

吗啉-2,5-二酮衍生物及其聚合物的研究进展

于 丽,冯亚凯*,石常灿,郝雪芳

(天津大学化工学院,天津化学化工协同创新中心,天津 300072)

摘要:吗啉-2,5-二酮衍生物是一类制备可生物降解材料的环状单体,本文综述了吗啉-2,5-二酮衍生物及其聚合物的合成方法,以及其在生物医用领域的应用前景。首先介绍了吗啉-2,5-二酮衍生物的三种合成方法,以及采用吗啉-2,5-二酮衍生物均聚反应制备聚缩肽的方法,其次介绍了吗啉-2,5-二酮衍生物与 ϵ -己内酯和丙交酯开环共聚制备基于氨基酸的共聚物。最后,总结了吗啉-2,5-二酮衍生物嵌段共聚物的制备,及其在药物释放和基因载体应用研究中的最新进展。

关键词:吗啉-2,5-二酮衍生物;生物降解;开环共聚;医用材料

引言

近几十年以来,随着生物医用材料的快速发展,生物可降解高分子材料在医疗应用中的优势越来越突出,尤其是在疾病诊断、治疗以及生物体组织器官的修复或替换以及药物传递系统等领域有着广泛的应用前景。此类材料的制备和应用研究已成为当今研究热点之一^[1~3]。生物可降解材料应该具有体内可降解性能和良好的生物相容性能,材料本身及其降解产物均应无毒或低毒;其降解和吸收速率应与医疗目标相适应;具有较好的加工性能以及与机体组织相匹配的机械性能,例如支架或者缝合材料等^[4,5]。

生物可降解高分子材料包括天然高分子和合成高分子材料。天然医用高分子材料具有很好生物相容性、生物可降解性和很高的生物识别功能,但是在其使用过程中容易出现机械性能差和降解速率难以控制等问题。为了适应生物医药方面的需求,国内外研究人员合成出了许多具有良好机械性能的可降解聚合物,仿生人体器官组成的天然高分子化学结构和物理性质,已成为现代医学领域重要材料。其中,人工合成的 α -氨基酸和 α -羟基酸交替共聚物(聚缩肽)因具有无毒、生物可降解、低免疫原性和良好的细胞相容性等优点而得到了广泛关注^[6,7]。

吗啉-2,5-二酮衍生物是合成聚缩肽的主要单体,通过开环聚合可以得到相应的聚缩肽,此类聚合物具有良好的生物相容性和生物降解性,且降解产物氨基酸和羟基酸能够被人体吸收利用,被认为是理想的医用材料。聚缩肽分子链中有酰胺键,彼此之间能形成极强的分子间氢键,因此这类聚合物机械性能和热性能较高,这类聚合物分子结构中的酯键又赋予了其易水解的性能,使其具备良好的生物降解性能^[8]。将其与天然高分子或合成高分子进行共聚改性近年来备受研究者关注。

本文对吗啉-2,5-二酮衍生物及其聚合物的合成方法进行了总结,并对其均聚物和共聚物在生物医用领域的应用前景进行了综述。

1 吗啉-2,5-二酮衍生物的合成

吗啉-2,5-二酮衍生物是制备聚缩肽的主要单体,然而其合成方法较为复杂,产率较低。1983 年,

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.03.003

收稿:2014-08-08;修回:2014-10-10;

基金项目:国家自然科学基金(31370969),国家教育部博士点专项基金(20120032110073),科技部国家国际合作(2013DFG52040);

作者简介:于丽(1990—),女,硕士研究生,主要从事生物医用材料方面的研究;

* 通讯联系人,E-mail:yaikaifeng@tju.edu.cn.

Shakaby 等^[9]在真空条件下,高温加热 *N*-(溴乙酰基)甘氨酸钠盐,升华得到环状化合物 3-(*S*)-甲基吗啉-2,5-二酮,但产率仅有 5%。1994 年, Peter 等^[10]对此合成方法进行了改进,用硅藻土负载 *N*-氯乙酰甘氨酸钠盐,并加入少量三氧化二锑为催化剂,在 200℃ 高温条件下,升华得到 3-(*S*)-甲基吗啉-2,5-二酮,产率提高到 16%。然而此合成过程比较复杂,产率仍然较低。1999 年,沈正荣等^[11]以三乙胺为催化剂,*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,将三乙胺/DMF 溶液缓慢滴加到 *N*-氯乙酰甘氨酸中,经萃取和结晶合成了吗啉-2,5-二酮,产率提高到 23%。Cheng 等^[12]以 *L*-丙氨酸为原料,通过控制氯乙酰氯、三乙胺和氢氧化钠溶液的滴加方式和滴加速度等条件,将吗啉-2,5-二酮的产率提高到 46%。

