MORFOLIN-2,5-DIONY – JEJICH PŘÍPRAVA A VYUŽÍTÍ

JARMILA VINŠOVÁ

Farmaceutická fakulta, Karlova Univerzita, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Došlo dne 10.I.2000

Klíčová slova: morfolin-2,5-dion, depsipeptid, hydroxykyselina, aminokyselina

Obsah

1. Úvod
2. Cyklizace tvorbou esterové vazby
   2.1. Cyklizace *N*-(α-halogenacyl)-α-aminokyselin
   2.2. Cyklizace *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminokyselin
   2.3. Vnitřní reesterifikace
   2.4. Mitsunobuova metoda
   2.5. Použití pevné fáze
   2.6. Další přípravy
3. Cyklizace (aminolýza) *O*-aminoacyl-α-hydroxykyselin
4. Farmaceutické využití morfolin-2,5-dionů
   4.1. Příprava polymerů
   4.2. Transportní systémy léčivých látek
   4.3. Jiné

1. Úvod

Morfolin-2,5-diony jsou depsipeptidová analoga cyklodipeptidů, derivátů piperazin-2,5-dionů. Cyklodipeptidy jsou připravovány bez obtíží, tvoří se většinou spontánně, částečnou aktivací karboxylu příslušného lineárního dipeptidu, např. esterifikací. V cyklodipeptidech jsou obě amidové vazby uspořádány *cis*. V tomto případě termodynamická stabilita 6-členných cyklů kompenzuje energii požadovanou pro *cis*→*trans* přesmyk, při němž je třeba překonat bariéru částečně dvojného charakteru amidové vazby[1]. Morfolin-2,5-diony se mohou tvořit analogicky k piperazin-2,5-dionům uzavíráním cyklu tvorbou amidové nebo esterové vazby. Z toho vyplývá dvojí obecný přístup k cyklizaci a rovněž rozdílná příprava lineárního depsipeptidu, který je buď *O*-aminoacyl-α-hydroxykyselina nebo *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminokyselina.

Uplatňují se především jako stavební jednotky pro přípravu polymerních analogů peptidů a polylaktidů, s cílem nalézt lepší vlastnosti biomateriálů lehce vstřebatelných v organismu. Vzhledem k rozdílnému štěpení amidové a peptidové vazby se studuje jejich použitelnost jako nosičů aktivní látky, proléčiv, jsou rovněž používány jako substráty proteolytických enzymů.

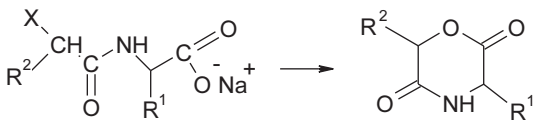
2. Cyklizace tvorbou esterové vazby

2.1. Cyklizace *N*-(α-halogenacyl)-α-aminokyselin

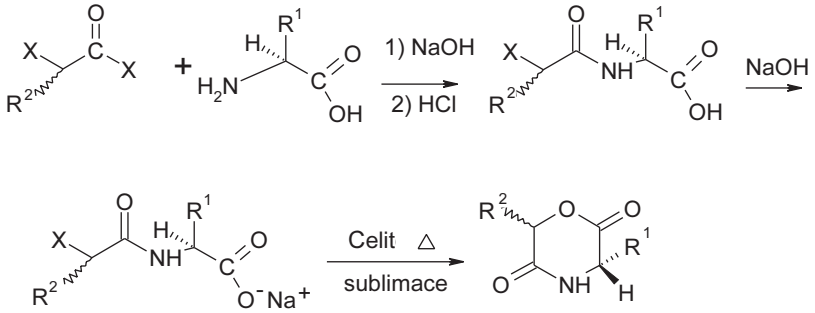
První zmínka týkající se přípravy 6(*R*,*S*)-methylmorfolin-2,5-dionu je v práci Chadwicka a Pascu[2]. Autoři vycházeli ze sodné soli *N*-(2-bromopropanoyl)glycinu. Vakuovou destilací při tlaku 0,2 kPa a teplotě 150 °C odsublimoval cyklický depsipeptid, který snadno hydrolyzoval ve vodném prostředí na laktylglycin. Podobně Cook, Cox a Farmer[3] a někteří další autoři[4–6] připravili 3-, 4- nebo 6-alkylsubstituované morfolin-2,5-diony sublimací z odpovídajících solí *N*-(α-halogenacyl)-α-aminokyselin (*1*).

