機能性高分子ミクロスフィア

川 口 春 馬*

Functional Polymer-microspheres.

Haruma KAWAGUCHI*

Research and development on the preparation of novel polymer microspheres and their applications have been accelerated in this decade. This article deals with polymer catalysts and reagents which have functional groups on and in polymer microspheres or beads. Immobilization of functional groups on polymer microspheres causes not only simplification of the recovery of reagent from the reaction system, but also changes in the rate, selectivity, and pattern of reaction in most cases. Dependence of these changes on the physical and chemical structure of polymer microspheres is discussed and a guide is given for the preparation of polymer microspheres having desirable functions.

1. はじめに

高分子という名から、普通は、まずプラスチック製品やゴムや繊維材料が思い浮べられる。プラスチックやゴムは、塊状であったりフィルム状であったり、時には、繊維と同様、線状であったりする。それらの形態に比べれば、粒子状の高分子材料は、頭の中に描きにくいかもしれない。実は、合成樹脂にせよゴムにせよ、まず粒子状に作成されることが多いのであるけれども、使用に先立って、たいいてい、塊状に加工されて利用者の手に届

く。しかし、粒子状であることの特長を活かして、粒子のまま高分子材料を利用することが、近年、様々の分野で盛んに行われるようになってきた。本稿では、対象を有機合成に関連の深いものに絞って、機能材料としての高分子微粒子 (polymeric microsphere) について述べてみたい。

2. 高分子ミクロスフィアおよびその分散系の特徴

高分子微粒子 (ミクロスフィア) の分散液を高分子溶液と比較した場合、および微粒子の形態を他の形態——

Table 1 Features of polymer microspheres and their dispersion.

Relation with medium aggregation form	Solution	Dispersion Particle	Fiber	Film	Bulk
Viscosity	High	Low			
Observation of polymer	Impossible	Hard—possible			
Separation of polymer from medium	Hard	Possible—easy			
Conformational change of polymer molecule	Easy	Hard			
Failure of stable state	Precipitation	Coagulation			
Specific surface area (cm ² /g)*		545	364	182	5.6
Mobility		High ←————→ Low			

* Calculated supposing the density of polymer to be 1.1 g/cm³, the diameter of particle and fiber 100 μm, the thickness of film 100 μm, and the bulk to be a cube.

* 慶応義塾大学理工学部応用化学科 ()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University ()

線状やフィルム状や塊状——と比較した場合の、特性の違いを表1に示す。

同量の高分子を含有していても溶液と分散液とでは、その粘度が桁違いであって、それが両者の扱い易さの違いに結びついている。高分子粒子の分散媒からの分離は、普通、ろ過とか、自然沈降もしくは遠心沈降後のデカンテーション、または、凝集剤添加や温度変化などで引き起こされる凝集物生成によってなされる。分別・回収が容易に行えることが粒子分散系の大きな利点である。

粒子は、単位重量あたり大きな表面積を持つ。この点は、他の物質との接触の機会が大きくなることにつながり、また、分散媒中で動き易いことは、その特性をさらに助長する。

以上述べられた特性を寄せ合せて考えてみると、高分子微粒子を合成化学反応の担体や触媒や試薬として用いることがいかに効果的であるか分る。実際に多くの合成化学者は、高分子粒子であるイオン交換樹脂を、イオン交換のためだけでなく、しばしば、触媒としても用いているし、ポリペプチドやポリサッカライドの固相合成のための担体としての高分子粒子も市販されている。また、微粒子の比表面積が大きいことは、アフィニティの評価のための材料として優れていることを示し、各種クロマトカラムに、いわゆるセパレーターとしても、種々の構造の高分子粒子が使われている。合成高分子の微粒子は、

i) 構造設計が可能である。すなわち、作成条件によって目的に応じた大きさや構造のものを得ることができ、かつ
ii) 製品間にバラつきが少なく、機能材料として使用される時、再現性のある結果をもたらす。これらの点は、無機物の微粒子や天然高分子粒子にない特徴であり、本稿では、もっぱら、合成高分子からなる微粒子だけを扱うことにする。

