

# „Nonsolvens“-Anwendungen von ionischen Flüssigkeiten bei Biotransformationen und in der Organokatalyse

Pablo Domínguez de María\*

Biokatalyse · Biotransformationen · Enzymkatalyse ·

Ionische Flüssigkeiten · Organokatalyse

**D**ie Anwendung ionischer Verbindungen, die bei Raumtemperatur flüssig sind, (room-temperature ionic liquids, RTILs) als (Co-)Solventien und/oder Reagentien ist gut dokumentiert. Außer diesen Verwendungszwecken gibt es aber auch „Nonsolvens“-Anwendungen von RTILs in Biotransformationen sowie der Organokatalyse. Beispiele sind die Anknüpfung von Substraten an RTILs, mit ILs beschichtete Enzyme (ILCES) und/oder gemeinsame Lyophilisierung von Enzym und IL, der Aufbau von biokatalytischen ternären Reaktionssystemen, die Kombination von Enzymen, RTILs, Membranen und (Bio-)Elektrochemie oder IL-gebundene Organokatalysatoren. Diese Strategien liefern robustere, schnellere und enantioselektivere Bio- und Organokatalysatoren, die für viele Anwendungen eingesetzt werden können. Es zeigt sich, dass RTILs eine große Zahl vielversprechender Alternativen für herkömmliche chemische Reaktionen bieten.

stehen noch aus oder sind umstritten.<sup>[1,7]</sup> Dieser Aspekt hat auch die Herstellung von ILs aus nachwachsenden Rohstoffen angeregt.<sup>[8]</sup>

Das wachsende Interesse an ionischen Flüssigkeiten ist ihren speziellen Eigenschaften zu verdanken. Im Wesentlichen sind RTILs einfach ein Ge-

misch aus Ionen, das flüssig bleibt, weil Anionen und Kationen nicht so gut gepackt sind, dass eine Kristallisation oder anderweitige Festkörperbildung stattfinden kann. Demzufolge haben sie niedrige Schmelzpunkte und sind über einen breiten Temperaturbereich flüssig, was ihre Verwendung als Lösungsmittel für zahlreiche chemische Reaktionen ermöglicht.<sup>[3]</sup> Sie sind zudem unbrennbar und haben einen vernachlässigbar geringen Dampfdruck. Diese Eigenschaft erleichtert die Aufarbeitung vieler Produkte, da sich diese einfach aus einem RTIL-Reaktionsmedium abdestillieren lassen. Das kann aber auch ein Nachteil sein, denn manchmal ist eine einfache Destillation zur Produktabtrennung in der Praxis nicht durchführbar; in solchen Fällen gestaltet sich die Aufarbeitung schwieriger.

Ein weiterer Vorteil der RTILs ist ihre enorme Diversität. Sie lassen sich durch Verändern der Anionen und Kationen genau einstellen und liefern so Derivate mit unterschiedlichen Polaritäten und/oder Eigenschaften. Einer der daraus resultierenden Vorteile ist, dass wegen des variablen Polaritätsbereichs vielfältige Substrate und auch bestimmte Gase gelöst werden können. Dies führte zum Konzept der maßgeschneiderten Lösungsmittel für eine bestimmte Synthese, d.h. zu den bekannten und bereits vielfach verwendeten io-

## 1. Grundlagen

Allein in den vergangenen drei Jahren sind mehr als 4000 Arbeiten über ionische Verbindungen, die bei Raumtemperatur flüssig sind, (room-temperature ionic liquids, RTILs) erschienen.<sup>[1]</sup> Unter den vielen wichtigen Veröffentlichungen über solche ionischen Flüssigkeiten finden sich auch ein kurzer Abriss ihrer Entwicklung<sup>[2]</sup> sowie mehrere Übersichtsartikel zu Aspekten wie ihrer allgemeinen Verwendung als (Co-)Solventien bei Reaktionen und Katalysen,<sup>[3]</sup> ihrer Verwendung als chirale Lösungsmittel<sup>[4]</sup> und als Reagenzien in der Synthese (Reaktivität)<sup>[5]</sup> sowie ihrer chemischen Eigenschaften.<sup>[6]</sup> Ionische Flüssigkeiten werden im Allgemeinen zwar als „grüne Lösungsmittel“ betrachtet, aber noch ist nicht ganz klar, ob alle entsprechenden Verbindungen unter diese Kategorie fallen, denn viele toxikologische Untersuchungen

[\*] Dr. P. Domínguez de María  
Akzo Nobel BV  
Process and Product Technology Department (CPT)  
Velperweg 76, P.O. Box 9300, 6800 SB Arnhem (Niederlande)  
Fax: (+31) 26-366-5871  
E-Mail: pablo.dominguez@akzonobel.com

nischen Flüssigkeiten mit spezifischer Funktion (task-specific ionic liquids, TSILs).<sup>[3c,f]</sup>

## 2. RTILs bei Biotransformationen

Die Verwendung von Enzymen oder ganzen Zellen für die Katalyse ist in der chemischen Industrie derzeit von großem Interesse, denn umweltfreundlichere Synthesealternativen können in vielen Fällen mit den gängigen chemischen Prozessen in ökonomischer Hinsicht durchaus konkurrieren.<sup>[9]</sup> In der heutigen Zeit lassen sich maßgeschneiderte Enzyme oder Zellen hochproduktiv, kosteneffizient und großtechnisch als „designer bugs“ für ausgewählte Anwendungen herstellen.<sup>[9,10]</sup> Dabei ist die passende Kombination der rekombinanten maßgeschneiderten Biokatalysatoren mit dem richtigen Lösungsmittel und/oder Reaktortyp der Schlüssel zum erfolgreichen Aufbau eines Bioprozesses.<sup>[9b]</sup> Viele Enzyme können bekanntlich Reaktionen in organischen Solventien katalysieren – ein nahe liegendes Interesse besteht nun darin, RTILs als (Co-)Solventien einzusetzen, um auf diese Weise neue Reaktionsmedien für solche biokatalytischen Verfahren zu finden.

Die erste Kombination aus Enzymen und ionischen Flüssigkeiten wurde bereits 1984 beschrieben,<sup>[11]</sup> als die enzymatische Aktivität und Stabilität von alkalischer Phosphatase in wässrigen Gemischen von  $[\text{EtNH}_3]^+[\text{NO}_3^-]$  untersucht wurde. Im Jahr 2000 erschienen innerhalb weniger Monate mehrere Publikationen zu Biotransformationen in ionischen Flüssigkeiten: Erbeldinger et al. beschrieben mit der Synthese von Z-Aspartam in Gegenwart der Protease Thermolysin in  $[\text{BMIM}]^+[\text{PF}_6^-]$  (mit 5 Vol.-% Wasser; BMIM = 1-Butyl-3-methylimidazolium) die erste Biotransformation in einer ionischen Flüssigkeit,<sup>[12a]</sup> Lye et al. berichteten über die erste Biotransformation mit ganzen Zellen in ionischen Flüssigkeiten,<sup>[12b]</sup> und Sheldon et al. entdeckten die erste Biotransformation mit einem freien Enzym in einem wasserfreien flüssigen ionischen Medium.<sup>[12c]</sup> Ebenfalls im Jahr 2000 erfolgte die Anmeldung eines Patents über enzymatische Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten durch Kragl et al.,<sup>[13]</sup> in dem die Verwendung von RTILs bei einer Konzentration von  $\geq 25$  Vol.-% als Reaktionsmedien für enzymatische Reaktionen beschrieben wird. Seither ist die Verwendung ionischer Flüssigkeiten als (Co-)Solventien bei

Biotransformationen in Verbindung mit vielzähligen Enzymen, Substraten und Prozessen zu einem wichtigen Forschungsthema geworden. Genutzt werden beispielsweise Lipasen,<sup>[12c,14]</sup> Proteasen,<sup>[12,15]</sup> Glycosidasen,<sup>[16]</sup> Epoxid-Hydrolysen,<sup>[17]</sup> Oxidoreduktasen,<sup>[18]</sup> Hydroxynitril-Lyasen,<sup>[19]</sup> Peroxidasen<sup>[20]</sup> und sogar ganze Zellen.<sup>[12b,21]</sup> Da die Polarität von RTILs moduliert werden kann, lassen sie sich als (Co-)Solventien verwenden, die mit Wasser oder organischen Lösungsmitteln mischbar sind oder sogar ternäre Systeme bilden (siehe Abschnitt 2.3). Bei den genannten Enzymen wurden RTILs entweder als einziges Lösungsmittel, als Cosolventien oder im zweiphasigen Medium eingesetzt. Einige Untersuchungen führten sogar zu interessanten Kombinationen von RTILs mit überkritischem  $\text{CO}_2$  sowie effizienten Methoden zur Entfernung von Wasser, um die Umsätze bei Verestierungen zu steigern (d.h. Pervaporationen).<sup>[22]</sup> Die Anwendungen von RTILs in Biotransformationen wurden in mehreren Übersichtsartikeln behandelt.<sup>[3e,g,h,k,l,23]</sup>

Dieser Kurzaufsatz soll keinen weiteren Überblick über dieses Gebiet geben, sondern auf andere Anwendungen von RTILs in Biotransformationen eingehen. Diese betreffen die Verbesserung der Enzymstabilität, die Steigerung von Enantioselektivität und/oder Aktivität in organischen Lösungsmitteln mit RTILs als Additiven sowie Kombinationen von RTILs mit unterschiedlichen biochemischen Techniken, beispielsweise der Substratanknüpfung, Membranen oder der Elektro(bio)chemie.