据有关文献报道^[13],吗啉-2,5-二酮的合成方法可归纳为三种(如图 1 所示)。第一种方法是以 *N*-(α -卤素脂肪酰)- α -氨基酸钠盐为中间体,第二种方法以 *N*-(α -羟基脂肪酰)- α -氨基酸或 α -氨基酸酯为中间体,第三种是基于 *O*-(α -酰胺基)- α -羟基酸。其中,第一种方法比较常用。

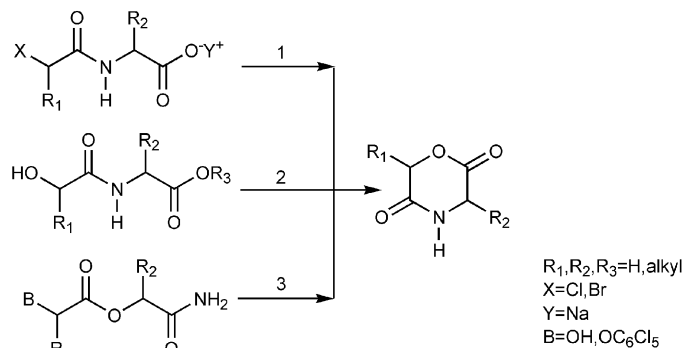


图 1 吗啉-2,5-二酮衍生物的合成方法

Figure 1 Methods of synthesis of morpholine-2,5-dione derivatives

(Adapted from ref. 13 with permission from *International Journal of Molecular Sciences*)

1.1 以 *N*-(α -卤素脂肪酰)- α -氨基酸钠盐为中间体合成吗啉-2,5-二酮衍生物

1943 年, Chadwick 等^[14]通过加热 *N*-(2-溴丙酰)-甘氨酸钠盐合成了 6-甲基-吗啉-2,5-二酮。1989 年, Glowaky 等^[15]在三乙胺/DMF 混合溶液里,滴加 *N*-(α -卤酰基)-氨基酸,进行成环反应制备了吗啉-2,5-二酮。1990 年, Fung 等^[16]以相同方法,将 *N*-(α -卤酰基)-氨基酸缓慢滴加到三乙胺/DMF 溶液中,通过改变原料氨基酸的种类,制备出吗啉-2,5-二酮衍生物。1998 年, Feng 等^[17]合成了 6 位无取代基团的 3*S*-3-[(苯氧羰基)甲基]-吗啉-2,5-二酮。

N-(2-卤代脂肪酰)-氨基酸钠盐在环化过程中,为避免分子间聚合可以用 DMF 或硅藻土等稀释或者分散,用三乙胺、氢氧化钠、碳酸钠或者碳酸氢钠做缚酸剂,经分子内成环而形成环状吗啉-2,5-二酮衍生物。但是,仍然无法完全避免这种分子间聚合副反应(如图 2 所示),以致吗啉-2,5-二酮的产率降低。

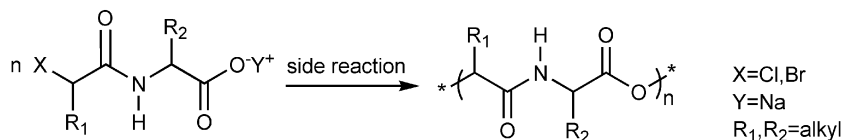


图 2 制备吗啉-2,5-二酮衍生物的环化过程中的副反应

Figure 2 Side reaction during the cyclization process of morpholine-2,5-dione derivatives

1.2 以 *N*-(α -羟基脂肪酰)- α -氨基酸或 α -氨基酸酯为中间体,合成吗啉-2,5-二酮衍生物

1982 年, Hartwig 等^[18]报道了在高度稀释的三氯甲烷和苯混和溶液中加入 *N*-(α -羟基脂肪酰)- α -氨基酸,经缩水后成环而制得吗啉-2,5-二酮衍生物。反应过程的亲核取代位置不在手性碳原子上,所以得到的吗啉-2,5-二酮衍生物的手性碳原子不会发生消旋作用。1995 年, Nakamura 等^[19]利用酯交换反应,在甲苯溶液中,由 *N*-(α -羟基脂肪酰)- α -氨基酸酯合成出了吗啉-2,5-二酮衍生物,但是酯交换过程温度较

高(150~350℃),发生了部分消旋反应。

N-(α -羟基脂肪酰)- α -氨基酸的环化过程通常有三种^[20]:第一种方法是使用甲苯磺酸或甲磺酸作为催化剂制得吗啉-2,5-二酮衍生物,产率高达 38%;第二种方法是使用羧酸活化剂进行环化,反应进行程度高,但是分离提纯过程繁琐,因而产率不高;第三种方法是在高温减压条件下,*N*-(α -羟基脂肪酰)- α -氨基酸自发环化形成吗啉-2,5-二酮衍生物,副产物低聚物量较少。

