

Extrovertierte Verwirrung – Linus Pauling, Melvin Calvin und Porphyrinomere^{**}

Mathias O. Senge*

Cofaktoren · Makrocyclen · Pauling, Linus ·
Porphyrinoide · Wissenschaftsgeschichte

Professor Emanuel Vogel gewidmet

Kein anderer Chemiker unserer Zeit hat die Chemie und Molekularbiologie so stark beeinflusst wie Linus Pauling (1901–1994; Abbildung 1).^[1] In einer sieben Jahrzehnte umspannenden Karriere leistete er wesentliche Beiträge zu allen Bereichen der Chemie: der physikalischen, analytischen, anorganischen und organischen Chemie wie auch der Strukturchemie und Biochemie. Sein Hauptinteresse galt zwar der

Struktur und Bindung von Molekülen, er forschte jedoch ebenfalls in Genetik, Evolution, Hämatologie, Immunologie, Hirnforschung, Biomedizin und Ernährungstherapie. Außerdem machte seine charismatische und dynamische Persönlichkeit ihn zum einen Philanthropen par excellence. Er ist bisher der einzige Mensch, der zwei ungeteilte Nobelpreise erhalten hat: den Nobelpreis 1954 für Chemie und den Friedensnobelpreis 1962.

Die Bedeutung seiner Arbeiten ist weithin bekannt, und im Zusammenhang mit Studien über Porphyrine ist er wohl den meisten für sein bahnbrechendes Konzept der „molekularen Krankheit“ im Gedächtnis, das auf Arbeiten über die Sichelzellanämie zurückgeht.^[2,3] Allerdings hat er auch Beiträge zur allgemeinen Porphyrinchemie geleistet. Die meisten hiervon gehen auf sein andauerndes Interesse an der Koordinationschemie von Eisenporphyrinen zurück, einem Gebiet, das heute meist als die „Kerngeometrie von Porphyrinen“ bezeichnet wird.^[4] Seine Untersuchungen der magnetischen Eigenschaften von Hämverbindungen beschrieb er elegant in seinem zeitlosen Klassiker „*Die Natur der chemischen Bindung*“.^[5] Er initiierte frühe Studien der Absorptionspektren von Porphyrinen,^[6] arbeitete selbst an der elektronischen Struktur und den Ligandenbindungs-Eigenschaften von Hämen^[7] und sagte die Strukturänderungen voraus, die bei der Sauerstoffbindung eintreten.^[8] Dies führte später zum Konzept der Konformationsänderung bei der Bindung axialer Liganden in Porphyrinen.^[8,9] Seine Arbeiten auf diesem Gebiet können damit als der Anfang neuerer Untersuchungen zur Manipulation der Eigenschaften von Kofaktoren durch Konformationskontrolle gesehen werden.^[10]

Sein Einfluss war auch in anderen Bereichen der Porphyrinchemie spürbar. Hier seien nur zwei Beispiele genannt: In den frühen 1930er Jahren war er der Doktorvater von James L. Hoard (1905–1993), der später als Pionier der Porphyrin-Kristallstrukturanalysen bekannt wurde.^[11] Hans Kuhn war sein Postdoktorand in den 1940er Jahren.^[12] Amusement weckt dagegen eher Paulings Vorschlag, anstatt Blut die großen australischen Angelwürmer als Porphyrinquelle zu verwenden.^[13]

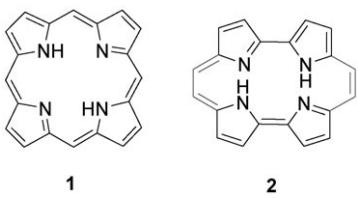
Offenbar dachte er auch über die grundlegende Struktur der Porphyrine (1) nach. Während einer Literatursuche über die Geschichte der Photomedizin wurde ich auf die Labor Tagebücher von Linus Pauling aufmerksam. Seine Forschungsnotizen, die in der „special collections section“ der Oregon State University in Corvallis aufbewahrt werden,^[14,15]



Abbildung 1. Linus Pauling im Jahr 1950.^[1]

[*] Prof. Dr. M. O. Senge
School of Chemistry, SFI Tetrapyrrole Laboratory
Trinity College Dublin, Dublin 2 (Irland)
Fax: (+353) 1-896-8536
E-Mail: sengem@tcd.ie