### 2.1. RTILs als einfache Additive in Biotransformationen

In den letzten Jahrzehnten wurde die Enzymkatalyse in nichtwässrigen Reaktionsmedien intensiv untersucht. In diesen speziellen Umgebungen haben Enzyme niedrigere Aktivitäten als unter natürlichen Bedingungen. Zur Erhöhung der Aktivität kamen (mehr oder weniger erfolgreiche) Strategien zum Einsatz, die von einer biologischen Modifizierung der Proteine bis zum Maßschneidern des Reaktionsmediums reichen. Unter den verschiedenen Methoden sind die Zugabe von Cosolventien und die gleichzeitige Verwendung von Hilfsstoffen und Salzen während der Lyophilisierungsvorgänge besonders interessant im Hinblick auf RTILs,<sup>[24]</sup> da deren Zugabe in manchen Fällen eine ähnliche Wirkung haben kann wie die Verwendung von Salzen als Additiven. Tatsächlich dissoziieren hydrophile, vollständig in Wasser gelöste RTILs in die einzelnen Kationen und Anionen und wirken damit als Ionenquelle für das System und nicht als ionische Netzstruktur.

Durch Anwendung der so genannten Hofmeister-Ionenreihe lassen sich die Wirkungen von Salzen auf Proteine in wässrigem Medium normalerweise gut in Beziehung setzen.<sup>[25,26]</sup> Die Wirkungen von Ionen auf die Proteininstabilität werden im Allgemeinen der Fähigkeit des Ions zugeschrieben, die Wasserstruktur zu modifizieren und damit die Hydrathülle des Proteins zu beeinflussen. Stark hydratisierte Ionen, die die Struktur des Wassernetzwerks verstärken, werden als Kosmotrope (aus dem Griechischen, „Strukturbildner“) bezeichnet, während schwach hydratisierte Ionen, die die Wasserstruktur vermindern, Chaotrope („Struktur-



Pablo Domínguez de María wurde 1974 auf Gran Canaria (Spanien) geboren. Er studierte Pharmazie und Chemie in Madrid und promovierte 2002 an der Fakultät für Pharmazie der Universidad Complutense de Madrid. Anschließend arbeitete er zwei Jahre als Postdoktorand bei der Degussa AG. Seit 2005 ist er bei Akzo Nobel BV in Arnhem (Niederlande) beschäftigt. Zu seinen Interessen zählen industriell nutzbare Biokatalyseprozesse sowie neue Trends in der weißen Biotechnologie und der Organokatalyse. 2005 wurde er mit dem Young Scientist Prize der Iberoamerican Academy of Pharmacy ausgezeichnet.

brecher“) genannt werden. Andere Ionen, deren Eigenschaften in der Mitte zwischen diesen Extremen liegen, werden als im Grenzbereich befindlich definiert. Auf der Basis der Hofmeister-Reihe haben Zhao et al. untersucht, welchen Einfluss RTILs als freie Ionen auf die Enzymwirkung haben.<sup>[27]</sup> So konnten sie nachweisen, dass unter verschiedenen hydrophilen RTILs für enzymatische Synthesen ein Gemisch von stark kosmotropen Anionen mit chaotropen Kationen (oder solchen im Grenzbereich) die katalytische Leistung, z.B. von Proteasen, verbessert. Noch lassen sich die Wirkungsweisen der Enzyme und ihre Beziehungen zu RTIL-Ionen allerdings nicht vollständig erklären. In Anbetracht der enormen Vielfalt von Enzymen, Substraten und Reaktorsystemen, die bei Biotransformationen zum Einsatz kommen, und der daraus resultierenden Zahl von (Neben-)Produkten und Wechselwirkungen ist die Systematisierung der Ergebnisse eine vielversprechende, wenngleich anspruchsvolle Aufgabe. Dieses Thema wird derzeit intensiv diskutiert.<sup>[23e, 27, 28]</sup>

Einige RTILs wurden als Additive (0.1–1 %) bei der durch Schweineleber-Esterase (Pig Liver Esterase, PLE) katalysierten Desymmetrisierung von prochiralen Malonsäurediestern eingesetzt (Tabelle 1).<sup>[29]</sup> Die passende Kombination

**Tabelle 1:** PLE-katalysierte Desymmetrisierung von 2,2-disubstituierten Malonsäurediestern in Gegenwart katalytischer IL-Mengen.<sup>[29, 30b]</sup>

IL (0.1–1 %)	t [min]	Umsatz [%]	ee [%]
nur Puffer	95	>90	78 (R)
Isopropylalkohol (10%) in Puffer	200	>90	95 (R)
[quartäres Ammonium][CH <sub>3</sub> SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> ]	55	>90	97 (R)
[quartäres Ammonium][Cl <sup>-</sup> ]	65	>90	97 (R)
[quartäres Ammonium][CH <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> ]	95	>90	95 (R)
[Imidazolium][Cl <sup>-</sup> ]	105	>90	92 (R)

aus einem Cosolvens (10% Isopropylalkohol) mit 0.1–1% (katalytische Menge) bestimmter RTILs erhöhte die Geschwindigkeit der enzymatischen Reaktion und die Enantioselektivität von PLE für das Substrat deutlich (Tabelle 1). Die Ergebnisse verdeutlichen, wie die Zugabe geringer Ionenmengen zu Änderungen der Enzymaktivität und/oder Enantioselektivität führen kann. Da die RTILs genau für gewünschte Anwendungen einstellbar sind, ist ihre Verwendung in der Biokatalyse in diesen niedrigen Konzentrationen (weniger als 1%) vielversprechend. Anzumerken ist, dass PLE ein wirksamer Biokatalysator ist, der von Bornscheuer et al. vor kurzem geklont und in einem Bakterienwirt effizient überexprimiert wurde.<sup>[30a]</sup> Dies eröffnet weitere Anwendungsmöglichkeiten in Forschungsgebieten, in denen die Verwendung der PLE wegen ihres tierischen Ursprungs zuvor ausgeschlossen war (z.B. bei Pharmazeutika).<sup>[30b]</sup>

Ähnliche Beschleunigungseffekte und/oder Verbesserungen der Enantioselektivität wurden auch mit anderen Hydrolasen beobachtet. Dabei wurden die Enzyme zunächst in RTILs vorbehandelt, bevor sie für Hydrolysereaktionen,

Umesterungen oder Veresterungen in wässrigen wie auch in organischen Reaktionsmedien eingesetzt wurden.<sup>[31]</sup> Auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen soll im folgenden Abschnitt näher eingegangen werden, da sie auch im Zusammenhang mit der IL-Beschichtungsstrategie stehen.

## 2.2. RTILs zur Beschichtung von Enzymen: Das ILCE-Konzept

In der Folge der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Strategie – der Verwendung von RTILs als Additiven – entstand vor kurzem ein weiteres interessantes Forschungsgebiet: Enzyme, die mit einer ionischen Flüssigkeit beschichtet sind (ionic-liquid coated enzymes, ILCEs).<sup>[32]</sup> Dabei werden Enzyme mit ionischen Flüssigkeiten des Schmelzbereichs 50–100 °C umhüllt (und geschützt). In der einfachen Variante werden diese ionischen Flüssigkeiten dazu erhitzt und geschmolzen; danach werden die Enzyme aggregiert und in der geschmolzenen Flüssigkeit behutsam dispergiert. Das Gemisch wird anschließend gekühlt und in kleine Stücke geschnitten – die eigentlichen ILCE-Biokatalysatoren. Diese verfügen über verbesserte katalytische Aktivitäten, Stabilitäten und/oder Enantioselektivitäten.

