt **73** in einen dimeren V^V -Komplex über.

4.3. Histidin-modellierende Liganden

Histidin vermag als Bestandteil einer Eiweißmatrix M-Ionen wie Zn^{2+} , $Cu^{+2/2+}$, $Fe^{2+3/3+}$ und $Mn^{2+3/3+4+}$ zu koordinieren

nieren und wurde auch im Zusammenhang mit der Koordination von VO^{2+} im Transferrin und (reduzierter) Vanadat-abhängiger Haloperoxidase, V^{IV} -PO, genannt. Histidin selbst komplexiert Vanadat(v) und VO^{2+} nur schwach^[52a, 158]. ESR-Spektren von Modellverbindungen wie **75** oder **76** in Abbildung 15 zeigen ähnliche g -Faktoren und Hyperfeinkopplungskonstanten wie V^{IV} -PO (vgl. auch die Daten in Tabelle 6, Abschnitt 3.3.6.) und entsprechen ferner dessen Gesamthabitus d. h. liefern ein im Prinzip axiales Spektrum, das aber auch die signifikante rhombische Verzerrung in der Ebene (Aufspaltung von $g_{||}$) aufweist.

Die Koordination dreier Histidinreste z. B. im Fe-Hämerythrin und Cu-Hämocyanin hat in den vergangenen Jahren die Entwicklung auch der Koordinationschemie von Vanadium mit dreizähnigen N-Liganden stimuliert. Insbesondere sind zu nennen die Liganden 1,4,7-Triazacyclonan und seine Derivate^[62] (vgl. **68** in Abb. 14, **80** und **81** in Abb. 15), Hydro-tris(3,5-dimethylpyrazolyl)borat^[167, 168] (pz; **77** und **78** in Abb. 15), das sechszähnige Tetrakis(2-pyridylmethyl)-ethylendiamin, das zwei OH-verbrückte VO^{2+} -Zentren zusätzlich miteinander verknüpft (**79** in Abb. 15) und die gleichfalls sechs N-Donorzentren aufweisende Schiff'sche Base im zweikernigen, OR-verbrückten Komplex **82**. **77** entsteht unter anderem durch Oxidation mit Luftsauerstoff aus

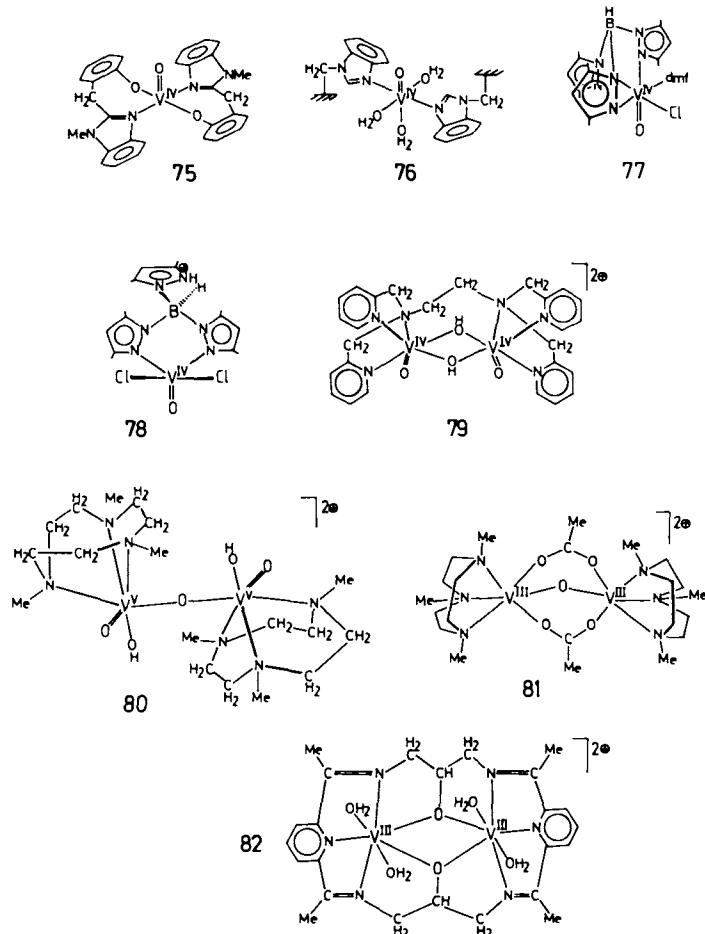
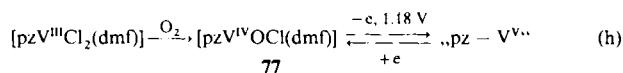


Abb. 15. Vanadiumkomplexe mit Liganden, die die Koordination an Histidin modellieren. Vgl. auch **68** in Abbildung 14. Quellen: 75 [166], 76 [128c] (Benzimidazol ist an einen Träger gebunden), 77 und 78 [167], 79 [169], 80 [170], 81 [171], 82 [172]. **75** und **76** sind vorläufige Strukturvorschläge. In **81** beträgt der V-O-V-Winkel 130.2° (üblicherweise ist die V-O-V-Einheit annähernd linear; siehe z. B. **14** in Abb. 6). Die Aqualiganden in **82** sind apikal, die O-Atome der μ -Alkoxogruppen befinden sich in trigonal-planarer Umgebung.

einem Vorläufer mit V^{III} und kann in DMF reversibel zu einer V^V-Verbindung oxidiert werden [Gl. (h)].



Addendum

Zu Abschnitt 2: Die Kinetik des Austauschs zwischen Monovanadat und Oligovanadaten ist mit ⁵¹V-⁵¹V-EXSY (Exchange Spectroscopy) bei einem pH von 8.6 untersucht worden. Das Dimer bildet sich im wesentlichen aus zwei Monomeren, wobei ein rascher Dimer/Monomer-Austausch erfolgt. Der wichtigste Weg für die Bildung des Tetramers ist die Reaktion zwischen zwei Monomeren und einem Dimer (ein labiles, lineares Trimer ist möglicherweise beteiligt). Dagegen bildet sich das Pentamer entweder aus Tetramer und Monomer (geringe $\epsilon(V)$) oder aus zwei Tetrameren^[174].

Zu Abschnitt 3.1 und 3.2: Neuere Untersuchungen lassen die Enzym-inhibierenden Vanadate in einem neuen Licht erscheinen. Oligomere spielen hierbei wahrscheinlich eine bedeutendere Rolle als bisher angenommen wurde^[175, 176]. Monovanadat und Oligovanadat werden von Myosin und seiner Untereinheit 1 koordiniert, und möglicherweise erfolgt die Photolyse der Untereinheit nur für den Fall, daß sie gebundenes Tetravanadat enthält^[177]. Auch zum Metabolismus des Vanadat(v) (insbesondere dessen Entgiftung durch Reduktion zu V^{IV}) liegen neuere Ergebnisse vor: Vanadat(v) wird durch Eiweiß-fremde Thiole, die in Beziehung zum Glutathion stehen^[178], und durch Dihydroxyaceton^[179] reduziert. Im letzteren Falle beträgt die Halbwertszeit des H₂VO₄⁰ 20 min. Die Reduktion verläuft 75mal langsamer als die Esterbildung zwischen Vanadat und Dihydroxyaceton. Durch Kontakt mit O₂ bildet sich V^V zurück^[179]. VO²⁺ stimuliert die O₂-Bildung durch Photosystem-II-Partikel, die zuvor durch Entfernen von Ca²⁺ deaktiviert wurden^[180].

Die Verwendung geeigneter [⁴⁸V]Vanadiumkomplexe (z. B. [⁴⁸V]Vanadylpheophorbid^[181]) für das Positronenemissions-Tomographie (PET)-Imaging von Tumoren ist eine möglicherweise vielversprechende neue Entwicklung für die medizinische Anwendung des Vanadiums.

