[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510122436.9

[51] Int. Cl.
C08G 63/08 (2006.01)
C08G 63/78 (2006.01)
C08G 63/82 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 6 月 14 日

[11] 公开号 CN 1786042A

[22] 申请日 2005.12.19
[21] 申请号 200510122436.9
[71] 申请人 南开大学
地址 300071 天津市卫津路 94 号
[72] 发明人 李 弘 何培茹 李金玲 赵晓娜 白 峰

[74] 专利代理机构 天津市学苑有限责任专利代理事务所
代理人 解松凡

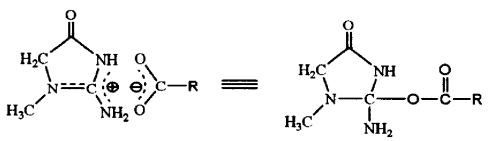
权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

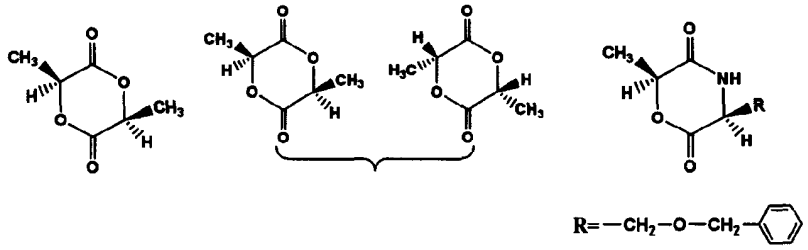
羧酸肌酐胍催化合成聚丙交酯及聚丝氨酸吗啉二酮

[57] 摘要

本发明涉及医用生物降解性聚酯的催化合成方法。采用结构如 CRCA 所示的羧酸肌酐胍化合物，式中 R 独立选自 CH_3-，CH_3CH_2-，$CH_3CH_2CH_2-$ 中的单一化合物为催化剂，催化 L－丙交酯(LLA)或 D，L－丙交酯(DLLA)或(3S)－3－苄氧甲基－(6S)－6－甲基－吗啉二酮(丝氨酸吗啉二酮)(BMD)的本体活性开环聚合反应，合成指定分子量和窄分子量分布的聚 L－丙交酯(PLLA)、聚 D，L－丙交酯(PDLLA)和聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)，聚合物具有高度的生物安全性。PBMD 可用于合成 L－丝氨酸－L－乳酸交替共聚物(P(LSE－LLA))。

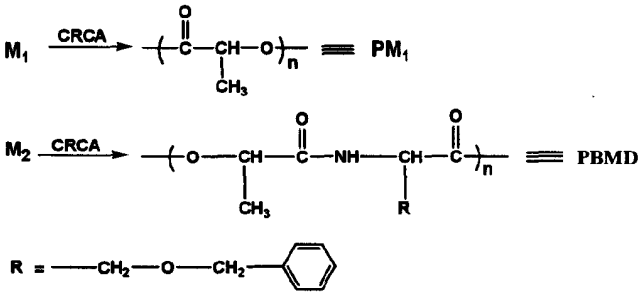


1、催化合成生物医用降解性聚 L—丙交酯（PLLA）、聚 D，L—丙交酯（PDLLA）、聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)的方法，其特征在于：以羧酸肌酐胍(CRCA)为催化剂，进行如结构式(LLA)、(DLLA)和(BMD)



LLA DLLA BMD

所示的环酯类单体 L—丙交酯(LLA)、D，L—丙交酯(DLLA)和（3S）—3—苄氧甲基—(6S)—6—甲基—吗啉二酮(丝氨酸吗啉二酮) (BMD)的本体活性开环催化聚合反应，合成具有指定分子量和窄分子量分布的聚 L—丙交酯（PLLA）、聚 D，L—丙交酯（PDLLA）和聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）；

