

# バイオプロセスにおけるイオン液体

## Ionic Liquid Engineering for Bioprocess

鳥取大学大学院工学研究科教授, 鳥取大学GSC研究センター長 **伊藤 敏幸**  
Toshiyuki Itoh, PhD (Professor)  
Center for Research on Green Sustainable Chemistry, Tottori University



### キーワード

イオン液体、酵素反応、バイオマス変換

## 01 | はじめに

イオン液体は熔融塩であるため、①蒸気圧がほとんどない、②液体として存在する温度範囲が広く熱的に安定、③各種の有機・無機物を選択的に溶解、④無数の溶媒をデザインできるため溶媒に触媒機能を付加することができる、⑤触媒を「溶媒に固定化」して繰り返し使用する反応システムが構築できるなど、化学反応の媒体として魅力的な特徴を持つ<sup>1)</sup>。

イオン液体の研究の歴史は面白い。室温で液体を示す塩の最初の例は[EtNH<sub>2</sub>][NO<sub>3</sub>]であり、このことは1914年に報告されていた<sup>2)</sup>が、以後60年もの間、「室温で液体の塩」に関して誰も関心を示すことが無かった。1975年にOsteryoungらにより[bmim][AlCl<sub>4</sub>]の合成と電池の反応媒体への利用が報告され<sup>3)</sup>、これが今日の「イオン液体」研究の最初に相当する。しかし、イオン液体が化学の表舞台に現れるまでには、さらに20年以上が必要であった。1999年をWeltonがイオン液体の定義を提案し<sup>4)</sup>、この年を契機に急速に研究が進展し、現在までに79,000報の論文が発表され、現在も右肩上がり論文数が増えている(Web of Science®(Thompson Reuters): “Ionic Liquid\*”, “Ionic Liquids\*”, “Molten salts\*”, “room temperature\*”を入力して検索し、出力されたリストから相応しい内容の論文を選択)。

本稿のテーマであるバイオプロセスにイオン液体を用いる研究が始まったのは2000年からである。イオン液体のみを溶媒として触媒機能を発揮する酵素はリパーゼに限定されるが、水とイオン液体の混合溶媒中であれば働く酵素は数多く報告され<sup>5)</sup>、2000年から2016年までの17年間に前述の79,000報の論文のうち、“enzyme”というkeywordを含む論文が2,000報以上発表されている。また、生体高分子であるセルロースは、水や多くの分子性液体に溶解しないが、一部のイオン液体には良く溶ける。このため、「イオン液体」の論文のうち、“cellulose”をkeywordとする論文が3,500報にもなる(セルロースの酵素変換を多数含む)。そこで、本稿では、「有機合成のための酵素反応」、「イオン液体によるバイオマス変換」、「バイオプロセスにおけるイオン液体の今後の展開」の三テーマに絞り概要を紹介したい。

## 02 | 有機合成のための酵素反応

不斉合成は今日の有機合成において最も重要なテーマの一つであり、有機合成で最も使われている酵素はリパーゼである<sup>6)</sup>。リパーゼは、本来は脂質の加水分解を触媒する酵素であり、洗剤などに広く使用されているように水溶媒中ではエステルを加水分解し、アルコールとカルボン酸に変換する。この時、反応基質のキラリティを認識し、ラセミ体のエステルをリパーゼで加水分解させた場合、一般的に(R)-体が優先的に加水分解されて(S)-体が未反応物として残る。このため、生じたアルコールと未反応エステルをクロマトグラフィーなどで分離すれば、ラセミ体のエナンチオマーを分離できることになる。リパーゼは酵素の中では基質許容性が極めて広く、様々な非天然化合物に使用できるため非常に使いやすい酵素である<sup>6)</sup>。また、リパーゼは、非水有機溶媒中では加水分解の逆反応であるアルコールやアミンのアシル化を触媒できる。こちらの方が、後処理が容易なため、工業的には非水有機溶媒を用いるリパーゼ触媒不斉アシル化反応が好まれている<sup>6)</sup>。

イオン液体のみで不斉酵素反応が進んだ最初の例は、リパーゼによる第二級アルコールの不斉アシル化である(図1)<sup>7),8)</sup>。ラセミ体アルコールにアシル化剤として酢酸ビニルを加えてかき混ぜると不斉アシル化が進行する。酢酸ビニルは反応後にアセトアルデヒドになり系外に揮発して逃げていくため逆反応が起こらない。酵素活性はイオン液体のアニオンに依存し、一般に疎水性のヘキサフルオロホスフェート(PF<sub>6</sub>)やビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミド(Tf<sub>2</sub>N)アニオンのイオン液体を溶媒に使用すると速やかに反応が進行する。生成物をエーテルもしくはエーテルとヘキサンとの混合液で抽出し、残ったイオン液体相に新しい反応基質とアシル化剤を加えると、酵素を追加することなく次の反応が起こり「酵素をイオン液体という液体に固定化」して繰り返し使用することができる。この反応はRu錯体<sup>9)</sup>や、ゼオライト<sup>10)</sup>などのラセミ化触媒を共存させると動的光学分割に発展させることができる。

