<総 説>

(受理: 平成 28 年 8 月 1 日)

ホスゲンフリー法による α -アミノ酸 *N*-カルボン酸
無水物 (NCA) 合成法の開発とポリペプチド合成への展開
Synthesis of α -amino Acid *N*-carboxyanhydride (NCA) by
Phosgene-free Method and Development of Polypeptide Synthesis遠藤 剛*・山田 修平*
Takeshi ENDO and Shuhei YAMADA

1. はじめに

ポリペプチドはドラッグ/遺伝子デリバリー¹⁾、再生医療²⁾、バイオセンサー³⁾などに用いる生体適合性材料として重要であり、今後もその研究開発は益々活発になると期待される。このようなポリペプチド材料の設計・合成には α -アミノ酸 *N*-カルボン酸無水物 (NCA) の開環重合法が広く用いられる。求電子性の高い NCA に種々の求核剤 (アミン) を開始剤として用いることで、NCA の開環・脱炭酸を繰り返しながらリビング的に重合が進行して分子量の制御されたポリペプチドが得られる (スキーム 1)⁴⁾。開始剤のアミン由来の構造が末端に導入されるため、多官能アミンや側鎖・末端にアミノ基を有する高分子を開始剤として活用することで種々のポリペプチド鎖を有する星形ポリマーやグラフト共重合体・ブロック共重合体の合成が可能である。これらは機能性ポリペプチドの合成において非常に有望な手法であるが、本手法を利用した材料開発は未だ実験室レベルに留まっているのが現状である。その理由は NCA モノマーの合成法にある。NCA の合成法として最も多く利用される Fuchs-Farthing 法では極めて毒性の高いホスゲンが使用されていること (スキーム 2)⁵⁾、加えてアミノ酸との反応で塩化水素が発生することが工業的なスケールでの NCA 生産において、環境および安全性の観点から大きな課題であった。これらの問題を解決するために、著者らはホスゲンの代替反応剤として炭酸ジフェニルに着目し、ホスゲンフリーの NCA 合成に取り組んできた。本稿では、これまで我々が行ってきた (1) 炭酸ジ

フェニルをホスゲンの代替とする NCA の合成、(2) 前駆体として得られる活性ウレタン誘導体を用いた簡便なポリペプチド合成について紹介する。

2. ホスゲンフリーの NCA 合成にむけて

前述のようなホスゲンが抱える問題点を解決するため、古くからホスゲンの代替反応剤の研究が報告されている。ジホスゲン⁶⁾、トリホスゲン⁷⁾ は NCA を効率良く合成で

遠 藤 剛

略歴: 1969年3月東京工業大学 工学研究科化学工学専攻博士課程修了 博士 (工学)
1986年より東京工業大学資源化学研究所 教授, 1991年-2000年同研究所所長を併任。
2000年-2005年 山形大学 工学部 機能高分子工学科 教授, 工学部長 (副学長) を併任,
2005年より近畿大学 分子工学研究所 教授 (副学長・所長) となり現在に至る
専門: 高分子化学
趣味: スポーツ観戦 (野球, テニス等)

山 田 修 平

略歴: 2011年: 九州工業大学 大学院工学府物質工学専攻博士課程修了 博士 (工学)
2011年: 近畿大学 分子工学研究所 博士研究員
2014年より現職, 近畿大学 分子工学研究所 助教
専門: 高分子化学
趣味: スポーツ (ランニングなど)

* 近畿大学 分子工学研究所
福岡県飯塚市柏の森 11-6 〒822-8555
Molecular Engineering Institute, Kindai University
11-6 Kayanomiri, Iizuka, Fukuoka 822-8555, Japan

スキーム 1 NCA の開環重合機構

スキーム 2 ホスゲンを用いた NCA 合成 (Fuchs-Farthing 法)

スキーム 3 *N*-アルコキシカルボニル- α -アミノ酸とハロゲン化試薬を用いた NCA 合成 (Leuchs 法)

