α-アミノ酸 NCA の重合 (上)

α-アミノ酸 NCA の重合によるポリペプチドの合成に関して解説した。前半は反応機構に重点を置いて述べた。α-アミノ酸 NCA の重合が開始剤の性質によって著しい影響を受けるので、第1アミン、第3アミン、第2アミン、強塩基による重合について順次記述し、それらの特徴と反応機構との関係を明らかにした。後半は α-アミノ酸 NCA の重合における物理的因子について述べた。重点をポリマーとモノマーの相互作用に置き、ポリペプチドの合成と反応がどのように生体高分子の働きに似ているかという点を紹介した。これによりポリペプチドの酵素モデルとしての可能性が示唆された。一方長い間信じられてきた Doty-Blout の α-ヘリックス状生長鎖による加速重合の考えが、いかにして否定されたかについても述べた。最後に α-アミノ酸 NCA の共重合や β-アミノ酸 NCA の重合について紹介した。

今 西 幸 男*

1. 緒 言

近年生体内反応を分子論的な立場で研究する試みが発展し、とくに酵素反応機構を高分子化合物の反応として考える傾向が強くなった。酵素をはじめ、生体内反応に関係する化合物は複雑な構造の高分子化合物である場合が多く、反応機構の分子論的考察には単純化したモデルの使用が有意義である。その意味でタンパク質のモデルとしてのポリペプチドの合成は重要である。

ポリペプチドは α-アミノ酸の重縮合によって得られるが、α-アミノ酸をその N-カルボキシ無水物 1 (NCA と略称する) に誘導し、NCA を塩基性開始剤を用いて重合する方法が最も広く用いられている (1式)^{1),2)}。

NCA 法によるポリペプチドの合成は、α-アミノ酸の重合性の増大のためのカルボキシル基活性化法の一つとして理解できる。

多くのポリペプチド合成方法のうち、NCA 法が最も広く研究されている。以下にその主要な点について解説を加えたいと思うが、紙数の関係できわめて大ざっぱな記述しかできないことをあらかじめお断りしておく。

2. 第1アミンによる NCA の重合

第1アミンによる NCA の重合はアミンが NCA の 5-CO 基に親核的付加反応を行なうことによって開始される (2, 3, 4 式)³⁾。これらの反応によって生じたア

ミノ酸アミド 4 は他端にアミノ基を有するので、さらに NCA と反応してより重合度の高いアミンを生じる。これが NCA の重合の生長反応である。第1アミンによる通常重合は親核反応型重合である。

重合は 2 の生成が律速である場合と、2 の開裂による 3 の生成が律速段階である場合とに分かれる⁴⁾。DL-ロイシンおよび DL-β-フェニルアラニン NCA のニトロベンゼン中、第1アミンによる重合では 2 の生成が律速段階であり、重合速度は NCA と開始剤の初濃度に関してそれぞれ 1 次の簡単なものとなるので、全反応速度定数を容易に求めることができる (第1表)。一方サルコシン NCA のニトロベンゼン中、ポリサルコシンを開始剤とする重合は 2 の開裂が律速段階である。反応 3 は酸や塩

* Yukio IMANISHI 京都大学(工学部高分子化学教室
606 京都市左京区吉田本町) 助教授・工博
Polymerization of α-amino acid NCA

基，したがって炭酸ガスによって接触され，重合反応の速度論は複雑になる。このように NCA の種類によって反応機構が変化するので，研究にあたって重合速度の測定方法などに注意せねばならない。

4 の末端アミノ基の塩基性は鎖長の増大とともに低下し，第1アミンによる重合では開始反応速度>生長反応速度である⁴⁾。また上の反応機構からわかるように，移動や停止反応は本来存在しない。したがって第1アミンによる NCA の重合はいわゆるリビングポリマー型である。

