

William Standish Knowles (1917–2012)

William S. Knowles ist am 13. Juni 2012 in seinem Haus in Chesterfield, Missouri, im Alter von 95 Jahren verstorben. Sein Nobelpreis setzte ein Zeichen für die Bedeutung der industriellen und angewandten Chemie.

Bill wurde am 1. Juni 1917 in Taunton, Massachusetts, geboren und wuchs in der Nähe von New Bedford auf. Sein Vater besaß eine Baumwollspinnerei. Bill hätte in den Familienbetrieb einsteigen können, wollte dies aber nicht. Er besuchte Privatschulen und verbrachte ein Jahr an der Phillips Academy in Andover, Massachusetts, wo er den mit 50 \$ dotierten Boylston-Preis in Chemie gewann. Anschließend ging er nach Harvard und spezialisierte sich auf die organische Chemie, obwohl ihm wegen seiner mathematischen Begabung die physikalische Chemie empfohlen worden war. Louis Fieser hatte auf diese Studienwahl großen Einfluss. Bill erhielt 1939 den A.B. und promovierte 1942 an der Columbia University für seine Arbeiten in der Steroidchemie im Arbeitskreis von Robert Elderfield.

Er war bei Monsanto in Dayton, Ohio, beschäftigt, bevor er 1944 nach St. Louis wechselte. Von den vielen Stellenangeboten wählte er das von Monsanto aus, weil die Arbeitsstelle am weitesten westlich lag – Chemiker waren in diesen Kriegsjahren rar. Die Arbeiten bei Monsanto umfassten unter anderem die Synthesen von hochreinem Hexamethylentetramin für die Herstellung des Sprengstoffs Cyclonite und von Benzylbenzoat als Schutzmittel gegen Milben für die Kleidung der Soldaten. Außerdem entwickelte Bill eine Synthese von Vanillin aus Catechol. Obwohl diese Synthese zugunsten der Vanillinherstellung aus Lignin, das aus Papierabfällen gewonnen werden konnte, verworfen wurde, sollte sie Bills spätere Karriere beeinflussen. Ein weiteres Projekt war die Synthese von Chloramphenicol. Dieses Antibiotikum wurde in großen Mengen hergestellt, bevor es wegen der seltenen, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (aplastische Anämie) vom Markt genommen wurde. Dies hielt Bill aber nicht davon ab, Chloramphenicol einer Salbe beizumischen, die er bei seinem an einer Pilzinfektion leidenden Hund anwendete. Der Hund, dem es bereits nach zwei Tagen besser ging, sollte noch 17 Jahre alt werden. Kurz nach dem Krieg plante Monsanto die Produktion von Cortison, und aufgrund seiner Doktorarbeit wurde auch Bill in das Vorhaben miteinbezogen. Dies erlaubte es ihm, nach Harvard zurückzukehren und in der Gruppe von R. B. Woodward zu arbeiten. Mit einer Hydrierung beschäftigte sich Bill erstmals bei der Reduktion von *p*-Nitrophenetol. Die herkömmliche nickelkatalysierte Reaktion war problematisch; die Verwen-

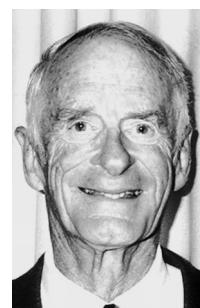
dung von Pd/C war zwar zunächst kostspieliger, aber auf die Dauer günstiger, da diese Hydrierung weitaus zuverlässiger war.