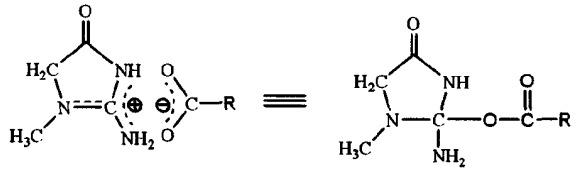


式中 M_1 独立选自：LLA、 DLLA ； M_2 独立选自：BMD。

2、根据权利要求 1 所述羧酸肌酐胍(CRCA)催化合成 PLLA，PDLLA 和 PBMD 的方法，其特征在于：聚合反应是将单体 LLA、DLLA 或 BMD 及单一羧酸肌酐胍化合物加到反应釜中，单体/羧酸肌酐胍摩尔比为：50/1—400/1，经三次真空—充氩气操作后，于 110—180℃反应 24—96 小时后，用少量丙酮溶解丙交酯聚合反应体系，将溶液缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物；用 N,N-二甲基甲酰胺溶解丝氨酸吗啉二酮聚合反应体系，将溶液缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物；过滤后将沉淀物在 40℃下真空干燥 24 小时，得到不同数均分子量和分子量多分散性指数 PDI＝1.07-1.20 的 PLLA，PDLLA 或 PBMD。

3、根据权利要求 2 所述羧酸肌酐胍(CRCA)催化合成 PLLA，PDLLA 和 PBMD 的方法，其特征在于：优选的聚合反应条件是 130—160℃反应 96 小时，产率在优选的反应条件下可达到 90％以上。

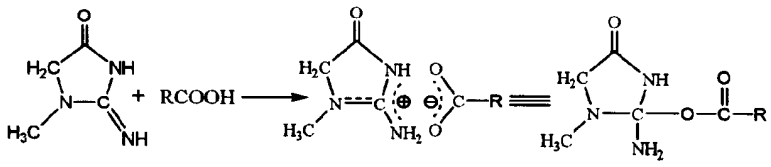
4、权利要求 1 所述羧酸肌酐胍(CRCA)催化合成 PLLA，PDLLA 和 PBMD 的方法，其特征在于：羧酸肌酐胍结构如（**CRCA**）所示：



CRCA

式中：R=CH_3—（醋酸肌酐胍），CH_3CH_2—（丙酸肌酐胍），$CH_3CH_2CH_2$—（正丁酸肌酐胍）。

5、根据权利要求 4 所述羧酸肌酐胍(CRCA)的合成方法，其特征在于：由肌酐（**CR**）与羧酸（**CA**）直接反应合成，



CR CA CRCA

式中：R=CH_3—（醋酸肌酐胍），CH_3CH_2—（丙酸肌酐胍），$CH_3CH_2CH_2$—（正丁酸肌酐胍）；合成反应是将一定量的肌酐加到 Schlenk 烧瓶中，严格驱除烧瓶中空气后，在氮氛下加入醋酸或丙酸或正丁酸，肌酐/羧酸摩尔比为：1/3，于 25－120℃反应 2－3 小时，氮氛下减压将羧酸蒸出，得到产物羧酸肌酐胍。