第1表 アミンによる NCA の溶液重合の速度定数^{1), 4)}

N C A	開始剤	温度 (°C)	溶 媒	$k \times 10^2, \text{M}^{-1}\text{sec}^{-1}$
γ -ベンジル-L-グルタマート	n-ヘキシルアミン	25	ジオキササン	3.2
〃	〃	〃	ニトロベンゼン	11
〃	〃	〃	クロロホルム	30
〃	ジエチルアミン	〃	ベンゼン	41.6
〃	〃	〃	ニトロベンゼン	7
L-ロイシン	〃	〃	ジオキササン	1.2
〃	〃	〃	ベンゼン	33
D, L-ロイシン	ポリ-D, L-ロイシン	〃	ニトロベンゼン	4.2
〃	〃	〃	o-ニトロアニソール	2.4
〃	〃	45	ニトロベンゼン	8.7
〃	〃	〃	o-ニトロアニソール	5.8
D, L-フェニルアラニン	ジエチルアミン	25	ベンゼン	16.6
〃	〃	〃	DMF	5.8
サルコシン	ポリサルコシン	〃	ニトロベンゼン	25
〃	〃	〃	アセトフェノン	26

今西幸男氏 昭和 32 年 3 月京都大学工学部繊維化学科卒業，昭和 36 年京都大学助手，昭和 39 年 12 月～昭和 41 年 3 月までイギリス留学，昭和 46 年 4 月助教授，専門分野はカチオン重合と高分子触媒。著作に講座重合反応のうち「生体高分子と高分子触媒」共著（化学同人）趣味は旅行（登山を含まない），スポーツ（とくに野球と相撲），食事（洋食とアルコールを除く）

って，生成するポリペプチドの重合度は 5 式によって与えられる⁵⁾。ここで p は開始剤の重合度である。あらか

$$\overline{DP}_n = p + [\text{NCA}]_0 / [\text{開始剤}] \quad (5)$$

じめ合成しておいたポリペプチド（リビングポリマーに相当する）を開始剤に用いると，生長反応だけを扱うことになり，たいへん都合なので，この方法がよく用いられる。ポリペプチドによる NCA の重合はブロックコポリペプチドの合成，あるいは酵素モデル反応の一つとしてもたいへん重要である（後述）。

第1アミンによる重合でもいくらかの停止反応は起こる。最も重要なものはアミンが NCA の 2-CO 基へ親核的付加反応を行なってウレイド酸 5 を生じる場合である（6 式）⁶⁾。このときアミンを再生しないから重合が停止する。

第1アミンによる NCA の重合は重合度既知の分子量分布のシャープなポリペプチドの合成を目的とする場合に用いられ，あまり高分子量のポリペプチドの合成には適さない。

3. 第3アミンによる NCA の重合および類似の重合

第3アミン，たとえばピリジンを開始剤とする NCA の重合は，第1アミンによる重合とは著しく挙動を異にする。その原因は第3アミンには動き得る水素が存在しないということにある。

第3アミンによる NCA の重合の特色を列記すると次のようになる。(i) N-置換 α -アミノ酸 NCA (1 において $\text{R}^1 \neq \text{H}$) は第3アミンでは重合しない^{7), 8)}。(ii) 重合速度は第1アミンによる重合よりも急速で，しかも生長反応速度>開始反応速度である⁹⁾。(iii) 重合の副生成物としてヒダントイン-3-酢酸 6 およびオリゴペプチドが得られる¹⁰⁾。(iv) ポリマーの重合度は 5 式から予想

されるものよりずっと高く，分子量分布も広い。重合率の上昇は分子量の上昇をもたらさない¹¹⁾。(v) 重合は未反応 NCA が存在する状態で停止する（開始剤の消費）¹¹⁾。(vi) 開始剤はポリマー末端に結合しておらず，ポリマー末端にはアミンと容易に反応する官能基が存在する^{12), 13)}。