William S. Knowles bekam den Nobel-Preis in Chemie 2001 für seine Pionierarbeiten auf dem Gebiet der asymmetrischen katalytischen Hydrierung. In den 1960er Jahren wurde die Wirksamkeit von L-DOPA bei Morbus Parkinson erkannt. Monsanto plante daraufhin, dieses Antiparkinsonmittel enantiomerenrein herzustellen, da das D-Isomer inaktiv war und den Organismus der Patienten nur belastete. Wie Bill in seinem Nobel-Vortrag bemerkte, kann Naivität auch nützlich sein und Erfindungen hervorbringen. Jerry Sabacky, ein frisch promovierter Hochschulabsolvent, wurde beauftragt, α -Phenylacrylsäure in einer homogenen Katalyse unter Verwendung eines Rhodiumsalzes und eines chiralen Phosphans zu hydrieren. Man erhielt einen Enantiomerenüberschuss von 15 %. Zu dieser Zeit verkaufte Monsanto Vanillin an Hoffman-LaRoche: Es diente als Ausgangsstoff für die Synthese von racemischem DOPA. Die anschließende Enantiomerentrennung lieferte L-DOPA. Bill fand heraus, dass bei diesem Prozess das Erlenmeyer-Azlacton-Verfahren Anwendung fand. Bills Gruppe verwendete das Rh/CAMP-Katalysatorsystem und erhielt die geschützte Aminosäure mit einem Enantiomerenüberschuss von 88 %. Dieses Ergebnis veranlasste Monsanto, L-DOPA großtechnisch herzustellen, zumal das unerwünschte Enantiomer in nachfolgenden Reinigungsschritten eliminiert werden konnte.

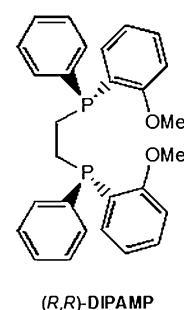
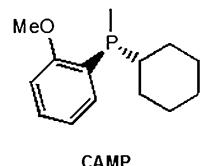
Aufbauend auf den Arbeiten von Kagan et al. über den Liganden DIOP synthetisierten Knowles et al. den Bisphosphan-Chelatliganden DIPAMP. Dieser Ligand war einfacher herzustellen als CAMP, lieferte einen höheren Enantiomerenüberschuss (95 %) in der DOPA-Synthese und war ein kristalliner, luftstabilier Feststoff. Noch heute wird im Monsanto-L-DOPA-Prozess [Rh(DIPAMP)] als Katalysator verwendet.

In zahlreichen Synthesen von α -Aminosäuren und ihren Estern, die bei NSC Technologies, einem Teil des Monsanto-Konzerns, hergestellt werden, ist die Reduktion von Enamiden ein wichtiger Reaktionsschritt. Bill bedauerte immer, nicht genug darauf gedrängt zu haben, dass Monsanto L-Phenylalanin, eine Schlüsselverbindung für die Herstellung des Süßstoffs Aspartam, durch eine asymmetrische Hydrierung herstellt. Die NutraSweet Company war die Muttergesellschaft von NSC Technologies, und einige von Bills Kollegen, insbesondere Billy Vineyard, waren die Protagonisten bei der Ausarbeitung der großtechnischen Isolierung des gewünschten Isomers von Aspartam.

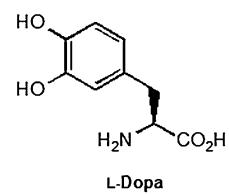
Nach seiner Pensionierung 1986 blieb Bill für viele von uns ein hilfreicher Berater. Bei Synthesen des nichtsteroidalen Entzündungshemmers Naproxen und von nichtnatürlichen Aminosäuren



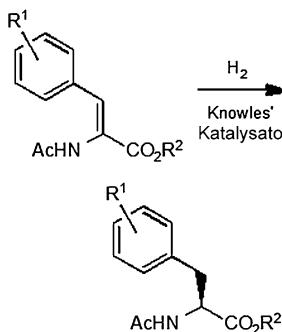
W. S. Knowles



(*R,R*)-DIPAMP



L-Dopa



wurden Katalysatoren verwendet, die respektvoll „Knowles‘ Katalysator“ genannt wurden. John Talley war sehr davon beeindruckt, dass Bill noch nach seiner Pensionierung in der Monsanto-Bibliothek Publikationen studierte und sich Notizen machte.