3. 有機合成化学に利用される 高分子ミクロスフィア

固相合成用の高分子担体や高分子触媒、高分子試薬が、対応する均一系材料に代って用いられる一番の理由は、反応系からの分離回収が容易であり、再利用が可能となることである。ただ、高分子粒子上の官能基や、それに作用する基質が、官能基の固定化によって受ける影響は表2に示すように多様であり、微粒子の物理的、化学的構造と複雑に関わっている。以下に、それらの因子を順次とりあげてゆくが、高分子触媒などについては最近すぐれた解説書^{1,2)}やレビュー^{3,4)}が出されているので、本章では、高分子化学を研究する者の立場から特に高分子粒子自体の側にウェイトをおいて、より新しい研究例を引用しながら、このテーマを扱ってみたい。

3.1. ミクロスフィアの内部構造 図1に微粒子を輪切りにした時の3つのパターンを、それらの特徴とと

	microporous (gel-type)	macroreticular (macroporous)	non-swellable

	a	b	c
Amount of functional groups to be possessed	large	medium	slight
Mechanical strength	high	low	high
Transfer of reagents to active sites	retarded	easy	easy

Fig. 1 Classification of polymer microspheres.

Table 2 Effects of immobilization of functional groups on polymer microspheres.

Changes given to functional groups when they are immobilized	Effects substrates suffer when they react with immobilized groups
1. Fixation of environment*	1. Retardation of mass transfer
2. Stabilization	2. Limitation of conformational change
3. Simplification of procedures for recovery and reuse	3. Concentration or dilution
	4. Unification of reaction pattern

* Environment: pore, crosslinking, site isolation, hydrophobicity, neighboring groups, etc.

度が落ち、3級アルコールはほとんどエステル化されない¹¹⁾。これもバルキークな高分子鎖が反応の場に制限を加えているために生じた結果であるとみなされる。

高分子粒子に固定されることによって生じるこの種の立体障害は、活性サイトを粒子表面から離して繋げてやれば、緩和される。この繋ぎはスペーサーとよばれ、普通 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ や $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ などが用いられる¹²⁾。スペーサーは粒子固定触媒ばかりでなく均一系(可溶性)高分子触媒においてさえ効力を発揮することが多い¹³⁾。

ペプチド固相合成用の最も単純な高分子担体では、最初のアミノ酸は粒子表面の官能基に直接結合する。この場合、反応の場が立体障害を受けていることに加え、溶媒和されていないこともあって、結合反応は抑制を受ける。一方、可溶性高分子を担体とする液相法では、もちろん上述の欠点は解消されるが、分離・精製の方がやっかいになる(限外ろ過や透析で分離)。固相法・液相法の長所を活かす目的で(式10)に示す担体が調製され、これを使って thioredoxin の合成が試みられた¹⁴⁾。これは一種のスペーサー利用法であるが、スペーサーが反応部位のフレキシビリティを高めるとともに溶媒和をうながし、反応性を向上させている点が特徴である。なお、(式10)のケースでは、後の目的に合せて A_1 、 A_2 どちらの箇所でも切断することができる。

3.3. Site isolation 粒子表面に官能基が個別に点在することにより、官能基の活性や反応の選択性が高まる場合がある。たとえばアリルクロライドのカルボニル化で、Pd 触媒は低濃度の時は粒子に固定されていてもフリーの場合でも活性に差がないが、Pd の濃度が上がると固定された側の活性は変らないのに対し、フリーの均一系触媒のそれは低下する。均一系では触媒が高濃度になると不活性な複合体をつくるのに、固定された触媒はそれぞれが孤立して本来の活性を保持し続けるからである¹⁵⁾。この site isolation 効果は架橋構造が強化さ

れ環境の固定が進められるほど強まる。Site isolation は、ある程度の分子長さをもった基質については、分子内反応を助長する原因となり、たとえば、大環状化合物の生成に活用できる¹⁶⁾。