これらを説明できる機構として次のものが考えられた (7, 8, 9 式)^{21, 22)}。

反応 (9) において再生した開始剤はフリーの NCA を反応 (7) に従って活性化し、生じた 7 は 9 のオキサゾリジン-2,5-ジオン環の 5-CO 基に親核的付加反応を行なう (反応 (8) に相当する)。以下これらの反応をくり返すことにより、一端にオキサゾリジン-2,5-ジオン環、他端にアミノ基を有するポリペプチドが生じる。かくして開始剤塩基は単に開始反応のみならず生長反応にも関与していることになる。この機構によれば第 3 アミンによる NCA の重合は酸塩基反応型であり、活性化モノマー機構とも呼ばれている。この反応機構によって実験事実 (i) ~ (vi) がどのように説明されるかは紙数の都合で解説できないが、反応機構の理解の一助として読者各自が試みられることをおすすめする。

上記の反応機構におけるポイントは、第 3 アミンは第 1 アミンのように親核剤兼プロトン供与体としては作用しておらず、プロトン受容体として作用しているという点である。このことを明確に示した Bamford ら¹⁴⁾の

第 1 図 γ -エチル-L-グルタメート NCA の重合¹⁴⁾
DMF, 25°C [NCA]₀ = 0.2 M [開始剤] = 2.0 M
△: ピリジン, □: α -ピコリン, ○: 2,6-ルチジン,
●: サルコシン NCA と 2,6-ルチジンの反応

実験を第 1 図に示す。3 種の第 3 アミンの開始剤活性は、立体障害が増大するにもかかわらず塩基性が上昇する順に増大している。

第 3 アミンによる重合の開始機構は 7~9 式で完全に説明できる。しかし生長反応機構に関しては少し問題がないでもない。たとえば 9 のアミン末端が親核反応型機構で重合を継続する可能性がある。さらに (これは第 1 アミンによる重合においても共通の問題であるが) 8 のカルボキシレートアニオンが NCA に親核的付加を行なって混合酸無水物 10 に変化する機構も考えられる¹⁵⁾。しかし第 3 アミンによる重合でこれら 2 種の機構とも重要でないことが Goodman ら^{16), 17)} によって示されている。

ジヒドロシナメートのナトリウム塩¹⁸⁾, LiCl¹⁹⁾, ジメチルスルホキシド²⁰⁾がいくつかの N-非置換 α -アミノ酸 NCA の重合の開始剤になることが知られている。詳細な研究の結果、これらの開始剤も第 3 アミンと同じく酸塩基反応型機構により NCA の重合をひき起こしていることが明らかになった。第 3 アミンによる重合は、分子量分布は広いが高分子量のポリペプチドを大きい速度で合成する方法として適当である。

4. 第 2 アミンによる NCA の重合

第 2 アミンは動きうる水素原子を有するという点では第 1 アミンに共通し、塩基性が高く親核的付加反応に対する立体障害が大きいという点では第 3 アミンに共通している。事実第 2 アミンによる N-非置換 α -アミノ酸 NCA の重合が親核反応型と酸塩基反応型の重合の中間的挙動を示すことが観測されている。もちろん N-置換 α -アミノ酸 NCA の重合は第 1 アミン型機構に従って進行する。第 2 アミンによる重合の中間的挙動は第 2 表のデータによって示される。

C¹⁴ でラベルした種々のアミンによる γ -ベンジル-L-グルタメート NCA の重合において、生成ポリマー中の放射活性は使用したアミンの種類に応じて変化した^{12), 17)}。第 1 アミンを開始剤として使用した場合には、開始剤分子のほとんどすべてが NCA に親核的付加を行なって重合を開始している。第 3 アミンによる重合ではポリマー中に放射活性がほとんど認められない。一方第 2 アミンによる重合で得たポリマー中には 10~20% の放射活性が認められた。これは開始剤の一部が親核的付加反応型機構に従って反応し、残りが酸塩基反応型機構