1.3 以 *O*-(α -酰胺基)- α -羟基酸为中间体,合成吗啉-2,5-二酮衍生物

据报道^[21]以 *O*-(α -酰胺基)- α -羟基酸为原料,合成出(3*S*,6*RS*)-3-[(苄氧羰基)-甲基]-6-甲基-吗啉-2,5-二酮,以及合成出侧基含有苄基保护的羧酸基团、苄氧羰基保护的氨基基团、对甲氧基保护的硫醇基团的吗啉-2,5-二酮衍生物。1975 年,Goodman 等^[22]指出,在 *N*-(2-溴丙酰基)-*D*-苄基-*L*-丝氨酸的环化过程中,除了生成吗啉-2,5-二酮衍生物主产物外,还伴有低聚物的产生。1992 年,In't Veld 等^[23]通过此方法合成了吗啉-2,5-二酮衍生物,环化过程中并未观察到 C_4 和 C_3 的外消旋作用。这种方法所用中间体合成过程复杂繁琐,目标产物产率均低于 10%,因此这种方法很少被使用。

2 吗啉-2,5-二酮衍生物的均聚与共聚

2.1 吗啉-2,5-二酮衍生物的均聚

吗啉-2,5-二酮衍生物的均聚反应式如图 3 所示。1985 年,Helder 等^[24]首次报道了呀啉-2,5-二酮开环聚合反应,在 130℃ 反应 28~48h,使用辛酸亚锡做催化剂合成出了聚缩肽。随后,众多科研小组合成了各种 3,6 位取代的呀啉-2,5-二酮衍生物,并研究了其开环聚合反应^[25]。很多均聚物的溶解性能比较差,玻璃化转变温度高,有的是无定型聚合物,有些是结晶性聚合物。单体所含取代基的空间位阻和取代基的数目等导致其开环聚合活性低,均聚物的分子量不高^[25]。

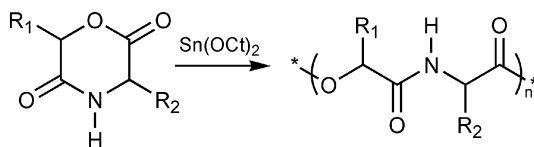


图 3 吗啉-2,5-二酮衍生物开环均聚

Figure 3 Ring-opening homo-polymerization of morpholine-2,5-dione derivatives

利用含有三个或三个以上官能团的 α -氨基酸和 α -羟基酸作为原料,可以合成出带有功能基团的吗啉-2,5-二酮衍生物,但是反应过程中需要将某些官能团加以保护,以免在环化过程或开环聚合时发生严重的副反应(如图 4 所示)。

1993 年,Ohya 等^[26]首次合成了乙醇酸(Glc)和 β -苄基-*L*-天门冬氨酸(*L*-Asp(BZ))的环状二聚体,并经辛酸亚锡催化,开环聚合得到了交替共聚物 poly[Glc-alt-*L*-Asp(BZ)],数均分子量为 2200 Da,经脱去 β -苄基保护基团,得到 poly(Glc-alt-*L*-Asp),该聚合物具有良好的体外降解和酶解特性。1997 年,冯新德等^[27]改变合成工艺参数,成功地合成数均分子量为 13500 Da 的 poly[Glc-alt-*L*-Asp(BZ)]。研究发现,单体制备方法不同,得到具有不同的氢键结构的单体,从而影响了单体的活性,因此导致合成的 poly[Glc-alt-*L*-Asp(BZ)]分子量有着巨大差异。此外,还有很多研究者通过改变单体种类,合成了含有不同侧基的呀啉-2,5-二酮均聚物^[28~30]。

2.2 吗啉-2,5-二酮衍生物的共聚

2.2.1 吗啉-2,5-二酮衍生物与丙交酯的共聚 聚(*L*-丙交酯)(PLLA)具有良好的生物相容性、可生物降解性、低毒性和良好的力学性能,被广泛地应用于组织工程和药物缓释等研究领域,但是,PLLA 降解速率缓慢、亲水性能差和细胞相容性差,这些缺陷限制了它在生物医药领域的进一步应用^[31]。利用赖氨酸(*L*-Lys)和乙醇酸(Glc)等可以对 *L*-丙交酯(LLA)聚合物进行改性,研究表明该共聚物可以显著改善

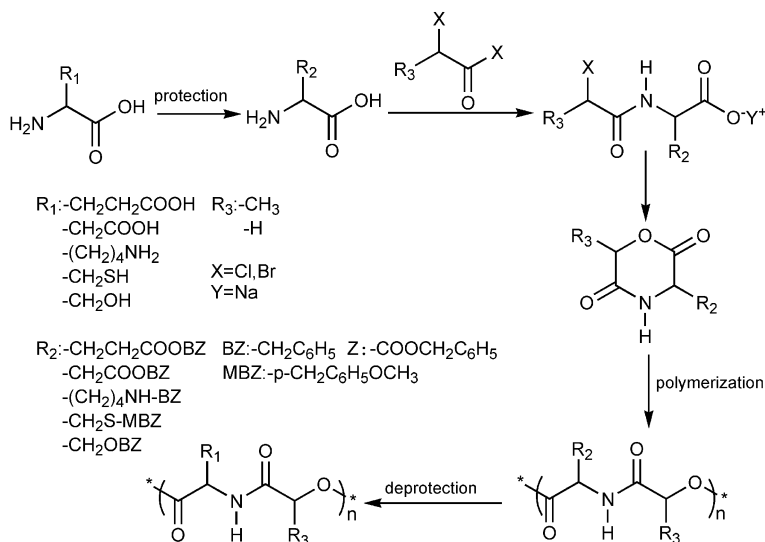


图 4 吗啉-2,5-二酮环化和开环过程的保护与脱保护

Figure 4 The protection and deprotection of cyclization and ring-opening process of morpholine-2,5-dione