[**] Die Arbeit an diesem Essay wurde von der Science Foundation Ireland (SFI P.I. 09/IN.1/B2650) unterstützt. Die Abbildung aus Linus Paulings Notizbuch wurde von der Sammlung „Ava Helen and Linus Pauling Papers, Oregon State University Special Collections“ erhalten. Ich danke Profs. John (Seán) Corish und Kevin M. Smith für Kommentare zum Manuskript und Prof. Lechosław Łatos-Grażyński für den Hinweis auf die Arbeiten von Melvin Calvin.



zeigen mehrere Einträge über Porphyrine, die sich über seine ganze Karriere erstrecken. Zusätzlich zu Notizen im Zusammenhang mit Hämoglobin enthalten diese Unterlagen Korrespondenz mit Kollegen über die fundamentale Bedeutung von Porphyrinen, Untersuchungen über den Metalleinbau und spektroskopische Studien. Ein besonders interessanter Eintrag steht in Beziehung zu wichtigen Fortschritten in der Porphyrinchemie, die wesentlich später, nämlich erst 1994, erzielt werden sollten. Einige Seiten in seinem Notizbuch vom Juni 1944 beziehen sich auf die Bindungsstruktur und die Isomere des Porphyrins. Dieses Gebiet wurde experimentell von Emanuel Vogel erschlossen.^[16] Ein schönes Beispiel ist die Synthese des C-Gerüstisomers Porphycen (2).^[17] In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich diese Arbeiten hin zu einem völlig neuen Gebiet der Tetrapyrrolforschung entwickelt, nämlich das der „expandierten, kontrahierten und isomeren Porphyrine“, wie es von Sessler und Weghorn so treffend im Titel eines Buches genannt wurde.^[18]

Juni 1944 war ein Monat mit wesentlichen historischen Ereignissen. Die Welt befand sich im Hexenkessel des zweiten Weltkrieges, und für die Menschen war das schiere Überleben von größerer Bedeutung als irgendwelche Grundlagenforschung. Der D-day-Angriff der Alliierten auf die „Festung Europa“ stand bevor, auf dem pazifischen Kriegsschauplatz bereiteten sich die US-Truppen auf die Landung in Saipan auf den Marianen-Inseln vor, nach der Schlacht um Imphal-Kohima standen japanische Truppen vor dem Rückzug nach Burma, und an der Ostfront sollte die Operation Bagration zur Zerschlagung der Armeegruppe Mitte führen, was den Weg für den Vormarsch der Roten Armee öffnete.

Während der Kriegsjahre bot Pauling der Regierung seine Dienste an und arbeitete an Explosivstoffen (eines wurde sogar Linusit genannt), Raketenanzündern, Sauerstoffmes-



Mathias Senge studierte Chemie in Freiburg, Amherst, Marburg und Lincoln und erhielt 1986 das Diplom in Chemie von der Philipps-Universität Marburg. Nach seiner Doktorarbeit bei Horst Senger in Marburg (1989) und einem Postdoktorat bei Kevin M. Smith (UC Davis) wechselte er zur FU Berlin und habilitierte sich 1996 in Organischer Chemie. Ab 1996 war er Heisenberg-Stipendiat an der FU Berlin und der UC Davis sowie Gastprofessor in Greifswald und Potsdam. 2002 wurde er Professor für Organische Chemie an der Universität Potsdam und hat seit 2005 den Lehrstuhl für Organische Chemie am Trinity College Dublin inne. Von 2005–2009 war er Inhaber einer Science Foundation Ireland Forschungsprofessur.

sungen in U-Booten, entwickelte synthetisches Blutplasma für den Einsatz auf dem Schlachtfeld und war darüber hinaus aktiv an der Planung der Nachkriegsforschungspolitik beteiligt. Diese Planungen führten unter anderem zur Gründung der NSF (National Science Foundation). Für seine Dienste erhielt er 1948 die „Presidential Medal for Merit“ von Präsident Harry Truman.^[19]

Dabei verlor er jedoch nie seine Leidenschaft für die Grundlagenforschung. Zwei Tage vor dem Beginn der Operation Overlord und der Landung in der Normandie machte sich Linus Pauling Gedanken über die Bindungsstruktur und isomere Formen von Porphyrinen. Wie Abbildung 2 zeigt,