第2表 C¹⁴ でラベルした開始剤による γ -ベンジル
-L-グルタメート NCA の重合^{(12), (17)}

開始剤	[NCA]/ [開始剤]	溶媒	ポリマー 中の放射 性(%)	DP _w
イソプロピルアミン	16	ジオキサソ	100.0	79
ベンジルアミン	50	THF	72.2	
n-ヘキシルアミン	40	〃	50.6	
ジイソプロピルアミン	24	ジオキサソ	10.9	
〃	15	〃	11.4	
〃	139	〃	18.5	38
〃	330	〃	16.0	
〃	162	〃	16.7	
ジエチルアミン	50	THF	9.2	
メチルジイソプロピルアミン	12	ジオキサソ	0.0	
〃	100	〃	0.5	273
トリエチルアミン	50	DMF	0.2	

第3表 ポリペプチドの分子量に対する開始剤の影響⁽¹⁷⁾. γ -ベンジル-L-グルタメート NCA, ジ
オキサソ 25°C, [NCA]/[開始剤]=5

開始剤	分子量 $\times 10^{-3}$
n-ヘキシルアミン	15
ジエチルアミン	83
トリエチルアミン	280
NaOH	31
NaOCH ₃	29.5
NaBH ₄	32.5

に従って重合をひき起こしていることを意味する。同様の説明がポリマーの重合度に対しても与えられる。2種の機構の重要性は第2アミンの置換基によって決まる立体効果と塩基性のバランスの問題である。

5. 強塩基による NCA の重合と類似の重合

ナトリウムメチラートなどの強塩基による NCA の重合は高分子量ポリペプチドを合成する手段としてきわめて有用である。たとえばナトリウムメチラートによる γ -ベンジル-L-グルタメート NCA の重合においては分子量 100 万を越えるポリペプチドの合成が可能である⁽²¹⁾。しかも強塩基による重合で得たポリマーの分子量分布は、第3アミンによる重合で得たものよりずっとシャープである⁽²²⁾。 γ -ベンジル-L-グルタメート NCA の重合において、生成ポリマーの分子量が開始剤の種類によってどのように影響されるかということを第3表に示す。強塩基による重合においては $\overline{DP}_n > [NCA]_0/[開始剤]$ であること、 $\overline{DP}_n$ は $[NCA]_0/[開始剤]$ に比例しないこと、同じ $[NCA]_0/[開始剤]$ であっても生成ポリマーの

分子量は開始剤の種類によって変化することが明らかである。

強塩基による NCA の重合ではさらに次の事実が明らかになっている⁽¹⁵⁾。(i) 活性種の生成と破壊が絶えずつり合って起こる定常状態重合である。(ii) 停止反応はモノマー移動かモノマーの 2-CO 基への生長鎖の付加によって起こる。(iii) 開始剤あるいはそれから生じた重合の開始種は重合中に消費されない。したがって強塩基による重合は第3アミンによる重合と似た点が多いが、停止反応を伴う定常状態重合であること、ポリマーの分子量分布がかなりシャープであること、ヒダントイン-3-酢酸が副生しないこと⁽²³⁾などの諸点において第3アミンによる重合と異なっている。

Goodman^{(16), (17)}の研究により強塩基開始剤は生成ポリマー中に結合していないことが明らかになった。したがって、重合の開始は第3アミンと同様開始剤による、NCA からのプロトン引き抜きによる活性化によって起こると考えるのが妥当である。生長反応に関しても第3アミンによる重合の項で述べたようないくつかの可能性が考えられるが、Goodman⁽¹⁶⁾の研究の結果、Bamford らが提案した活性化モノマー機構が適当であると考えられた。ところが強塩基は N-置換アミノ酸 NCA の重合をもひき起こすことが報告されており^{(24), (25)}、このときも強塩基は親核剤としてではなく塩基として挙動している⁽¹⁶⁾。この場合には NCA の α -水素が引き抜かれるということが提案されている(12式)⁽²⁶⁾。ただし12の環状末端基は親核性試薬とは反応できない。したがって生長反応は12がプロトン化、脱炭酸して生じる第2アミン末端基の NCA への親核的付加反応のくり返しによって進行すると考えられる。