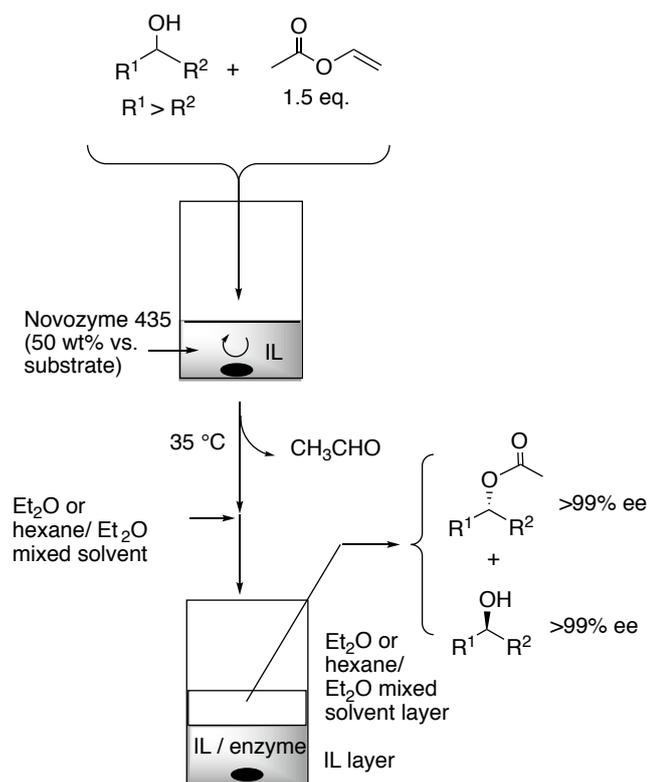
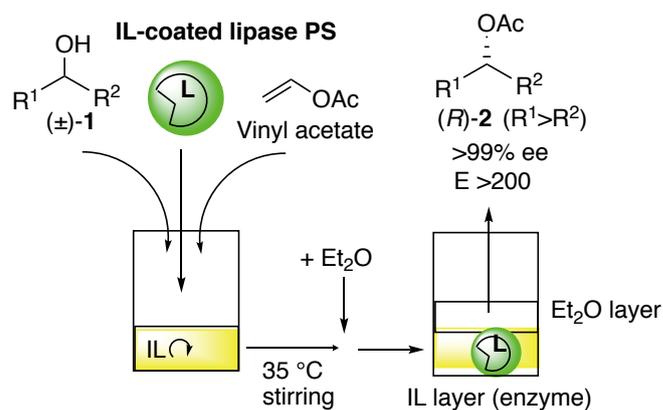


図1 イオン液体溶媒による不斉アシル化

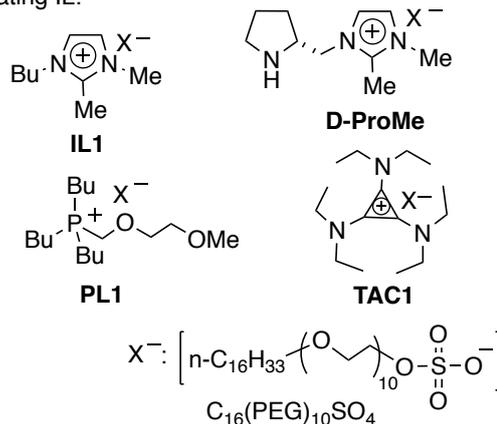
不揮発性というイオン液体の特徴を活用すれば、イオン液体溶媒を使用して減圧条件でリパーゼ触媒アシル化反応ができる<sup>11),12)</sup>。通常、メチルエステルはエステル交換で生じたメタノールが逆反応を起こすためアシル化剤に利用できないが、メタノールのみが気化する減圧条件でメチルエステルをアシル化剤としてリパーゼを作用させると、生じたメタノールが速やかに反応系から除かれ、第二級アルコールの不斉アシル化反応がメチルエステルを使用して効率的に進行する。さらに、リパーゼ触媒ポリエステル化においても減圧条件が有効である<sup>13)</sup>。