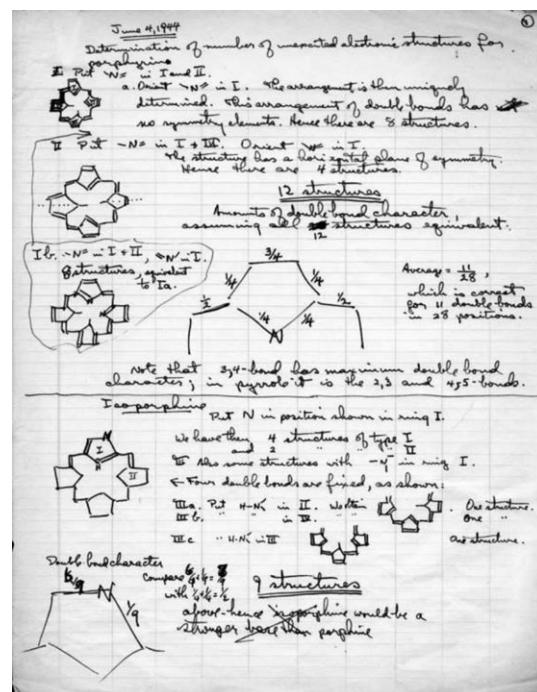


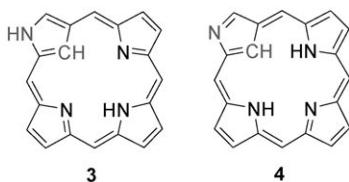
Abbildung 2. Eine Seite aus dem Notizbuch von Linus Pauling vom 4. Juni 1944. Ava Helen and Linus Pauling Papers, Oregon State University Special Collections.

scheint er sich hauptsächlich für die elektronische Struktur der Porphyrinisomere interessiert zu haben. Einträge in seinem Labortagebuch vom 4. Juni 1944 belegen seine Gedanken über was er die „determination of numbers of unexcited electronic structures for porphyrin“ (Bestimmung der Zahl nichtangeregter elektronischer Strukturen des Porphyrins) nannte.

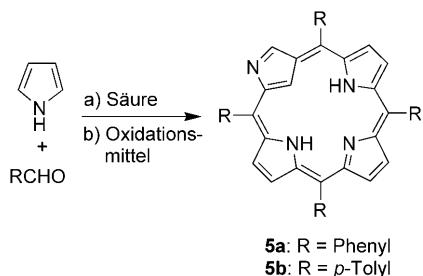
Die Notizbucheinträge beschreiben seinen Versuch, die Stabilität von Porphin und dessen Isomeren mit „extroverted“ (extrovertierten, außen liegenden) Pyrrolringen auf der Basis der Doppelbindungsanordnung und der Zahl möglicher Strukturen vorherzusagen. Er nannte diese Verbindungs-klasse Isoporphine. Letztlich bestimmte er die Zahl möglicher Resonanzstrukturen zu elf Doppelbindungen für jedes System, um dessen Stabilität zu ermitteln. Ausgehend von Porphin analysierte er Systeme mit einem, zwei, drei und vier extrovertierten Pyrrolringen, d.h. mit einem Pyrrolstick-

stoffatom auf der Außenseite des Porphyrinringes anstatt im Kern.^[20]

Entsprechend der IUPAC-Nomenklatur für Porphyrine^[21] wird das Porphyrinisomeren **3** mit einem extrovertierten Pyrrolring heute als 2-Aza-21-carbaporphyrin bezeichnet (Ana-



loges gilt für die tautomere Form **4**). Allerdings ist die Verbindung eher unter dem Namen „N-confused porphyrin“ („N-verwirrtes“ oder N-invertiertes Porphyrin) bekannt.^[22] Sie wurde 1993 entdeckt und 1994 in zwei bahnbrechenden Arbeiten von Furuta et al. und Latos-Grażyński und Mitarbeitern beschrieben.^[23] Beide Arbeitsgruppen fanden die N-invertierten Porphyrine **5a** und **5b** durch Zufall als Nebenprodukte der säurekatalysierten Rothemund-Kondensation^[24] von Pyrrol und Benz-^[23a] oder *p*-Toluolaldehyd^[23b] in Ausbeuten von 4–7% (Schema 1). Das normale Porphyrin war hingegen das Hauptprodukt der Reaktion. Die Isomere werden gebildet, indem zuerst eine Inversion eines Pyrrolringes stattfindet und danach der Ringschluss abläuft. Mittlerweile wurden verbesserte Pyrrolkondensationen sowie [3+1]- oder [2+2]-Kondensationen entwickelt, die eine genauere Untersuchung dieser Systeme ermöglichen.^[25,26]



Schema 1. Zufallssynthese von N-invertierten Porphyrinen.