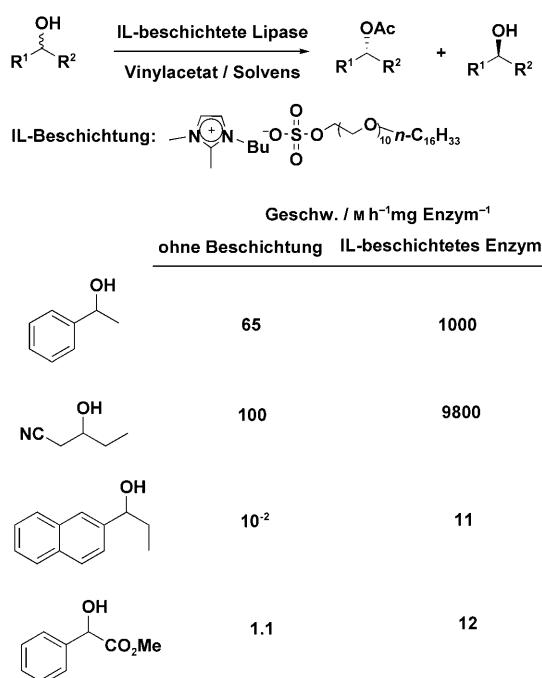
Lee und Kim haben die Beschichtung einer Lipase aus *Pseudomonas cepacia* mit [PPMIM][PF<sub>6</sub>] (PPMIM = 1-(3'-Phenylpropyl)-3-methylimidazolium) beschrieben.<sup>[32]</sup> Diese ionische Flüssigkeit schmilzt bei 53 °C und ist daher besonders nützlich für solche Beschichtungszwecke. Das Enzymderivat katalysierte die Umesterung von Vinylacetat mit verschiedenen racemischen sekundären Alkoholen in Toluol mit deutlich höheren Enantioselektivitäten als das freie Enzym. Außerdem konnte das beschichtete Enzym mehrere Male wiederverwendet werden.<sup>[32]</sup> Ähnlich vielversprechende Ergebnisse erzielten Itoh et al. mit dem gleichen Enzym (Lipase aus *Pseudomonas cepacia*) und [BDIM][Cetyl-PEG-10-sulfat] als Beschichtungsmittel (BDIM = 1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium, PEG = Polyethylen glycol).<sup>[31c]</sup> In diesem Fall wurde nach Mischen der ionischen Flüssigkeit mit der Enzymlösung eine Lyophilisierung durchgeführt. Dieselbe Arbeitsgruppe hat später auch die Anwendung dieser Strategie auf andere Lipasen (z.B. Lipase aus *Candida rugosa*) und speziell auf andere Verbindungen und Reaktionen beschrieben.<sup>[31b]</sup> In Tabelle 2 sind ausgewählte Beispiele für dieses Konzept zusammengefasst. Interessanterweise führt die Verwendung eines ILCE in einigen Fällen nicht zu Verbesserungen der Enantioselektivität (E), sondern zur Beschleunigung der enzymatischen Reaktion,<sup>[31b]</sup> was sehr nützlich für kommerzielle Anwendungen sein kann; Schema 1 zeigt einige Beispiele.

Itoh et al. versuchten, die Ursache für diese ungewöhnlichen Effekte anhand einer massenspektrometrischen Analyse der ILCE-Derivate durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie aufzuklären.<sup>[31b]</sup> Diese Untersuchungen ergaben, dass das IL-Beschichtungsmittel an das Enzym bindet und ihm so eine (mehr oder weniger) flexible Mikroumgebung für die Reaktion verschafft. Auch die Substrate müssen eine Rolle spielen, denn abhängig vom Substrat traten deutliche Änderungen oder überhaupt keine Effekte auf. Vor kurzem wurde mit der ILCE-Strategie auch die Lipase B aus *Candida ant-*

**Tabelle 2:** Kinetische Racematspaltung chiraler Alkohole. Ausgewählte Beispiele für Änderungen der enzymatischen Enantioselektivität ( $E$ ) bei Zugabe des freien (nativen) oder IL-beschichteten Enzyms.<sup>[a]</sup>

Substrat	IL	$E$	Lit.
		nativ: 265 beschichtet: 532	[32a]
		nativ: 293 beschichtet: 574	[32a]
		nativ: 107 beschichtet: 156	[32a]
		nativ: 198 beschichtet: 176	[32a]
		nativ: 17 beschichtet: 96	[31c]
		nativ: 39 beschichtet: 40	[31b]

[a] Weitere Beispiele und Informationen siehe Lit. [31, 32].



**Schema 1.** Ausgewählte Beispiele für die Beschleunigung von Enzymreaktionen mit IL-beschichteten Enzymen.<sup>[31]</sup>

*arctica* geschützt, sodass bei 95 °C in Hexan oder unter lösungsmittelfreien Bedingungen bessere Enzymwirkungen und eine verbesserte Wiederverwendbarkeit des Biokatalysators erreicht wurden.<sup>[33]</sup> Diese Stabilisierung fand auch bei

der gemeinsamen Immobilisierung von Lipasen mit ionischen Flüssigkeiten in Sol-Gel-Derivaten statt,<sup>[34]</sup> außerdem wurde sie erfolgreich mit Laccasen als Biokatalysatoren genutzt.<sup>[35]</sup>

Die Verwendung von RTILs als Stabilisierungsmittel bei Biotransformationen bildete auch den Ausgangspunkt für Untersuchungen der gemeinsamen Lyophilisierung von Enzymen mit einer Kombination aus RTILs und PEG. Auf diese Weise lassen sich im Allgemeinen bessere, widerstandsfähigere Biokatalysatoren herstellen.<sup>[36]</sup> Die Verwendung von PEG als Additiv bei Biotransformationen ist wegen seiner bekannten stabilisierenden Wirkung auf Enzyme wie PLE<sup>[30c]</sup> in organischen Reaktionsmedien von Interesse.<sup>[24]</sup> Allerdings müssen die Ursachen für diese Stabilisierung noch intensiver erforscht werden, um sie vollständig zu verstehen und neue Anwendungen zu entwickeln.

### 2.3. Kombinationen von RTILs mit Membranen und Biotransformationen

Für technische Anwendungen, z. B. Hydrolysereaktionen, wurden in RTILs dispergierte und/oder mit ihnen beschichtete Enzyme nach den in Abschnitt 2.2 beschriebenen Strategien hergestellt und an keramische Membranen adsorbiert. Allerdings waren die Ergebnisse bisher eher mäßig, was wahrscheinlich auf den wegen der Polarität der verwendeten RTILs eingeschränkten Stofftransfer der Substrate und Produkte in diesem speziellen System zurückzuführen ist.<sup>[37]</sup> Aus praktischer Sicht ist die Idee interessant, daher wird es in Zukunft vermutlich mehr Beispiele auf diesem Gebiet unter Verwendung anderer RTILs geben.