Zu Abschnitt 3.3: An Ribonucleinsäure koordiniertes VO²⁺ reagiert mit Wasserstoffperoxid in einer der Fenton-Reaktion vergleichbaren Weise unter Bildung von OH-Radikalen^[182]. Die Wechselwirkung zwischen Vanadat und Mononucleosiden sowie ADP und ATP ist durch Multikern-NMR-Spektroskopie untersucht worden. Unter den entstehenden Verbindungen sind auch die gemischten Anhydride AMPV_i, AMP(V)_i und ADPV_i^[183]. Unter den Komplexen, die aus Vanadat(v) und Inosin (und anderen Nucleosiden) in wäßriger Lösung entstehen, ist die Hauptkomponente zweikernig und enthält zwei Liganden. Das Vanadiumatom ist trigonal-bipyramidal koordiniert^[184].

Die Anreicherung und die Chemie des Vanadiums (als Amavadin) im Fliegenpilz ist Gegenstand eines Übersichtsartikels^[185]. Aus elektrochemischen Daten kann vermutet werden, daß dem Amavadin die Rolle eines Elektronen-transfer-Katalysators oder -Mediators zukommt. Plausibel erscheint die Annahme, daß Amavadin Komponente einer ursprünglichen Oxidase ist^[185].

Eine ⁵¹V-NMR-Studie Vanadat-abhängiger Brom/Iod-Peroxidase aus *Ascophyllum nodosum* hat gezeigt, daß zusätzlich zum aktiven Zentrum (in dem V^V fest gebunden ist) weitere, unspezifische Vanadat-Bindungsstellen geringer Affinität auf dem Protein vorhanden sind. Diese wurden mit Gly-Tyr und Phe-Glu modelliert^[186]. Während Vanadat-abhängige Peroxidasen für gewöhnlich in der Zellwand (zwischen Cortex und Medulla) der Algen vorgefunden werden, wurden Peroxidasen nun auch aus den Protoplasten von Tangen isoliert, die zur Gattung *Laminaria* gehören^[187]. Vanadium und Eisen sind Bestandteile einer nicht zu den Hämoproteiden gehörenden Peroxidase aus der marinen Rotalge *Corallina vancouverensis*^[188]. In der Abwesenheit von Substrat produziert das System Peroxidase/H₂O₂/Br⁰ Singulett-Sauerstoff^[188].

Ergänzende EXAFS-Untersuchungen (mit Fe als dem Aufatom) am FeV-Cofaktor der Vanadiumnitrogenase stützen Vorstellungen, wonach der FeV- und der FeMo-Cofaktor strukturell sehr ähnlich sind, eingeschlossen die long-range-Ordnung und die gemischte (Fe/M) zweite Koordinationsphäre^[189].

Zu Abschnitt 4: V^{IV} in einer Umgebung aus acht Schwefelzentren liegt im zweikernigen ($d(V-V) = 280$ pm), diamagnetischen Komplex $\{[V(S_2CMe)_2](\mu-S_2)_2\}$ vor^[190]. Funktionelle Modelle für die Vanadiumnitrogenase, die komplexen Anionen *cis/trans*-[V(N₂)₂P₄]⁰ und [V(N₂)P₅]⁰ (P₄, P₅ sind oligomere Phosphanliganden), sind durch ⁵¹V- und ¹⁵N-NMR- sowie durch IR-Spektroskopie charakterisiert worden. Die Verbindungen sind bei Raumtemperatur stabil; in Gegenwart von HCl wird ein Teil des N₂ durch reduktive Protonierung in NH₄⁺ überführt^[191].

Mehrere neue Vanadiumkomplexe sind beschrieben worden, die als Modelle für die Koordination von Vanadium durch biologische Systeme angesehen werden können. Hierzu gehören die pseudo-oktaedrischen, „nackten“ (d. h. ohne V=O-Gruppe) Komplexe [V^{III}L], [V^{IV}L]⁰ und [V^VL]²⁺, in denen L ein Triazacyclonanon-Derivat mit Phenoxygruppen an den Stickstoffatomen ist, das über drei O- und drei N-Atome koordiniert. Die drei Komplexe können elektrochemisch reversibel ineinander überführt werden^[192]. Andere interessante Komplexe, die strukturell charakterisiert wurden, sind [V^{VO{N,N'-(pentan-3-ol)bis(salicylaldimin)}}]^[193] und [V^{VOCl(picolinat)₂]^[194]. Eine ENDOR-Untersuchung der Systeme VO²⁺/Salicylsäure und VO²⁺/2,3-Dihydroxybenzoësäure hat gezeigt, daß Dihydroxybenzoësäure in Abhängigkeit vom pH sich entweder wie ein Dihydroxyphenol oder wie Salicylat verhält^[195]. Eine ESR-Studie des wäßrigen Systems VO²⁺/Brenzcatechinat ergab die Bildung von Komplexen im Metall-Ligandverhältnis 1:1, 1:2 und 1:3^[196].}}

Ein erstes umfassendes Buch über Vanadium in biologischen Systemen ist erschienen, in dem biochemische, chemische und methodische Aspekte erörtert werden^[129b]. Zwei weitere Übersichtsartikel behandeln schwerpunktmäßig V-PO und Vanadium in Ascidiens^[197] bzw. nur den letzteren Aspekt^[198].

5. Schlußbetrachtung

Die reichen Vanadiumvorkommen in fossilen Materialien tierischen und pflanzlichen Ursprungs bei vergleichsweise geringen Konzentrationen dieses Elements in den meisten

heute lebenden Organismen (Tabelle 1) werfen die Frage auf, ob Vanadium ursprünglich stärker genutzt wurde und die heute noch Vanadium akkumulierenden Organismengruppen Ascidiacea und Amanita gewissermaßen lebende Fossilien sind. Ebenso stellt sich dann die Frage, ob es sich bei den Enzymen, die heute noch Vanadium im aktiven Zentrum enthalten (Haloperoxidases, Nitrogenasen) um tradierte, dem Evolutionsdruck nicht gewichene Funktionsträger handelt. Auf diesem Hintergrund ist die Beobachtung interessant, daß nur die phylogenetisch älteren Unterordnungen der *Asciidae* hohe Vanadiumgehalte aufweisen, während jüngere bevorzugt oder ausschließlich Eisen aufnehmen^[188c, 188]. Weiterhin sind Peroxidases, die Eisen enthalten, weit verbreiteter als Vanadat-abhängige Peroxidases, und selbst unter diesen gibt es offenbar solche, die Fe neben V enthalten^[103d] bzw. sowohl mit Fe als auch mit Vanadat enzymatische Aktivität entfalten^[173]. Wahrscheinlich gibt es Schnittpunkte im Vanadium- und Eisenmetabolismus^[18, 86a]. Schließlich greifen Stickstoff-fixierende Organismen nur dann auf Vanadium (aber auch ausschließlich Eisen) zurück, wenn kein Molybdän verfügbar ist. All dies scheint darauf hinzudeuten, daß die Natur im Laufe der Evolution in vielen Funktionsbereichen bessere Lösungen mit anderen Metallen gefunden hat. Die Aussichten, weitere Vanadiumverbindungen mit spezifischen Funktionen in der Natur aufzufinden, sind daher eher skeptisch zu beurteilen (möglicherweise ist die Suche nach derartigen Verbindungen in den erdgeschichtlich ältesten Organismengruppen, etwa den Archebakterien und Gärern der Gattung *Clostridium* erfolgversprechend). Gleichwohl ist unbestritten, daß der zwitterhafte Charakter des Vanadiums, nämlich einerseits in anionischer Form, als Vanadat(v), kompetitiv zum Phosphat in dessen Stoffwechsel einzugreifen, andererseits in kationischer Form (als VO^{3+} , VO_2^+ , VO^{2+} und V^{3+}) wie ein Übergangsmetall-Ion mit biogenen Liganden (auch Proteinen) in Wechselwirkung zu treten, diesem Element eine vielgestaltige regulatorische Aufgabe im Organismus zuweist.