イオン液体は酵素の活性化にも使用できる。アルキルPEGでリパーゼを処理すると有機溶媒中のアシル化の速度向上が知られていた<sup>14)</sup>が、アルキルPEGがタンパクから溶媒中にはがれ落ちるために活性効果が持続しないという問題があった。筆者らはアルキルPEG硫酸イミダゾリウムイオン液体(IL1)でリパーゼPSタンパクをコーティング処理してイオン液体コーティング酵素を調製した(図2)<sup>15),16)</sup>。なお、単にIL1とリパーゼタンパクを混合しただけでは不十分で、IL1水溶液に酵素を加えて凍結乾燥を行うことがコーティング酵素の調製に必須である。得られたイオン液体コーティング酵素IL1-PSは有機溶媒中の安定性が顕著に向上すると共に、反応基質によってはエナンチオ選択性を損なうことなく、1000倍以上アシル化速度が上がる<sup>16)</sup>。さらに、イミダゾリウム環にキラルなピロリジニウムメチル基を連結したD-ProMe(図2)はIL1よりも酵素活性化効果が大きくなる<sup>17)</sup>。さらに、IL1とプロリンやチロシンなどのアミノ酸を混合してリパーゼをコーティングすると協調的な活性化が起こり、IL1単独コーティングよりも酵素活性が上がるのがわかった<sup>18)</sup>。次いで、IL1-PSを第四級アンモニウム塩イオン液体[N<sub>221</sub>MEM][Tf<sub>2</sub>N]、あるいはホスホニウム塩イオン液体[P<sub>444</sub>MEM][Tf<sub>2</sub>N]溶媒中で使用すると、IL1-PSの繰り返し使用ができるのみならず、トルエンやジイソプロピルエーテルなどの分子性溶

媒中の反応に較べてアシル化が加速されることがわかった(図2)<sup>19),20)</sup>。イオン液体はトルエンやエーテルに較べると200倍以上粘性が高い。この結果は、イオン液体中で酵素活性自体が向上したことを意味する。また、ホスホニウムカチオンとアルキルPEG硫酸からなるPL1(図2)やTAC-1でリパーゼPSをコーティングしたPL1-PS<sup>21)</sup>やTAC1-PS<sup>22)</sup>は、リパーゼPSやIL1-PSと異なる基質特異性を示し、コーティング用イオン液体のカチオン構造で酵素の選択性が変化することがわかった。



Coating IL:



Solvent IL:

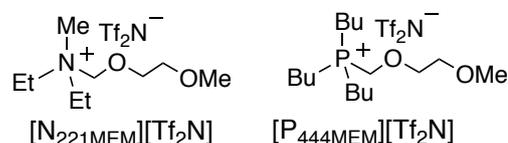


図2 アルキルPEG硫酸塩イオン液体コーティングによるリパーゼ活性化

なお、KimらはアルキルPEG鎖を持つ安息香酸カリウムISCB1水溶液にリパーゼを加えて凍結乾燥してコーティング処理するとアシル化速度が向上し<sup>23)-25)</sup>、この酵素とRu触媒によるラセミ化反応を組み合わせた動的光学分割(DKR)に成功している(図3)<sup>23),24)</sup>。

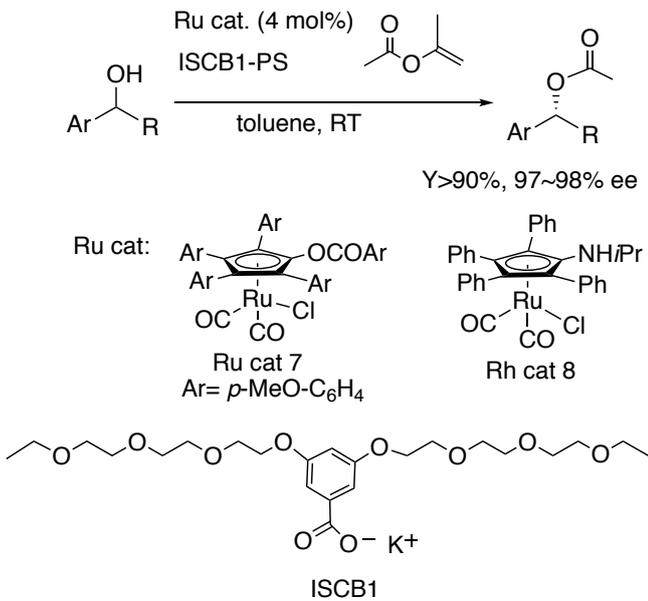


図3 PEG置換安息香酸カリウムコーティングによるリパーゼ活性化とDKR反応

脂質をメタノールでエステル交換すればグリセリンと高級脂肪酸メチルエステルが生成する。高級脂肪酸メチルエステルは現在バイオディーゼルオイルとして需要が高まっている。バイオディーゼルオイルは疎水性であり、エステル交換が進むと自然にイオン液体相の上に分離する。このために単離精製が容易であり、「酵素をイオン液体という液体に固定化」して繰り返し使用することができる。このため、現在ではイオン液体溶媒中リパーゼ触媒によるバイオディーゼル生産法が盛んに研究されている。図4に使用されているイオン液体の例を示した<sup>7),26)-29)</sup>。