Eine weitere Methode beruht auf zwei anderen, analogen Konzepten: den trägegebundenen ionischen Flüssigphasen (supported ionic liquid phases, SILPs) und den trägegebundenen ionischen Flüssigmembranen (supported ionic liquid membranes, SLMs).<sup>[38]</sup> Dabei wirken ionische Flüssigkeiten als trennende Phase zwischen zwei anderen Phasen, die beide wässrig, beide nichtwässrig oder eine Kombination von beidem sein können. Außerdem können diese RTILs in einigen Fällen zwischen zwei Membranen eingeschlossen sein. Diese aus biokatalytischer Sicht sehr interessante Strategie wurde für die Kombination von zwei Enzymen, genauer zwei Lipasen, und drei verschiedenen Phasen beschrieben. Damit wird eine Kompartimentierung der Reaktionsmedien erreicht, mit der die Bildung von Nebenprodukten vermieden wird und/oder die Gewinnung der Produkte bei der Aufarbeitung er-

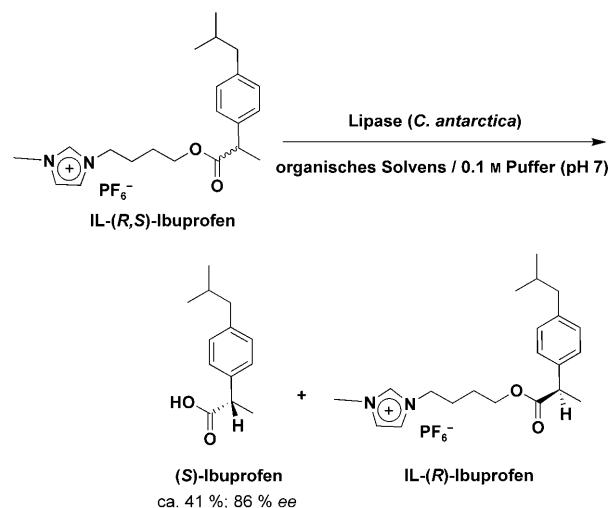
leichtert werden. Mit diesem Verfahren gelangen beispielsweise kinetische Racematspaltungen mit Hydrolasen unter Bildung von (S)-Ibuprofen (Schema 2).<sup>[39]</sup> In der wässrigen Phase I katalysiert die Lipase aus *Candida rugosa* (CRL) die in der Literatur weit verbreitete enantioselektive Veresterung von racemischem (R,S)-Ibuprofen.<sup>[40]</sup> Der Ester diffundiert selektiv über das IL-Membransystem und wird danach in der wässrigen Phase II durch Schweinepankreas-Lipase (porcine pancreas lipase, PPL) hydrolysiert (Schema 2). Diese Strategie ist äußerst nützlich, da Membranen und RTILs für zahlreiche Anwendungen einstellbar sind.

Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Kombination von Enzymen und RTILs mit der Elektrochemie, da RTILs über ein relativ breites Potentialfenster verfügen, innerhalb dessen sie elektrochemisch stabil sind, und Ionenleitfähigkeit aufweisen. Interessante Beispiele finden sich für Meerrettich-Peroxidase (horseradish peroxidase, HRP):<sup>[20c,41]</sup> Beispielsweise wurde das ILCE-Konzept (siehe Abschnitt 2.2) mit der gemeinsamen Immobilisierung von RTILs und HRP in Sol-Gel-Materialien kombiniert.<sup>[41b,c]</sup> Wie bereits erwähnt, fanden ähnliche Methoden der gemeinsamen Immobilisierung auch für andere Enzyme, z.B. Lipasen, Anwendung.<sup>[34]</sup> Zudem wurde das effiziente Abfangen von HRP durch eine auf eine Nafion-Trägermembran aufgebrachte ionische Flüssigkeit beschrieben.<sup>[41a]</sup>

## 2.4. Substrat-IL-Verknüpfungen bei Biotransformationen

Die Verknüpfung von Molekülen mit RTILs ist aus der organischen Synthese unter dem Begriff „organische Synthese in der ionischen Flüssigphase“ (ionic liquid phase organic synthesis, IoLiPOS) bekannt (siehe auch Abschnitt 3).<sup>[42]</sup> Die Anknüpfung von RTILs an Substrate kann eine interessante Alternative sein, da sie die Aufarbeitung und Reinigung von Produkten sowie die Rückgewinnung von nicht umgesetzten Substraten erleichtern kann. Erst vor

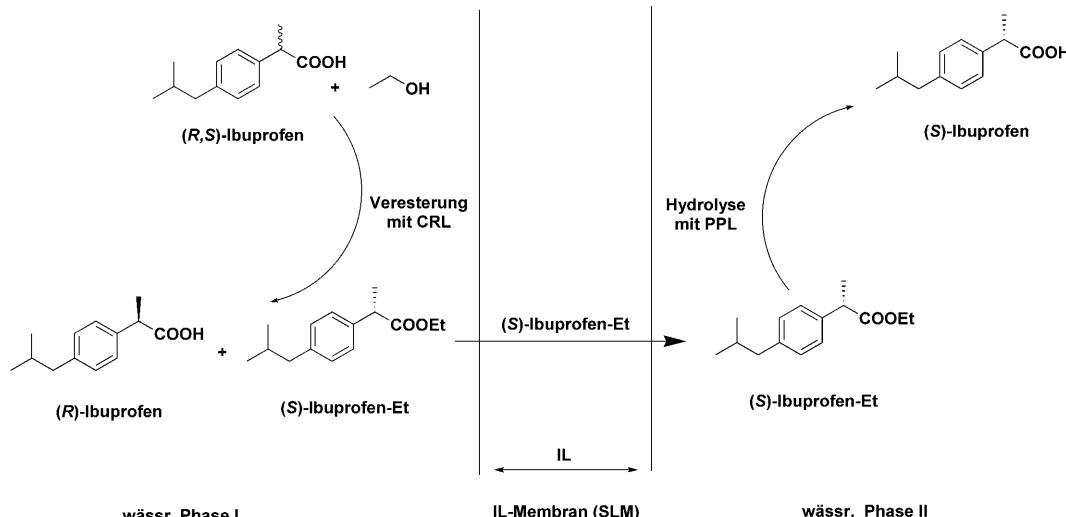
kurzem gelang die durch Lipase aus *Candida antarctica* katalysierte kinetische Racematspaltung von (R,S)-Ibuprofen; dabei wurde das Substrat mit der ionischen Flüssigkeit [BMIM][PF<sub>6</sub>] zum IL-Ibuprofen-Ester verknüpft. Schon unter nicht optimierten Bedingungen wurden dabei hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt (Schema 3).<sup>[43]</sup>



**Schema 3.** Reaktion mit IL-verknüpften Substraten: Lipase-katalysierte Racematspaltung von IL-(R,S)-Ibuprofen zum enantiomerenreinen Wirkstoff.<sup>[43]</sup>

## 3. RTILs in der Organokatalyse

Mithilfe der Organokatalyse können viele chemische Umsetzungen unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, was bereits zu zahlreichen praktischen Anwendungen geführt hat. Beispielsweise lässt sich mit Prolin und seinen Derivaten als (Organo-)Katalysatoren bei Aldolreaktionen eine Fülle von wichtigen chiralen Synthesebau-

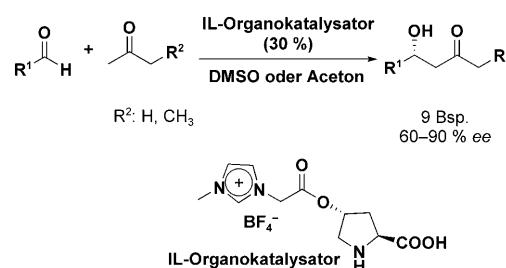


**Schema 2.** Trägermembran mit IL-beschichtetem Enzym zur Racematspaltung von (R,S)-Ibuprofen. Die wässrige Phase I besteht aus 65 Vol.-% Ethanol in Puffer (pH 6.3) sowie 10 mM Substrat. Die wässrige Phase II besteht vollständig aus Puffer mit pH 6.3.<sup>[39]</sup>

steinen auf effiziente Weise herstellen.<sup>[44]</sup> Auch auf diesem Gebiet werden RTILs als (Co-)Solvantien eingesetzt, und in den letzten Jahren wurden einige interessante Reaktionen entdeckt (auch wenn die Löslichkeit von Organokatalysatoren und/oder Substraten in RTILs nicht immer befriedigend ist). So wurden Aldolkondensationen, Mannich-Reaktionen,  $\alpha$ -Aminoxylierungen und andere Reaktionen organokatalytisch durchgeführt.<sup>[3a, 45]</sup> Die Vielseitigkeit der RTILs und die enorme Zahl der organokatalytischen Synthesealternativen dürften schon bald in der Entwicklung neuer, innovativer Strategien resultieren.