Die im Literaturverzeichnis genannten eigenen Arbeiten wären nicht ohne das Engagement der als Coautoren genannten Mitarbeiter zustande gekommen, denen ich herzlich danken möchte. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Fonds der Chemischen Industrie und die Freie und Hansestadt Hamburg haben diese Arbeiten großzügig gefördert. Mein besonderer Dank gilt auch den Kollegen, durch deren Kooperation die gemeinsamen Arbeiten an Enzymen möglich wurden. Dies sind in erster Linie Dr. Vilter, Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn (Arbeiten über Peroxidase) und Prof. Saenger und seine Gruppe, Institut für Kristallographie der Freien Universität Berlin (Arbeiten über Ribonuclease). Prof. Achim Müller, Universität Bielefeld, danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts und belebende Diskussionen.

Eingegangen am 9. Februar,
Addendum am 31. Oktober 1990 [A 803]

- [1] E. M. Oltz, R. C. Bruening, M. J. Smith, K. Kustin, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6162.
- [2] a) H. Vilter, *Bot. Mar.* 26 (1983) 429, 451; b) H. Vilter, *Phytochemistry* 23 (1984) 1387.
- [3] H. Plat, B. E. Krenn, R. Wever, *Biochem. J.* 248 (1987) 277.
- [4] H. Kneifel, E. Bayer, *Angew. Chem.* 85 (1973) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 508.
- [5] a) H.-U. Meisch, J. A. Schmitt, W. Reinle, *Z. Naturforsch. C* 33 (1978) 1; b) *Naturwissenschaften* 66 (1979) 620.

- [6] a) B. Mason, C. B. Moore: *Grundzüge der Geochemie*, Enke, Stuttgart 1985, S. 265. b) A. Treibs, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 517 (1935) 172.
- [7] T. Bokorny, *Chem. Ztg.* 28 (1904) 596.
- [8] M. Henze, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 72 (1911) 494.
- [9] a) H.-U. Meisch, H.-J. Bielig, *Arch. Microbiol.* 105 (1975) 77; b) H.-U. Meisch, H. Benzschawel, H.-J. Bielig, *ibid.* 114 (1977) 67.
- [10] L. L. Hopkins, Jr., H. E. Mohr, in W. Merz, W. E. Cornatzer (Hrsg.): *Newer Trace Elements in Nutrition*, Dekker, New York 1971, S. 195.
- [11] K. Schwarz, D. B. Milne, *Science (Washington DC)* 174 (1971) 426.
- [12] R. N. Lindquist, J. L. Lynn, G. E. Lienhard, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 8762.
- [13] a) L. C. Cantley, Jr., L. Josephson, R. Warner, M. Yanagisawa, C. Lechene, G. Guidotti, *J. Biol. Chem.* 252 (1977) 7421; b) L. Josephson, L. C. Cantley, Jr., *Biochemistry* 16 (1977) 4572.
- [14] H.-U. Meisch, H.-J. Bielig, *Basic Res. Cardiol.* 75 (1980) 413.
- [15] K. Lee, *Adv. Environ. Sci. Technol.* 13 (1983) 155.
- [16] O. Hansen, *Acta Pharmacol. Toxicol. Suppl.* 52 (1983) 1.
- [17] a) K. Kustin, *Comments Inorg. Chem.* 2 (1982) 1; b) K. Kustin, G. C. McLeod, T. R. Gilbert, Le B. R. Briggs, 4th, *Struct. Bond. Berlin* 53 (1983) 139; c) D. W. Boyd, K. Kustin, *Adv. Inorg. Biochem.* 6 (1984) 311.
- [18] N. D. Chasteen, *Struct. Bond. Berlin* 53 (1983) 105.
- [19] R. Wennig, N. Kirsch, in H. G. Seiler, H. Sigel, A. Sigel (Hrsg.): *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, Dekker, New York 1988, S. 749.
- [20] E. Erdman, K. Werdan, W. Krawietz, W. Schmidt, H. Scholz, *Biochem. Pharmacol.* 33 (1984) 945.
- [21] a) E. de Boer, Y. van Kooyk, M. G. M. Tromp, H. Plat, R. Wever, *Biochim. Biophys. Acta* 869 (1986) 48; b) E. de Boer, M. G. M. Tromp, H. Plat, G. E. Krenn, R. Wever, *ibid.* 872 (1986) 104; c) P. Jordan, B. Kloetzel, H. Vilter, *FEBS Lett.*, im Druck; d) B. E. Krenn, H. Plat, R. Wever, *ibid.* 912 (1987) 287.
- [22] a) B. J. Hales, E. E. Case, J. E. Morningstar, M. F. Dzeda, L. A. Maarter, *Biochemistry* 25 (1986) 7251; b) R. L. Robson, R. R. Eady, T. H. Richardson, R. W. Miller, M. Hawkins, J. R. Postgate, *Nature (London)* 322 (1986) 388.
- [23] a) R. L. Robson, P. R. Woodley, R. N. Pau, R. R. Eady, *EMBO J.* 8 (1989) 1217. b) K. Schneider, A. Müller, *Eur. J. Biochem.*, im Druck. c) Zur Diskussion dieser Problematik siehe auch A. Müller, R. Jostes, E. Krückemeyer, H. Böggel, *Naturwissenschaften* 74 (1987) 388, sowie J. Erkamp, A. Müller, *Chem. Unserer Zeit* 24 (1990) 267; d) D. Sellmann, W. Sogolowek, F. Knoch, M. Moll, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1244; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1271.
- [24] H. Bortels, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Infektionskr.*, Abt. 2, 95 (1936/37) 13.
- [25] M. J. Gresser, A. S. Tracey, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1935.
- [26] a) L. C. Cantley, Jr., P. Aisen, *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 1781; b) I. G. Macara, K. Kustin, L. C. Cantley, Jr., *Biochim. Biophys. Acta* 629 (1980) 95.
- [27] a) T. Shimizu, K. Ichikawa, M. Masayuki, Y. Shijo, *Bunseki Kagaku* 38 (1989) 201. b) H. Michabata, T. Terada, N. Anada, K. Yamakawa, T. Numakunai, *Biol. Bull. (Woods Hole, Mass.)* 171 (1986) 672.
- [28] a) P. I. Premović, *Geochim. Cosmochim. Acta* 48 (1984) 873; b) P. I. Premović, L. S. Jovanović, G. B. Popović, N. Z. Pavlović, M. S. Pavlović, *J. Serb. Chem. Soc.* 53 (1988) 427; c) L. L. Hopkins, *Geochem. Environ.* 2 (1977) 93; d) D. H. Maylotte, J. Wong, R. L. S. Peters, W. S. Lytle, R. B. Gregor, *Science (Washington DC)* 214, (1981) 554.
- [29] Alle Angaben zu elektrochemischen Potentialen in diesem Artikel erfolgen relativ zur Normalwasserstoffelektrode für die Redoxpaare $\text{Red} \rightleftharpoons \text{Ox} + \text{e}$.
- [30] S. Orecchio, V. Romano, R. Zingales, *J. Chem. Res. (S)* 1989, 14, 335.
- [31] S. Liochev, I. Fridovich, *Arch. Biochem. Biophys.* 255 (1987) 274.
- [32] a) H. J. M. Bowen: *Trace Elements in Biochemistry*, Academic, New York 1966, S. 241; b) D. Bertrand, *Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* 94 (1954) 409.
- [33] a) F. W. Oehme (Hrsg.): *Toxicity of Heavy Metals in the Environment*, Dekker, New York 1978, Part 1; b) R. Seeger, H.-G. Neumann, *Dtsch. Apoth. Ztg.* 125 (1985) 405; c) D. A. T. Dick, E. G. Dick, G. J. Naylor, *J. Physiol. (London)* 310 (1981) 24.
- [34] I. G. Macara, *Trends Biochem. Sci.* 5 (1980) 92.
- [35] a) S. G. Brand, C. J. Hawkins, A. T. Marshall, G. W. Nette, D. L. Parry, *Comp. Biochem. Physiol. B* 93 (1989) 425; b) S. Lee, K. Kustin, W. E. Robinson, R. B. Frankel, K. Spartalian, *J. Inorg. Biochem.* 33 (1988) 183; c) S. G. Brand, N. Edelstein, C. J. Hawkins, G. Shalimoff, M. R. Snow, E. R. T. Tieckin, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 434.
- [36] a) P. Krauß, E. Bayer, H. Kneifel, *Z. Naturforsch. B* 39 (1984) 829; b) M. A. Nawi, T. L. Riechel, *Inorg. Chim. Acta* 136 (1987) 33; c) E. Bayer, E. Koch, G. Anderegg, *Angew. Chem.* 99 (1987) 570; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 545.
- [37] J. M. Arber, B. R. Dobson, R. R. Eady, P. Stevens, S. S. Hasnain, C. D. Garner, B. E. Smith, *Nature (London)* 325 (1987) 372.
- [38] N. D. Chasteen, *Biol. Magn. Reson.* 3 (1981) 53.
- [39] K. H. Tytko, J. Mehmke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 503 (1983) 67.
- [40] A. A. Ivakin, L. D. Kurbatova, M. V. Kruchinina, N. I. Medvedeva, *Z. Neorg. Khim.* 31 (1986) 388; *Russ. J. Inorg. Chem. (Engl. Transl.)* 31 (1986) 219.