6、根据权利要求 5 所述羧酸肌酐胍的合成方法，其特征在于：优选反应条件是于 90℃反应 2.5 小时，在优选的反应条件下产率可达 98%以上。

羧酸肌酐胍催化合成聚丙交酯及聚丝氨酸吗啉二酮

技术领域

本发明涉及医用生物降解性聚酯的催化合成方法。

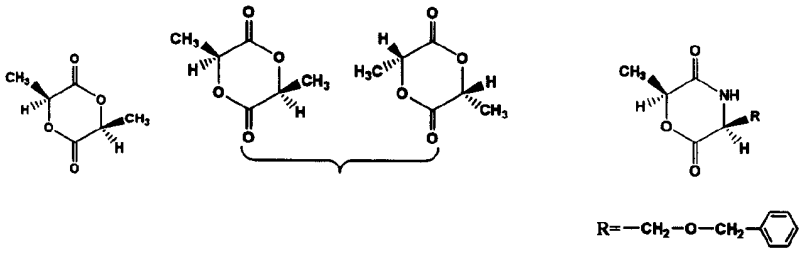
背景技术

近年来，随着医药及生物组织工程科学的迅猛发展，国内外对具有优良生物相容性和生物安全性的医用生物降解材料的需求在急剧增长。在人工合成医用生物降解材料方面以脂肪族聚酯（主要是聚丙交酯类也称聚乳酸类）、聚氨基酸以及它们的共聚物最受重视，此类材料具有优良的生物降解性、生物相容性（不产生机体排异效应）及生物安全性（降解产物可参与人体代谢，无残留），因而在生物医学、药物学领域有广泛、重要的应用，如：（1）控释药物载体（如：抗癌及抗艾滋病靶向药物载体）；（2）植入性可吸收组织工程材料（如：手术缝合线，骨骼接合、固定材料，人工软骨、韧带、肌腱、血管、输尿管支撑材料等）。目前国内外在此类材料合成方面存在着一个比较严重的问题是:广泛应用于聚合反应的催化剂辛酸亚锡具有细胞毒性。由于聚合反应后无法将含锡催化剂由所合成聚合物中彻底去除，这就给此类材料作为人类药用、医用材料，特别是较长期应用材料（长期服用药物的载体，较长期植入性医用材料等）带来不安全性隐患。因此，研究开发新型无毒、高效聚合反应催化剂以合成具有高度生物安全性医用生物降解材料成为当前世界各国从事医用高分子材料研究的科学家们关注的焦点和呼吁解决的当务之急。南开大学高分子研究所暨“教育部功能高分子材料重点实验室”李弘教授及其研究室在国家自然科学基金（No. 20474030）资助下，设计并合成了无毒、无金属、仿生型羧酸肌酐胍（醋酸肌酐胍、丙酸肌酐胍、正丁酸肌酐胍）化合物，并以羧酸肌酐胍（醋酸肌酐胍、丙酸肌酐胍、正丁酸肌酐胍）化合物为催化剂催化丙交酯[L-丙交酯（LLA）、D，L-丙交酯（DLLA）]和丝氨酸吗啉二酮（BMD）的活性开环聚合反应合成了医用生物降解性聚丙交酯（PLLA，PDLLA，也称聚乳酸）和聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)。聚丝氨酸吗啉二酮经催化氢解后可制成 L-乳酸-L-丝氨酸交替共聚物[英文缩写：P(LLA-LSE）]，此类氨基酸-乳酸共聚物在组织工程和药物控释方面有重要用途（如用作：细胞等生物活性物种的载体、肽类药物的载体等）。

发明内容

本发明提供催化开环聚合反应合成聚丙交酯及聚丝氨酸吗啉二酮的方法，以及作为聚合反应催化剂的无毒、无金属仿生型羧酸肌酐胍化合物及其合成方法。

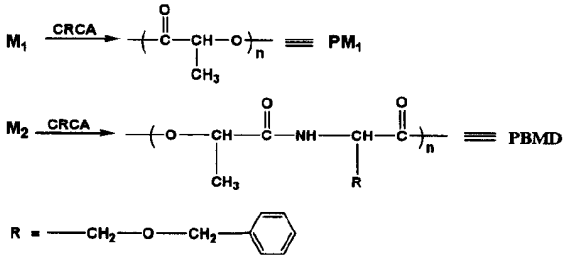
本发明采用羧酸肌酐胍(CRCA)为催化剂，进行如结构式(LLA)、(DLLA)和(BMD)所示的环酯类单体 L-丙交酯(LLA)、D，L-丙交酯(DLLA)和（3S）-3-苄氧甲基-(6S)-6-甲基-吗啉二酮（丝氨酸吗啉二酮）(BMD)的本体活性开环催化聚合反应，



LLA DLLA BMD

合成具有指定分子量和窄分子量分布的医用生物降解性聚丙交酯（PLLA，PDLLA）和聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)。