Auf der Grundlage seiner Analyse der elektronischen Strukturen notierte Pauling, dass die N-invertierten Porphyrine mit einem oder zwei extrovertierten Pyrrolringen stabil sind. Für Systeme mit drei extrovertierten Pyrrolringen schrieb er, dass „*all the isomers with three extroverted rings might exist—but they would be unstable*“ (... alle Isomere mit drei extrovertierten Ringen existieren könnten – allerdings wären sie instabil). Porphyrine mit vier extrovertierten Pyrrolringen hielt er für „*impossible*“ (unmöglich).^[27] Diese Analyse hat bisher allen experimentellen Untersuchungen standgehalten. Eine Computeranalyse von 95 Porphyriniso-meren und N-invertierten Porphyrinen zeigte in Übereinstimmung mit Paulings Notizen, dass die Stabilität dieser Systeme mit zunehmender Zahl extrovertierter Pyrrolringe abnimmt.^[28]

Allerdings war Pauling nicht der Einzige und auch nicht der Erste, der sich Gedanken über die Struktur der grundlegenden Porphyrinomere machte. Wie von Latos-Grażyński und Stepień beschrieben,^[29] scheint Melvin Calvin (1911–1997; Abbildung 3) von der University of California at Ber-

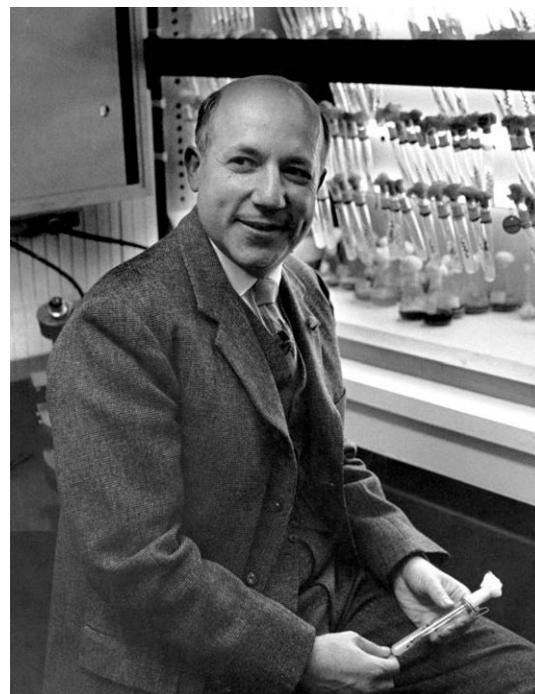


Abbildung 3. Melvin Calvin. Ernest Orlando Lawrence Berkeley National Laboratory.^[32]

keley der Erste gewesen zu sein, der ein Porphyrinomeren des Typs **3** in einer Veröffentlichung formulierte. Wie Pauling diente er während der Kriegsjahre seinem Land und arbeitete für das National Defense Research Council. Zwei Jahre lang war er am Manhattan Projekt-beteiligt und entwickelte in diesem Rahmen einen Prozess für die Anreicherung von Sauerstoff aus der Luft. Calvin wurde später als Pionier der Verwendung radioaktiver Isotope zur Aufklärung von Biosynthesewegen berühmt. Für die Entschlüsselung der an der photosynthetischen Kohlendioxidfixierung beteiligten Biosyntheseschritte (Benson-Calvin-Bassham-Zyklus) erhielt er 1961 den Nobelpreis für Chemie.^[30,31]

Calvin und sein Doktorand Sam Aronoff (1915–2010) veröffentlichten 1943 eine Arbeit mit dem Titel „*The porphyrin-like products of the reaction of pyrrole with benzaldehyde*“ (Die Porphyrinähnlichen Produkte der Reaktion von Pyrrol mit Benzaldehyd).^[33] Die beiden Forscher führten eine Rothemund-Kondensation von Pyrrol und Benzaldehyd durch (ähnlich zu den Reaktionen, die später von Furuta und Latos-Grażyński verwendet wurden; Schema 1) und analysierten die Produkte. Auf der Basis von Absorptionsspektren, Säurezahlen, Kristallmorphologie und Elementaranalysen (letztlich immer noch die gleichen analytischen Methoden, wie sie schon von Willstätter verwendet worden waren) identifizierten sie sechs verschiedene Kondensationsprodukt-

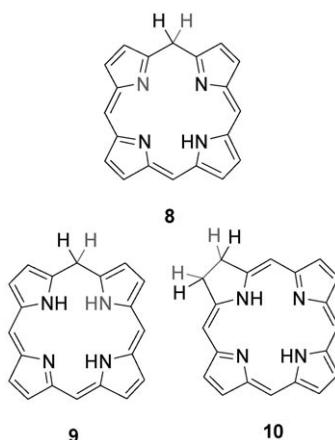
te. Es war ihnen zwar nicht möglich, die Strukturen der in den verschiedenen Fraktionen enthaltenen Moleküle eindeutig zu bestimmen, sie postulierten jedoch eine Reihe möglicher Produkte.