Ru を担持したポリスチリルジフェニルホスフィン ($\textcircled{\text{P}}-\text{P}(\text{Ph})_2$) を用いアクリロニトリルを二量化 ($\text{NCCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CN}$) する反応で、高い二量化率が得られる¹⁷⁾ のも site isolation の寄与があるためかもしれない。対称二官能性化合物 (XRX , $\text{X}=\text{OH}$, COOH など) の選択的モノブロッキングの研究を続けている Leznoff グループの最近のターゲットはジケトン¹⁸⁾ であるが、反論はあるにせよこれらの反応(式11)にも site isolation の寄与は否定できないと考えられる。

Kim, Regen らは、粒子内の置換基の交換反応の動力学的解析を通して、site isolation の評価を行っている¹⁹⁾。

3.4. 反応の場の親・疎水性 反応(式12)でXや溶媒を変えたところ、極性の比較的弱いX、極性の強い溶媒を用いた系でクロル化率が低下した²⁰⁾。それらの条件下では、粒子のつくる疎水場にフェノールが引き寄せられ ROCl から離されるためであるとみなされている。

スチレンの水素化反応に、イオン交換樹脂のPd錯体を用いると表3のような結果が得られる²¹⁾が、これも粒子を構成する高分子のπ-アクセプター性、疎水性が反応を支配していることの現われと考えられる。

相関移動触媒反応で、触媒を担持する粒子中での反応が、水和した部分でおこるのか有機溶媒と溶媒和した部分でおこるのかを解明することは、反応の設計や実用化のために非常に有意義である。以下に示す Montanari, Tundo らの研究²²⁾ はそうした問題の1つの解法を示し

Table 3 Hydrogenation of styrene catalyzed by Pd-supporting polymer particles.

Support	Particle diameter (μm)	Reaction rate (relative)
Carbon	—	1.00
$\text{P}-\text{CH}_2\text{NH}_2$	0.073	0.19
$\text{P}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	0.090	1.11
	100	0.59

たものとして注目される。

フェノキシドのアルキル化は(式13)のように溶媒の種類に応じて生成物が異なる。いくつかの高分子に担持

されたホスフォニウムまたはアンモニウムをこの反応の三相触媒として用いたところ、表4のような結果が得られた。この結果から、I、IIの三相触媒系では、粒子中のイオン基をとりかこむ有機溶媒と溶媒和した環境で反応がおこることが証明される。このように三相触媒系では特に、試薬、生成物、二種類の溶媒と高分子のアフィニティが問題となる。ある成分の高分子粒子孔壁への吸着や孔内の滞留が反応の進行を妨げることもあり、高分子の種類の選択が重視される^{23,24)}。

3.5. 隣接基効果 1960年代から始まったOverbergerのグループの高機能触媒の研究²⁵⁾は、ある意味では、酵素の触媒能をしのぐ面をもつ合成高分子触媒を開発した。彼らや国武ら²⁶⁾の成果で最も重要な

Fig. 2 Specific and concerted catalysis by chymotrypsin.

点は触媒分子中の各部位の役割の分担と連携である。合成高分子触媒の手本と目されるキモトリプシンの働きは、図2を使って説明される。キモトリプシンでは、ポリペプチド中の芳香族部分を認識し選別する部位、ベンゼン核のカルボキシル基側のペプチド結合の分解を触媒するイミダゾール基、その反応を電荷リレーで助ける隣接のカルボキシル基、それらが巧妙に柔軟に機能している。この種の連携が、反応の場における高分子鎖のフレキシブルな対応を必要としているとするならば、架橋構造によって不溶化し、官能基の環境を固定している高分子粒子系にはその効果を期待しにくいかもしれない。しかし、カルボキシル基をもつ高分子微粒子上にイミダゾール基を結合させたものをフェニルエステルの加水分解触媒に用いた時、水溶性の類似高分子より高い活性を示すことがわかった²⁷⁾。この結果は、疎水性粒子上に触媒と協同作用基とがある決った比率でむしろかっちり固定された形で存在する方が特定の反応には効果を発揮する可能性もあることを物語っている。