スキーム 4 DBTC を用いた NCA 合成

きる反応剤として知られている。揮発性の高いホスゲンに比べて、これらは低揮発性であり（ジホスゲン：沸点 128℃，トリホスゲン：融点 80℃）取り扱いが容易なため実験室レベルでは多く利用されている。しかしながら、これらは反応過程で分解してホスゲンを発生させるため、ホスゲン法と同様の問題を抱えている。また、ホスゲン等を使用しない合成法として Leuchs 法も用いられている⁸⁾。*N*-アルコキシカルボニル- α -アミノ酸に五塩化リンや塩化チオニルなどのハロゲン化試薬を作用させることで NCA が得られる⁸⁾（スキーム 3）。しかしながら、工業スケールでの生産を考慮した場合、有毒で腐食性の塩酸ガスや発ガン性の塩化アルキルなどが副生することが安全性の面で懸念される。これまでに著者らはジ-*tert*-ブチルトリカーボネート (DBTC) がホスゲンの代替反応剤として利用可能であることを報告している⁹⁾（スキーム 4）。 α -アミノ酸に DBTC をテトラヒドロフラン (THF) 中、60℃で作用させるとイソシアナートカルボン酸を中間体として経由し、環

化することで良好な収率で NCA が得られる。DBTC 自体は低揮発性の化合物であり（融点 60℃）取り扱いも容易である。加えて、この反応では副生するのは二酸化炭素と *tert*-ブタノールだけであるため、容易に除去することが可能で安全性に配慮した合成法と言える。しかしながら、DBTC 合成にはホスゲンを原料として使用する必要があり、厳密には“ホスゲンフリー”の NCA 合成とは言えない。

3. 炭酸ジアリールを利用した NCA 合成

3.1 はじめに

これまでに、炭酸ジフェニル (DPC) をホスゲンの代替とするホスゲンフリーのポリカーボネート類の合成が報告されている¹⁰⁾。従来、この DPC はホスゲンとフェノールから合成されてきたが、製造プロセスの改善が高活性な触媒の開発と相俟って、現在では二酸化炭素とエチレンカーボネートおよびフェノールから DPC を生産するホスゲン

スキーム 5 種々の炭酸ジアリールを用いた NCA 合成

フリーのプロセスが確立されている¹¹⁾。このような背景のもと、著者らは安価で安全性の高い DPC をホスゲンの代替反応剤として NCA 合成に適応できないかと考え研究をスタートさせた。まず、アミノ酸と種々の炭酸ジアリールの反応性を検討した。その結果、電子求引性基（ペンタフルオロフェニル基、2,3-ジニトロフェニル基）を有する炭酸ジアリールは THF 溶液中（60℃）でアミノ酸と円滑に反応が進行して対応する NCA が生成することが確認された（スキーム 5）¹²⁾。しかしながら、DPC を用いた場合、反応は全く進行せずに NCA の生成は確認されなかった。もともと DPC のカルボニル炭素は求電子性が低いためアミノ酸との反応性が低いであろうと予想されるが、例えば *n*-ブチルアミンなどは DPC と反応してウレタン誘導体を与えることから、アミノ酸と DPC からウレタンの生成が不可能なのは考えにくい。ここで考えられるのはアミノ酸が双性イオンとして存在し、アミノ基はカルボキシル基によってプロトン化されているため DPC のカルボニル部位に対する求核性が小さいこと、加えてアミノ酸自体が有機溶媒中への溶解性が極めて低いことであると予想した。

3.2 炭酸ジフェニル (DPC) を利用した NCA 合成

3.2.1 アミノ酸オニウム塩を用いた活性ウレタン誘導体の合成

前述したような問題点に対して、著者らは反応基質としてアミノ酸のオニウム塩を利用することを着想した。オニウム塩はアミノ酸を水酸化アンモニウムや水酸化ホスホニウムによって中和すると簡便に調製することが可能である（スキーム 6）¹³⁾。また、同時にアミノ基の脱プロトン化と有機溶媒への溶解性も向上すると期待した。大野らはアミノ酸と水酸化イミダゾリウムからクロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリルなどに可溶なオニウム塩が得られると報告している¹⁴⁾。実際に既報に従い L-フェニルアラニン（1a）へと誘導し、これと DPC のアセトニトリル中での反応性を検討したところ（スキーム 7 (a)）、室温で速やかに *N*-カルバモイル化が進行して、対応するウレタン誘導体（2a）が高収率で得られる事が