Gruttaduria et al. beschrieben eine ternäre Kombination aus Kieselgel mit einer monomolekularen Schicht aus einer ionischen Flüssigkeit und Prolin, mit der organokatalytische Aldolkondensationen unter heterogenen Bedingungen durchgeführt werden konnten, sodass der Katalysator ohne signifikanten Aktivitäts- und Enantioselektivitätsverlust mehrfach wiederverwendet werden konnte.<sup>[46]</sup> Eine weitere interessante Variante ist die Verknüpfung des Organokatalysators mit der RTIL zu einem IL-Organokatalysator. Diese ionischen Flüssigkeiten mit spezifischer Funktion (task-specific ionic liquids, TSILs)<sup>[3c,f]</sup> sind auch als „funktionelle ionische Flüssigkeiten“ (functional ionic liquids, FILs) bekannt. Hierbei können interessante Eigenschaften von RTILs mit der asymmetrischen Organokatalyse verknüpft werden und so wirkungsvolle Hilfsmittel für die Synthese liefern. Beispielsweise verwendeten Miao und Chan IL-Ester von (2S,4R)-4-Hydroxyprolin als Katalysatoren für direkte asymmetrische Aldolkondensationen und erhielten ähnliche Ausbeuten und Enantioselektivitäten wie ohne Verwendung

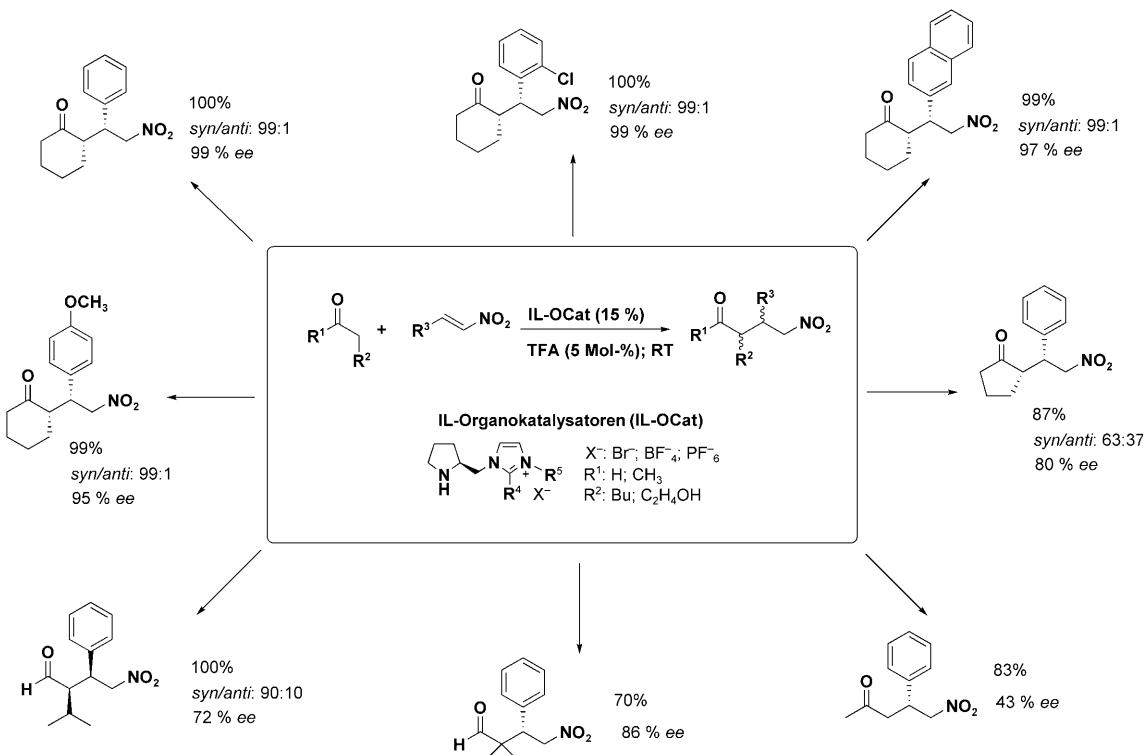
des IL-verknüpften Systems (Schema 4), allerdings mit dem Vorteil, dass der IL-Organokatalysator leicht zurückgewonnen und wiederverwendet werden konnte.<sup>[47]</sup>



**Schema 4.** Kombination von FILs und Prolinderivaten nach Miao und Chan.<sup>[47]</sup>

Die einem analogen Konzept folgende, organokatalytische asymmetrische Michael-Addition von Ketonen mit verschiedenen Nitroalkenen wurde ebenfalls eingehend beschrieben.<sup>[48]</sup> In diesem Fall erhöhte die genaue Einstellung von Kation und Anion der verwendeten IL die Enantioselektivitäten. Die Auswirkungen solcher Änderungen auf die Effizienz chemischer Umsetzungen müssen jedoch noch gründlicher untersucht werden. Ausgewählte Reaktionsbeispiele sind in Schema 5 zusammengestellt.

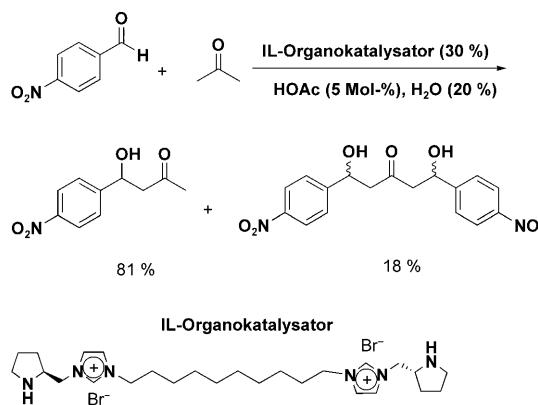
Bei einer Variante der asymmetrischen organokatalytischen Michael-Addition werden IL-Organokatalysatoren mit großen aliphatischen Anionen (Natriumdodecylsulfat (SDS) usw.) als Gegenionen für den Organokatalysator verwendet.



**Schema 5.** Ausgewählte aktuelle Beispiele für die IL-organokatalytische asymmetrische Michael-Addition von Ketonen an Nitroalkene; TFA = Trifluoressigsäure. Weitere Beispiele und Details zur Synthese finden sich in Lit. [48].

Diese interessante Strategie ermöglicht die Organokatalyse unter wässrigen Bedingungen, wobei der IL-Organokatalysator eine doppelte Aufgabe erfüllt: Er katalysiert die Umsetzung und hält zudem die Substrate und Produkte in der wässrigen Lösung.<sup>[49]</sup>

Auch bei Aldolkondensationen lieferte die Kombination von RTILs mit der Organokatalyse interessante Ergebnisse. So traten bei der Reaktion von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Aceton in einem Wasser/Essigsäure-Gemisch in Gegenwart von IL-Organokatalysatoren in signifikantem Umfang Bisaldolkondensationen auf (Schema 6).<sup>[50]</sup>



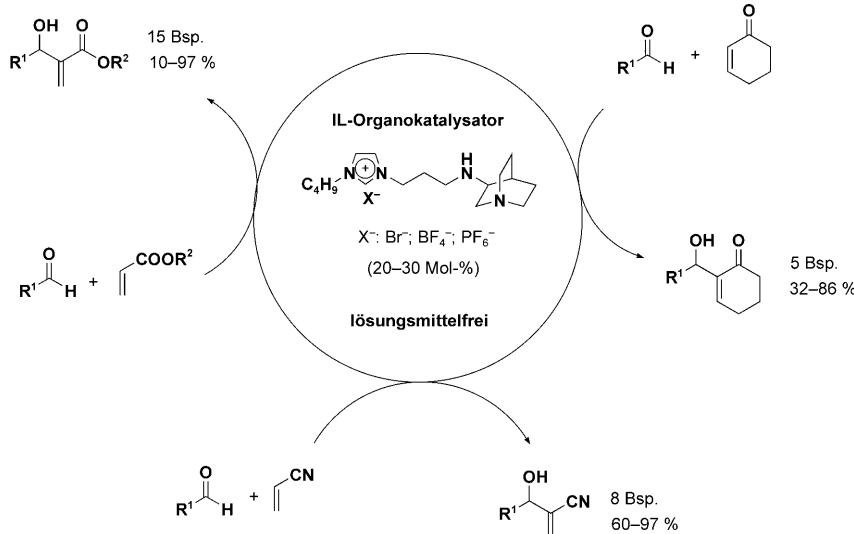
**Schema 6.** Bisaldolkondensation von *p*-Nitrobenzaldehyd mit Aceton unter Verwendung maßgeschneiderter IL-Organokatalysatoren. Weitere Beispiele und zusätzliche Informationen finden sich in Lit. [50].

Durch sorgfältig abgestimmte Synthesebedingungen und Wahl des richtigen IL-Organokatalysators gelangen auch effiziente Claisen-Schmidt-Reaktionen unter lösungsmittelfreien Bedingungen.<sup>[51]</sup> Die Reaktion liefert in hohen Ausbeuten eine Vielzahl  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone, die wertvolle Synthesebausteine sind. Auch in diesem Fall ermöglicht die passende Kombination aus Organokatalysator und RTIL die Rückgewinnung und Wiederverwendung des IL-Organokatalysators. Tabelle 3 zeigt einige ausgewählte Beispiele.