粒子表面に隣合って固定された原子団を積極的に利用しようとする試みとして次の研究を紹介したい。(式14)は触媒サイトの脇に光学活性原子団を配した水素化触媒を用い、アセトアミドアクリル酸を水素化して水素化物の光学特性を規制しようとするものである。光学活性中心を導入した効果は予想したほどには出なかったが、そ

Table 4 Main products of the reaction promoted by polymer-supported phase-transfer catalysts.

Catalyst	Solvents	
	NaOH aq/toluene	NaOH aq-ethanol
I $\text{P}-\text{PhCH}_2\text{P}^+\text{Bu}_3\text{Cl}^-$	O-alkylation	O+C-alkylation
II $\text{P}-\text{PhCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{P}^+\text{Bu}_3\text{Br}^-$	O-alkylation	O+C-alkylation
III $\text{P}-\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3\text{Cl}^-$	C-alkylation	
IV $(\text{SiO}_2)-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{P}^+\text{Bu}_3\text{Br}^-$	O+C-alkylation

示したもので、粒子が大型化するほど、高分子量で分枝の多い基質に対する比活性が低下してしまうことがわかる。

このように、しばしば、小粒径の高分子粒子を担体として利用することが望ましいケースもでてくる。

粒径 $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ の微粒子は、先にゲル型粒子の作成法に示した重合系中の重合開始剤を、油溶性のものから水溶性のもの（たとえば、過硫酸カリウム）に換えれば調製できる。この重合法を水系重合（またはソープフリー乳化重合）と呼ぶ。粒子生成のメカニズムが異なる³⁵⁾ことによって、水系重合から生成する粒子は、懸濁重合でできる粒子の約 $1/1000$ の大きさになる。水系重合では、大きさのバラつきの少ない微粒子ができ易いことも特徴である。

粒型 $1 \sim 50 \mu\text{m}$ 台の微粒子は、水系重合で得た微粒子をモノマーの補充によって大きくしてゆく（シード重合）か、ホモナイザーなどモノマー油滴を微細化して懸濁重合するなどして作成する。Ugelstad は、粒径分布を広げることなく簡単に粒子を大型化できるユニークなシード重合法を開発³⁶⁾し、そうして作られた大きさの揃った粒子（粒径 $10 \mu\text{m}$ ）を液体クロマト充填剤として用いたところ、大きさのバラついた従来の充填剤を用いた場合より、分離能が高まり、分離時間は何と $1/10$ 以下に縮めることができたことと報告している³⁷⁾。

なお、一般の水系重合系で得られるものよりさらに小さな粒子を作成する方法もいくつか研究されていて、特に、Funke のマイクロゲル³⁸⁾は、粒子が残存二重結合を保有し、様々な化学修飾がし易い点で関心が持たれる。

しかし、粒径を小さくすると、粒子の分離・回収は難しくなる。普通、合成分子の比重は $1.0 \sim 1.2$ 程度であり、直径 $0.1 \mu\text{m}$ のポリスチレン粒子は遠沈管の中を 5 cm 沈降させるのに 2 万 g で 30 分ほど遠心分離しなくてはならない。これでは実用的でないので、無機質を高分子でカプセル化³⁹⁾して比重を高めて沈降し易くしたり、磁性体を含有する高分子微粒子をつくり磁力により反応系から分離できるようにする試み^{40,41)}がなされている。

4.2. 粒子の物理的構造 高分子微粒子を機能材料として用いようとする時、ゲル型粒子にするか MR 型粒子にするかの選択は、表 2 に示された両者の特性の対比の上で行われる。MR 型粒子は、前に述べたゲル粒子の作成のための処方（式 15）に、モノマーの溶剤でありポリマーの非溶剤である化合物を加えるだけででき上る⁴²⁾。図 4 のように重合の進行とともに油滴中にポリマーの微粒子が析出しそれらが合着し MR 型粒子となる。

Fig. 4 Preparation of macroreticular particle.

solvent*: solvent for monomer but
non-solvent for polymer.