スキーム 6 α -アミノ酸から種々のアミノ酸オニウム塩の合成

分かった。他のアミノ酸、メチオニン 1b、グルタミン酸 1c についても同様に反応性を検討した結果、収率よくウレタン誘導体を得られた。

3.2.2 活性ウレタン誘導体の環化反応による NCA 合成

アミノ酸オニウム塩と DPC の反応を用いてウレタン誘導体を合成することが分かったので、続いてこの活性ウレタン誘導体からフェノールの脱離を伴って環化反応が円滑に進めば NCA が得られることになる¹⁵⁾。実際に L-フェニルアラニンのウレタン誘導体（2a）をアセトニトリル中で 80℃で加熱したところ、フェノールが脱離して NCA が生成することを確認できたがその生成速度は極めて遅いものであった。また、長時間の加熱を続けると系中で生成した NCA が重合してしまうため、40 時間の反応で収率はわずか 9%であった（図 1）。そこで反応温度や添加剤により反応の条件検討をしたところ、酢酸やジフェニル酢酸などのカルボン酸の添加によって、ウレタン誘導体の環化反応が著しく加速され、また生成した NCA の重合も抑制されることから 24 時間後にはほぼ定量的に NCA が得られた（図 1）。現在のところ、この酸添加によるウレタン誘導体の活性化メカニズムは、会合状態にあるウレタン誘導体に極性の高いカルボン酸が作用することで、その会合状態を解き、さらに酸によってウレタンのカルボニル基を活性化することで環化反応が促進していると考えている。最後に生成した NCA の精製が重要な課題になってくる。ホスゲン法で合成した NCA は塩素化物が不純物として含まれており、この微量の不純物が重合を妨げる可能性があ

スキーム 7 DPC を用いたホスゲンフリーの NCA 合成 (a) DPC とアミノ酸オニウム塩から活性ウレタン誘導体の合成 (b) 活性ウレタン誘導体の環化反応による NCA の合成

図 1 酢酸 (AA) 添加系で活性ウレタン誘導体から NCA 生成における転化率と反応時間の関係

る。そのため、精密なリビング重合を達成するに煩雑な精製過程 (再結晶やカラムクロマトグラフィー) が必要になることが多い¹⁶⁾。本系ではウレタン誘導体の環化反応により等モル量のフェノールが脱離して系中に存在しているが、これは活性炭を利用することで簡便に除去することが可能である¹⁵⁾ (スキーム 7 (b))。具体的には 1M 塩酸水溶液と活性炭をアセトニトリルの反応溶液に加えて、濾過するだけでフェノールが吸着・除去され、NCA を収率よく単離することが可能である。また、NCA はポリペプチド合成のためのモノマーであり、その合成法には「ラセミ化がない」ことが重要であるが、本系で合成した L-フェニルアラニン NCA (3a) の比旋光度は -29.2 (in CH_3Cl , $c=1.0$) であり、ホスゲン法で合成した場合 ($[\alpha_D] = -28.4$ (in CH_3Cl , $c=1.0$)) とほぼ同等の値を示した¹⁵⁾。この結果から、反応過程で NCA のラセミ化は起きていないことも明らかとなった。このように DPC をホスゲンの代替とするホスゲンフリーの NCA 合成では (1) アミノ酸のオ

ニウム塩の調製, (2) オニウム塩と DPC から活性ウレタン誘導体の合成, (3) 活性ウレタンの環化反応の 3 段階の反応を経由することによって達成された。本手法は従来のホスゲン法と異なり、毒性の高い試薬の使用や副生物を生じない合成ルートであるため工業スケールでの NCA 生産も期待できる。