Auf ähnliche Weise wurden Baylis-Hillman- und Morita-Baylis—Hillman-Reaktionen durchgeführt, für die IL-verknüpfte Chinuclidinderivate als Organokatalysatoren eingesetzt wurden (Schema 7). Die Synthesen verlaufen effizient unter lösungsmittelfreien Bedingungen und ermöglichen eine Rückgewinnung und Wiederverwendung des Organokatalysators. Die RTILs wirken hier auch als Cokatalysator, indem sie die für einen guten Reaktionsumsatz benötigte protische Umgebung zur Verfügung stellen.<sup>[52]</sup>

**Tabelle 3:** Beispiele für die IL-organokatalytische Claisen-Schmidt-Reaktion unter lösungsmittelfreien Bedingungen.<sup>[51]</sup>

Produkt	t [h]	Ausb. [%]
	36	81
	36	88
	36	78
	24	86
	16	96
	24	87
	16	92



**Schema 7.** Durch IL-Organokatalysatoren (Chinuclidinderivate) unter lösungsmittelfreien Bedingungen katalysierte Baylis-Hillman- und Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen.<sup>[52]</sup>

## 4. Ausblick

RTILs eignen sich nicht nur – wie in der Literatur oft beschrieben – als nützliche (Co-)Solvantien für bio- und organokatalytische Prozesse. Über diese Anwendungen hinaus

lassen sich RTILs auch mit Enzymen und Organokatalysatoren kombinieren, woraus sich neue Anwendungsmöglichkeiten ergeben. Der Einsatz von RTILs kann letztlich auch zu einem besseren Verständnis vieler chemischer und enzymatischer Prozesse führen. Heute kann allerdings noch niemand sagen, ob RTILs in Zukunft tatsächlich eine „gute Lösung“ sein werden oder weiterhin nur eine „gute Lösung, die auf das zu lösende Problem wartet,“ bleiben. Für die nächsten Jahre ist zu erwarten, dass sich die Grundlagenforschung auf diesem Gebiet noch intensivieren wird. Die verstärkte Nutzung von RTILs dürfte sich auch in einer Senkung ihrer Preise bemerkbar machen – und aus industrieller Sicht hat natürlich immer die kostengünstigste und konkurrenzfähige Variante einer bestimmten Anwendung die besten Perspektiven.

## Addendum

Seit der Einreichung dieses Kurzaufsatzes sind mehrere interessante Veröffentlichungen erschienen: Lourenço und Afonso haben ein weiteres Beispiel für Substratanknüpfung und Biokatalyse beschrieben (siehe Abschnitt 2.4).<sup>[53]</sup> Außerdem berichteten Aprile et al. über neuartige, an Kieselgel gebundene Organokatalysatoren für Aldolkondensationen (siehe Abschnitt 3).<sup>[54]</sup> Fukaya et al. entwickelten neue bioionische Flüssigkeiten (siehe Abschnitt 1).<sup>[55]</sup>

*Ich danke Gerald Bargeman, Boris Kuzmanovic, Ab van der Meer und Robert W. van Gemert für viele inspirierende Diskussionen.*

Eingegangen am 23. Juli 2007

Addendum am 9. Oktober 2007

Online veröffentlicht am 24. Juli 2008

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] D. R. MacFarlane, K. R. Seddon, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 3–5.
- [2] J. S. Wilkes, *Green Chem.* **2002**, *4*, 73–80.
- [3] a) V. I. Parvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615–2665; b) J. Durand, E. Teuma, M. Gómez, *C. R. Chim.* **2007**, *10*, 152–177; c) Z. Conrad Zhang, *Adv. Catal.* **2006**, *49*, 153–237; d) S. Lee, *Chem. Commun.* **2006**, 1049–1063; e) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267–278; f) N. Jain, A. Kumar, S. Chauhan, S. M. S. Chauban, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015–1060; g) J. H. Davis, Jr., *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072–1077; h) C. E. Song, *Chem. Commun.* **2004**, 1033–1043; i) S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 158–160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 148–150; j) P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; k) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667–3692; l) H. Zhao, S. V. Malhotra, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 75–83; m) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, 2399–2407; n) C. M. Gordon, *Appl. Catal. A* **2001**, *222*, 101–117; o) J. F. Brennecke, E. J. Maginn, *AICHE J.* **2001**, *47*, 2384–2389; p) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3926–3945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772–3789; q) M. J. Earle, K. R. Seddon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391–1398; r) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2084.
- [4] C. Baudequin, D. Brégeon, J. Levillain, F. Guillen, J. C. Plaquevent, A. C. Gaumont, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3921–3945.
- [5] S. Chowdhury, R. S. Mohan, J. L. Scott, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2363–2389.
- [6] Neuere Arbeiten und Übersichten: a) P. A. Hunt, I. R. Gould, B. Kirchner, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 9–14; b) E. I. Izgorodina, M. Forsyth, D. R. MacFarlane, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 15–20; c) J. S. Wilkes, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *214*, 11–17; d) J. Dupont, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341–350; e) J. L. Anderson, J. Ding, T. Welton, D. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14247–14254; f) J. G. Huddleston, A. E. Visser, W. M. Reichert, H. D. Willauer, G. A. Broker, R. D. Rogers, *Green Chem.* **2001**, *3*, 156–164.
- [7] a) A. S. Wells, V. T. Coombe, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 794–798; b) P. J. Scammells, J. L. Scott, R. D. Singer, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 155–169; c) F. Stock, J. Hoffmann, J. Ranke, R. Störmann, B. Ondruschka, B. Jastorff, *Green Chem.* **2004**, *6*, 286–290; d) B. Jarstoff, R. Störmann, J. Ranke, K. Möller, F. Stock, B. Oberheitmann, W. Hoffmann, J. Hoffmann, M. Nüchter, B. Ondruschka, J. Filser, *Green Chem.* **2003**, *5*, 136–142.
- [8] a) Y. Fukaya, Y. Iizuka, K. Sekikawa, H. Ohno, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1155–1157; b) J. Ranke, S. Stolte, R. Störmann, J. Arning, B. Jastorff, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2183–2206; c) S. T. Handy, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2938–2944.
- [9] Siehe z.B.: a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, *84*(33), 15–25; b) A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) H. E. Schoemaker, D. Mink, M. G. Wubbolts, *Science* **2003**, *299*, 1694–1697.
- [10] Aktuelle Übersichten und Beispiele: a) E. Gabor, K. Liebeton, F. Niehaus, J. Eck, P. Lorentz, *Biotechnol. J.* **2007**, *2*, 201–206; b) H. Gröger, F. Chamouleau, N. Orologas, C. Rollmann, K. H. Drauz, W. Hummel, A. Weckbecker, O. May, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5806–5809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5677–5681; c) P. Lorenz, J. Eck, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 510–516; d) M. T. Reetz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5716–5722.
- [11] D. K. Magnuson, J. W. Bodley, D. F. Evans, *J. Solution Chem.* **1984**, *13*, 583–587.
- [12] a) M. Erbeldinger, A. J. Mesiano, A. J. Russel, *Biotechnol. Prog.* **2000**, *16*, 1129–1131; b) S. G. Cull, J. D. Holbrey, V. Vargas-Mora, K. R. Seddon, G. J. Lye, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *69*, 227–233; c) R. Madeira Lau, F. van Rantwijk, K. R. Seddon, R. A. Sheldon, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 26, 4189–4191.
- [13] U. Kragl, N. Kaftzik, S. Schofer, P. Wasserscheid, US2004/0096932A1, **2004**.
- [14] Ausgewählte neuere Beispiele (ab 2006) und klassische Arbeiten zur Verwendung von Lipasen und RTILs: a) J. T. Gorke, K. Okrasa, A. Louwagie, R. J. Kazlauskas, F. Srienc, *J. Biotechnol.* **2007**, *132*, 306–313; b) S. Ha, M. N. Lan, S. H. Lee, S. M. Hwang, Y. M. Koo, *Enzyme Microb. Technol.* **2007**, *41*, 480–483; c) T. Raab, R. Bel-Rhlid, G. Williamson, C. E. Hansen, D. Chaillot, *J. Mol. Catal. B* **2007**, *44*, 60–65; d) S. Shah, M. Gupta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 921–924; e) B. K. Liu, N. Wang, Z. C. Chen, Q. Wu, X. F. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3769–3771; f) Z. Guo, X. Xu, *Green Chem.* **2006**, *8*, 54–62; g) Y. Tsukada, K. Iwamoto, H. Furutani, Y. Matsushita, Y. Abe, K. Matsumoto, K. Monda, S. Hayase, M. Kawatsura, T. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1801–1804; h) C. Pilissäo, M. G. Nascentimo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 428–433; i) M. H. Katsoura, A. C. Polydera, L. Tsironis, A. D. Tselepis, H. Stamatis, *J. Biotechnol.* **2006**, *123*, 491–503; j) F. Ganske, U. T. Bornscheuer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3097–3098; k) S. Park, R. J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8395–8401; l) K. W. Kim, B. Song, M. Y. Choi, M. J. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1507–1509.
- [15] a) H. Zhao, L. Jackson, Z. Song, O. Olubajo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2491–2498; b) H. Zhao, L. Jackson, Z. Song, O. Olubajo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1549–1553; c) W. Lou, M. Zong, H. Wu, *Biotechnol. Appl. Biochem.*