PLLA 缺点,使其更好地应用于生物医学领域^[32, 33]。

Ohya 等^[33]报道了由含有乙醇酸、天门冬氨酸(Asp)或赖氨酸的环状吗啉-2,5-二酮衍生物与 LLA 开环共聚合成了 *L*-乳酸-缩肽共聚物,这种共聚物成功地包埋生长因子并使其缓慢释放,达到促进细胞生长的作用。Wang 等^[27]合成了 β -苄酯保护的天冬氨酸的吗啉-2,5-二酮衍生物,而且成功地与 LLA 进行了共聚反应,经过催化脱去保护基团后,得到功能性聚合物,例如多肽类药物载体。

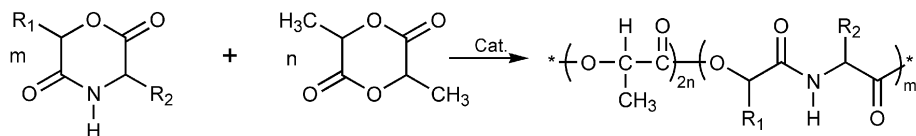


图 5 吗啉-2,5-二酮衍生物与丙交酯的共聚

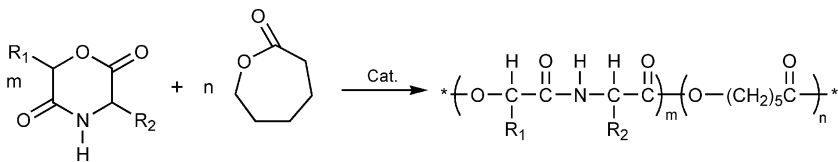
Figure 5 The copolymerization of lactide and morpholine-2,5-dione derivatives

2012 年,Pang 等^[34]首次利用无毒的肌酸酐醋酸作为引发剂,通过可控开环聚合反应合成了 LLA 和 3-苄氧甲基-6-甲基-吗啉-2,5-二酮的共聚物,其中肌酸酐是人体内精氨酸代谢的产物,能够高效催化 LLA 的开环聚合反应,通过测量共聚物的分子量,证明使用肌酸酐醋酸能够很好控制共聚物的分子量及分子量分布,经过催化脱去苄氧基团后,得到可降解的功能聚合物,在生物医用领域有巨大的潜在应用。Vavia 等^[35]合成了聚[乳酸-(乙醇酸-亮氨酸)]共聚物(P[LA-(Glc-Leu)]),通过双乳液溶剂蒸发法制备了包埋抗生素环丙沙星的聚合物纳米粒,此种体系可以使药物缓慢释放,有望成为一种新型药物载体。

2.2.2 吗啉-2,5-二酮衍生物与 ϵ -己内酯的共聚 聚(ϵ -己内酯)(PCL)具有优异的生物相容性,是一类可生物降解的聚合物,药物透过性良好,被广泛地用作组织工程支架材料和药物控释载体。但其体内降解速率较慢,疏水性强,机械性能较差,因此其使用受到限制^[36, 37]。为了提高 PCL 类材料的亲水性能、降解速率以及引入能与生物体相识别的功能基团,通常采用共聚、共混和接枝等方法来实现 PCL 改性的目的^[38, 39]。

基于吗啉-2,5-二酮衍生物的共聚物具有优异的生物相容性和生物降解性能,可以用来改性 PCL^[40]。吗啉-2,5-二酮衍生物与 ϵ -己内酯共聚反应如图 6 所示。

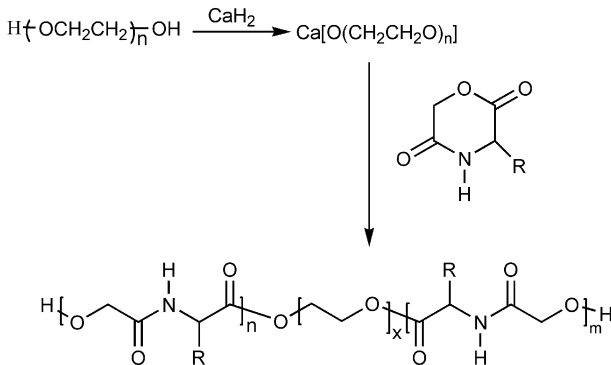
Wang 等^[41]用(3S)-[(苄氧羰基)-甲基]-吗啉-2,5-二酮和 ϵ -己内酯开环共聚,通过催化脱保护得到聚[(ϵ -己内酯)-co-(乙醇酸-alt-*L*-天冬氨酸)],这种聚合物的降解产物是乙醇酸和天冬氨酸,无细胞毒性,且可以参与体内物质代谢,促进细胞的生长和增殖。2011 年,Battig 等^[42]使用大分子二元醇和脂肪族二异