羧酸肌酐胍催化合成 PLLA，PDLLA 、PBMD 化学反应方程式如下：



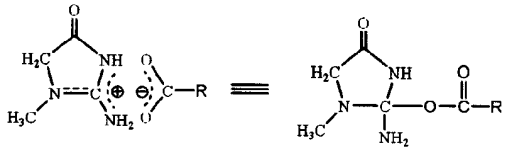
式中 M_1 独立选自：LLA、 D,L-LA M_2 独立选自：BMD

羧酸肌酐胍催化聚合反应是将单体丙交酯（LLA 或 DLLA）或丝氨酸吗啉二酮（BMD）及羧酸肌酐胍秤量后加到反应釜中，单体/羧酸肌酐胍摩尔比为：50/1-400/1，经三次抽真空-充氩气操作后，密封反应釜。于 110-180℃反应 24-96 小时。聚合反应后用少量丙酮溶解聚合反应后的丙交酯聚合反应体系，将溶液缓慢滴到蒸馏水中沉出聚合物。用 N,N-二甲基甲酰胺溶解丝氨酸吗啉二酮聚合反应体系，将溶液缓慢滴到乙醚中沉出聚合物，过滤后将沉淀物在 40℃下真空干燥 24 小时，得到的固体即为不同数均分子量和分子量多分散性指数 PDI＝1.07-1.20 的聚丙交酯（PLLA 或 PDLLA）或聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)。

优选的羧酸肌酐胍催化聚合反应条件是 130-160℃反应 96 小时，在优选的反应条件下产率可达 90%以上。

分子量测定：以 DMF 为溶剂，μ-Styragel 填充柱，室温下以 Waters-410 凝胶渗透色谱仪（GPC）测定所合成聚合物分子量（以单分散性聚苯乙烯为标样并经普适值校正）。

本发明提供一种新的开环聚合反应催化剂羧酸肌酐胍，其分子结构如 CRCA 所示，式中取代基 R 可以为甲基、乙基和丙基，对应于醋酸肌酐胍、丙酸肌酐胍和正丁酸肌酐胍；



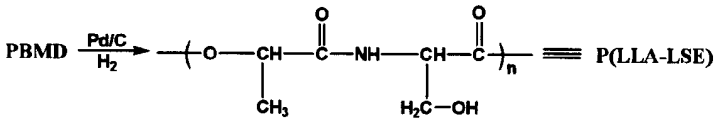
CRCA

式中：R=CH_3—（醋酸肌酐胍），CH_3CH_2—（丙酸肌酐胍），$CH_3CH_2CH_2$—（正丁酸肌酐胍）。

本发明羧酸肌酐胍的合成是将一定量的肌酐加到 Schlenk 烧瓶中，严格驱除烧瓶中空气后，在氮氛下加入三倍摩尔量的羧酸（醋酸，丙酸，正丁酸），于 25-120℃反应 2-3 小时。氮氛下减压将羧酸蒸出，真空干燥后即可得到产品羧酸肌酐胍，作为催化剂在室温无氧条件下干燥保存。

优选的羧酸肌酐胍合成反应条件是于 90℃反应 2.5 小时，在优选的反应条件下产率可达 98%以上。

由 PBMD 经钯/碳催化氢解反应可制成聚（乳酸-丝氨酸）（乳酸-丝氨酸交替共聚物）（P(LLA-LSE)）：



乳酸与丝胺酸交替共聚物[P(LLA-LSE)]的制备是将一定量的聚丝氨酸吗啉二酮 (PBMD) 溶于 10mlTHF 中，加入适量 10%的钯/碳（Pd/C）催化剂，搅拌下向混合液中鼓入 H_2，55℃下反应 22 小时，反应结束后滤除 Pd/C 催化剂，将滤液滴加到 20 倍过量的乙醚/正己烷（2：1 体积比）混合溶液中沉淀出聚合物，过滤后将固体放入真空烘箱内于 40℃下干燥 24 小时，即得到乳酸与丝胺酸交替共聚物（P(LLA-LSE)）。

本发明的有益效果是：(1)采用无毒的羧酸肌酐胍化合物为催化剂进行丙交酯(LLA、DLLA)及丝氨酸吗啉二酮单体（BMD）本体聚合所得的聚合物具有高度的生物安全性；（2）聚合

反应产率高，其中醋酸肌酐胍催化聚合的效果最好，产率≥90%（辛酸亚锡催化法产率≤85%）；（3）聚合物分子量可根据需求设计，而且分子量分布窄（分子量多分散性指数PDI:1.07-1.20）；（4）PBMD可用于合成乳酸与丝氨酸的交替共聚物；（5）采用本体聚合方法，工艺简单，无环境污染物生成。