Die vorgeschlagenen Strukturen umfassten verschiedene N-H-Tautomere des Porphyrins und ein paar sehr ungewöhnliche Strukturen, die an die ersten (falschen) Porphyrinstrukturen erinnern, die von Hans Fischer vorgeschlagen wurden. Interessanterweise formulierten sie jedoch auch einige Porphyrinomere mit einem oder zwei invertierten Pyrrolringen. Sie nannten diese Verbindungen Carboporphyrine, fast in Einklang mit der neueren Nomenklatur. Wenngleich die Autoren keine Valenzbindungen in ihren Strukturen zeigten, sind doch die Grundstruktur und die Anordnung der Pyrrolprotonen identisch mit Paulings Strukturen und denjenigen, die später als N-invertierte Porphyrine beschrieben werden sollten. In formaler Hinsicht waren Calvin und Aronoff damit die Ersten, die die Bildung und die Existenz kernmodifizierter Porphyrinomere vorschlugen. Interessant ist auch, dass sie eine Struktur vorschlugen, in der ein meso-ständiger Phenylrest über seine *ortho*-Position mit einem außen liegenden C-Atom einer Pyrroleinheit verknüpft war. Eine solche Verbindung wurde schließlich 2004 von Fox und Boyle durch eine intramolekulare Pd^0 -katalysierte Kupplung von *ortho*-iodierten meso-Phenylporphyrinen erhalten^[34] und ist nur eine von vielen heute bekannten meso- β -anellierten Porphyrinverbindungen.^[35]

Es war mir nicht möglich zu klären, ob Calvins Untersuchungen Pauling bekannt waren. Beide kannten sich, trafen sich mehrmals und unterhielten eine gelegentliche Korrespondenz über andere Dinge. Es gibt keinen spezifischen Hinweis auf Calvins Publikation in den Paulings Notizbüchern oder in der Korrespondenz von Pauling, und auch Calvin erwähnt diese Arbeit nicht in seiner Autobiographie.^[36] Die Tatsache, dass Pauling den Begriff Isoporphin verwendete, während Aronoff und Calvin diese Systeme Carboporphyrine nannten, könnte ein Hinweis darauf sein, dass Pauling diese Veröffentlichung nicht kannte.

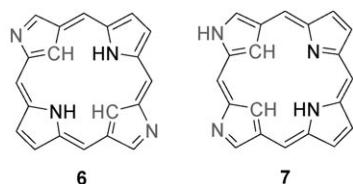
Inzwischen wurden unzählige Veröffentlichungen über Systeme mit einem extrovertierten Ring publiziert, und die beiden tautomeren Formen **3** und **4** wurden eindeutig identifiziert.^[37] Gleichermassen wurden mehrere Beispiele für N-invertierte Porphyrine mit zwei invertierten Pyrrolringen beschrieben.^[38] Pauling verglich auch die Strukturen, in denen die Pyrroleninringe oder die invertierten Pyrrolringe in benachbarten oder gegenüberliegenden Quadranten des Moleküls liegen, und deutete an, dass beide existieren können. In der Tat wurden inzwischen elektronenarme Derivate mit der „*trans*“- (**6**)^[38c] und „*cis*“-Form (**7**)^[38a] synthetisiert.

Pauling verglich auch die N-H-tautomeren Formen von Porphin, „Isophorphin“ und anderen Derivaten.^[39] Zwar machte er keine Notizen über die relative Stabilität der N-H-Tautomere, hat aber ziemlich sicher die Existenz beider Tautomere angenommen.^[40] Es sei darauf hingewiesen, dass Paulings Begriff „Isoporphin“ (Isoporphyrin) heutzutage für eine andere Porphyrinklasse verwendet wird. Isoporphyrin ist der Name einer tautomeren Porphyrinform **8**, in der das konjugierte Ringsystem durch ein gesättigtes meso-Kohlenstoffatom unterbrochen wird. Diese Verbindung wurde zuerst in den 1960er Jahren von Woodward im Zusammenhang mit seinen bahnbrechenden Arbeiten zu Phlorin (**9**) als nicht-aromatische, isomere Form von Chlorinen (Dihydroporphyrinen) **10** vorgeschlagen.^[41,42]