- [41] a) L. Pettersson, B. Hedman, I. Andersson, N. Ingri, *Chem. Sci.* 22 (1983) 254; b) L. Pettersson, I. Andersson, B. Hedman, *ibid.* 25 (1985) 309; c) L. Pettersson, B. Hedman, A.-M. Nenner, I. Andersson, *Acta Chem. Scand. Ser. A* 39 (1985) 499.
- [42] a) M. J. Gresser, A. S. Tracey, K. M. Parkinson, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6229; b) A. A. Ivakin, L. D. Kurbatova, *Z. Neorg. Khim.* 29 (1984) 2538. Die Angaben zum pK_a für $H_2VO_4^{\ominus}$ schwanken, je nach Quelle, Meßmethode und Zusammensetzung des Mediums zwischen 7.9 und 8.3. Der in [42a] referierte Wert wurde durch ^{51}V -NMR-Spektroskopie ermittelt und gilt für eine Ionenstärke von 1 M (KCl).
- [43] A. T. Harrison, O. W. Howarth, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1986, 1405.
- [44] C. Djordjević, G. L. Wampler, *J. Inorg. Biochem.* 25 (1985) 51.
- [45] a) N. J. Campbell, A. C. Dengel, W. P. Griffith, *Polyhedron* 8 (1989) 1379; b) A. T. Harrison, O. W. Howarth, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1985, 1173; c) A. P. Makarov, A. E. Gekhman, Y. M. Nekidelov, E. P. Talzi, O. Ya. Polotnyuk, K. I. Zamarev, I. I. Moiseev, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* 34 (1985) 1764.
- [46] T. G. Faulkner-Hudson: *Vanadium. Toxicology and Biological Significance*, Elsevier, Amsterdam 1964.
- [47] Kühn-Birett: *Merkblätter gefährliche Arbeitsstoffe*, ecomed, Landsberg/Lech 1986, Vol. 7, 29. Ergänzungslieferung.
- [48] C. Coan, D. J. Scales, A. J. Murphy, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 10394.
- [49] a) A. S. Tracey, M. J. Gresser, K. M. Parkinson, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 629; b) B. Galeffi, A. S. Tracey, *ibid.* 28 (1989) 1726; c) A. S. Tracey, M. J. Gresser, *ibid.* 27 (1988) 1269.
- [50] a) C. F. G. C. Geraldes, M. M. C. A. Castro, *J. Inorg. Biochem.* 35 (1989) 79. b) *ibid.*, im Druck.
- [51] A. S. Tracey, M. J. Gresser, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5869.
- [52] a) D. Rehder, H. Holst, R. Quaas, W. Hinrichs, U. Hahn, W. Saenger, *J. Inorg. Biochem.* 37 (1989) 141; b) D. Rehder, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 4312.
- [53] a) W. R. Harris, C. J. Carrano, *J. Inorg. Biochem.* 22 (1984) 201. b) N. D. Chasteen, J. K. Grady, C. E. Holloway, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 2754.
- [54] a) B. R. Nechay, L. B. Nanninga, P. S. E. Nechay, *Arch. Biochem. Biophys.* 251 (1986) 128; b) D. C. Crans, R. L. Bunch, L. A. Theisen, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7997. c) M. D. Percival, K. Doherty, M. J. Gresser, *Biochemistry* 29 (1990) 2764.
- [55] M. D. Cohen, A. C. Sen, C.-I. Wei, *Inorg. Chim Acta* 138 (1987) 91.
- [56] a) J. C. Pessoa, L. F. V. Boas, R. D. Gillard, *Polyhedron* 8 (1989) 1173; b) J. C. Pessoa, L. F. V. Boas, R. D. Gillard, R. J. Lancashire, *ibid.* 7 (1988) 1245.
- [57] R. Cini, G. Giorgi, F. Laschi, M. Sabat, A. Sabatini, A. Vacca, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1989, 575.
- [58] D. C. Fisher, S. J. Barclay-Peet, C. A. Balfe, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 4399.
- [59] R. Meier, G. Werner, M. Otto, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 54 (1989) 64.
- [60] J. A. Bonadies, C. J. Carrano, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4088.
- [61] X. Li, M. S. Lah, V. L. Pecoraro, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 4657.
- [62] A. Neves, W. Walz, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 2484.
- [63] G.-E. Matsubayashi, K. Akiba, T. Tanaka, *Inorg. Chim. Acta* 157 (1989) 195.
- [64] H. Sakurai, M. Nishida, K. Kida, M. Koyama, J. Takada, *Inorg. Chim. Acta* 138 (1987) 149.
- [65] H. Sakurai, M. Nishida, M. Koyama, J. Takada, *Biochim. Biophys. Acta* 924 (1987) 562.
- [66] H. Vilter, D. Rehder, *Inorg. Chim. Acta* 136 (1987) L7.
- [67] N. D. Chasteen, E. M. Lord, H. J. Thompson, J. K. Grady, *Biochim. Biophys. Acta* 884 (1986) 84.
- [68] A. Butler, H. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 2802.
- [69] I. Bertini, G. Canti, C. Luchinat, *Inorg. Chim. Acta* 67 (1982) L21.
- [70] L. C. Cantley, M. Resh, G. Guidotti, *Nature (London)* 272 (1978) 552.
- [71] a) J. Meyerovitch, Y. Shechter, S. Amir, *Physiol. Behav.* 45 (1989) 1113; b) J. L. Vives-Corrons, J. M. Jou, A. Ester, M. Ibars, J. Carreras, R. Bartron, F. Climent, S. Grisolía, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 103 (1981) 111; c) H. Sakurai, T. Goda, S. Shimomura, *ibid.* 107 (1982) 1349; d) P. J. Stankiewicz, M. J. Gresser, A. S. Tracey, L. F. Hass, *Biochemistry* 26 (1987) 1264.
- [72] K. Greeff, *Herz/Kreislauf* 11 (1979) 501.
- [73] a) G. R. Dubayak, A. Kleinzeller, *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 5306; b) A. Green, *Biochem. J.* 238 (1986) 663; c) C. E. Heyliger, A. G. Tahiliani, J. H. McNeill, *Science (Washington DC)*, 227 (1985) 1474.
- [74] a) S. Kadota, I. G. Fantus, G. Deragon, H. J. Guyda, B. Hersh, B. I. Posner, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 147 (1987) 259; b) I. G. Fantus, S. Kadota, G. Deragon, B. Foster, B. I. Posner, *Biochemistry* 28 (1989) 8864.
- [75] a) Y. Shechter, S. J. D. Karlish, *Nature (London)* 284 (1980) 556; b) S. Ramanadham, J. J. Mongold, R. W. Brownsey, G. H. Cros, J. H. McNeill, *Am. J. Physiol.* 257 (1989) H904.
- [76] a) M. J. Gresser, A. S. Tracey, P. J. Stankiewicz, *Adv. Protein Phosphatas-* es 4 (1987) 35; b) K. M. Lerea, N. K. Tonks, E. G. Krebs, E. H. Fischer, J. A. Glomset, *Biochemistry* 28 (1989) 9286; c) A. S. Tracey, M. J. Gresser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 609.
- [77] a) H. J. Thomson, N. D. Chasteen, L. D. Meeker, *Carcinogenesis (Lon-*