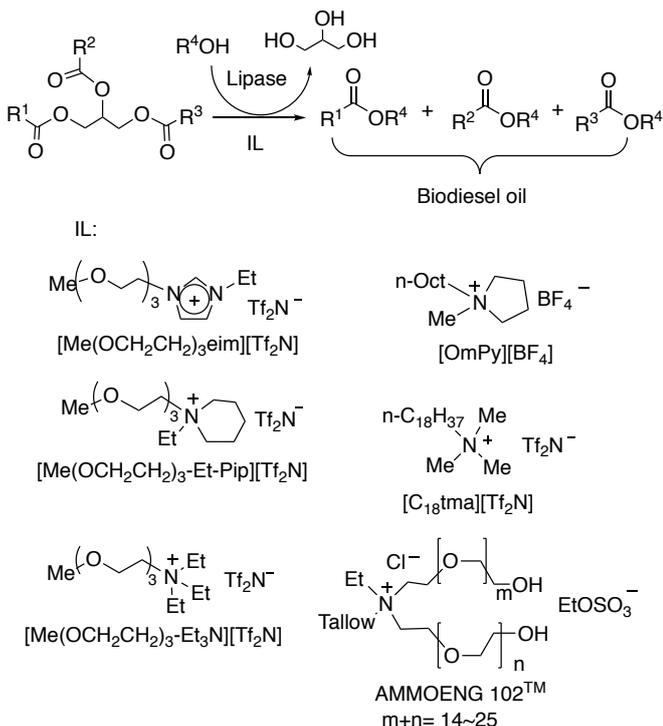


図4 イオン液体を溶媒に使用するリパーゼ触媒によるバイオディーゼルオイル合成

Lozanoらは、*N*-セチル-*N,N,N*-トリメチルアンモニウム ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミド([C<sub>16</sub>tam][Tf<sub>2</sub>N])を合成し、このイオン液体がリパーゼ触媒のディーゼルオイル合成に有効であることを示した(図5)<sup>30)</sup>。[C<sub>16</sub>tam][Tf<sub>2</sub>N]は室温では固体であるが、ベジタブルオイル、メタノールと混合し、60 °Cに加熱すると均一の液体になる。これにリパーゼを加えるとエステル交換反応で高級脂肪酸メチルエステルとグリセロールになる。この状態で室温に戻して遠心分離を行うと、最上相に高級脂肪酸メチルエステル(バイオディーゼル)、2相目にグリセロールと水、最下相に酵素を含む[C<sub>16</sub>tam][Tf<sub>2</sub>N]という3相に分離し、最下相はそのまま固化するため、簡単に分離できる。

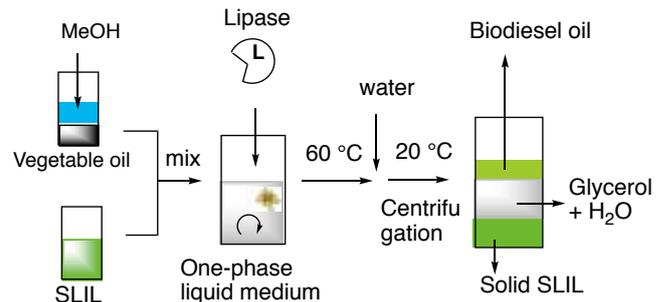


図5 スポンジ状IL(SLIL)を利用するバイオディーゼルオイル合成

長鎖脂肪酸のグルコースエステルは食器用洗剤などの用途で、安全な界面活性剤としての需要が高まっている。しかし、糖はその高い水溶性のため既存のアシル化剤を用いて位置選択的にエステル化することが難しく、化学的なアシル化では保護、脱保護という面倒な多工程を要する。一方、リパーゼを使用すると糖分子内の特定の水酸基の選択的なアシル化ができる。Koo らはイオン液体に糖が良く溶解することを活かしたグルコースの位置選択的なアシル化を達成した。まずグルコースをイオン液体に溶解して濃厚溶液を調製し、ドデカン酸ビニルをアシル化剤に使用して、リパーゼを加えたイオン液体中に加えることで6位のみドデカン酸エステル化することに成功している(図6)<sup>31)</sup>。

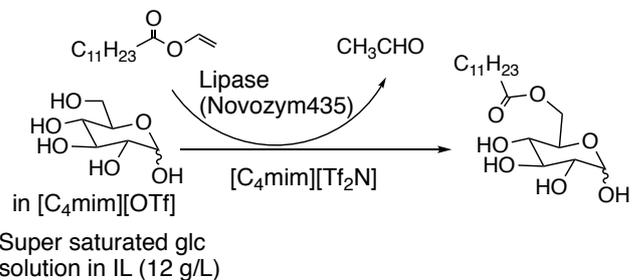


図6 グルコースのイオン液体溶液システムを使用するリパーゼ触媒位置選択的なアシル化

後藤、神谷らが、イオン液体による酵素反応を活用するオリゴペプチド合成について面白い方法論を提案している<sup>32)</sup>。彼らは2種類のアミノ酸イオン液体を使用し、Thermolysin触媒を使用してジペプチドの合成を達成した(図7)。この反応では、エ