Fung a Glowaky[7] popsali syntézu 3-substituovaných morfolin-2,5-dionů cyklizací *N*-(α-chloracyl)-α-aminokyselin v *N*,*N*-dimethylformamidu a triethylaminu ve velkém zředění. Barrera a spol.[8] cyklizují α-(halogenacyl)-α-aminokyseliny za refluxu v chloroformu za přítomnosti ethyl(dipropyl)aminu.

In't Veld a spol.[9] připravili cyklické depsipeptidy s funkčními skupinami v postranním řetězci také touto cestou. Výhodou této metody je snadný přístup k prekursoru acylací α-aminokyseliny α-halogenacylchloridy. Nevýhodou ovšem je, že během cyklizace dochází k racemizaci. Morfolin-2,5-dionové deriváty byly připraveny suchým zahříváním za sníženého



(1)



(2)

tlaku na matrici celitu, z níž byl cykloderivát odsublimován[6]. Přidáním celitu se zvětší povrch reakční směsi, tím se umožní snazší sublimace (*2*).

Cyklizace *N*-(2-halogenacyl)-aminokyseliny s triethylaminem nebo uhličitanem cesným v *N*,*N*'-dimethylformamidu při 100 °C, nebo oxidu stříbrného v 1,4-dioxanu při 20 °C po dobu 2 dnů vede k nízkým výtěžkům[10].

2.2. Cyklizace *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminokyselin

Hartwig a Schöllkopf[11] jako první popsali kysele katalyzovanou cyklizaci *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminokyselin za bezvodých podmínek a přítomnosti methansulfonové kyseliny. Vzhledem k tomu, že v této intramolekulární cyklizaci jsou zahrnuta stereocentra, bylo očekáváno, že bude získán z opticky čistého prekursoru enantiomerně čistý morfolin-2,5-dionový derivát. Experimentální výsledky ovšem potvrdily nízký stupeň racemizace na C-6. Nebylo zjištěno, zda k racemizaci dochází v cyklizačním kroku nebo při syntéze meziproduktů, za použití aktivačních a chránících skupin (*3*).

Jörres se spol.[12] prezentují nový syntetický přístup u něhož není třeba ani chránících skupin ani aktivace. Patentovaný přístup k opticky aktivním *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminokyselinám vychází z esteru hydroxykyseliny, který je míchán při 80 °C se sodnou solí aminokyseliny po dobu 18 a více hodin za azeotropního odstranění vody na molekulovém sítu[13]. Cyklizace opticky aktivních morfolin-2,5-dionů je prováděna přímo z hydroxykyselin nebo jejich ethylesterů. Ze sodné soli *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminokyseliny byla uvolněna hydroxyaminokyselina na iontoměniči a cyklizována v dichlormethanu za katalýzy methansulfonové kyseliny. Spontánní cyklizace za sníženého tlaku a zvýšené teploty po dobu 6 dnů je popsána rovněž v několika případech[14,15].

K cyklizaci jak makrocyklů tak i hydroxyacylaminokyseliny bylo použito s úspěchem též činidlo BOP (benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)-fosfonium hexafluorofosfát[16].