Die Forschung auf dem Gebiet der N-invertierten Porphyrine hat seit der grundlegenden Entdeckung der Arbeitsgruppen von Furuta und Latos-Grażyński bereits mehr als 400 Veröffentlichungen zu verzeichnen.^[43] Dieses Gebiet umfasst unter anderem präparative Untersuchungen, die Metallkoordinationschemie (da diese Systeme zur Bildung von Kohlenstoff-Metall-Bindungen in der Lage sind), Anionensensoren und Photosensibilisatoren. Das ganze Gebiet der Makrocyclus-modifizierten Porphyrine hat sich so weit entwickelt, dass es inzwischen isomere expandierte Systeme,^[44] Heteroatom-substituierte Porphyrine, Carbaporphyrine,^[45] Möbius-Arene,^[46] cyclische Oligopyrrole,^[18] Calixphyrine und -pyrrole,^[47] usw. umfasst. Sogar die gegenseitige chemische Umwandlung, also die Ringtransformation einiger Systeme ineinander, wurde beschrieben.^[29b, 48] Ein neueres Beispiel ist hier die Umwandlung von N-invertierten Porphyrinen in N-anellierte Porphyrine.^[49]

Keine dieser Entdeckungen konnte von Pauling, Calvin oder Aronoff in den 1940er Jahren vorhergesagt werden. Die damals verfügbaren analytischen und spektroskopischen Methoden ermöglichten keine genaue Strukturzuordnung isomerer Verbindungen. Trotzdem entsprechen die Porphyrine mit extrovertierten Pyrrolringen eindeutig den heute bekannten N-invertierten Porphyrinen. Obwohl Pyrrole extrovertiert sein mögen oder „verwirrt“ sind, waren es Pauling und Calvin eindeutig nicht. Wie an so vielen anderen Beispielen in den Forschungskarrieren dieser bemerkenswerten



Wissenschaftler zeigt sich ihre chemische Intuition an der Tatsache, dass sie 50 Jahre vor der Synthese und experimentellen Charakterisierung N-invertierter Porphyrine deren Existenz und Stabilität vorausgesagt haben.

Es scheint so, dass weder Pauling, Calvin noch Aronoff später auf ihre frühen Arbeiten über Porphyrinomere zurückgekommen sind. Pauling konzentrierte sich auf Aspekte der Struktur- und Molekularbiologie, engagierte sich gegen Nukleartests und für den Weltfrieden und war nicht zuletzt ein aktiver Ernährungswissenschaftler. Calvin war der Gründer des Laboratoriums für Chemische Biodynamik, in gewisser Hinsicht des ersten interdisziplinären bioorganisch-chemischen Forschungsteams. Er war ebenfalls Associate Director des Berkeley Radiation Laboratory, arbeitete an Koordinationsverbindungen und Katalyse, identifizierte die grundlegende Bedeutung der Chlorophylle, untersuchte die chemische Evolution des Lebens und wurde ein Pionier der Verwendung von Pflanzen als alternativen Energiequellen.^[50] Zur Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit plante er als Erster ein offenes und integriertes Forschungslabor, wie es gegenwärtig bei Universitätsverwaltungen und Förderorganisationen so beliebt ist. Samuel Aronoff, der im Februar 2010 in seiner Heimatstadt Corwallis (Paulings Alma Mater) starb, veröffentlichte vielfältige Arbeiten zur Pflanzenphysiologie, baute das Department of Biochemistry an der Iowa State University in Ames auf, war später Dean of Graduate Studies am Boston College und beendete seine Karriere als Dean of Science der neu gegründeten Simon Fraser University in Vancouver. Die frühen Gedanken und Arbeiten von Pauling, Calvin und Aronoff über N-invertierte Porphyrine mögen in unserem Bewusstsein zwar mittlerweile verblasst sein, fanden aber ihren Widerhall in den vergangenen 70 Jahren Fortschritt in der Porphyrinforschung.