ポリマーの非溶剤の種類と量で空孔率や孔径を変えることができる。懸濁共重合でモノマーの添加時期によって粒子表面の凹凸をコントロールできることがある⁴³⁾が、この現象は共重合体とモノマーとの非相溶性から説明される。また、水系共重合における異形粒子の生成も同様のメカニズムによるものである⁴⁴⁾。

MR 型粒子を作る別の方法として、線状ポリマーを含む粒子を作成し、後から線状ポリマーだけ溶出してしまいう方法⁴⁵⁾も報告されている。

4.3. 粒子を構成するポリマーの素材 これまで引用された研究例で使われている粒子はほとんど St と DVB の共重合体 (PSt-DVB) である。ポリマーの幹（主鎖）は安定であるが、ベンゼン環は求電子置換反応を起し易く様々の修飾が容易であるために PSt-DVB が繁用されている⁴⁶⁾。また、簡単な官能基を持った PSt-DVB 粒子なら市販品が入手できる。PSt-DVB 粒子を用いる以上、反応サイトはかなりの疎水場になっていることを容認しなければならない。PSt-DVB 粒子には、芳香族酸の方が脂肪酸より引きつけられやすく離れにくい⁴⁷⁾。この点が問題ならば、粒子をアクリル系のものに代えた方が良いと判断される。

話が少し脇道にそれるように思われるかもしれないが、参考になると考えられるので、ここで、いわゆる医用ミクロスフィアの、表面の親・疎水性と機能との対応について述べる。

高分子微粒子に抗原を固定させたものは、その抗原と特異的に反応する抗体と混ぜられると、結合（凝集）反応をおこす。この抗原抗体反応を利用して上記の微粒子が医用ミクロスフィアとして、臨床検査⁴⁸⁾や細胞の標識⁴⁹⁾・分離⁵⁰⁾に使われる。ここで、微粒子は抗原抗体反応以外の因子では凝集反応をおこさないことが必要である。ポリスチレン (PSt) 粒子は疎水結合によりたんぱく質を強く吸着し⁵¹⁾、そのため非特異凝集をおこし易い。そこで PSt 粒子を医用ミクロスフィアとして用いる場合には、使用に先立ちアルブミン⁵²⁾とかポリエチレン

Table 5 Triphase catalyses by polymer-supported polyethylene glycol.

Reaction	Organic phase	Aqueous phase	Catalyst	Product
a	C ₄ H ₉ Br	PhCH ₂ CN	$\text{P} \left[\begin{array}{l} \text{Ph} \\ \text{PhCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R} \end{array} \right]_m$ R = H or CH ₃	PhCH(C ₄ H ₉)CN
b	PhCH ₂ CH ₂ Br	KOH		PhCH=CH ₂

リコール⁵³⁾などを粒子にコートして表面の疎水性を弱める。親水性モノマーをStなどと共重合して親水性表面を持った微粒子を作る^{54,55)}など、粒子の調製の段階から対策を講じるのも別法であり、数多くの親水性モノマーが試用されている。

4.4. 官能基の導入 4.3.の医用ミクロスフィアの項から類推できるように粒子への官能基の導入法は次の2つに大別される。

1. 官能基を持つビニルモノマーを疎水性モノマーと共重合する方法

2. 既存の粒子を化学修飾する方法

このうちのどちらかが不可能であるとか、他方に比べて著しく不利であるケースがいくつかある。たとえば、トリフェニルホスフィンを導入するに当って、

従って、ホスフィンの導入は化学修飾法によるのが良い。逆に、クロロメチル基を導入したいとき、PSt-DVB 粒子をクロロメチル化すると、反応中一部架橋化がおこり、もとの粒子の架橋密度が変化してしまっ⁵⁷⁾、機能化についての解析がしにくくなることもある。この場合には共重合法の方が勧められる。