ステル交換の結果、ジペプチドとイオン液体 $[P_{4444}][MeSO_4]$ が生成物として生じる。このため、ジペプチドの単離が容易になるという優れた特徴を持つ。

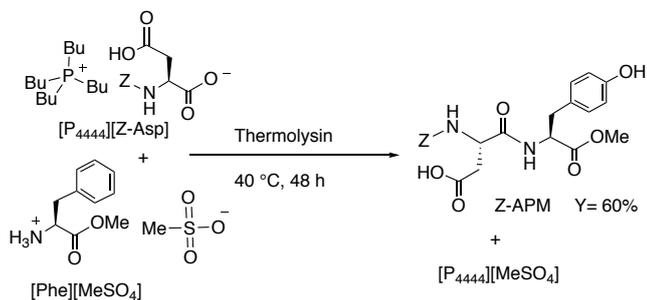


図7 アミノ酸イオン液体を使うThermolysin触媒ジペプチド合成

酸化還元酵素を用いるケトンの不斉還元にもイオン液体が利用できる。松田らは*Geotrichum candidum* dried cellを、緩衝液を含ませた高分子吸収剤で固定化し、イオン液体を溶媒に不斉還元を達成した<sup>33)</sup>。ホールセル系のため、インプロピルアルコールを還元剤に使用して補酵素の再生も同時に行い、良好な収率でアセトフェノンの不斉還元が達成されている(図8)<sup>33)</sup>。アルコールデヒドロゲナーゼ(ADH)についてはその他にもイオン液体を添加することで緩衝液のみの反応系よりも収率が向上する<sup>34)-36)</sup>。

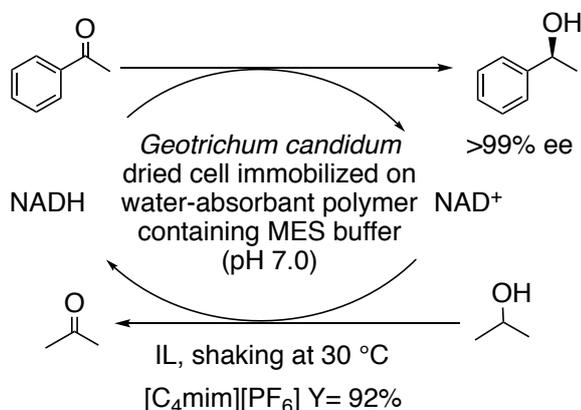


図8 高分子吸水剤固定化*Geotrichum candidum*による不斉還元

このほかにも様々な酵素反応がイオン液体を活用して達成されており、詳しくは筆者の最近の総説<sup>5)</sup>を参考にいただきたい。

## 03 | イオン液体によるバイオマス変換

植物体や葉緑体を持つ微生物が二酸化炭素と水と太陽のエネルギーを利用して毎年膨大な量のリグノセルロースを生産している。リグノセルロースは主にセルロース、ヘミセルロース、リグニンの主要3成分からなり、地球上で最も普遍的で且つ大量に存在する再生可能資源である。なかでもセルロースは、衣

服用繊維や紙として古代から私たちの生活に欠かせないが、セルロースの化学変換は困難であった<sup>37)-39)</sup>。

2002年にRogersらは、イオン液体1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムクロリド([C<sub>4</sub>mim]Cl)がセルロースを溶解し、この溶液から再析出させたセルロースを使用すると、セルラーゼによるグルコースへの加水分解が顕著に加速されることを報告した<sup>40)</sup>。バイオエタノールはトウモロコシなどの穀物やサトウキビなどを用いて生産されており、このために飼料が高騰するなどの問題が起きている。しかし、もしセルロースがバイオエタノール原料に使えるならば、そのような問題は一挙に解決される。また、セルロースのような高分子がイオン液体に溶解するメカニズムは、高分子化学の立場からも興味深い研究テーマであり、このため、セルロースやキチン、リグニンなどバイオ高分子を溶かすイオン液体の開発が競われるようになった。