N-非置換 α -アミノ酸 NCA の重合における強塩基の触媒作用は、上述のごとく第3アミンの触媒作用と全く同じである。ところがすでに述べたように重合の全体の挙動にはかなりの相違がある。第3アミンによる重合

の特徴の多くは9に示されるオキサゾリジン-2,5-ジオン環の存在によるものであった。強塩基による重合においても開始、生長反応機構が同じであるから、同様の官能基がポリマー末端に存在するはずである。強塩基による重合においてなぜオキサゾリジン-2,5-ジオン環が副反応を起こさないのかという点を解明したとき、第3アミンと強塩基の2種の開始剤の相違が明確になる。

強塩基による重合の複雑さを示す一例として、セルロースアセテートの水酸基の40~60%をナトリウムアルコキシド基に変えたものを開始剤とする若干のNCAの重合において、セルロースとポリペプチドのグラフトコポリマーが生成することが観測されている^{27)~29)}。ナトリウムメチラートはNCAに親核的付加をしないのに、なぜ高分子状アルコラートが付加するのかわからない点である。

有機アルミニウム化合物や有機亜鉛化合物がNCAの重合の開始剤になることが報告されている³⁰⁾。井上らの研究によると有機亜鉛化合物は酸塩基反応型開始剤であるが^{30),31)}、有機アルミニウム化合物はそれ以外に親核反応型開始剤としても作用する³⁰⁾ことが明らかにされた。

6. 溶媒効果

以下に述べるようにNCAの重合においては生長ポリペプチド鎖とNCAの相互作用、生長ポリペプチド鎖の溶液中での形態などが反応に対して重要な影響を及ぼす。NCAの重合における物理的因子の影響を十分に理解するためには、重合の素反応に対する溶媒効果を的確に把握しておく必要がある。

第1アミンによるNCAの重合における全速度定数に対する溶媒効果は第1表から明らかである。他の条件を一定にした場合、極性が低いにもかかわらずベンゼン中での重合速度が著しく大きいことに気がつく。これはたぶんポリペプチド生長鎖とNCAの間の相互作用が原因であろう。無極性のベンゼン中では極性なポリペプチド生長鎖に極性なNCAが溶媒和するため、活性点近傍のNCAの局部濃度が高くなるため反応の加速がもたらされると考えられる。さらにニトロベンゼン中におけるサルコシンNCAの重合において炭酸ガスの影響が大きく、速度論が複雑になることをすでに述べたが、このような複雑性は酸性の高いDMF中では観測されない¹⁹⁾。

第3アミンによるNCAの重合に対する溶媒効果は複雑である。しかし一般に極性溶媒中ほど活性化モノマーの生成が容易で、反応が速くなる傾向にある¹⁷⁾。

第2アミンによるNCAの重合に対する溶媒効果も複雑であるが、だいたい第3アミンによる重合の場合と同様である。たとえばγ-ベンジル-L-グルタマートNCAのジイソプロピルアミンによる重合は、極性なDMFを溶媒とする場合、酸塩基反応型機構によるモノマーの活

性化が容易に起こり、重合速度が大きく重合度の低いポリマーが得られる³²⁾。

第2アミンによる重合においては常に、そして第1アミンによる重合においてもときには、酸塩基反応型の重合が親核反応型の重合に混じって起こる。そしてその割合が溶媒効果を受けることが知られている³³⁾。たとえばDL-アラニンNCAの重合においてはアセトニトリル<プロピオニトリル<THF<CHCl₃<DMSOの順に酸塩基反応型重合の寄与が増大する。これは溶媒の電子供与性が増大する順である。

強塩基によるNCAの重合においては、中性のNCA分子と強塩基(イオン)とから活性化NCA(イオン)と中性の共役酸を生じるのでイオンの量に変化がない。したがって溶媒の極性効果は現われないと予想される¹⁷⁾が、実際には生成ポリマーの重合度は溶媒の性質によって強く左右される²¹⁾。これは強塩基による重合においても活性点の定常濃度が溶媒の性質によって著しく影響されることを意味する。