4. 活性ウレタン誘導体を用いる簡便なポリペプチド合成

これまで炭酸ジフェニル (DPC) を用いた NCA 合成について著者らの研究を述べてきた。一方で、NCA は前述のように反応性が高く大気中の水分や熱によって容易に脱炭酸反応や重合反応が進行してしまうため、不活性ガス雰囲気下・低温での保管が必要になる。そのため、工業スケールで NCA を生産する場合には、品質保証の観点からしばしば NCA の保存安定性の低さが懸念されている。前述した活性ウレタン誘導体は NCA 合成の前駆体であるが、大気中・室温で長時間放置しても分解・重合することなく安定に保管することが可能である。ここでは、前節で述べた活性ウレタン誘導体を用いて反応系中で NCA の生成しながら、直接重合させることによる簡便なポリペプチド合成法について述べる (スキーム 8)¹⁷⁾。Z-L-リシンを例に述べるが、このウレタン誘導体 (2d) を *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMAc, 1.0 mol/L) に溶解させ 60°C で加熱を行なったところ、反応溶液の ^1H NMR スペクトル解析からウレタン誘導体に由来するシグナルが徐々に消失し、代わりにフェノールのおよびポリペプチドに由来するシグナルが確認される。48 時間後にはウレタン誘導体は完全に消失して Z-L-リシンのポリペプチドが合成できる。反応途中の ^1H NMR スペクトルから NCA に由来するシグナルを観察できることから、NCA を中間体として経過し

スキーム 8 活性ウレタン誘導体を用いた簡便なポリペプチド合成

図 2 $n\text{-BuNH}_2$ 共存下で重合したポリ (Z-L-リシン) の SEC プロファイル

た重合であることが示唆される。サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) を用いて得られたポリマーの分子量を測定したところ数平均分子量 $M_n = 56,000$, 分子量分布 $M_w/M_n = 2.83$ であった。このように活性ウレタン誘導体からフェノールと二酸化炭素の脱離を伴う重縮合が進行して、簡便にポリペプチドを合成できる。また本重合系は大変興味深いことに、 $n\text{-BuNH}_2$ などの第一級アミンを添加することにより、分子量を制御する事も可能である。例えば、Z-L-リシンの重合において $n\text{-BuNH}_2$ がウレタン誘導体に対して 25–100 当量の仕込み比となるように混合して重合を開始したところ、SEC から確認されるように $M_n = 8,000 \sim 30,000$, $M_w/M_n = 1.25\text{--}1.34$ で分子量制御されたポリペプチドが得られてくる^{17(a)} (図 2)。これは添加したアミンがポリペプチドの末端に導入されたと仮定した場合に推定される分子量と非常に良く一致している。また、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (MALDI-TOF MS) を用いて詳細に構造を解析したところ、開始末端には添加した $n\text{-BuNH}_2$ 由来の構造が導入されており、成長末端はアミノ基が存在することが明らかとなった (図 3)。これらの結果は $n\text{-BuNH}_2$ が重合過程に生成した NCA に対して開始剤として働いていること

図 3 $n\text{-BuNH}_2$ 共存下で重合したポリ (Z-L-リシン) の MALDI-TOF MS スペクトル

スキーム 9 $n\text{-BuNH}_2$ 共存下で活性ウレタン誘導体を用いたポリ (Z-L-リシン) の合成

を示唆している (スキーム 9)。また、重合後に再度、ウレタン誘導体を追加した場合でも、末端アミンから再度重合が進行し、SEC のピークが高分子量側へ移動することから本系はリビング重合性を有していることが分かる。本重合系の特徴を利用してアミノ基を有するポリマーをマクロ開始剤として使用することによりポリペプチド鎖を連結させたブロックポリマーを合成することも可能である。ポリペプチドの重合においてはラセミ化が起こらないことが求められる。そこで、NCA の開環重合によって合成したポリマーを用いて円偏光二色性 (CD) スペクトルおよび旋光度の比較をしたところ、同様の結果が得られることから本系はラセミ化することなく重合できることを示唆している^{17(a)}。このような活性ウレタン誘導体 (フェノキシカルボニル- α -アミノ酸) の重縮合は室温では起こらず、極性有機溶媒 (DMAc, ジメチルスルホキシド, N,N -ジメチルホルムアミド) 中で 60°C 以上の加熱が必要であるが、電子求引性のニトロ基を有する活性ウレタン誘導体

(4-ニトロフェノキシカルボニル- α -アミノ酸) の場合は、アミン開始剤の存在下、室温でも速やかに重合が進行して対応するポリペプチドを得ることができる。しかしながら、毒性が高く酸性度の高い 4-ニトロフェノールが副生するためにポリペプチドの精製の過程が煩雑になる問題がある¹⁸⁾。このような詳細な重合検討の結果から、本重合法は以下のような特徴を有していることが明らかとなった。即ち (1) アミン添加によりポリペプチドの末端構造が制御可能、(2) ウレタン誘導体とアミンの仕込み比によって、ポリペプチドの重合度を制御可能、といった NCA の開環重合と類似した重合の特徴を有していた。加えて、大気中で不安定な NCA を使用せずに安定なウレタン誘導体から簡便にポリペプチドが合成できることから工業スケールで実用可能な合成法として期待できる。また、本手法はたんぱく質を構成する多様なアミノ酸類に対しても適応することができる (図 4)。極性官能基 ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ など) を有するアミノ酸に関しては適切な保護基を導入すること