大野らはセルロース溶解性の鍵はイオン液体の水素結合受容能にあることを示唆している<sup>41)-43)</sup>。水素結合受容能はソルバトクロミズムで見積もることができ、Reichardt色素のソルバトクロミズムを用いるKamlet-Abboud-Taftパラメータ(KAT value)<sup>44)</sup>が有用な指針になる。KAT valueのなかでα値はhydrogen-bonding acidity、β値はhydrogen-bonding basicity、π\*はdipolarity/polarizabilityを示す。大野らはβ値0.8以上がセルロース溶解性に必須であることを明らかにした<sup>43)</sup>。ただし、セルロース溶解性は対カチオンの構造によっても変化し、β値0.8以上は必要条件ではあるが十分条件ではない。筆者らはセルラーゼとセルロースとの親和性の観点からアミノ酸を対アニオンに持つイオン液体が良好なセルロース溶解性を示すことを明らかにしている<sup>45)</sup>が、同じアミノ酸アニオンであってもカチオンの違いでセルロース溶解性は大きく変化する。なお、このアミノ酸イオン液体にジメチルスルホキシドや*N,N*-ジメチルホルムアミドのような非プロトン性極性溶媒を加えるとセルロース溶解性が向上する<sup>46)</sup>。

大野ら是对アニオンとしてリン酸アニオンを持つイミダゾリウム塩イオン液体が室温でセルロースを溶解する機能を持つことを明らかにしている<sup>43)</sup>。これを利用し、神谷、後藤らはイオン液体とcitrate緩衝液混合溶媒中でセルラーゼを処理し、セルロースからグルコースへの直接変換に成功している(図9)<sup>47)</sup>。

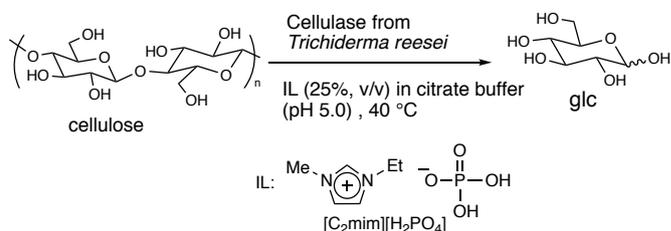


図9 イオン液体—citrate緩衝液システムを用いるセルラーゼによるセルロースの糖化反応

最近、イオン液体でセルロースを溶解する現象を活用してセルロースのアシル化反応にイオン液体が利用されるようになった(図10)。覚知、高橋らはイオン液体[C<sub>2</sub>mim][OAc]にセルロースを溶解し、これに酢酸イソプロペニルを加えるとエステル交換反応が起こり、セルロースの水酸基がほぼアセチル化さ

せることを報告している<sup>48)</sup>。アセチル化度は最高2.96にもなり、アセテートレヨンの環境調和型調製法として注目される。

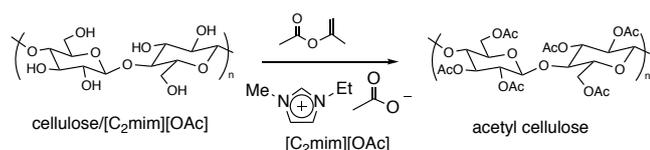


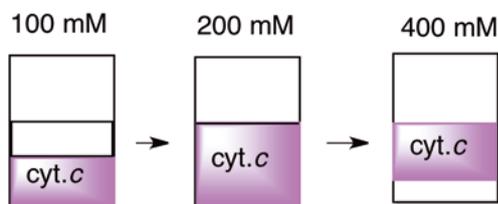
図10 イオン液体に溶解させたセルロースのアセチル化

## 04 | バイオプロセスにおけるイオン液体の今後の展開

イオン液体には様々な用途が期待でき、タンパクの安定化に効果がある報告がある。Hallettらは、タンパクポリマー性界面活性剤のコンポジットがイオン液体に良く溶解し、タンパクの安定性が顕著に向上することを報告している<sup>49)</sup>。また、Gutiérrezらは微生物をイオン液体の類似バージョンとも言えるDeep Eutectic solvent (DES)に加えて凍結乾燥すると微生物を安定に保存できることを報告している<sup>50)</sup>。イオン液体のデザイン次第で不安定酵素の安定化が可能になるかもしれない。

大野、中村らは、タンパクの選択的抽出にイオン液体を利用する方法を報告している(図11)<sup>51)</sup>。チトクロームc(cyt.c)をイオン液体[C<sub>4</sub>mim][Tf<sub>2</sub>N]とZwitter イオン[P<sub>555</sub>C4S]に溶解し、リン酸緩衝液(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)と混合する場合、リン酸緩衝液濃度が200 mMの場合に均一の溶液となるが、さらに濃度を上げると3相になり、上相のリン酸緩衝液にチトクロームcが移動する。この方法を使えば、チトクロームcの簡便な抽出が可能になる。イオン液体-緩衝液の2相系を使用したチトクロームやP450による酸化反応が報告されており<sup>52),53)</sup>、クロムなどの重金属フリー酸化反応を実現するために今後重要性が増すと期待される。

Upper phase: aqueous buffer K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>