作成上は1,2の方法に優劣がなくても、機能の発現のされ方が異なる場合もある。*N*-ベンジルピリジニウム基を担持する粒子をアシル化触媒に用いる研究では、共重合法によるものが、修飾法によるものより好成績を収めたと報告されている⁵⁸⁾。

同族の官能基中で、より好ましいものを選択することも重要なプロセスである。ポリエチレングリコール(PEG)は相関移動触媒としてよく用いられているし、高分子に固定されて三相触媒としても興味深い材料として注目されている。用いるPEGの鎖長の選択に当っては次の2つの研究例が参照されよう。

表5の反応aでmやnやRの異なる種々の高分子粒子

を触媒として用いたところ、m=0.17, n=16, R=CH₃が最も活性が大きく低分子触媒ベンジルトリエチルアンモニウムに匹敵する触媒能を示した⁵⁹⁾。一方、表5の反応bではn=5でしかもR=Hの時に最高の活性が認められた。ここでは、aのケースと異なり、水相のカチオンが(式16)のように取り囲まれる過程が反応を支配していると考えられた⁶⁰⁾。

5. おわりに

本稿では、高分子ミクロスフィアの機能のうちで、特に、有機合成に関連の深い面だけに焦点を合せた。従って、近年特に進歩が著しい医用の分野での高分子ミクロスフィアの役割^{61,62)}についてはほんの一部しか紹介していない。高分子微粒子は、たとえば、ポリマードラッグ⁶³⁾やバイオセパレーターとして用いられるし、また、血液の測定や貧食機能の評価⁶⁴⁾のためにも役立てられている。

情報記録の分野では、複写紙の特性(誘電層形成や感光材料保持)付与⁶⁵⁾や、カラーフィルムの発色剤の薄層固定⁶⁶⁾に、高分子微粒子が活用されている。これらの利用法では、微粒子の分散液を基材上に塗付し乾燥してフィルム化する工程を含むが、後者では、粒子に結合した発色剤をフィルム上に均一に分布させることができ、広い意味での site isolation の活用とも言える。さらに、均一粒径の高分子微粒子が結晶格子に似た配列をとり得て、しかも、外部刺激に応答し、格子間隔を変化させる性質をもつことを利用して、ディスプレイデバイスにすることも検討されている⁶⁷⁾。

このようにして、付加価値の高い高分子ミクロスフィアの開発と応用が進むと、機能を発現し易い材料の設計についてのより掘り下げた検討が重要となり、機能を利用する者と、高分子ミクロスフィアの作成法・特性にく

わしい者との連携が大切になってゆくであろう。その綿密な連携のもとに、高機能材料としての高分子マイクロソフィアが、ますますマクロな存在価値を持つものに成長してゆくことを期待したい。

(昭和59年3月21日受理)