最後に、生成ポリマーの2次構造に対する溶媒効果が研究されている^{33),34)}。DMSOのようにポリペプチド主鎖のアミド結合の溶媒和力が大きい溶媒中での重合では、分子間水素結合が形成されてβ型コンホメーションをとったポリマーが得られる。一方アセトニトリル中では大部分のL-アミノ酸NCAは分子内水素結合を形成する結果、α型コンホメーションをとったポリマーが得られる。

7. 不整選択重合と立体特異性重合

NCAの重合においては、連鎖担体の溶液中でのコンホメーションが重要な役割を演じている。とくに同じNCAのD-およびL-異性体の相対反応性が重合反応の立体選択性と関連して重要である。α-アミノ酸NCAの光学対掌体の選択重合を統計的に取り扱う場合、重合反応の立体制御の機構を次の三つの基本型に分けることができる³⁵⁾。(i)生長末端制御、(ii)対掌体触媒制御、(iii)ヘリックス制御。

メタノールを開始剤とするD-およびL-アラニンNCAの重合はヘリックス制御である^{36),37)}。ただし生長鎖がヘリックス構造をとることが、どのようにしてモノマーの付加における不整選択性を決めるかという具体的イメージについては不明である(後述)。一方トリエチルアルミニウムによるγ-ベンジル-L-グルタマートNCAの共重合は生長末端制御である³⁵⁾。

このほかDMF中γ-ヘキシルアミンを開始剤とするγ-ベンジル-D-およびL-グルタマートNCAの重合において、不整選択重合の起こることが認められている³⁸⁾。さらにトリアルキルアルミニウムを開始剤とするDL-アラニンNCAの重合において一部水不溶性のポリアラニ

ンが生成し、そのポリマーは立体特異性を有することが明らかになった³⁹⁾。さらに金属カルボン酸塩-トリアルキルホスフィン混合物が α -アミノ酸 NCA の立体特異性重合に対して優秀な開始剤であることが発見されている⁴⁰⁾。

不整選択重合を熱力学的に追究することも可能である⁴¹⁾。 γ -ベンジル-D-グルタメート NCA を DMF 中で重合すると、D-アミノ酸末端に D-NCA が付加する反応の活性化エネルギーがほぼ 0 であった。L-L の反応も同様であろう。一方 γ -エチル-D,L-グルタメート NCA の同じ条件下での反応では、全活性化エネルギーは 4 kcal/mol であり、これは L-D あるいは D-L の反応によるものと考えられる。

この重合においては低温ほど高分子量かつヘリックス含有率の高いポリマーが生成する。すなわちラセミ体 NCA の重合においても、活性化エネルギーの差に基いて同種配置の生長末端と NCA の反応が優先的に起こり、ステレオブロックポリマーが得られる。

同様の現象が DL-アラニン NCA の重合において観測されている⁴²⁾。(次号につづく)