Lower phase: IL rich phase

IL: [C<sub>4</sub>mim][Tf<sub>2</sub>N]/P<sub>555</sub>C4S

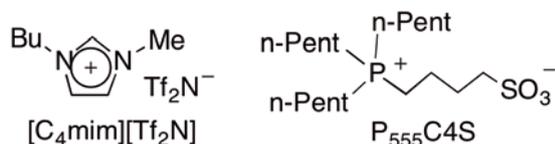


図11 イオン液体を利用するcyt.cの抽出

イオン液体が多くの研究者に認知されるようになり20年近く経過した。現在では、多くの高校化学の教科書にもイオン液体が紹介されている。新入生にたずねてみたところ、ほとんどの学生が少なくとも「イオン液体」の名称を知っていたが、イオン液体を見たことのある学生はほとんどおらず、化学者であってもイオン液体を使用した経験がある方は限られている。イオン液体のコストの壁を指摘する方がいるが、コストありきで普及した革新的な新技術、新材料はない。既存液体の代替という発想ではなく、「新しい液体材料」としてとらえるのがイオン液体研究を進展させるための鍵になると思われる。

### 参考文献

- 1) イオン液体研究会 監修, イオン液体の化学 次世代液体への挑戦, 西川恵子, 大内幸雄, 伊藤敏幸, 大野弘幸, 渡邊正義, 編. (丸善出版, 東京, 2012).
- 2) P. Walden, *Chem. Zentralbl.* **85**, 1800 (1914).
- 3) H. L. Chum, V. R. Koch, L. L. Miller, R. A. Osteryoung, *J. Am. Chem. Soc.* **97**(11), 3264-3265 (1975).
- 4) T. Welton, *Chem. Rev.* **99**(8), 2071-2084 (1999).
- 5) T. Itoh, *Chem. Rev.* **117**(15), 10567-10607 (2017).
- 6) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry, A Textbook, 6th Edition*, (Springer, Heidelberg, 2011).
- 7) T. Itoh, E. Akasaki, K. Kudo, S. Shirakami, *Chem. Lett.* **30**(3), 262-263 (2001).
- 8) S. H. Schöfer, N. Kaftzik, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Chem. Commun.* **5**, 425-426 (2001).
- 9) M.-J. Kim, H. M. Kim, D. Kim, Y. Ahn, J. Park, *Green Chem* **6**, 471-474 (2004).
- 10) K. Shimomura, H. Harami, Y. Matsubara, T. Nokami, N. Katada, T. Itoh, *Catal Today* **255**, 41-48 (2015).
- 11) T. Itoh, E. Akasaki, Y. Nishimura, *Chem. Lett.* **31**(2), 154-155 (2002).
- 12) I. Irimescu, K. Kato, *Tetrahedron Lett.* **45**(3), 523-525 (2004).
- 13) H. Uyama, T. Takamoto, S. Kobayashi, *Polymer J.* **34**(2), 94-96 (2002).
- 14) T. Maruyama, S. Nagasawa, M. Goto, *Biotechnol. Lett.* **24**(16), 1341-1345 (2002).
- 15) T. Itoh, S.-H. Han, Y. Matsushita, S. Hayase, *Green Chem* **6**, 437-439 (2004).
- 16) T. Itoh, Y. Matsushita, Y. Abe, S.-H. Han, S. Wada, S. Hayase, M. Kawaura, S. Takai, M. Morimoto, Y. Hirose, *Chem. Eur. J.* **12**(36), 9228-9237 (2006).
- 17) Y. Abe, T. Hirakawa, S. Nakajima, N. Okano, S. Hayase, M. Kawatsura, Y. Hirose, T. Itoh, *Adv. Synth. Catal.* **350**(13), 1954-1958 (2008).
- 18) K. Yoshiyama, Y. Abe, S. Hayase, T. Nokami, T. Itoh, *Chem. Lett.* **42**(6), 663-665 (2013).
- 19) Y. Abe, K. Yoshiyama, Y. Yagi, S. Hayase, M. Kawatsura, T. Itoh, *Green Chem.* **12**, 1976-1980 (2010).
- 20) Y. Abe, Y. Yagi, S. Hayase, M. Kawatsura, T. Itoh, *Indust. Eng. Chem. Res.* **51**(30), 9952-9958 (2012).
- 21) Y. Matsubara, S. Kadotani, T. Nishihara, Y. Hikino, Y. Fukaya, T. Nokami, T. Itoh, *Biotechnol. J.* **10**(12), 1944-1951 (2015).
- 22) S. Kadotani, R. Inagaki, T. Nishihara, T. Nokami, T. Itoh, *ACS Sustainable Chem Eng* 2017, in press. DOI: 10.1021/acsschemeng.7b02607
- 23) H. Kim, Y. K. Choi, J. Lee, E. Lee, J. Park, M.-J. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**(46), 10944-10948 (2011).
- 24) C. Kim, J. Lee, J. Cho, Y. Oh, Y. K. Choi, E. Choi, J. Park, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **78**(6), 2571-2578 (2013).
- 25) E. Lee, Y. Oh, Y. K. Choi, M.-J. Kim, *ACS Catal* **4**(10), 3590-3592 (2014).
- 26) R. A. Sheldon, *Chem. Eur. J.* **22**(37), 12984-12999 (2016).
- 27) N. Muhammad, Y. A. Elsheikh, M. I. A. Mutalib, A. A. Bazmi, R. A. Khan, H. Khan, S. Rafiq, Z. Man, I. Khan, *J. Indust. Eng. Chem.* **21**, 1-10 (2015).
- 28) C.-Z. Liu, F. Wang, A. R. Stiles, C. Guo, *Applied Energy* **92**, 406-414 (2012).
- 29) A. H. M. Fauzi, N. A. S. Amin, *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **16**(8), 5770-5786 (2012).