Twenty Essential Amino Acids Employed for Synthesis of Polypeptide

図 4 本手法によりポリペプチドの合成が可能なアミノ酸類 (20 種類)

スキーム 10 活性ウレタン誘導体を用いたオリゴ-L-メチオニンスルホキシド構造を側鎖に有するポリスチレンの合成

で、容易に種々のポリペプチドを合成することが可能である^{17 (d))}。また、非天然のアミノ酸にも適応することも可能で、例えば反応性官能基 (二重結合) を側鎖に有するポリペプチドを簡便に合成することができる。これらを用いるとポリペプチドの側鎖にチオール-エン反応により容易に機能団を導入できる^{17 (f))}。

5. 機能性ポリペプチド材料の創製にむけて

これまで述べてきた活性ウレタン誘導体を “key モノマー” と捉えたとホスゲンフリーで且つ、簡便に種々のポリペプチドを合成することができる。ここでは著者らが取り組んでいる機能性ポリペプチドの設計・合成について述べる。

5.1 オリゴ-L-メチオニンスルホキシドの生体関連物質の非接着性材料への応用

生体関連物質の非接着性ポリマーの開発はバイオセンサーを始めとする材料設計において需要が高まっている¹⁹⁾。著者らは高い親水性と優れた生体適合性が知られているポリメチオニンスルホキシドに着目し、生体関連物質の非接着性コーティング材料の合成について報告している²⁰⁾。これら機能性を有する高分子は、主鎖に疎水性基板への接着を促すためにポリスチレン構造を、さらに側鎖には親水性のメチオニンスルホキシドのオリゴペプチドがグラフトされた構造となるように設計した。合成は前述した重合法を適用することができる (スキーム 10)。まず、重合性のスチレン骨格を開始末端に導入するために、4-ビニルベンジルアミン (4-VBA) とメチオニンスルホキシドウレタン誘導体を ($[2e]_0/[4-VBA]_0=3$) を用いて重合を行なった。反応後、成長末端に残存するアミノ基はたんぱく質の吸着を引き起こす事が懸念されるため、反応後の溶液に過剰量の無水酢酸を添加して末端アミノ基を保護した。得られたスチレンモノマーは MALDI-TOF MS による解析

図 5 F9 細胞の接着挙動: コントロール (a) 4 時間後, (b) 24 時間後, PSt-P2e で表面コートした基板 (c) 4 時間後, (d) 24 時間後

から、目的とする重合度 3-5 量体のオリゴペプチドであることを確認した ($M_n=630$, $M_w/M_n=1.56$, SEC から算出)。このモノマーを水溶液中でラジカル重合することによって目的のポリマー ($M_n=84,000$, $M_w/M_n=1.30$, SEC から算出) を合成できる。このポリマーの水溶液をポリスチレン (PS) シャーレ上に塗布した後に乾燥させ、表面をポリマーでコートした。F9 細胞およびたんぱく質 (hRP-IgG) の接着の試験を行ったところ、24 時間基板上で細胞培養させてもほとんど細胞の接着が見られず (図 5)、同様にたんぱく質の吸着量も著しく抑制されることが分かった。CCK-8 を用いた F9 の細胞増殖アッセイからポリマーの細胞毒性について評価したところ、0.1 wt% のポリマー水溶液の場合でも細胞への毒性は見られずに、高い生体適合性を有したポリマーであることが確認された。このような高親水性・生体適合性ポリマーは今後ドラッグデリバリーシステム、バイオセンサーおよび再生医療材料への応用展開が期待できる。