附图说明

无附图

具体实施方式

聚合反应是将单体丙交酯（LLA或DLLA）或（3S）-3-苄氧甲基-（6S）-6-甲基-吗啉二酮(丝氨酸吗啉二酮)（BMD）及羧酸肌酐胍秤量后加到反应釜中（单体/羧酸肌酐胍摩尔比为：50/1-400/1），经三次真空-充氩气操作后，密封反应釜。于110-180℃反应24-96小时，优选130-160℃反应96小时。聚合反应后用少量丙酮溶解丙交酯聚合反应体系，将溶液缓慢滴到蒸馏水中沉出聚合物，用N,N-二甲基甲酰胺溶解丝氨酸吗啉二酮聚合反应体系，将溶液缓慢滴到乙醚中沉出聚合物，过滤后将沉淀物在40℃下真空24小时，得到的固体即为聚丙交酯（PLLA或PDLLA）或聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)。以DMF为溶剂，μ-Styragel填充柱，室温下以Waters-410凝胶渗透色谱仪（GPC）测定所合成聚合物分子量（以单分散性聚苯乙烯为标样并经普适值校正）

乳酸与丝胺酸交替共聚物(P(LLA-LSE))的制备是将一定量的聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)溶于10mlTHF中，加入适量10%的钯/碳（Pd/C）催化剂，搅拌下向混合液中鼓入H_2，55℃下反应22小时。反应结束后滤除Pd/C催化剂，将滤液滴加到20倍过量的乙醚/正己烷（2:1体积比）混合溶液中以沉淀出聚合物，过滤后将沉淀放入真空烘箱内于40℃下干燥24小时，即得到乳酸与丝胺酸交替共聚物（P(LLA-LSE)）。

羧酸肌酐胍合成是将一定量的肌酐加到Schlenk烧瓶中，严格驱除烧瓶中空气后，在氮氛下加入三倍摩尔量的羧酸（醋酸，丙酸，正丁酸），于25-120℃，优选是90℃反应2.5小时。氮氛下减压将羧酸蒸出，真空干燥后即可得到羧酸肌酐胍（在优选的反应条件下产率可达98%以上）。所得产品于室温无氧条件下干燥保存。

实施例1 醋酸肌酐胍催化合成聚L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）L-丙交酯和醋酸肌酐胍0.0069g（0.00004mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于110℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：94.0%，$Mn=4.0\times10^4$，PDI=1.08。

实施例2 醋酸肌酐胍催化合成聚L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）L-丙交酯和醋酸肌酐胍0.0069g（0.00004mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于150℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：96.1%，$Mn=4.2\times10^4$，PDI=1.10。

实施例3 醋酸肌酐胍催化合成聚L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）L-丙交酯和醋酸肌酐胍0.0069g（0.00004mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于180℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：92.8%，$Mn=4.0\times10^4$，PDI=1.19。

实施例4 醋酸肌酐胍催化合成聚D,L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和醋酸肌酐胍0.0069g（0.00004mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于110℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：90.2%，$Mn=3.9\times10^4$，PDI=1.08。

实施例5 醋酸肌酐胍催化合成聚D，L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和醋酸肌酐胍 0.0069g（0.00004mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：93.4%，Mn＝4.0×10^4，PDI=1.10。

实施例 6 醋酸肌酐胍催化合成聚 D，L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和醋酸肌酐胍 0.0069g（0.00004mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 180℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：90.5%，Mn＝3.7×10^4，PDI=1.20。

实施例 7 醋酸肌酐胍催化合成聚 L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）L-丙交酯和醋酸肌酐胍 0.0414g（0.00024mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：91.7%，Mn＝6.6×10^3，PDI=1.10。

实施例 8 醋酸肌酐胍催化合成聚 L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）L-丙交酯和醋酸肌酐胍 0.0138g（0.00008mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：93.1%，Mn＝2.0×10^4，PDI=1.08。

实施例 9 醋酸肌酐胍催化合成聚 L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）L-丙交酯和醋酸肌酐胍 0.0052g（0.00003mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：91.6%，Mn＝5.3×10^4，PDI=1.15。

实施例 10 丙酸肌酐胍催化合成聚 L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）L-丙交酯和丙酸肌酐胍 0.0075g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 110℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：87.6%，Mn＝3.8×10^4，PDI=1.09。