图 6 吗啉-2,5-二酮衍生物与 ϵ -己内酯的共聚Figure 6 The copolymerization of morpholine-2,5-dione derivatives and ϵ -caprolactone

氰酸酯做偶联剂,合成了含有 PCL 和聚异丁基吗啉-2,5-二酮链段的多嵌段共聚物,此种共聚物具有形状记忆功能、良好的弹性性能以及可生物降解性能,有望应用到可控药物释放体系和组织工程领域中。

此外,由丝氨酸和天门冬氨酸制备的吗啉-2,5-二酮衍生物等均能与 ϵ -己内酯进行共聚,有效改善 PCL 性能^[26]。

2.2.3 利用聚乙二醇为引发剂,制备吗啉-2,5-二酮衍生物的嵌段共聚物 聚乙二醇(PEG)是一种亲水性的大分子,能溶于体内组织液中,并能被机体快速排出体外,而不产生任何副作用,因此具有良好的生物相容性。例如 PEG 常常被用来提高材料的亲水性、柔性和抗凝血性等性能^[43, 44]。Feng 等^[45]用 PEG 与 CaH_2 做引发剂,合成了吗啉-2,5-二酮衍生物与 PEG 的共聚物(见图 7),这种共聚物兼具良好的亲水性能与力学性能,在医用领域有着潜在应用价值。

图 7 CaH_2 做为共引发剂引发吗啉二酮衍生物与 PEO 开环聚合机理Figure 7 Reaction mechanism of CaH_2 as a co-initiator for the ring-opening polymerization of morpholine-2,5-dione derivatives in the presence of PEO (with permission from *International Journal of Molecular Sciences*)

2003 年,Shen 等^[46]以氨基封端的 PEG 为引发剂引发 3(R,S)-甲基-吗啉-2,5-二酮聚合,合成出嵌段共聚物,通过调节两者比例,可有效地控制共聚物的亲水性。经抗癌药物紫杉醇的增溶实验,发现共聚物胶束能够成百倍地提高紫杉醇在水中的溶解度。Takahashi 等^[47]合成了聚(缩肽-co-DL-乳酸)-g-聚乙二醇共聚物(P(DG-DL-LA)-g-PEG),这种共聚物具有温敏性,可发生溶胶-明胶的相转变,通过改变 PEG 链的数量和长度可以改变相转变温度,此种体系在生物应用领域具有良好的潜在用途。2014 年,Feng 等^[48]使用 PEG 作为引发剂,合成了双亲性三嵌段共聚物,并通过自组装方法制备了共聚物纳米微球,这种微球作为抗癌药物阿霉素的载体,能够持续释放药物,在医用领域中具有潜在用途。

2.2.4 吗啉-2,5-二酮衍生物与某些药物的共聚偶联 消炎类药物如萘普生等具有抗菌广、杀菌力强和无耐药性等优点,在临床上得到广泛应用,然而,临床病例显示其对肠胃以及中枢神经系统均有一定毒害作用^[49]。一般药物的溶解性都比较差,口服容易引起肠胃反应,长期服用会产生耐药性,使药用剂量增多,患者的依从性变差^[50]。因此,将小分子药物接入大分子载体,制成大分子前药(macromolecular prodrugs),尤其是纳米级聚合物粒子,不仅可以提高药效,减轻不良反应,且方便患者使用。基于吗啉-2,5-二酮衍生物的共聚物因具有酯键和酰胺键,能为药物提供结合位点,且可生物降解,在制备大分子前药方面具有很好的应用前景^[8]。

2014年,Takahashi等^[51]合成了含有乙醇酸和天门冬氨酸的咪啉-2,5-二酮衍生物,并用2-乙基己酸亚锡做催化剂,使其与DL-丙交酯进行开环共聚,合成了功能侧基为羧基基团的聚[(Glc-Asp)-co-(DL-LA)],并在该共聚物羧基侧基上偶联含有氨基衍生物的抗菌药物左氧氟沙星以及聚乙二醇单甲基醚(mPEG),此种体系具有温敏性,可以实现药物的持续可控释放,在生物医学上具有潜在应用。刘莉莉^[52]在真空140℃条件下,以药物葛根素为引发剂,引发3-甲基-咪啉-2,5-二酮聚合,制备了葛根素大分子前药;以甲硝唑为引发剂,引发3-甲基-咪啉-2,5-二酮聚合,则制备出甲硝唑大分子前药,大分子前药的使用有效降低了药物的副作用。