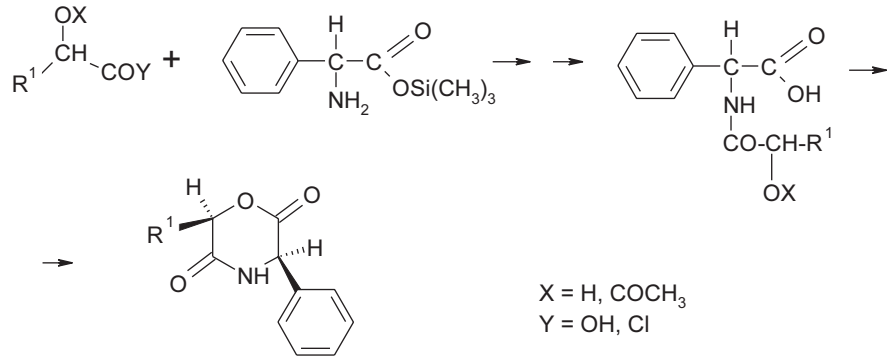
2.3. Vnitřní reesterifikace

Vzhledem k obtížné rozpustnosti hydroxyaminokyseliny v organickém rozpouštědle z něhož lze odnímat vznikající vodu, byla tato převedena (několikahodinovou) esterifikací na příslušný ester a ester cyklizován vnitřní reesterifikací ve směsi toluen-chloroform za katalýzy silně kyselého iontoměniče (Amberlyst) nebo methansulfonové kyseliny v Soxhletově extraktoru naplněném molekulovým sítem 4A po dobu 76 hod.

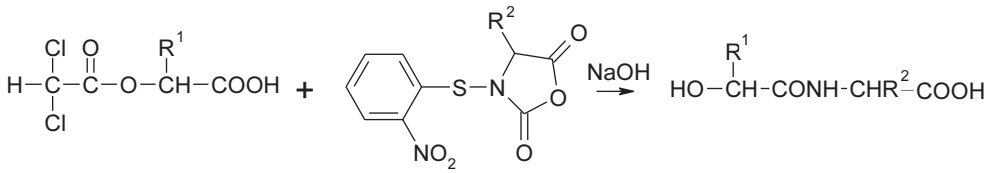
Japonský autor Katakai[17] používal dichloracetyl (Dca) skupinu jako vhodnou chránící skupinu pro hydroxyskupinu hydroxykyselin a 2-nitrofenylsulfenyl-*N*-karboxy-α-aminoanhydridy (Nps-NCAs)[18] jako vysoce reaktivní aminokyselinové deriváty k acylaci hydroxysloučenin. Deprotekce těchto skupin neovlivňuje esterové ani amidové seskupení (*4*).

Depsipeptidový monomer byl rovněž připraven za použití (Nps-NCA)-α-aminokyseliny s hydroxykyselinou bez chránění OH-skupiny[19,20]. Tvorba depsipeptidové vazby mezi aminokyselinami obsahujícími nepolární vedlejší řetězec a kyselinou mléčnou může být provedena *N*,*N*'-karbodiimidazolem (CDI), který umožňuje spojení karboxylové skupiny N-chráněné aminokyseliny s hydroxyskupinou benzylesteru kyseliny mléčné. Benzylesterová skupina se odstraní v dalším kroku katalytickou hydrogenací. Kondenzace *N*,*N*'-dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) a chránění karboxylové skupiny převedením na benzylester nelze použít v syntéze depsipeptidů obsahujících glutamovou kyselinu, lysin nebo methionin (a jiné sirné aminokyseliny). Proto byl navržen alternativní postup syntézy zahrnující kondenzaci bez chránění koncové C-karboxylové skupiny. Aktivní ester používající *N*-hydroxysukcinimid (ONSu) je pro kondenzaci s hydroxykyselinou neúčinný. Hydroxyskupina je méně nukleofilní nežli aminoskupina aminokyseliny. Proto bylo s úspěchem využito aktivace pomocí NCAs.