实施例 11 丙酸肌酐胍催化合成聚 L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）L-丙交酯和丙酸肌酐胍 0.0075g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：90.1%，Mn＝3.9×10^4，PDI=1.08。

实施例 12 丙酸肌酐胍催化合成聚 L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）L-丙交酯和丙酸肌酐胍 0.0075g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 180℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：85.7%，Mn＝3.7×10^4，PDI=1.20。

实施例 13 丙酸肌酐胍催化合成聚 D，L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和丙酸肌酐胍 0.0075g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于 110℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥 24 小时。产率：86.2%，Mn＝3.7×10^4，PDI=1.09。

实施例 14 丙酸肌酐胍催化合成聚 D，L-丙交酯

分别秤取 1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和丙酸肌酐胍 0.0075g(0.00004mol)置于反应釜

中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于150℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：88.7%，Mn＝3.8×10⁴，PDI=1.09。

实施例15 丙酸肌酐胍催化合成聚D，L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和丙酸肌酐胍0.0075g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于180℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：产率：85.0%，Mn＝3.7×10⁴，PDI=1.18。

实施例16 正丁酸肌酐胍催化合成聚L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）L-丙交酯和正丁酸肌酐胍0.0080g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于110℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：85.4%，Mn＝3.7×10⁴，PDI=1.11。

实施例17 正丁酸肌酐胍催化合成聚L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）L-丙交酯和正丁酸肌酐胍0.0080g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于150℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：86.5%，Mn＝3.7×10⁴，PDI=1.12。

实施例18 正丁酸肌酐胍催化合成聚L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）L-丙交酯和正丁酸肌酐胍0.0080g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于180℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：85.3%，Mn＝3.6×10⁴，PDI=1.20。

实施例19 正丁酸肌酐胍催化合成聚D，L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和正丁酸肌酐胍0.0080g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于110℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：84.6%，Mn＝3.7×10⁴，PDI=1.12。

实施例20 正丁酸肌酐胍催化合成聚D，L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和正丁酸肌酐胍0.0080g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于150℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：87.1%，Mn＝3.8×10⁴，PDI=1.12。

实施例21 正丁酸肌酐胍催化合成聚D，L-丙交酯

分别秤取1.728g（0.012mol）D，L-丙交酯和正丁酸肌酐胍0.0080g(0.00004mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，将反应釜置于180℃油浴中反应96小时。反应后用少量丙酮溶解聚合物，缓慢滴到蒸馏水中以沉出聚合物，过滤除去蒸馏水，所得固体真空干燥24小时。产率：83.9%，Mn＝3.6×10⁴，PDI=1.19。

实施例22 醋酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.498g(0.002mol)和醋酸肌酐胍0.0017g（0.00001mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于110℃油浴中反应96小时。反应后用少量N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥24小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：92.0%，Mn＝4.6×10⁴，PDI=1.14。

实施例23 醋酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.498g(0.002mol)和醋酸肌酐胍0.0017g（0.00001mol）

置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：93.7%，Mn＝4.7×10^4，PDI=1.07。

实施例 24 醋酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.498g(0.002mol)和醋酸肌酐胍 0.0017g（0.00001mol）置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 180℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：91.5%，Mn＝4.6×10^4，PDI=1.19。

实施例 25 丙酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.996g(0.004mol)和丙酸肌酐胍 0.0037g(0.00002mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 110℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：88.6%，Mn＝4.4×10^4，PDI=1.12。

实施例 26 丙酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.996g(0.004mol)和丙酸肌酐胍 0.0037g(0.00002mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：89.6%，Mn＝4.5×10^4，PDI=1.09。

实施例 27 丙酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.996g(0.004mol)和丙酸肌酐胍 0.0037g(0.00002mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 180℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：87.1%，Mn＝4.3×10^4，PDI=1.18。

实施例 28 正丁酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.996g(0.004mol)和正丁酸肌酐胍 0.0040g(0.00002mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 110℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：86.2%，Mn＝4.3×10^4，PDI=1.13。

实施例 29 正丁酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.996g(0.004mol)和正丁酸肌酐胍 0.0040g(0.00002mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 150℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：88.3%，Mn＝4.4×10^4，PDI=1.09。