文 献

- 1) P. Hodge, D. C. Sherrington, "Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis", Wiley, New York (1980)
- 2) N. K. Mathur, C. K. Narang, R. E. Williams, "Polymers as Aids in Organic Chemistry", Academic Press, New York (1980)
- 3) 堀木樟夫, 有合化, **41**, 11 (1983)
- 4) 近藤紘一, Polym. Prepr. Jpn., **32**, 929 (1983)
- 5) N. Goto, S. Goto, I. Teshima, J. Chem. Eng. Jpn., **16**, 223 (1983)
- 6) P. F. Marconi, W. T. Ford, J. Catal., **83**, 160 (1983)
- 7) M. Bernard, W. T. Ford, J. Org. Chem., **48**, 326 (1983)
- 8) F. Yoneda, H. Yamato, T. Nagamatsu, H. Egawa, J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed., **20**, 667 (1982)
- 9) J. J. Kirkland, J. Chromatogr. Sci., **8**, 72 (1970)
- 10) J. M. J. Frécht, J. Halgas, D. C. Sherrington, React. Polym., **1**, 227 (1983)
- 11) R. A. Amos, R. W. Emblidge, N. Havens, J. Org. Chem., **48**, 3598 (1983)
- 12) M. S. Chiles, P. C. Reeves, Tetrahedron Lett., **1979**, 3367
- 13) J. P. J. Verlaan, R. Zwiers, G. Challa, J. Mol. Catal., **19**, 223 (1983)
- 14) H. Hellermann, H.-W. Lucas, J. Maul, V. N. R. Pillai, M. Mütter, Makromol. Chem., **184**, 2603 (1983)
- 15) W. O. Haag, D. D. Whitehurst, "Catalysis, Vol. 1" (J. W. Hightower, ed.), Am. Chem. Soc., p. 465 (1973)
- 16) B. T. Trost, R. W. Warner, J. Am. Chem. Soc., **104**, 6112 (1982)
- 17) R. K. Grasselli, J. D. Burrington, F. A. Pesa, H. F. Hardman, Eur. Pat. Appl., EP 72,231 (1982)
- 18) Z.-H. Xu, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, Can. J. Chem., **61**, 1405 (1983)
- 19) B. Kim, P. Kirszensztejn, D. Bolikal, S. L. Regen, J. Am. Chem. Soc., **105**, 1567 (1983)
- 20) J. G. Heffernan, D. C. Sherrington, C. J. Suckling, React. Polym., **1**, 35 (1982)
- 21) G. Bar-Sela, A. Warshawsky, *ibid.*, **1**, 149 (1983)
- 22) F. Montanari, S. Quici, P. Tundo, J. Org. Chem., **48**, 199 (1983)
- 23) W. T. Ford, J. Lee, M. Tomoi, Macromolecules, **15**, 1246 (1982)
- 24) H. Kise, K. Arai, M. Seno, Tetrahedron Lett., **22**, 1017 (1981)
- 25) たとえば, C. G. Overberger, T. St. Pierre, N. Vorchheimer, J. Lee, S. Yaroslavsky, J. Am. Chem. Soc., **87**, 296 (1965)
- 26) たとえば, T. Kunitake, S. Shinkai, Makromol. Chem., **151**, 127 (1972)
- 27) H. Kitano, Z.-H. Sun, N. Ise, Macromolecules, **16**, 1306 (1983)
- 28) G. L. Baker, S. J. Fritschel, J. K. Still, ACS Symp. Ser. **212**, 137 (1983)
- 29) D. C. Neckers, D. A. Kooistra, G. W. Green, J. Am. Chem. Soc., **94**, 9284 (1972)
- 30) B. Sket, M. Zupan, J. Macromol. Sci. Chem., **A 19**, 643 (1983)
- 31) R. T. Taylor, L. A. Flood, J. Org. Chem., **48**, 5160 (1983)
- 32) J. M. J. Frécht, M. J. Farrall, G. Darling, React. Polym., **1**, 27 (1982)
- 33) R. Arshady, A. Ledwith, *ibid.*, **1**, 159 (1983)
- 34) 星野 太, 修士論文(慶応大理工, 1983)
- 35) R. M. Fitch, M. P. Prenosil, K. J. Sprick, "New Concepts in Emulsion Polymerization", (J. C. H. Hwa, J. W. Vanderhoff, ed.) Interscience, p. 95 (1969)
- 36) J. Ugelstad, K. H. Kaggerud, F. K. Hansen, A. Berge, Macromol. Chem., **180**, 737 (1979)
- 37) J. Ugelstad, P. C. Mork, H. R. Mfutakamba, E. Soleimany, I. Nordhuus, R. Schmid, A. Berge, T. Ellingsen, O. Aune, "Science and Technology of Polymer Colloids, Vol. 1", (G. W. Poehlein, R. H. Ottewill, J. W. Goodwin, ed) p. 96 (1983)
- 38) Y.-Ch. Yu, W. Funke, Ang. Makromol. Chem., **103**, 187 (1982)
- 39) 古沢邦夫, 木村吉宏, 田川 徹, 高分子論文集, **40**, 697 (1983)
- 40) B. A. Bolto, R. J. Eldridge, K. H. Eppinger, M. B. Jackson, React. Polym., **2**, 5 (1984)
- 41) P. L. Kronick, Science, **200**, 1074 (1978)
- 42) C. Calmon, React. Polym., **1**, 3 (1982)
- 43) Y. Ohtsuka, H. Kawaguchi, T. Yamamoto, J. Appl. Polym. Sci., **27**, 3279 (1982)
- 44) 大久保政芳, 勝田善春, 山田 祥, 松本恒隆, 高分子論文集, **36**, 459 (1979)
- 45) I. M. Abrams, Ind. Eng. Chem., **48**, 1469 (1956)
- 46) J. Lieto, D. Milstein, R. Albright, J. V. Minkiewicz, B. C. Gates, CHEMTECH, **1983**, 46
- 47) C. W. Davies, G. G. Thomas, J. Chem. Soc., **1951**, 2624