- don)* 5 (1984) 849; b) L. Banci, A. Dei, D. Gatteschi, *Inorg. Chim. Acta* 67 (1982) L53; c) A. Moustathis, M. M. L. Fiallo, A. Garnier-Suillerot, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 336.
- [78] a) P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Z. Naturforsch. B* 34 (1979) 805; b) M. S. Murthy, J. H. Toney, L. N. Rao, L. Y. Kuo; T. J. Marks, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 27 (1986) 279; c) J. H. Toney, C. P. Brock, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7263; d) A. Maiti, S. Ghosh, *J. Inorg. Biochem.* 36 (1989) 131.
- [79] a) M. D. Cohen, A. S. Sen, C.-I. Wei, *Inorg. Chim. Acta* 138 (1987) 179; b) F. Vyskocil, J. Teisinger, H. Dlouha, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 100 (1981) 982; c) D. C. Crans, C. M. Simone, A. K. Saha, R. H. Glew, *ibid.* 165 (1989) 246; d) R. C. Crans, E. M. Willing, S. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 427; e) G. H. Bond, P. M. Hudgins, *Biochemistry* 18 (1979) 325; f) E. T. Wallick, L. K. Lane, A. Schwartz, *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 8107; g) O. Hansen, *Biochem. Biophys. Acta* 692 (1982) 187.
- [80] a) G. R. Willsky, D. A. White, B. C. McCabe, *J. Biol. Chem.* 21 (1984) 13273; b) G. R. Willsky, S. F. Dosch, *Yeast* 2 (1986) 77; c) G. R. Willsky, J. O. Leung, P. von Offermann, Jr., E. K. Plotnick, S. F. Dosch, *J. Bacteriol.* 164 (1985) 611; d) A. Butler, S. M. Parsons, S. K. Yamagata, R. I. de la Rosa, *Inorg. Chim. Acta* 163 (1989) 1. Die Komplexbildungskonstante in 0.5 M $HCIO_4$ beträgt $10^{6.8} \text{ M}^{-1}$ (I. Baltinić, M. Biruš, M. Pribanić, *Croat. Chem. Acta* 60 (1987) 279).
- [81] a) R. Smith, K. Zinn, L. C. Cantley, *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 9852; b) C. T. Carilli, R. A. Farley, D. Perlman, L. C. Cantley, *ibid.* 257 (1982) 5601; c) L. C. Cantley, Jr., L. G. Cantley, L. Josephson, *ibid.* 253 (1978) 7361.
- [82] a) A. Włodawer, M. Miller, L. Sjölin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 (1983) 3628; b) B. Borah, C.-W. Chen., W. Egan, M. Miller, A. Włodawer, I. S. Cohen, *Biochemistry* 24 (1985) 2058.
- [83] a) U. Heinemann, W. Saenger, *Nature (London)* 299 (1982) 27; b) U. Heinemann, W. Saenger, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1 (1983) 523; c) W. Saenger, R. Arni, M. Maslowska, A. Pähler, U. Heinemann, in D. Moras, J. Drenth, B. Strandberg, D. Suck, K. Wilson (Hrsg.): , Plenum, New York 1987.
- [84] D. Kostrewa, H.-W. Choe, U. Heinemann, W. Saenger, *Biochemistry* 28 (1989) 7592.
- [85] a) D. I. Arnon, G. Wessel, *Nature (London)* 172 (1953) 1039; b) O. Warburg, G. Krippahl, W. Buchholz, *Z. Naturforsch. B* 10 (1955) 422.
- [86] a) L. Becker, H.-U. Meisch, in G. Akoyunoglu (Hrsg.): *Photosynthesis II. Electron Transport and Photophosphorylation*, Balaban Int. Science Services, Philadelphia 1981; b) H.-U. Meisch, H. Hoffmann, W. Reinle, *Z. Naturforsch. C* 33 (1978) 623; c) R. J. Porra, H.-U. Meisch, *Trends Biochem. Sci.* 9 (1984) 99.
- [87] a) S. N. Mogel, B. A. McFadden, *Biochemistry* 28 (1989) 5423. b) V^{III} ist in der zu den Phleobranchia gehörenden Art *Ascidia nigra* auch direkt durch SQUID-Magnetometrie (Messung der magnetischen Suszeptibilität mit einem Superconducting Quantum Interference Device) als die dominierende Vanadiumspezies nachgewiesen worden (S. Lee, K. Kustin, W. E. Robinson, R. B. Frankel, K. Spartalian, *J. Inorg. Biochem.* 33 (1988) 183.); die magnetischen Eigenschaften ähneln denen des Brenztechnikkomplexes **59b**, Abbildung 13 in Abschnitt 4.2.
- [88] a) M. J. Smith, *Experientia* 45 (1989) 452; b) H. Michibata, *Zool. Sci.* 6 (1989) 639; c) J. H. Swinehart, W. R. Biggs, D. J. Halko, N. C. Schroeder, *Biol. Bull. (Woods Hole, Mass.)* 146 (1974) 302.
- [89] a) E. M. Oltz, S. Pollack, T. Delohery, M. J. Smith, M. Ojika, S. Lee, K. Kustin, K. Nakaniishi, *Experientia* 45 (1989) 186; b) I. G. Macara, G. C. McLeod, K. Kustin, *Biochem. J.* 181 (1979) 457; c) H. Michibata, T. Miyamoto, H. Sakurai, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 141 (1986) 251.
- [90] a) L. C. Dorsett, C. J. Hawkins, J. A. Grice, M. F. Lavin, P. M. Merefield, D. L. Perry, I. L. Ross, *Biochemistry* 26 (1987) 8078; b) C. J. Hawkins, S. W. Taylor, *Abstr. 27th Int. Conf. Coord. Chem.* (1989), Broadbeach, Queensland, Australien.
- [91] P. Frank, B. Hedman, R. M. K. Carlson, T. A. Tyson, A. L. Roe, K. O. Hodgson, *Biochemistry* 26 (1987) 4975.
- [92] a) P. Frank, R. M. K. Carlson, K. O. Hodgson, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 470; b) S. G. Brand, C. J. Hawkins, D. L. Parry, *ibid.* 26 (1987) 627; c) S. Lee, K. Nakaniishi, K. Kustin, *Biochim. Biophys. Acta*, im Druck.
- [93] a) E. W. Baker, S. E. Palmer in D. Dolphin (Hrsg.): *The Porphyrins I*, Academic, New York 1978, S. 485; b) R. C. Pettersen, *Acta Crystallogr. Sect. B* 25 (1969) 2527.
- [94] a) P. I. Premović, M. S. Pavlović, N. Z. Pavlović, *Geochim. Cosmochim. Acta* 50 (1986) 1923; b) B. B. Garrett, W. M. Gulick Jr., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I* 79 (1983) 1733.
- [95] a) H.-U. Meisch, W. Reinle, *Naturwissenschaften* 68 (1981) 569; b) P. I. Premović in R. Rodriguez-Clemente, Y. Tardy (Hrsg.): *Geochemistry and Mineral Formation in the Earth Surface*, Proc. Int. Meet. Granada, (1986), S. 431.
- [96] L. C. Cantley, Jr., P. Aisen, *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 1781.
- [97] A. Treibs, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 510 (1936) 42; *ibid.* 517 (1936) 172.
- [98] a) S. L. Berger, C. S. Birkenmeier, *Biochemistry* 18 (1979) 5143; b) A. Terron, V. Moreno, *Inorg. Chim. Acta* 56 (1981) L57; c) S. B. Etcheverry, E. G. Ferrer, E. J. Baran, *Z. Naturforsch. B* 44 (1989) 1355; d) G. Urretavizcaya, E. J. Baran, *ibid.* 42 (1987) 1537.