スキーム 11 活性ウレタン誘導体を用いたオリゴアラニン鎖をグラフトしたポリチオフェンの合成

5.2 オリゴアラニングラフトポリチオフェンのバイオセンサーへの応用

最後に本重合法を活用したバイオセンサー用のマトリックス合成の例を紹介する。ここではアミノ基を有するチオフェンを開始剤としてアラニンのウレタン誘導体 (2f) を重合させることにより、チオフェン含有のオリゴアラニン (T-P2e) を調製している。さらにこれを電極上でチオフェンを電解重合することによりポリチオフェンマトリックス (PT-P2e) を作製する (スキーム 11)。このポリチオフェン側鎖のアミノ基にはグルタルアルデヒドを用いてグルコースオキシダーゼを化学結合により、容易に固定化することが可能であり、グルコースセンサーを構築することができる。ここでは生体適合性の高いオリゴアラニン鎖が導入されていることで、グルコースオキシダーゼの効率的な固定化に繋がっており、0.01–1.0 mM の濃度範囲で高感度なグルコースの検出が可能となっている²¹⁾。既にこのようにポリマーを用いて種々の酵素を固定化すると高感度なエタノールセンサー²²⁾、コカインセンサー²³⁾を簡便に作製できることを報告しており、酵素固定化のマトリックスとしてバイオセンサーの開発に多いに役立つことが期待される。

6. 最後に

以上のように、炭酸ジフェニルをホスゲンの代替反応剤とするホスゲンフリーの NCA 合成法について述べてきた。またその過程で NCA 合成の前駆体である活性ウレタン誘導体の重縮合による簡便なポリペプチド合成法を見出し、本手法を用いた機能性ポリペプチド材料の合成の関する研究を紹介した。本手法は長年課題になってきたホスゲン等の有毒で腐食性の化合物を必要としない“クリーンなポリペプチド合成法”であり工業スケールでの生産も期待できる。今後、本研究で得られたモノマー類が次世代の機能性ポリペプチド合成における基盤技術として活躍の場が広がることを期待したい。

文 献

- (a) T. J. Deming, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **54**, 1145 (2002).
(b) T. J. Deming, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 858 (2007).
(c) H. Uchida, K. Itaka, T. Nomoto, T. Ishii, T. Suma, M. Ikegami, K. Miyata, M. Oba, N. Nishiyama, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 12396 (2014).
- (a) A. P. Nowak, V. Breedveld, L. Pakstis, B. Ozbas, D. J. Pine, D. Pochan, T. J. Deming, *Nature*, **417**, 424 (2002).
(b) J. Qian, X. Yong, W. Xu, X. Jin, *Mater. Sci. Eng., C* **33**, 4587 (2013).
(c) E. J. Yun, B. Yon, M. K. Joo, B. Jeong, *Biomacromolecules*, **13**, 1106 (2012).
- (a) T. Borase, A. Heise, *Adv. Mater.*, **28**, 5725 (2016).
(b) S. H. Wibowo, A. Sulistio, E. H. H. Wong, A. Blencowe, G. G. Qiao, *Chem. Commun.*, **50**, 4971, (2014).
(c) H. Duran, K. H. A. Lau, A. Luebbert, U. Jonas, M. Steinhart, W. Knoll, *ACS Symp. Ser.*, **977**, 371 (2008).
- (a) H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 5752 (2006).
(b) N. Hadjichristidis, H. Iatrou, M. Pitsikalis, G. Sakellariou, *Chem. Rev.*, **109**, 5528 (2009).
- (a) A. C. Farthing, R. J. W. Reynolds, *Nature*, **165**, 647 (1950).
(b) D. Coleman, A. C. Farthing, *J. Chem. Soc.*, 3218 (1951).
- (a) M. Oya, R. Katakai, H. Nakai, Y. Iwakura, *Chem. Lett.*, **2**, 1143 (1973).
(b) R. Katakai, Y. Iizuka, *J. Org. Chem.*, **50**, 715 (1985).
- (a) W. H. Daly, D. S. Poche, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5859 (1988).
(b) R. Wilder, S. Mobashery, *J. Org. Chem.*, **57**, 2755 (1992).
- (a) H. Leuchs, *Chem. Ber.*, **39**, 857 (1906).
(b) R. P. Johnson, Y.-I. Jeong, E. Choi, C.-W. Chung, D. H. Kang, S.-O. Oh, H. Suh and I. Kim, *Adv. Funct. Mater.*, **22**, 1058 (2012).
- A. Nagai, D. Sato, J. Ishikawa, B. Ochiai, H. Kudo, T. Endo, *Macromolecules*, **37**, 2332 (2004).
- (a) 八谷広志, 米田晴幸, 松田雄幸, 吉田和之, 武田邦彦, 高分子論文集, **57**, 15 (2000).
(b) 福岡伸典, 高分子, **54**, 114 (2005).
(c) 福岡伸典, 触媒, **51**, 336 (2009).
- (a) S. Fukuoka, M. Kawamura, K. Komiyama, M. Tojo, H. Hachiya, K. Hasegawa, M. Aminaka, H. Okamoto, I.