- 48) C. J. M. Sindic, M. P. Chalon, C. L. Cambiaso, D. Collet-Cassart, P. L. Masson, *Mol. Immunol.*, **18**, 293 (1981)
- 49) R. S. Molday, W. J. Dreyer, A. Rembaum, S. P. S. Yen, *J. Cell. Biol.*, **64**, 75 (1975)
- 50) A. Rembaum, R. C. K. Yen, D. H. Kempner, J. Ugelstad, *J. Immunol. Methods*, **52**, 341 (1982)
- 51) 川口春馬, 天笠 肇, 大塚保治, *Polym. Prepr. Jpn.*, **31**, 811 (1982)
- 52) A. M. Bernard, D. Moreau, R. R. Lauwerys, *Clin. Chem.*, **28**, 1167 (1982)
- 53) 松沢茂隆, 白法医誌, **36**, 826 (1982)
- 54) H. Kawaguchi, Y. Sugi, Y. Ohtsuka, *ACS Symp. Ser.*, **165**, 145
- 55) A. Rembaum, S. P. S. Yen, R. S. Molday, *J. Macromol. Sci. - Chem.*, **A 13**, 603 (1979)
- 56) J. M. J. Frécht, W. Amaratunga, J. Halgas, *Nouv. J. Chim.*, **6**, 609 (1982)
- 57) J. A. Patterson, "Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports", (G. R. Stark, ed.), Academic Press (1971)
- 58) M. Tomoi, A. Akada, H. Kakiuchi, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **3**, 537 (1982)
- 59) Y. Kimura, P. Kirszensztejn, S. L. Regen, *J. Org. Chem.*, **48**, 385 (1983)
- 60) Y. Kimura, S. L. Regen, *J. Org. Chem.*, **48**, 195 (1983)
- 61) 赤池敏宏, "バイオマテリアルサイエンス 2", 鶴田・桜井編, 南江堂, p. 99 (1982)
- 62) 川口春馬, 繊維学会誌, **39**, 197 (1983)
- 63) W.-H. Yang, G. S. Banker, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **8**, 27 (1982)
- 64) 宮本正樹, 笹川 滋, 徳永栄一, *Blood Progr.*, **6**, 7 (1983)
- 65) 中村孝一, "高機能エマルジョン・ラテックス", シーエムシー, p. 148 (1983)
- 66) 前川幸雄, *ibid.*, シーエムシー, p. 154 (1983)
- 67) 藤田 秀, 高分子, **29**, 118 (1980)

本誌広告料金

表紙 2	1 頁	60,000 円	後付 1 頁	42,000 円
表紙 3	1 頁	50,000 円	" 1/2 頁	22,000 円
表紙 4	1 頁 (2 色)	80,000 円	綴込 (1 枚)	80,000 円現物持込
英文目次下	1/2 頁	25,000 円		

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共栄通信社

本社 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)

大阪支社 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)