- 2005**, **41**, 151–156; d) Y. Y. Liu, W. Y. Lou, M. H. Zong, R. Xu, X. Hong, H. Wu, *Biocatal. Biotransform.* **2005**, **23**, 89–95; e) W. Y. Lou, M. H. Zong, H. Wu, *Biocatal. Biotransform.* **2004**, **22**, 171–176.
- [16] a) M. Lang, T. Kamrat, B. Nidetzky, *Biotechnol. Bioeng.* **2006**, **95**, 1093–1100; b) N. Kaftzik, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, **6**, 553–557.
- [17] C. Chiappe, E. Leandri, S. Lucchesi, D. Pieraccini, B. D. Hammock, C. Morisseau, *J. Mol. Catal. B* **2004**, **27**, 243–248.
- [18] a) S. Lutz-Wahl, E. M. Trost, B. Wagner, A. Manns, L. Fischer, *J. Biotechnol.* **2006**, **124**, 163–171; b) M. Eckstein, M. Villela Filho, A. Liese, U. Kragl, *Chem. Commun.* **2004**, 1084–1085.
- [19] R. P. Gaisberger, M. H. Fechter, H. Griengl, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, **15**, 2959–2963.
- [20] a) D. Das, A. Dasgupta, P. K. Das, *Tetrahedron Lett.* **2007**, **48**, 5635–5639; b) A. Kumar, N. Jain, S. M. S. Chauban, *Synlett* **2007**, **411**–414; c) S. Sgalla, G. Fabrizi, S. Cacchi, A. Macone, A. Bonamore, A. Boffi, *J. Mol. Catal. B* **2007**, **44**, 144–148; d) H. Chen, Y. Wang, Y. Liu, Y. Wang, L. Qi, S. Dong, *Electrochim. Commun.* **2007**, **9**, 469–474; e) M. F. Machado, J. M. Saraiva, *Biotechnol. Lett.* **2005**, **27**, 1233–1239; f) K. Okrasa, E. Guibé-Jampel, M. Therisod, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, **14**, 2487–2490.
- [21] a) H. Pfrunder, R. Jones, D. Weuster-Botz, *J. Biotechnol.* **2006**, **124**, 182–190; b) W. Y. Lou, M. H. Zong, T. J. Smith, *Green Chem.* **2006**, **8**, 147–155; c) A. Lenoury, J. M. Gardiner, G. Stephens, *Biotechnol. Lett.* **2005**, **27**, 161–165; d) H. Pfrunder, M. Amidjojo, U. Kragl, D. Weuster-Botz, *Angew. Chem.* **2004**, **116**, 4629–4631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, **43**, 4529–4531; e) J. Howarth, P. James, J. Dai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, **42**, 7517–7519.
- [22] a) P. Lozano, T. de Diego, T. Sauer, M. Vaultier, S. Gmouh, J. L. Iborra, *J. Supercrit. Fluids* **2007**, **40**, 93–100; b) R. Irimescu, K. Kato, *Tetrahedron Lett.* **2004**, **45**, 523–525; c) L. Gubicza, N. Nemestóthy, T. Fráter, K. Bélafi-Bakó, *Green Chem.* **2003**, **5**, 236–239; d) P. Lozano, T. de Diego, D. Carrié, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Chem. Commun.* **2002**, 692–693; e) M. T. Reetz, W. Wiesenhöfer, G. Franciò, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2002**, 992–993; f) K. Bélafi-Bakó, N. Dörmö, O. Ulbert, L. Gubicza, *Desalination* **2002**, **149**, 267–268.
- [23] a) S. Cantone, U. Hanefeld, A. Basso, *Green Chem.* **2007**, **9**, 954–971; b) F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Chem. Rev.* **2007**, **107**, 2757–2785; c) Z. Yang, W. Pan, *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, **37**, 19–25; d) P. Lozano, T. de Diego, S. Gmouh, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Biootechnol. Prog.* **2004**, **20**, 661–669; e) S. Park, R. J. Kazlauskas, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, **14**, 432–437; f) F. van Rantwijk, R. Madeira Lau, R. A. Sheldon, *Trends Biotechnol.* **2003**, **21**, 131–138; g) R. A. Sheldon, R. Madeira Lau, M. J. Sorgedrager, F. van Rantwijk, K. R. Seddon, *Green Chem.* **2002**, **4**, 147–151; h) U. Kragl, M. Eckstein, N. Kaftzik, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, **13**, 565–571.
- [24] a) J. C. Wu, S. S. Lee, M. M. B. Mahmood, Y. Chow, M. M. R. Talukder, W. J. Choi, *J. Mol. Catal. B* **2007**, **45**, 108–112; b) E. P. Hudson, R. K. Eppler, D. S. Clark, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, **16**, 637–643; c) M. N. Gupta, I. Roy, *Eur. J. Biochem.* **2004**, **271**, 2575–2583; d) F. Secundo, G. Carrea, *Chem. Eur. J.* **2003**, **9**, 3194–3199; e) M. Persson, E. Wehtje, P. Adlercreutz, *ChemBioChem* **2002**, **3**, 566–571; f) M. Y. Lee, J. S. Dordick, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, **13**, 376–384.
- [25] a) W. Kunz, J. Henle, B. W. Ninham, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2004**, **9**, 19–37; b) F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* **1888**, **24**, 247–260.
- [26] a) K. D. Collins, *Methods* **2004**, **34**, 300–311; b) R. L. Baldwin, *Biophys. J.* **1996**, **71**, 2056–2063.
- [27] a) H. Zhao, S. Campbell, J. Solomon, Z. Y. Song, O. Olubajo, *Chin. J. Chem.* **2006**, **24**, 580–584; b) H. Zhao, O. Olubajo, Z. Song, A. L. Sims, T. E. Person, R. A. Lawal, L. A. Holley, *bioorg. Chem.* **2006**, **34**, 15–25; c) H. Zhao, S. M. Campbell, L. Jackson, Z. Song, O. Olubajo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, **17**, 377–383; d) H. Zhao, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2006**, **81**, 877–891; e) H. Zhao, *J. Mol. Catal. B* **2005**, **37**, 16–25.
- [28] Beispiele zur Wirkung von RTILs auf die Enzymstabilität: a) D. Sate, M. Janssen, G. Stephens, R. A. Sheldon, K. R. Seddon, J. R. Lu, *Green Chem.* **2007**, **9**, 859–867; b) S. Shah, M. N. Gupta, *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, **1770**, 94–98; c) A. Ruiz Toral, A. P. de Los Ríos, F. J. Hernández, M. H. A. Janssen, R. Schoevaart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Enzyme Microb. Technol.* **2007**, **40**, 1095–1099; d) O. Ulbert, K. Belafi-Bako, K. Tonova, L. Gubicza, *Biocatal. Biotransform.* **2005**, **23**, 177–183; e) P. Lozano, T. De Diego, S. Gmouh, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Biocatal. Biotransform.* **2005**, **23**, 169–176; f) T. De Diego, P. Lozano, S. Gmouh, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Biomacromolecules* **2005**, **6**, 1457–1464; g) R. Madeira Lau, M. J. Sorgedrager, G. Carrea, F. Van Rantwijk, F. Secundo, R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2004**, **6**, 483–487; h) T. De Diego, P. Lozano, S. Gmouh, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Biotechnol. Bioeng.* **2004**, **88**, 916–924; i) S. N. Baker, M. McCleskey, S. Pandey, G. A. Baker, *Chem. Commun.* **2004**, 940–941; j) J. L. Klaar, A. M. Jesionowski, J. A. Berberich, R. Moulton, A. J. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 4125–4131.
- [29] a) S. Wallert, J. I. Grayson, K. H. Drauz, H. Gröger, C. Bolm, P. Domínguez de María, F. Chamouleau, WO 2006/005409A1., **2006**; b) S. Wallert, K. H. Drauz, J. I. Grayson, H. Gröger, P. Domínguez de María, C. Bolm, *Green Chem.* **2005**, **7**, 602–605.
- [30] a) D. Böttcher, E. Brüsehaber, K. Doderer, U. T. Bornscheuer, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, **73**, 1282–1289; b) neuere Übersicht über PLE-Anwendungen in der Synthese: P. Domínguez de María, C. A. García-Burgos, G. Bargeman, R. W. van Gemert, *Synthesis* **2007**, 1439–1452.
- [31] a) D. T. Dang, S. H. Ha, S. M. Lee, W. J. Chang, Y. M. Koo, *J. Mol. Catal. B* **2007**, **45**, 118–121; b) T. Itoh, Y. Matsushita, Y. Abe, S. Han, S. Wada, S. Hayase, M. Kawatsura, S. Takai, M. Morimoto, Y. Hirose, *Chem. Eur. J.* **2006**, **12**, 9228–9237; c) T. Itoh, S. Han, Y. Matsushita, S. Hayase, *Green Chem.* **2004**, **6**, 437–439.
- [32] a) J. K. Lee, M. J. Kim, *J. Org. Chem.* **2002**, **67**, 6845–6847; b) M. J. Kim, J. K. Lee, WO 03/057871A1, **2003**.
- [33] a) P. Lozano, R. Piamtongkam, K. Kohns, T. De Diego, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Green Chem.* **2007**, **9**, 780–784; b) P. Lozano, T. De Diego, T. Sauer, M. Vaultier, S. Gmouh, J. L. Iborra, *J. Supercrit. Fluids* **2007**, **40**, 93–100.
- [34] S. H. Lee, T. T. Doan, S. H. Ha, Y. M. Koo, *J. Mol. Catal. B* **2007**, **45**, 57–61.
- [35] M. B. Turner, S. K. Spear, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Biomacromolecules* **2004**, **5**, 1379–1384.
- [36] a) K. Nakashima, J. Okada, T. Maruyama, N. Kamiya, M. Goto, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2006**, **7**, 692–698; b) K. Nakashima, T. Maruyama, N. Kamiya, M. Goto, *Chem. Commun.* **2005**, 4297–4299; c) T. Maruyama, H. Yamamura, T. Kotani, N. Kamiya, M. Goto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, **2**, 1239–1244; d) T. Maruyama, S. Nagasawa, M. Goto, *Biotechnol. Lett.* **2002**, **24**, 1341–1345.
- [37] M. Mori, R. Gómez García, M. P. Belleville, D. Paolucci-Jeanjean, J. Sánchez, P. Lozano, M. Vaultier, G. Ríos, *Catal. Today* **2005**, **104**, 313–317.
- [38] Siehe z.B.: a) C. P. Mehnert, *Chem. Eur. J.* **2005**, **11**, 50–56; b) M. H. Valkenberg, C. de Castro, W. F. Hoelderich, *Green Chem.* **2002**, **4**, 88–93; c) L. C. Branco, J. G. Crespo, C. A. M. Afonso, *Angew. Chem.* **2002**, **114**, 2895–2897; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, **41**, 2771–2773.
- [39] a) E. Miyako, T. Maruyama, N. Kamiya, M. Goto, *Chem. Commun.* **2003**, 2926–2927; b) E. Miyako, T. Maruyama, N. Kamiya, M. Goto, *Biotechnol. Lett.* **2003**, **25**, 805–808; c) E. Miyako, T. Maruyama, N. Kamiya, M. Goto, *J. Biosci. Bioeng.* **2003**, **96**, 370–374.