- [99] a) H. Sakurai, T. Goda, S. Shimomura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 108 (1982) 474; b) H. Sakurai, T. Goda, S. Shimomura, T. Yoshimura, *ibid.* 104 (1982) 1421.
- [100] a) H. Kneifel, E. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3075; b) E. Bayer, H. Kneifel, *Abstr. 27th Int. Conf. Coord. Chem.*, (1989) Broadbeach, Queensland, Australien.
- [101] C. Weidemann, P. Priebisch, D. Rehder, *Chem. Ber.* 122 (1989) 235.
- [102] M. A. F. de C. T. Carrondo, M. T. L. S. Duarte, J. C. Pessoa, J. A. L. Silva, J. J. R. F. de Silva, M. C. T. A. Vaz, L. F. Bilas-Boas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1158.
- [103] a) B. E. Krenn, M. G. M. Tromp, R. Wever, *J. Biol. Chem.* 264 (1989), im Druck; b) N. Itoh, Y. Izumi, H. Yamada, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 5194; c) B. E. Krenn, Y. Izumi, H. Yamada, R. Wever, *Biochim. Biophys. Acta* 998 (1989) 63; d) H. Yu, J. W. Whittaker, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 160 (1989) 87; e) R. Wever, H. Plat, E. de Boer, *Biochim. Biophys. Acta* 830 (1985) 181; f) E. de Boer, R. Wever, *J. Biol. Chem.* 263 (1988) 12326; g) M. C. R. Franssen, J. D. Jansma, H. C. van der Plas, E. de Boer, R. Wever, *Bioinorg. Chem.* 16 (1988) 352.
- [104] R. Wever, B. E. Krenn, E. de Boer, H. Offenberg, H. Plat, in T. E. King, H. S. Mason, M. Morrison (Hrsg.): *Oxidases and Related Redox Systems*, *Proc. 4th Int. Symp. Portland (Oregon)*; Liss, New York 1987, S. 477.
- [105] F. Secco, *Inorg. Chem.* 19 (1980), 2722.
- [106] R. R. Everett, A. Butler, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 393.
- [107] D. Rehder, H. Vilter, A. Duch, W. Priebisch, C. Weidemann, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 106 (1987) 408.
- [108] R. Wever, *Nature (London)* 335 (1988) 501.
- [109] a) J. M. Arber, E. de Boer, C. D. Garner, S. S. Hasnain, R. Wever, *Biochemistry* 28 (1989) 7968; b) B. Hedman, K. O. Hodgson, C. D. Garner, in S. S. Hasnain (Hrsg.): *Biophysics and Synchrotron Radiation*, Horwood, im Druck.
- [110] J. Hormes, U. Kuetgens, R. Chauvistre, W. Schreiber, N. Anders, H. Vilter, D. Rehder, C. Weidemann, *Biochim. Biophys. Acta* 956 (1988) 293.
- [111] E. de Boer, K. Boon, R. Wever, *Biochemistry* 27 (1988) 1629.
- [112] E. de Boer, C. P. Keijzers, A. A. K. Klaassen, E. J. Reijerse, D. Collison, C. D. Garner, R. Wever, *FEBS Lett.* 235 (1988) 93.
- [113] a) W. Priebisch, D. Rehder, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 3013; b) S. L. Chandha, K. Uppal, *Indian J. Chem. Sect. A* 29 (1990) 80.
- [114] R. R. Eady, R. L. Robson, T. H. Richardson, R. W. Miller, M. Hawkins, *Biochem. J.* 244 (1987) 197.
- [115] R. L. Robson, P. R. Woodley, R. N. Pau, R. R. Eady, *EMBO J.* 8 (1989) 1217.
- [116] A. F. Yakunin, Chan Van Ni, I. N. Gogotov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* 307 (1989) 1269. Eine alternative Nitrogenase wird auch von *A. azollae* unter Mo-defizitären Bedingungen gebildet: Chan Van Ni, A. F. Yakunin, I. N. Gogotov, *ibid.* 109 (1989) 1480.
- [117] M. J. Dilworth, R. R. Eady, R. L. Robson, R. W. Miller, *Nature (London)* 327 (1987) 167.
- [118] A. Müller, K. Schneider, J. Erfkamp, V. Wittneben, E. Diemann, A. N. Eaton, *Naturwissenschaften* 75 (1988) 625.
- [119] a) R. R. Eady, *BioFactors* 1 (1988) 111; b) R. R. Eady, *Polyhedron* 8 (1989) 1695.
- [120] B. E. Smith, R. R. Eady, D. J. Lowe, C. Gormal, *Biochem. J.* 250 (1988) 299.
- [121] a) R. N. F. Thorneley, N. H. J. Bergström, R. R. Eady, D. J. Lowe, *Biochem. J.* 257 (1989) 789; b) R. W. Miller, R. R. Eady, *ibid.* 256 (1988) 429.
- [122] C. Weidemann, D. Rehder, U. Kuetgens, J. Hormes, H. Vilter, *Chem. Phys.* 136 (1989) 405. Die energetische Lage des Vorkantenpeaks (der „ $1s \rightarrow 3d^{\text{--}}$ -Übergang“) wird allgemein mit der Koordinationsladung korreliert, die sich aus der Oxidationszahl von V und den Ionizitäten der V-L-Bindungen zusammensetzt. Dies legt z. B. nahe, daß für Vanadiumkomplexe gleichen oder ähnlichen Aufbaus der Koordinationssphäre die $1s \rightarrow 3d$ -Übergänge für V^{IV} bei höheren Energien erfolgen als für V^{VI} . Tatsächlich ist das tendenziell auch der Fall [J. Wong, F. W. Lytle, R. P. Messmer, H. D. Maylotte, *Phys. Rev. B: Condens. Matter* 30 (1984) 5596; K.-H. Hallmeier, R. Szargan, G. Werner, R. Meier, N. A. Sheromov, *Spectrochim. Acta Part A* 42 (1986) 841]. Allerdings können geometrische Faktoren, z. B. Verzerrungen in oktaedrischen Komplexen (abgeknickte Oktaederachse, ungleiche Bindungsängste in der Oktaederebene, Vanadium außerhalb der Oktaederebene) sich deutlich stärker auswirken als Unterschiede in der Oxidationszahl. So haben wir für V^{IV} -Komplexe Energielagen des Vorkantenpeaks zwischen 4.3 und 5.8 eV, für V^{VI} -Komplexe zwischen 4.6 und 6.2 eV gefunden.
- [123] a) R. R. Eady, R. L. Robson, T. H. Richardson, R. W. Miller, M. Hawkins, *Biochem. J.* 244 (1987) 197; b) J. E. Morningstar, B. J. Hales, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6854; c) B. J. Hales, A. E. True, B. M. Hoffman, *ibid.* 111 (1989) 8519. d) siehe auch die Mo-X₆-Rechnung an $\text{Fe}_3\text{VS}_4(\text{SH})_6^{4+}$: A. Müller, V. Wittneben, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, im Druck.
- [124] a) C. D. Garner, J. M. Arber, I. Harvey, S. S. Hasnain, R. R. Eady, B. E. Smith, E. de Boer, R. Wever, *Polyhedron* 8 (1989) 1649; b) J. M. Arber, B. R. Dobson, R. R. Eady, S. S. Hasnain, C. D. Garner, T. Matsushita, M. Nomuras, B. E. Smith, *Biochem. J.* 258 (1989) 733; c) G. N. George, C. L. Coyle, B. J. Hales, S. P. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4057. d) I. Harvey, J. M. Arber, R. R. Eady, B. E. Smith, C. D. Garner, S. S. Hasnain, *Biochem. J.* 266 (1990) 929.
- [125] a) J. A. Kovacs, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 340; b) J. A. Kovacs, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 711; c) S. Ciurli, R. H. Holm, *ibid.* 28 (1989) 1685.