- 30) P. Lozano, J. M. Bernal, G. Sánchez-Gómez, G. López-López, M. Vaultier, *Energy Environ Sci* **6**, 1328–1338 (2013).
- 31) S. H. Lee, S. H. Ha, N. M. Hiep, W.-J. Chang, Y.-M. Koo, *J. Biotechnol.* **133**(4), 486–489 (2008).
- 32) S. Furukawa, K. Hasegawa, I. Fuke, K. Kittaka, T. Nakakoba, M. Goto, N. Kamiya, *Biochem. Eng. J.* **70**, 84–87 (2013).
- 33) T. Matsuda, Y. Yamagishi, S. Koguchi, N. Iwai, T. Kitazume, *Tetrahedron Lett.* **47**(27), 4619–4622 (2006).
- 34) G. de Gonzalo, I. Lavandera, K. Durchschein, D. Wurm, K. Faber, W. Kroutil, *Tetrahedron Asymmetry* **18**(21), 2541–2546 (2007).
- 35) W. Hussain, D. J. Pollard, M. Truppo, G. J. Lye, *J. Mol. Catal., B Enzym.* **55**(1–2), 19–29 (2008).
- 36) S. Dreyer, U. Kragl, *Biotechnol. Bioeng.* **99**(6), 1416–1424 (2008).
- 37) A. Pinkert, K. N. Marsh, S. Pang, M. P. Staiger, *Chem. Rev.* **109**(12), 6712–6728 (2009).
- 38) S. Sen, J. D. Martin, D. S. Argyropoulos, *ACS Sustainable Chem Eng* **1**(8), 858–870 (2013).
- 39) P. D. de Maria, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **89**(1), 11–18 (2014).
- 40) R. P. Swatloski, S. K. Spear, J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **124**(18), 4974–4975 (2002).
- 41) H. Ohno, Y. Fukaya, *Chem. Lett.* **38**(1), 2–7 (2009).
- 42) Y. Fukaya, K. Hayashi, M. Wada, H. Ohno, *Green Chem* **10**, 44–46 (2008).
- 43) M. Abe, Y. Fukaya, H. Ohno, *Green Chem* **12**, 1274–1280 (2010).
- 44) M. J. Kamlet, J.-L. Abboud, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **99**(18), 6027–6038 (1977).
- 45) K. Ohira, Y. Abe, M. Kawatsura, K. Suzuki, M. Mizuno, Y. Amano, T. Itoh, *ChemSusChem* **5**(2), 388–391 (2012).
- 46) K. Ohira, K. Yoshida, S. Hayase, T. Itoh, *Chem. Lett.* **41**(9), 987–989 (2012).
- 47) N. Kamiya, Y. Matsushita, M. Hanaki, K. Nakashima, M. Narita, M. Goto, H. Takahashi, *Biotechnol. Lett.* **30**(6), 1037–1040 (2008).
- 48) R. Kakuchi, M. Yamaguchi, T. Endo, Y. Shibata, K. Ninomiya, T. Ikai, K. Maeda, K. Takahashi, *RSC Adv* **5**, 72071–72074 (2015).
- 49) A. P. S. Brogan, J. P. Hallett, *J. Am. Chem. Soc.* **138**(13), 4494–4501 (2016).
- 50) M. C. Gutiérrez, M. L. Ferrer, L. Yuste, F. Rojo, F. del Monte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(12), 2158–2162 (2010).
- 51) Y. Ito, Y. Kohno, N. Nakamura, H. Ohno, *Int J Mol Sci* **14**(9), 18350–18361 (2013).
- 52) A. Chefson, K. Auclair, *ChemBioChem* **8**(10), 1189–1197 (2007).
- 53) P. Gao, A. Li, H. H. Lee, D. I. C. Wang, Z. Li, *ACS Catal* **4**(10), 3763–3771 (2014).