- [40] a) P. Domínguez de María, A. R. Alcántara, J. D. Carballeira, R. M. de La Casa, C. A. García-Burgos, M. J. Hernáiz, J. M. Sánchez-Montero, J. V. Sinisterra, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1053–1066; b) P. Domínguez de María, J. M. Sánchez-Montero, J. V. Sinisterra, A. R. Alcántara, *Biotechnol. Adv.* **2006**, *24*, 180–196.
- [41] a) Y. Liu, L. Shi, M. Wang, Z. Li, H. Liu, J. Li, *Green Chem.* **2005**, *7*, 655–658; b) Y. Liu, M. Wang, J. Li, Z. Li, P. He, H. Liu, J. Li, *Chem. Commun.* **2005**, 1778–1780; c) F. Zhao, X. Wu, M. Wang, Y. Liu, L. Gao, S. Dong, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4960–4967.
- [42] Siehe z.B.: a) S. T. Handy, M. Okello, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2874–2877; b) H. Hakkou, J. J. Eynde, J. Hamelin, J. P. Bazuereau, *Synthesis* **2004**, 1793–1798; c) W. Miao, T. H. Chan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5003–5005.
- [43] P. U. Naik, S. J. Nara, J. R. Harjani, M. M. Salunkhe, *J. Mol. Catal. B* **2007**, *44*, 93–98.
- [44] Aktuelle Übersichten, Bücher und wichtige Arbeiten zur Organokatalyse: a) G. Guillena, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693–700; b) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; c) M. J. Gaunt, C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27; d) D. Enders, M. R. Huettl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863; e) G. Guillena, D. J. Ramon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465–1492; f) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; g) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; h) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; i) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; j) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401–3430; k) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; l) H. Gröger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5246–5251; m) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529–532; n) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267; o) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [45] Siehe z.B.: a) M. Meciarova, S. Toma, A. Berkessel, B. Koch, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 437–441; b) K. Huang, Z. Z. Huang, X. L. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8320–8323; c) H. M. Guo, H. Y. Niu, M. X. Xue, Q. X. Guo, L. F. Cun, A. Q. Mi, Y. Jiang, J. J. Wang, *Green Chem.* **2006**, *8*, 682–684; d) H. M. Guo, L. F. Cun, L. Z. Gong, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, *Chem. Commun.* **2005**, 1450–1452; e) M. Rasalkar, M. K. Potdar, S. Mohile, M. M. Salunkhe, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *235*, 267–270; f) P. Kotrusz, S. Alemayehu, S. Toma, H. G. Schmalz, A. Adler, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4904–4911; g) A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3949–3952; h) R. Dere, R. Pal, P. Patil, M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5351–5353; i) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Synlett* **2003**, 1906–1909; j) T. Kitazume, Z. Jiang, K. Kasai, Y. Mihara, M. Suzuki, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 205–212; k) P. Kotrusz, I. Kmentova, B. Gotov, S. Toma, E. Solcaniova, *Chem. Commun.* **2002**, 2510–2511; l) T. Loh, L. C. Feng, H. Y. Yang, J. Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8741–8743.
- [46] M. Gruttaduria, S. Riela, C. Aprile, P. Lo Meo, F. D'Anna, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 82–92.
- [47] W. Miao, T. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711–1718.
- [48] a) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.* **2007**, *9*, 737–739; b) S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J. P. Cheng, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3165–3169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093–3097.
- [49] a) S. Luo, X. Mi, S. Liu, H. Xu, J. P. Cheng, *Chem. Commun.* **2006**, 3687–3689; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8281–8282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104.
- [50] S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J. P. Cheng, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1923–1930.
- [51] S. D. Yang, L. Y. Wu, Z. Y. Yan, Z. L. Pan, Y. M. Liang, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *268*, 107–111.
- [52] a) X. Mi, S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. P. Chen, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2537–2544; b) X. Mi, S. Luo, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2338–2341.
- [53] N. M. T. Lourenço, C. A. M. Afonso, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8326–8329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8178–8181.
- [54] C. Aprile, F. Giacalone, M. Gruttaduria, A. Mossuto Marculescu, R. Noto, J. D. Revell, H. Wennemers, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1328–1334.
- [55] Y. Fukaya, Y. Iizuka, K. Sekikawa, H. Ohno *Green Chem.* **2007**, *9*, 1155–1157.