- Fukawa, S. Konno, *Green Chem.*, **5**, 497 (2003).
(b) S. Fukuoka, H. Hachiya, K. Matsuzaki, H. Miyaji: *PCT Int. Appl.*, WO 2006022294 (2006).
(c) S. Fukuoka, H. Miyaji, H. Hachiya, K. Matsuzaki: *PCT Int. Appl.*, WO 2006043491 (2006).
(d) S. Fukuoka, H. Miyaji, H. Hachiya, K. Matsuzaki: *PCT Int. Appl.*, *PCT Int. Appl.*, WO 2006041075 (2006).
- 12) (a) Y. Fujita, K. Koga, H.-K. Kim, X.-S. Wang, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **45**, 5365 (2007).
(b) K. Koga, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **47**, 3839 (2009).
- 13) 遠藤剛, 須藤篤, 古賀孝一, *JSR Technical Review*, **117**, 1, (2010).
- 14) (a) K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2398 (2005).
(b) H. Ohno, K. Fukumoto: *Acc. Chem. Res.*, **40**, 1122 (2007).
- 15) K. Koga, A. Sudo, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **48**, 4351 (2010).
- 16) J. R. Kramer, T. J. Deming, *Biomacromolecules*, **11**, 3668 (2010).
- 17) (a) S. Yamada, K. Koga, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **50**, 2527 (2012).
(b) S. Yamada, K. Koga, A. Sudo, M. Goto, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **51**, 3726 (2013).
(c) S. Yamada, A. Sudo, M. Goto, T. Endo, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **51**, 4565 (2013).
(d) S. Yamada, A. Sudo, M. Goto, T. Endo, *RSC Adv.*, **4**, 29890 (2014).
(e) S. Yamada, M. Goto, T. Endo, *Macromol. Chem. Phys.*, **216**, 1348 (2015).
(f) S. Yamada, M. Goto, T. Endo, *Polymer*, **93**, 174 (2016).
- 18) (a) Y. Kamei, A. Sudo, T. Endo, *Macromolecules*, **41**, 7913 (2008).
(b) Y. Kamei, A. Sudo, H. Nishida, K. Kikukawa, T. Endo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **46**, 2525 (2008).
(c) Y. Kamei, A. Nagai, A. Sudo, H. Nishida, K. Kikukawa, T. Endo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **46**, 2649 (2008).
- 19) S. Lowe, N. M. O'Brien-Simpson and L. A. Connal, *Polym. Chem.*, **6**, 198 (2015).
- 20) (a) S. Yamada, K. Ikkyu, K. Iso, M. Goto, T. Endo, *Polym. Chem.*, **6**, 1838 (2015).
(b) 山田修平, 後藤光昭, 遠藤剛, *JSR Technical Review*, **122**, 1, (2015).
- 21) H. Akbulut, M. Yavuz, E. Guler, D. O. Demirkol, T. Endo, S. Yamada, S. Timur, Y. Yagci, *Polym. Chem.*, **5**, 3929 (2014).
- 22) M. Kesik, H. Akbulut, S. Soylemze, S. C. Cevher, G. Hızalan, Y. A. Udum, T. Endo, S. Yamada, A. Crpan, Y. Yagci, L. Toppare, *Polym. Chem.*, **5**, 6295 (2014).
- 23) G. Bozokalfa, H. Akbulut, B. Demir, E. Guler, Z. P. Gumus, D. Odaci Demirkol, E. Aldemir, S. Yamada, T. Endo, H. Coskunol, S. Timur and Y. Yagci, *Anal Chem*, **88**, 4161 (2016).
-