- [126] I. Bertini, C. Luchinat, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.* 25 (1985) 57.
- [127] W. R. Harris, C. J. Carrano, *J. Inorg. Biochem.* 22 (1984) 201.
- [128] a) R. Mcier, G. Werner, R. Kirmse, J. Stach, L. Dunsch, *Z. Anorg. Allg. Chem.* (1990), im Druck; b) S. R. Cooper, Y. B. Koh, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5092; c) R. J. DeKoch, D. J. West, J. C. Cannon, N. D. Chasteen, *Biochemistry* 13 (1974) 4347; d) D. Collison, B. Gahan, F. E. Mabbis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1987, 111; e) O. P. Shvoeva, G. P. Kuchava, G. A. Evtkova, V. K. Belyaeva, G. V. Myasoedova, I. N. Marov, *Z. Neorg. Khim.* 34 (1989) 844; *Russ. J. Inorg. Chem.* 34 (1989) 472; f) T. Bora, M. Devi, *Indian J. Chem. Sect. A* 27 (1988) 1097.
- [129] a) Allgemeine Literatur zur ^{51}V -NMR-Spektroskopie: D. Rehder, *Bull. Magn. Reson.* 4 (1982) 33; *Magn. Reson. Rev.* 9 (1984) 125; *Chimia* 40 (1986) 186; D. Rehder, in J. Mason (Hrsg.): *M multinuclear NMR*, Plenum, New York 1987, Kap. 19; b) Anwendungen auf biologische Systeme: D. Rehder, in N. D. Chasteen (Hrsg.): *Vanadium in Biological Systems*, Kluwer, Dordrecht 1990, Kap. 10; c) W. Priebisch, D. Rehder, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 3058.
- [130] a) J. Mazurier, J.-M. Lhoste, J. Montreuil, G. Spik, *Biochim. Biophys. Acta* 745 (1983) 44; b) California State University Report 1986, *Energy Res. Abstr.* 12 (1987), Abstr. No. 10078; c) S. M. Ashraf, W. U. Malik, *J. Inorg. Biochem.* 35 (1989) 1.
- [131] a) S. J. Lippard, *Angew. Chem.* 100 (1988) 353; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1988) 344; b) K. Wieghardt, *ibid.* 101 (1989) 1179 bzw. 29 (1989) 1153.
- [132] a) H.-U. Meisch, S. Kappesser, *Biochim. Biophys. Acta* 925 (1987) 234; b) H. Sakurai, Z.-E. Taira, N. Sakai, *Inorg. Chim. Acta* 151 (1988) 85. Zur Elektrochemie der VO^{2+} -Komplexe mit Cysteinestern s. M. D. Sifri, T. L. Riechel, *ibid.* 142 (1988) 229; c) J. K. Money, J. R. Nicholson, J. C. Huffman, G. Christou, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 4072; d) Y. Do, E. D. Simhon, R. H. Holm, *ibid.* 24 (1985) 4635.
- [133] N. Kanoongo, R. Singh, J. P. Tandon, *Transition Met. Chem. (London)* 12 (1987) 271.
- [134] G. Gattow, G. Kiel, H. Sayin, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 498 (1983) 85. Weitere Xanthogenatkomplexe werden z. B. beschrieben in: A. L. Doadrio-Villarejo, C. V. Ragel, A. Doadrio, *An. Quim.* 81 (1985) 309 und 374.
- [135] G. Christou, D. Heinrich, J. K. Money, J. R. Rambo, J. C. Huffman, K. Folting, *Polyhedron* 8 (1989) 1723.
- [136] a) J. K. Money, J. C. Huffman, G. Christou, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 3297; b) J. K. Money, J. C. Huffman, G. Christou, *ibid.* 27 (1988) 507; c) J. R. Rambo, J. C. Huffman, G. Christou, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8027; d) S. A. Duraj, M. T. Andras, B. Rither, *Polyhedron* 8 (1989) 2763.
- [137] a) D. Szemyes, B. Krebs, G. Henkel, *Angew. Chem.* 95 (1983) 903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 885; b) J. R. Dorfman, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 3179.
- [138] a) R. B. Hitam, A. J. Rest, *Organometallics* 8 (1989) 1598; b) K. Ihmels, D. Rehder, *Chem. Ber.* 118 (1985) 895.
- [139] a) G. M. Brown, L. Maya, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 2007; b) D. Rehder, *J. Organomet. Chem.* 37 (1972) 303; c) F. P. Warnock, S. B. Philson, J. E. Ellis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 893.
- [140] a) C. Woitha, D. Rehder, *J. Organomet. Chem.* 353 (1988) 315; b) C. Woitha, U. Behrens, V. Vergopoulos, D. Rehder, *ibid.* 393 (1990) 97.
- [141] a) A. Shilov, N. Denisov, O. Efimov, N. Shuvalov, N. Shuvalova, A. Shilova, *Nature (London)* 231 (1971) 460. b) B. Folkesson, R. Larsson, *Acta Chem. Scand. Ser. A* 33 (1979) 347.
- [142] J. J. H. Ednera, A. Meetsma, S. Gambarotta, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6878.
- [143] M. Veith, *Angew. Chem.* 88 (1976) 384; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 387.
- [144] J. Bultitude, L. F. Larkworthy, D. C. Povey, G. W. Smith, J. R. Dilworth, G. J. Leigh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1748.
- [145] R. Stomberg, *Acta Chem. Scand. Ser. A* 40 (1986) 168.
- [146] a) R. E. Oughtred, E. S. Raper, H. M. M. Shearer, *Acta Crystallogr. Sect. B* 32 (1976) 82. b) A. Pajunen, S. Pajunen, *ibid.* 36 (1980) 2425.
- [147] D. Rehder, W. Priebisch, M. von Oeynhausen, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1221.
- [148] C. Djordjevic, M. Lee, E. Sinn, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 719.
- [149] D. Heinrich, K. Folting, W. E. Streib, J. C. Huffman, G. Christou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1411.
- [150] a) D. Rehder, W. Priebisch, U. Behrens, unveröffentlicht: **52a** kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe *Pcmn* mit den Zellparametern: $a = 891.0(3)$, $b = 1458.3(5)$, $c = 1913.7(9)$ pm; $V = 2486.6 \cdot 10^6$ (pm)³; $Z = 4$. Ausgewählte Abstände [pm] und Winkel [$^\circ$]: $\text{V}-\text{O}(\mu_3)$ 162.6(17), 235.1(15) und 240.4(19); $\text{V}=\text{O}(\text{exo})$ 151.9(18) und 158.9(15); $\text{V}-\text{O}(\text{THF})$ 219.9(18); $\text{V}-\text{O}(\text{Carboxylato})$ 198.2 (gemittelt); $\text{V}-\text{O}(\mu_3)-\text{V}$ 121.9(8), 121.2(10) und 117.0(8). Die Vanadiumatome sind oktaedrisch koordiniert und liegen zusammen mit dem $\mu_3\text{-O}$, dem O-Atom des THF und den *exo*-ständigen Vanadyl-O-Atomen auf der kristallographischen SpiegelEbene. b) F. A. Cotton, G. E. Lewis, G. N. Mott, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 3127.
- [151] J. G. Forrest, C. K. Prout, *J. Chem. Soc. A* 1967, 1312.
- [152] A. T. Casey, B. S. Morris, E. Sinn, J. R. Thackeray, *Aust. J. Chem.* 25 (1972) 1195.