Eingegangen am 16. Juni 2010
Online veröffentlicht am 11. Oktober 2010

- [1] Die Abbildung stammt von der National Library of Medicine, Profiles in Science The Linus Pauling Papers, Identifikation: MMBLY.
- [2] L. Pauling, H. A. Itano, S. J. Singer, I. C. Wells, *Science* **1949**, *110*, 543–548.
- [3] Eine Beschreibung des historischen Hintergrundes: a) W. A. Eaton, *Biophys. J.* **2003**, *100*, 109–116; b) M. Gormley, *Endeavour* **2007**, *31*, 71–77.
- [4] W. R. Scheidt, Y. J. Lee, *Struct. Bonding (Berlin)* **1987**, *64*, 1–70.
- [5] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, Cornell University Press, Ithaca, **1940**.
- [6] J. B. Conant, F. H. Crawford, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1930**, *16*, 552–554.
- [7] L. Pauling, C. D. Coryell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1936**, *22*, 159–163; L. Pauling, C. D. Coryell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1936**, *22*, 210–216.
- [8] a) M. Perutz, *Nature* **1970**, *228*, 726–734; b) M. Perutz, *New Sci.* **1971**, *50*, 676–679; c) G. Fermi, *J. Mol. Biol.* **1975**, *97*, 237–256; d) B. D. Olafson, W. A. Goddard III, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 1315–1329.
- [9] G. B. Ray, X. Y. Li, J. A. Ibers, J. L. Sessler, T. G. Spiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 162–176.
- [10] a) A. Forman, M. W. Renner, E. Fujita, K. M. Barkigia, M. C. W. Evans, K. M. Smith, J. Fajer, *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 57–64; b) R. Huber, *Eur. J. Biochem.* **1990**, *187*, 283–305; c) M. O. Senge in *The Porphyrin Handbook, Vol. 1* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **2000**, S. 239–347; d) M. O. Senge, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *16*, 3–36; e) M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2006**, 243–256.
- [11] J. L. Hoard, *Science* **1971**, *174*, 1295–1302.
- [12] a) F. Bär, H. Lang, E. Schnabel, H. Kuhn, *Z. Elektrochem.* **1961**, *65*, 346–354; b) C. Kuhn, H. Kuhn, *Synth. Met.* **1995**, *68*, 173–181.
- [13] L. Pauling, Vorlesungsnotizen für die einführende Vorlesung des George Fisher Baker Lectureship in Chemistry, Cornell University, 12. Oktober **1937**.
- [14] a) *Ava Helen and Linus Pauling Papers, 1873–2002*. Special Collections, Oregon State University Library, Oregon State University, Corvallis, OR 97331–3411, USA. b) Ein Teil der Sammlung ist über das Internet zugänglich: <http://osulibrary.oregonstate.edu/specialcollections/coll/pauling/>.
- [15] G. J. Morgan, *J. Hist. Biol.* **2008**, *41*, 403–406.
- [16] E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 143–152.
- [17] E. Vogel, M. Kocher, H. Schmidkler, J. Lex, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 257–259.
- [18] J. L. Sessler, S. J. Weghorn, *Expanded, Contracted and Isomeric Porphyrins*, Elsevier, Oxford, **1997**.
- [19] Allerdings hinderte dies die amerikanische Regierung nicht daran, ihm 1952 die Ausstellung eines Reisepasses zu verweigern. Eine Beschreibung seiner Erfahrungen in den späten 1940er und den 1950er Jahren findet sich in: a) S. Altman, *Perspect. Biol. Med.* **1996**, *40*, 93–99; M. J. Nye, *Endeavour* **1999**, *23*, 148–154.
- [20] Meines Wissens hat er diese Untersuchung nie veröffentlicht oder in anderen Arbeiten erwähnt.
- [21] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779–832.
- [22] Diese Bezeichnung wurde zuerst von Furuta und Mitarbeitern in ihrem ersten Bericht über diese Verbindungen verwendet.^[23a]
- [23] a) H. Furuta, T. Asano, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 767–768; b) P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachelewicz, K. Głowiąk, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 805–808; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 779–781.
- [24] P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010–2011.
- [25] a) B. Y. Liu, C. Brückner, D. Dolphin, *Chem. Commun.* **1996**, 2141–4143; b) G. R. Geier III, D. M. Haynes, J. S. Lindsey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1455–1458; c) T. D. Lash, D. T. Richter, C. M. Shiner, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7973–7982.
- [26] Die frühen Untersuchungen und ihre Bedeutung wurden in einem Highlight beschrieben: J. L. Sessler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1410–1412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1348–1350.
- [27] Die Einträge in Paulings Notizbuch umfassen drei Seiten. Sie enthalten die Strukturformeln für die verschiedenen Isomere und Tautomere, eine kurze tabellarische Analyse der Zahl möglicher Formen und sehr knappe Einträge über ihre Stabilität.
- [28] H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8563–8572.
- [29] a) N. Stępień, L. Latos-Grażyński in *Aromaticity in Heterocyclic Compounds: Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 19 (Hrsg.: T. M. Krygowski, M. K. Cyrański), Springer, Berlin, **2009**, S. 83–154; b) M. Pawlicki, L. Latos-Grażyński in *Handbook of Porphyrin Science*, Vol. 2 (Hrsg.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific, Singapore, **2010**, S. 103–192.
- [30] a) M. Calvin, A. A. Benson, *Science* **1948**, *107*, 476–480; b) A. A. Benson, J. A. Bassham, M. Calvin, T. C. Goodale, V. A. Haas, W. Stepka, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1710–1718.
- [31] Eine geschichtliche Beschreibung dieser Arbeiten: a) M. Calvin, *Interdiscip. Sci. Rev.* **1997**, *22*, 138–148; b) J. A. Bassham, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 605–606; c) A. A. Benson, *Photosynth. Res.* **2002**, *73*, 31–49; d) J. A. Bassham, *Photosynth. Res.* **2003**, *76*, 37–52.