In der Industrie ist die Forschung nicht so öffentlich wie an Hochschulen. Es gibt keine Fluktuation von Studierenden, und viele Forscher können lange Zeit mit einem einzigen Projekt beschäftigt sein. Bill war ein freundlicher, aber anspruchsvoller Mentor. Er forderte das Management gern heraus und konnte leidenschaftlich über Forschungsergebnisse und neue Möglichkeiten diskutieren. Scott Laneman erinnert sich gern an ein solches Gespräch: Er, damals als Postdoc bei Monsanto, und Bill diskutierten über potenzielle neue Phosphanliganden an einer Tafel. Beide waren mit Kreidesstaub bedeckt, während aus dem Laborradio ein AC/DC-Song dröhnte. Dieses „Treffen der Generationen“ zeigte, dass sich Bill für die Wissenschaft und das Lösen von Problemen interessierte und sich dabei durch keine äußeren – auch lauten – Einflüsse ablenken ließ.

Sogar nach der Pensionierung stellte er seine enorme Fachkenntnis bei der Planung von Projekten und der Lösung von Problemen hinsichtlich asymmetrischer Hydrierungen zur Verfügung. Er war stolz zu wissen, dass er geholfen hatte, den Weg in ein wichtiges Gebiet der Chemie zu ebnen. Er bemerkte dazu: „*industry does too little exploratory research*“. Die Würdigung der Leistungen seiner Gruppe durch den Nobel-Preis bezeichnete er als „*an excellent example of how a modest and inexpensive exploratory effort in industry can produce significant results*“. Tatsächlich wurden die meisten ersten Arbeiten von Jerry Sabacky durchgeführt. Billy Vineyard kam etwas später in das Team. Viele andere waren daran beteiligt, die großtechnische Produktion zu realisieren. Dies wurde besonders deutlich, als Bill zur Fabrikeiher anlässlich der Produktion des millionsten Pfunds L-DOPA nicht eingeladen war.

Bill war gern draußen im Freien. Vor dem Studium in Harvard unternahm er auf einem Segelschiff eine Seereise nach Europa. Er war begeisterter Angler, Wanderer und Radfahrer. Die Familie Knowles verbrachte viel Zeit in ihrem Blockhaus in Jackson Hole, Wyoming. Die Begeisterung für Herausforderungen zeigte sich auch in seinen Freizeitbeschäftigungen. Albert Chan erinnert sich an die Zeit, als Bill ihm in Colorado das Skifahren beibrachte. Bill, damals über 70 Jahre alt, fuhr mit ihm die schwierigen „schwarzen“ Abfahrten. Für Albert war das eine große Herausforderung, aber als er unten ankam, fühlte er sich selbstsicherer und war von da an vom Skifahren begeistert.

Die asymmetrische Hydrierung ist heute eine bedeutende Reaktion für die Lebenswissenschaften. Einzähnige Phosphorliganden werden, nach einer Unterbrechung von mehr als 30 Jahren, wieder für asymmetrische Hydrierungen verwendet. Knowles‘ Vanillin-Synthese wurde durch ein Verfahren ersetzt, das eine billige und erneuerbare Quelle nutzt. Es war ihm erlaubt, in einem Industrieunternehmen frei zu forschen, zum Nutzen aller Beteiligten. Als frühere Mitarbeiter bei Monsanto werden wir Bill in lieber Erinnerung halten. Bill wusste, dass für die Lösung von Problemen und die erfolgreiche Durchführung von Projekten ein Team nötig ist. Bill Knowles war ein wunderbarer Mensch, den wir sehr vermissen und niemals vergessen werden.

David Ager
DSM Innovative Synthesis BV
Albert Chan
Hong Kong Baptist University
Scott Laneman
Digital Specialty Chemicals
John Talley
SARmont LLC

DOI: 10.1002/ange.201205394