2.3 咪啉-2,5-二酮嵌段共聚物用作载药/载基因体系

抗癌药物如紫杉醇、阿霉素和喜树碱等,能够有效抑制癌细胞的生长与扩散,然而对健康的组织细胞也具有很大的毒害作用,为了避免抗癌类药物的毒副作用,药物载体的研究变得极为重要^[53]。2012年,Li等^[54]合成了新型可降解聚缩肽类三嵌段共聚物聚(乙二醇-co-L-乳酸-co-3(S)-甲基-咪啉-2,5-二酮)(mPEG-PLLA-PMMD),通过在水相中自组装方法,成功地制备了加载抗癌药物紫杉醇的纳米胶束体系,实验表明PMMD的引入不仅能够提高紫杉醇在水相中的稳定性,而且提高了抗癌效率。2013年,Feng等^[55]通过开环聚合和原子转移自由基聚合制备了双亲性多嵌段共聚物PDMAEMA-PIBMD-PPDO-PEG,降解实验表明共聚物的分子量随着时间的延长而降低。该共聚物在PBS中可以自组装成纳米微球,并利用离子作用和疏水作用将布洛芬和阿霉素同时加载到纳米微球中,实验表明纳米微球具有较高载药量及包埋效率,能有效地控制药物的释放。

此外,Feng等^[56]制备了P(MMD-co-PDO)-b-PEG-b-P(MMD-co-PDO)双亲性共聚物纳米微球,这种纳米微球具有较高的降解性能。利用氢键作用和疏水作用将抗癌药物阿霉素包裹在纳米微球中,能有效控制药物的释放。这种体系具有pH敏感性,能够靶向地将抗癌药物阿霉素递送到癌细胞组织,而很少在健康组织细胞处残留,使抗癌效率得到提高。为了考察共聚物分子链侧基的体积对载药和释放的影响,Feng等^[48]利用3(S)-仲丁基-咪啉-2,5-二酮(SBMD)代替MMD合成出双亲性共聚物P(SBMD-co-PDO)-b-PEG-b-P(SBMD-co-PDO),并研究了以此种共聚物制备的纳米微球的载药量和释放规律,发现这种微球可以有效加载抗癌药物阿霉素并能使其持续释放。研究结果,发现共聚物中SBMD含量较多时,其分子链中仲丁基体积位阻大,导致载药量较低;而SBMD含量较少时,有利于阿霉素和共聚物中的羰基以及酰胺基团形成氢键,因此载药量较高。

2014年,Li等^[57]通过疏水作用和静电力作用制备了PELMD/mPEG-PLGA复合纳米胶束体系,并将10-羟基喜树碱加载到纳米胶束体系中,这种体系在释放药物时具有pH响应性,在pH较低的环境能够快速释放,可以使药物靶向到癌细胞组织。体内实验表明,复合胶束体系与传统的注射相比,药物在肝脏和肺部具有专一性积累,稳定性和安全性较高。这种复合胶束体系可以用作不稳定或高毒性抗癌药物的载体,在药物传递体系中具有巨大的潜在应用。

最近,Shi等^[58]报道了咪啉-2,5-二酮嵌段共聚物作为基因载体的研究成果。采用mPEG作为引发剂,合成了mPEG-b-P(MMD-co-GA)-g-PEI共聚物,并且通过自组装方法制备了以疏水性P(MMD-co-GA)为核,亲水性PEI和mPEG为壳的共聚物微球。多个PEI分子链连接到核表面,以致壳带有电正性,通过静电作用将负电性的ZNF580基因压缩到复合微球的壳层^[58]。微球表面的亲水性mPEG和低分子量PEI实现了微球的低细胞毒性。这种复合微球能够将基因有效地运载到EA.hy926细胞里,实现内皮细胞快速增殖。

为了控制载基因微球核的降解速度,Shi等^[59]通过引入LA,制备了以疏水性P(MMD-co-LA-co-GA)为核,亲水性PEI和mPEG为壳的P[mPEG-b-P(MMD-co-LA-co-GA)-g-PEI]微球,调节共聚单体的比例可以有效调节核的降解速率。实验表明通过调节核的降解速率,可以使载有ZNF580基因的复合微球持续释放基因。细胞转染实验表明该复合微球能够将基因有效地运载到EA.hy926细胞里,通过基因的表达,实现内皮细胞的黏附、生长和增殖。

3 展 望

吗啉-2,5-二酮衍生物的可降解材料是一种非常重要的生物降解材料,且本身及其降解产物在体内外均无毒性,具有许多传统材料无法比拟的优异性能。主链中的酰胺键使其有较好的机械性能,而酯键的存在又赋予其降解性能,使其在生物医学领域如手术缝合线、组织工程支架和药物/基因传递体系有很好的应用前景。随着医疗技术的进步和科研学者的不断研究,吗啉-2,5-二酮类共聚物的这些优异性能必然会在生物医学领域不断拓展,为医学的发展起到推动作用。