- [153] C. N. Caughlan, H. M. Smith, K. Watenpaugh, *Inorg. Chem.* 12 (1966) 2131.
- [154] a) M. Branca, G. Micera, A. Densi, H. Kozlowski, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1989 1283; b) M. Branca, G. Micera, A. Densi, *ibid.*, 1289; c) H. van Willigen, *J. Magn. Reson.* 39 (1980) 37. d) H. van Willigen, T. K. Chandrasekhar, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4232.
- [155] V. L. Pecoraro, *Inorg. Chim. Acta* 155 (1989) 171.
- [156] J. H. Ferguson, K. Kustin, *Inorg. Chem.* 18 (1979) 3349.
- [157] a) H. Mimoun, L. Saussine, E. Daire, M. Postel, J. Fischer, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3101; b) R. E. Drew, F. W. B. Einstein, *Inorg. Chem.* 12 (1973) 829.
- [158] L. Casella, M. Gullotti, A. Pintar, S. Colonna, A. Manfredi, *Inorg. Chim. Acta* 144 (1988) 89.
- [159] C. Djordjevic, B. C. Puryear, N. Vuletic, C. J. Abelt, S. J. Sheffield, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 2926.
- [160] W. R. Scheidt, R. Countryman, J. L. Hoard, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 3878.
- [161] M. Shimoji, Y. Saito, H. Ogino, *Chem. Lett.* 1989, 1675.
- [162] H. Ogino, M. Shimoji, Y. Saito, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 3596.
- [163] a) M. Pasquali, F. Marchetti, C. Floriani, M. Cesari, *Inorg. Chem.* 19 (1980) 1198; b) J. A. Bonadies, C. J. Carrano, *ibid.* 25 (1986) 4358; c) X. Li, V. L. Pecoraro, *ibid.* 28 (1989) 3403.
- [164] S. Colombatto, M. A. Grillo, *Int. J. Biochem.* 17 (1985) 657.
- [165] a) K. Nakajima, M. Kojima, K. Toriumi, K. Saito, J. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 62 (1989) 760. b) C. J. Carrano, C. M. Nunn, R. Quan, J. A. Bonadies, V. L. Pecoraro, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 944.
- [166] L. J. Calviou, D. Collison, C. D. Garner, F. E. Mabbs, M. A. Passand, M. Pearson, *Polyhedron* 8 (1989) 1835.
- [167] E. Kime-Hunt, K. Spartalian, M. DeRusha, C. M. Nunn, C. J. Carrano, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 4392.
- [168] D. Collison, F. E. Mabbs, M. A. Passand, K. Rigby, W. E. Cleland, Jr., *Polyhedron* 8 (1989) 1827.
- [169] A. Neves, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, *Inorg. Chim. Acta* 150 (1988) 183.
- [170] P. Knopp, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 363.
- [171] M. Köppen, G. Fresen, K. Wieghardt, R. M. Llusar, B. Nuber, J. Weiss, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 721.
- [172] J. C. Dutton, G. D. Fallon, K. S. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 64.
- [173] R. R. Everett, A. Butler, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 393.
- [174] D. C. Crans, C. D. Rithner, L. A. Theisen, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 2901.
- [175] D. C. Crans, C. M. Simone, A. K. Saha, R. H. Glew, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 165 (1989) 246.
- [176] D. C. Crans, E. M. Willging, S. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 427.
- [177] a) C. R. Cremo, G. T. Long, J. C. Grammer, *Biochemistry* 29 (1990) 7982. b) I. Ringel, Y. M. Peyser, A. Muhlrad, *ibid.* 9091.
- [178] J. Shi, X. Sun, N. S. Dalal, *FEBS Lett.* 271 (1990) 185.
- [179] D. G. Druckhammer, J. R. Durrowacher, R. L. Pederson, D. C. Crans, L. Daniels, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 70.
- [180] C. J. Lockett, C. Demetriou, J. H. A. Nugent, *NATO Adv. Study Inst. Ser., Ser. A* 1989, 168.
- [181] K. Iwai, T. Ido, R. Iwata, M. Kawamura, S. Kimura, *Nucl. Med. Biol.* 16 (1989) 783.
- [182] A. J. Carmichael, *FEBS Lett.* 261 (1990) 165.
- [183] C. F. G. C. Geraldes, M. M. C. A. Castro, *J. Inorg. Biochem.* (1990), im Druck.
- [184] A. S. Tracey, J. Jaswal, M. J. Gresser, D. Rehder, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 4283.
- [185] J. J. R. Frausto da Silva, *Chem. Speciation Bioavailability* 1 (1989) 139.
- [186] D. Rehder, H. Holst, W. Priebisch, H. Vilter, *J. Inorg. Biochem.* 40 (1990), im Druck.
- [187] P. Jordan, B. Kloareg, H. Vilter, *J. Plant Physiol.* (1990), im Druck.
- [188] R. R. Everett, J. R. Kanofsky, A. Butler, *J. Biol. Chem.* 265 (1990) 4908.
- [189] I. Harvey, J. M. Arber, R. R. Eady, B. E. Smith, C. D. Garner, S. S. Hasnain, *Biochem. J.* 266 (1990) 929.
- [190] S. A. Duraj, M. T. Andras, P. A. Kibala, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 1232.
- [191] C. Woitha, D. Rehder, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1495; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1438.
- [192] U. Auerbach, B. S. P. C. della Vedova, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1004.
- [193] J. C. Dutton, K. S. Murray, E. R. T. Tiekkink, *Inorg. Chim. Acta* 166 (1989) 5.
- [194] D. C. Crans, R. A. Felty, M. M. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991), im Druck.
- [195] M. Branca, G. Micera, A. Densi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1990, 457.
- [196] M. Branca, G. Micera, A. Densi, D. Sanna, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 1586.
- [197] R. Wever, K. Kustin, *Adv. Inorg. Chem.* 35 (1990) 81.
- [198] K. Kustin, W. E. Robinson, M. J. Smith, *Invertebr. Reprod. Dev.* 17 (1990) 129.