- [32] LBNL Image Library, image file 96703551.
- [33] S. Aronoff, M. Calvin, *J. Org. Chem.* **1943**, 8, 205–223.
- [34] S. Fox, R. W. Boyle, *Chem. Commun.* **2004**, 1322–1323.
- [35] a) T. D. Lash, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, 5, 267–288; b) S. Horn, K. Dahms, M. O. Senge, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2008**, 12, 1053–1077.
- [36] M. Calvin, *Following the Trail of Light. A Scientific Odyssey*, American Chemical Society, Washington, **1992**.
- [37] a) L. Szterenberg, L. Latos-Grażyński, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 6287–6291; b) H. Furuta, T. Ishizuka, A. Osuka, H. Dejima, H. Nakagawa, Y. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6207–6208; c) S. A. Krasnikov, N. N. Sergeeva, M. M. Brzhezinska, A. B. Preobrazhenski, Y. N. Sergeeva, N. A. Vinogradov, A. A. Cafolla, M. O. Senge, A. S. Vinogradov, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, 20, 235207.
- [38] a) H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 803–807; b) H. Maeda, A. Osuka, H. Furuta, *Supramol. Chem.* **2003**, 15, 447–450; c) H. Maeda, A. Osuka, H. Furuta, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15690–15691; d) H. Maeda, A. Osuka, H. Furuta, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2427–2432.
- [39] a) R. J. Abraham, G. E. Hawkes, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1483–1486; b) G. P. Gurinovich, E. I. Zenkevich, A. M. Shulga, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 321, 74–93; c) Y. D. Wu, K. W. K. Chan, C. P. Yip, E. Vogel, D. A. Plattner, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9240–9250; d) R. M. Claramunt, J. Elguero, A. R. Katritzky, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, 77, 1–50.
- [40] Paulings Notizen enthalten auch eine Analyse der De- und Dihydroorphine und der entsprechenden „Isoporphine“ als ein Argument dafür, dass Porphyrine die Elementarformel $C_{20}H_{14}N_4$ haben. Eine Computeranalyse der Stabilität dieser Systeme findet sich in Lit. [26] und: A. Ghosh, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 189–198; M. Punnagai, G. N. Sastry, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, 684, 21–28.
- [41] a) R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 651–662; b) R. B. Woodward, *Ind. Chim. Belge* **1962**, 27, 1293–1308.
- [42] a) Phlorine wurden zuerst elektrochemisch hergestellt: D. Dolph, R. H. Felton, D. C. Borg, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 743–745; b) eine Totalsynthese: H. Xie, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1197–1200.
- [43] a) A. Srinivasan, H. Furuta, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 10–20; b) P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2510–2533; c) I. Gupta, M. Ravikanth, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 468–518.
- [44] R. Misra, T. K. Chandrashekhar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 265–279.
- [45] A. Jasat, D. Dolphin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2267–2340; T. D. Lash, *Synlett* **2000**, 279–295; T. D. Lash, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5461–5481.
- [46] a) M. Stępień, L. Latos-Grażyński, N. Sprutta, P. Chwalisz, L. Szterenberg, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8015–8019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7869–7873; b) Y. Tanaka, S. Saito, S. Mori, N. Aratani, H. Shinokubo, N. Shibata, Y. Higuchi, Z. S. Yoon, K. S. Kim, S. B. Noh, J. K. Park, D. Kim, A. Osuka, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 693–696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 681–684; c) Z. S. Yoon, A. Osuka, D. Kim, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 113–122.
- [47] J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 17–55.
- [48] M. O. Senge, N. N. Sergeeva, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7654–7657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7492–7495.
- [49] a) H. Furuta, T. Ishizuka, A. Osuka, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2945–2946; b) H. Furuta, T. Ishizuka, A. Osuka, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5748–5757; c) J. Skonieczny, L. Latos-Grażyński, L. Szterenberg, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 7394–7407.
- [50] Einige seiner Gedanken über dieses Gebiet waren visionär und haben den Test der Zeit bestanden. Eine Beschreibung seiner Konzepte ist zu finden in: M. Calvin, *Photochem. Photobiol.* **1976**, 23, 425–444.