文 献

- 1) E. Katchalski, M. Sela: *Advances in Protein Chem.*, **13**, 249 (1958)
- 2) M. Szwarc: *Adv. Polymer Sci.*, **4**, 1 (1965)
- 3) W.E. Hanby, S.G. Waley, J. Watson: *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3009
- 4) D.G.H. Ballard, C.H. Bamford: *Proc. Roy. Soc.*, **A 223**, 495 (1954)
- 5) C.H. Bamford, A. Elliott, W.E. Hanby: "Synthetic Polypeptides", p. 63, Academic Press, New York, (1956)
- 6) M. Sela, A. Berger: *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1893 (1955)
- 7) C.H. Bamford, H. Block, A.C.P. Pugh: *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2057
- 8) C.H. Bamford, H. Block: "Polyamino Acids, Polypeptides, and Proteins", p. 65, M.A. Stahmann 編, Wisconsin University Press, (1962)
- 9) 文献 2) の p.47
- 10) C.H. Bamford, D.G.H. Ballard, F.J. Weymouth: *Nature*, **174**, 173 (1954)
- 11) D.G.H. Ballard, C.H. Bamford: *J. Chem. Soc.*, **1956**, 381
- 12) E. Peggion, M. Terbojevich, A. Cosani, C. Colombini: *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3630 (1966)
- 13) M. Terbojevich, G. Pizzolo, E. Peggion, A. Cosani, E. Scoffone: *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2733 (1967)
- 14) C.H. Bamford, H. Block: *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4989
- 15) M. Idelson, E.R. Blout: *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2387 (1958)
- 16) M. Goodman, U. Arnon: *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3384 (1964)
- 17) M. Goodman, J. Hutchison: *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3627 (1966)
- 18) D.G.H. Ballard, C.H. Bamford: *Special Publication of Chem. Soc.*, [2], 25 (1955)
- 19) D.G.H. Ballard, C.H. Bamford, F.J. Weymouth: *Proc. Roy. Soc.*, **A 227**, 155 (1955)
- 20) M. Oya, K. Uno, Y. Iwakura: *Biopolymers*, **8**, 1851 (1970)
- 21) E.R. Blout, R.H. Karlson: *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 941 (1956)
- 22) E. Scoffone, E. Peggion, A. Cosani, M. Terbojevich: *Biopolymers*, **3**, 535 (1965)
- 23) 文献 2) の p.32
- 24) G.D. Fasman, E.R. Blout: *Biopolymers*, **1**, 3 (1963)
- 25) G.D. Fasman, E.R. Blout: *Biopolymers*, **1**, 99 (1963)
- 26) M. Goodman, U. Arnon: *Biopolymers*, **1**, 500 (1963)
- 27) Y. Avny, A. Zilkha: *Israel J. Chem.*, **3**, 207 (1966)
- 28) Y. Avny, S. Migdal, A. Zilkha: *Europ. Polymer J.*, **2**, 355 (1966)
- 29) Y. Avny, A. Zilkha: *Europ. Polymer J.*, **2**, 367 (1966)
- 30) K. Matsuura, S. Inoue, T. Tsuruta: *Makromol. Chem.*, **103**, 140 (1967)
- 31) T. Makino, S. Inoue, T. Tsuruta: *Makromol. Chem.*, **131**, 147 (1970)
- 32) A. Cosani, G. D'este, E. Peggion, E. Scoffone: *Biopolymers*, **4**, 595 (1966)
- 33) 大屋正尚, 片貝良一, 宇野敬吉, 岩倉義男: 工化, **73**, 2371 (1970)
- 34) Y. Iwakura, K. Uno, M. Oya: *J. Polymer Sci., A-1*, **5**, 2868 (1967)
- 35) S. Inoue: SPSJ Microsymposium, Configuration, Conformation, and Functionality of Polyamino Acids, Kyoto, (Nov. 1970)
- 36) K. Matsuura, S. Inoue, T. Tsuruta: *Makromol. Chem.*, **85**, 284 (1965)
- 37) T. Tsuruta, S. Inoue, K. Matsuura: *Biopolymers*, **5**, 313 (1967)
- 38) S. Inoue, K. Matsuura, T. Tsuruta: *J. Polymer Sci., C 23*, 721 (1968)
- 39) K. Matsuura, S. Inoue, T. Tsuruta: *Makromol. Chem.*, **80**, 149 (1964)
- 40) H. Tani: SPSJ Microsymposium, Configuration, Conformation, and Functionality of Polyamino Acids, Kyoto, (Nov. 1970)
- 41) M. Terbojevich, A. Cosani, E. Peggion, E. Scoffone: *Biopolymers*, **10**, 129 (1971)
- 42) Y. Iwakura, K. Uno, M. Oya: *J. Polymer Sci., A-1*, **6**, 2165 (1968)