参考文献:

- [1] Kumari A, Yadav S K, Yadav S C. Colloid Surf B: Biointerfaces, 2010, 75(1): 1~18.
- [2] Green J J, Zhou B Y, Mitalipova M M, Beard C, Langer R, Jaenisch R, Anderson D G. Nano Lett, 2008, 8(10): 3126~3130.
- [3] Oh S H, Lee J H. Biomed Mater, 2013. DOI: 10.1088/1748-6041/8/1/014101.
- [4] Ulery B D, Nair L S, Laurencin C T. J Polym Sci Pol Phys, 2011, 49(12): 832~864.
- [5] Nair L S, Laurencin C T. Prog Polym Sci, 2007, 32(8-9): 762~798.
- [6] Xie Z G, Lu T C, Chen X S, Zheng Y H, Jing X B. J Biomed Mater Res A, 2009, 88A (1): 238~245.
- [7] Fonseca A C, Gil M H, Simões P N. Prog Polym Sci, 2014, 39(7): 1291~1311.
- [8] Fonseca A C, Serra A C, Coelho J F J, Gil M H, Simões P N. Polym Int, 2013, 62(5): 736~743.
- [9] Shakaby S W, Koelmel D F. EUR, 0086613, 1984. 4. 10.
- [10] In't Veld P J A, Shen Z R, Takens G A J, Dijkstra P J, Feijen J. J Polym Sci Pol Chem, 1994, 32(6): 1063~1069.
- [11] 沈正荣, 陈慧闯, 孙伟东. 化学试剂, 1999, 21(5): 311~317.
- [12] Feng Y K, Cheng C B, Zhang L, Tian H, Yuan W J. Trans Tianjin Univ, 2012, 18(5): 315~319.
- [13] Feng Y K, Guo J T. Int J Mol Sci, 2009, 10: 589~615.
- [14] Chadwick A F, Pacsu E. J Am Chem Soc, 1943, 65(3): 392~402.
- [15] Glowaky R C, Fung F M. EUR, 322154, 1989. 6. 28.
- [16] Fung F N, Glowaky R C. USP, 4916209, 1990. 4. 10.
- [17] Zhang G D, Wang D, Feng X D. Macromolecules, 1998, 31(18): 6390~6092.
- [18] Hartwig W, Schoellkopf U. Eur J Org Chem, 1982, 1982(11): 1952~1970.
- [19] Nakamura C E, Cosimo R D, Moran J R. USP, 5466801, 1995. 11. 14.
- [20] Georgios K, Peter B, Christoph N, Steckhan E. Tetrahedron, 1998, 54(14): 3479~348.
- [21] In't Veld P J A, Dijkstra P J, Feijen J. Macromol Chem Phys, 1992, 193(11): 2713~2730.
- [22] Nissen D, Gilon C, Goodman M. Macromol Chem Phys, 1975, 1(1): 23~53.
- [23] In't Veld P J A. Biodegradable polyesteramides. Netherlands: University of Twente, 1992.
- [24] Helder J, Kohn F E, Sato S, van den Berg J W, Feijen J. Macromol Rapid Comm, 1985, 6(1): 9~14.
- [25] In't Veld P J A, Dijkstra P J, van Lochem J H, Feijen J. Macromol Chem Phys, 1990, 191(8): 1813~1825.
- [26] Ouchi T, Shiratani M, Jinno M, Hirao M, Ohya Y. Macromol Rapid Comm, 1993, 14(12): 825~831.
- [27] Wang D, Feng X D. Macromolecules, 1997, 30(19): 5688~5692.
- [28] Yancheva D, Daskalova L, Cherneva E, Mikhova B, Djordjevic A, Smelcerovic Z, Smelcerovic A. J Mol Struct, 2012, 1016(30): 147~154.
- [29] Shirahama H, Tanaka A, Yasuda H. J Polym Sci Pol Chem, 2002, 40(3): 302~316.
- [30] Feng Y K, Klee D, Höcker H. Macromol Chem Phys, 2001, 202(16): 3120~3125.
- [31] 罗丙红, 廖凯荣, 全大萍, 卢泽俭, 陈用烈. 高分子学报, 2003, 6: 803~808.
- [32] Yao J Y, Yang Q F, Fan X D, Wang N, Guo B H. Front Chem China, 2007, 2(2): 183~187.
- [33] Ohya Y, Matori J, Ouchi T. React Funct Polym, 2014, 81: 33~39.
- [34] Pang Z B, Li H, He P, Wang Y Q, Ren H X, Wang H, Zhu X X. J Polym Sci Pol Chem, 2012, 50(19): 4004~4009.
- [35] Pagar K P, Vavia P R. Therapeutic Delivery, 2013, 4(5): 553~565.
- [36] Dhanaraju M D, Gopinath D, Ahmed M R, Jayakumar R, Vamsadhara C. J Biomed Mater Res A, 2006, 76(1): 63~72.
- [37] Zhang H W, Bei J Z, Wang S G. J Appl Polym Sci, 2007, 106(6): 3757~3767.
- [38] Hyun H, Kim M S, Jeong S C, Kim Y H, Lee S Y, Lee H B, Khang G. Polym Eng Sci, 2006, 46(9): 1242~1249.