实施例 30 正丁酸肌酐胍催化合成聚丝氨酸吗啉二酮

分别秤取丝氨酸吗啉二酮（BMD）0.996g(0.004mol)和正丁酸肌酐胍 0.0040g(0.00002mol)置于反应釜中，经三次真空-氩气操作后密封反应釜，置于 180℃油浴中反应 96 小时。反应后用少量 N,N-二甲基甲酰胺溶解聚合物，缓慢滴到乙醚中以沉出聚合物，过滤除去乙醚，所得固体真空干燥 24 小时即得产品聚丝氨酸吗啉二酮（PBMD）。产率：85.7%，Mn＝4.3×10^4，PDI=1.17。

实施例 31 醋酸肌酐胍的合成

将 2.26 克(0.02mol)肌酐与 3.4mL(0.06mol)醋酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 40℃搅拌反应 2.5 小时。氮氛及室温下挥发干燥即得醋酸肌酐胍，产品为淡黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率：65.2%

实施例 32 醋酸肌酐胍的合成

将 2.26 克(0.02mol)肌酐与 3.4mL(0.06mol)醋酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 70℃搅拌反应 2.5 小时。氮氛及室温下挥发干燥即得醋酸肌酐胍，产品为淡黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率 80.6%。

实施例 33 醋酸肌酐胍的合成

将 2.26 克(0.02mol)肌酐与 3.4mL(0.06mol)醋酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 90℃搅拌反应 2.5 小时。氮氛及室温下挥发干燥即得醋酸肌酐胍，产品为淡黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率：99.4%

实施例 34 丙酸肌酐胍的合成

将 0.565g 肌酐（0.005mol）与 1.1ml（0.015mol）丙酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 40℃搅拌反应 2.5 小时，减压将剩余的丙酸蒸出所得固体即为丙酸肌酐胍。产品为棕黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率：56.0%

实施例 35 丙酸肌酐胍的合成

将 0.565g 肌酐（0.005mol）与 1.1ml（0.015mol）丙酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 70℃搅拌反应 2.5 小时，减压将剩余的丙酸蒸出所得固体即为丙酸肌酐胍。产品为棕黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率 80.7%。

实施例 36 丙酸肌酐胍的合成

将 0.565g 肌酐（0.005mol）与 1.1ml（0.015mol）丙酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 90℃搅拌反应 2.5 小时，减压将剩余的丙酸蒸出所得固体即为丙酸肌酐胍。产品为棕黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率：98.9%

实施例 37 正丁酸酸肌酐胍的合成

将 0.565g 肌酐（0.005mol）与 1.4ml（0.015mol）正丁酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 40℃搅拌反应 2.5 小时，减压将剩余的正丁酸蒸出所得固体即为正丁酸肌酐胍。产品为棕黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率：45.5%

实施例 38 正丁酸酸肌酐胍的合成

将 0.565g 肌酐（0.005mol）与 1.4ml（0.015mol）正丁酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 70℃搅拌反应 2.5 小时，减压将剩余的正丁酸蒸出所得固体即为正丁酸肌酐胍。产品为棕黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率:78.6%

实施例 39 正丁酸酸肌酐胍的合成

将 0.565g 肌酐（0.005mol）与 1.4ml（0.015mol）正丁酸置于 Schlenk 烧瓶中，氮氛下于 90℃搅拌反应 2.5 小时，减压将剩余的正丁酸蒸出所得固体即为正丁酸肌酐胍。产品为棕黄色固体，无水无氧下于干燥器中保存。产率：98.7%

实施例 40 聚丝氨酸吗啉二酮催化合成 L-丝胺酸-L-乳酸交替共聚物

将 0.5 克聚丝氨酸吗啉二酮(PBMD)溶于 10mlTHF 中，加入 250 毫克 10%的钯/碳(Pd/C)催化剂，搅拌下向混合液中鼓入氢气，55℃下反应 22 小时，反应结束后过滤除去 Pd/C 催化剂，将滤液滴加到 20 倍过量的乙醚/正己烷（2：1 体积比）混合溶液中以沉出聚合物，过滤后固体于真空 40℃下干燥 24 小时，即得到乳酸与丝胺酸交替共聚物（P(LLA-LSE)）。