- [39] Xie Z G, Lu C H, Chen X S, Chen L, Hu X L, Shi Q, Jing X B. *Eur Polym J*, 2007, 43(5): 2080~2087.
- [40] Julich-Gruner K K, Löwenberg C, Neffe A T, Behl M, Lendlein A. *Macromol Chem Phys*, 2013, 214(5): 527~536.
- [41] Wang D, Feng X D. *Macromolecules*, 1998, 31(12): 3824~3831.
- [42] Battig A, Hiebl B, Feng Y. *Clin Hemorheol Micro*, 2011, 48(1): 161~172.
- [43] Pan C J, Hou Y H, Zhang B B, Zhang L C. *Bio-Med Mater Eng*, 2014, 24(1): 781~787.
- [44] Peppas N A, Keys K B, Torres-Lugo M, Lowman AM. *J Control Release*, 1999, 62(1-2): 81~87.
- [45] Sahithi K, Swetha M, Prabaharali M, Moorthi A, Saranya N, Ramasamy K, Srinivasan N, Partridge N C, Selvamurugan N. *J Biomed Nanotechnol*, 2010, 6(4): 333~339.
- [45] Feng Y K, Lu J, Behl M, Lendlein A. *Macromol Biosci*, 2010, 10(9): 1008~1021.
- [46] Tian W W, Chen Q, Yu C H, Shen J. *Eur Polym J*, 2003, 39(9): 1935~1938.
- [47] Takahashi A, Umezaki M, Yoshida Y, Kuzuya A, Ohya Y. *J Biomat Sci-Polym E*, 2014, 25(5): 444~454.
- [48] Lv J, Zhang L, Khan M, Ren X K, Guo J T, Feng Y K. *React Funct Polym*, 2014, 82: 89~97.
- [49] Hegeman J, Nienhuis B, van den Bemt B, Weerdesteyn V, van Limbeek J, Duysens J. *Hum Movement Sci*, 2011, 30(2): 384~395.
- [50] 戚晓红, 陈汐敏, 冯振卿, 管晓虹, 吴军, 陈强, 阚延静, 童华. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(8): 1065~1063.
- [51] Takahashi A, Umezaki M, Yoshida Y, Kuzuya A, Ohya Y. *Polym Advan Technol*, 2014. DOI: 10.1002/pat.3265.
- [52] 刘莉莉. 吗琳-2,5-二酮衍生物及其聚合物的制备与应用研究. 南京大学硕士学位论文, 2011.
- [53] Danhier F, Feron O, Préat V. *J Control Release*, 2010, 148(2): 135~146.
- [54] Zhao Y L, Li J, Yu H, Wang G J, Liu W. *Int J Pharm*, 2012, 430(1-2): 282~291.
- [55] Zhang L, Feng Y K, Tian H, Zhao M, Khan M, Guo J T. *J Polym Sci Pol Chem*, 2013, 51(15): 3213~3226.
- [56] Zhang L, Feng Y K, Tian H, Shi C C, Zhao H Y, Guo J T. *React Funct Polym*, 2013, 73(9): 1281~1289.
- [57] Yin S P, Li J, Li N N, Wang G J, Gu X C. *J Nanopart Res*, 2014, 16: 2274.
- [58] Shi C C, Yao F L, Huang J W, Han G L, Li Q, Khan M, Feng Y K, Zhang W C. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 1825~1837.
- [59] Shi C C, Yao F L, Li Q, Khan M, Ren X K, Feng Y K, Huang J W, Zhang W C. *Biomaterials*, 2014, 35(25): 7133~7145.

Progress in Morpholine-2,5-Dione Derivatives and their Copolymers

YU Li, FENG Ya-kai*, SHI Chang-can, HAO Xue-fang

(School of Chemical Engineering and Technology, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Chemical Engineering (Tianjin), Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Morpholine-2, 5-dione derivatives are a kind of cyclic monomers for the preparation of biodegradable materials. This paper summarized the synthesis methods of morpholine-2,5-dione derivatives and their copolymers, as well as their potential applications in medical field. Firstly, three synthesis methods of these derivatives were introduced, also the homopolymerization of morpholine-2,5-dione derivatives to prepare polydepsipeptides was summarized. Secondly, this paper introduced ring-opening copolymerization of morpholine-2, 5-dione derivatives with ϵ -caprolactone and lactide to prepare the copolymers based on amino acids. Finally, this paper summarized the synthesis of morpholine-2,5-dione derivatives block copolymers, and the recent development of their applications in drug delivery and gene carriers.

Key words: Morpholine-2,5-dione derivatives; Biodegradable; Ring-opening polymerization; Medical materials