Nakamura[21] popsal cyklizaci *N*-(α-hydroxyacyl)-α-aminoesterů v roztoku tetrahydrofuranu nebo toluenu na kataly-

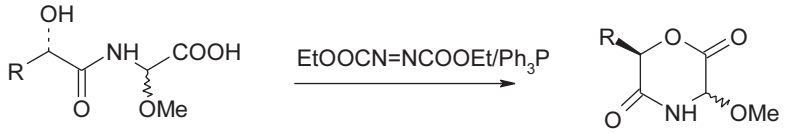


(3)

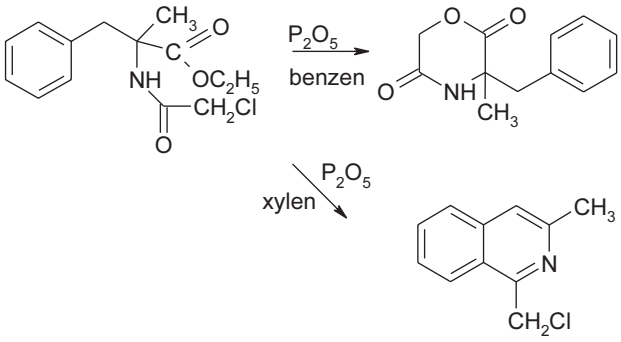


(Nps-NCA)

(4)



(5)



(6)

zátoru při 150–350 °C. Syntéza meziproduktů vycházela z α-hydroxykyselin a hydrochloridů esterů α-aminokyselin za použití DCC jako aktivačního činidla pro kondenzaci.

Goodman se spolupracovníky[22] použili pentachlorofenylestery jako aktivní estery a ty intramolekulární transesterifikací poskytly morfolin-2,5-dionové deriváty. Tato metoda nevedla k racemizaci, obě centra zůstala opticky aktivní. Její nevýhodou je však použití poměrně komplikovaných aktivačních a chránících skupin a hlavně velice nízké výtěžky (4–10 %). Nízké výtěžky, všeobecně pozorované při cyklizacích, jsou dány pravděpodobně vysokou *trans*/*cis* bariérou pro nealkylovanou amidovou vazbu. Bariéra rotace kolem C–N vazby je přibližně 90 kJ.mol^{-1} (cit.[23]).Ve většině acyklických amidů je predominantní *trans*-konfigurace CONH-skupiny, proto je potřebí drastických podmínek pro tvorbu morfolin-2,5-dionů (vysoká teplota, tlak, dlouhá reakční doba).

2.4. Mitsunobuova metoda

Cyklizace *N*-hydroxyacylaminokyseliny za podmínek Mitsunobuovy metody probíhá S_N2 mechanismem za inverze konfigurace. Reakce probíhá za nízké teploty pod argonem. *N*-Hydroxyacylaminokyselina reaguje s trifenylfosfoniovou solí vzniklou reakcí trifenylfosfinu s diethylazodikarboxylátem v absolutním tetrahydrofuranu (*5*) (cit.[24]).Vzniklý *trans*- -izomer je čištěn chromatografií.

2.5. Použití pevné fáze

Pevná fáze se stala rutinní záležitostí pro syntézu biopolymerů jako jsou peptidy[25], nukleotidy a oligosacharidy. Pro depsipeptidy je obecná metodika v současné době teprve vyvíjena. Na nosiči byla tvořena pouze peptidová vazba a esterová vazba byla tvořena v roztoku[26]. Kuisle a spol.[27] prezentují novou automatickou syntézu depsipeptidů na pevné fázi na Wangově pryskyřici. K chránění α-hydroxyskupiny použili její převedení na tetrahydropyranylester (THP). Uvolnění depsipeptidu z nosiče bylo provedeno *p*-toluensulfonovou kyselinou. Při této metodě nebyla zjištěna ani racemizace ani deprotekce během syntézy. K cyklizaci byla použita Mitsunobuova reakce[28].

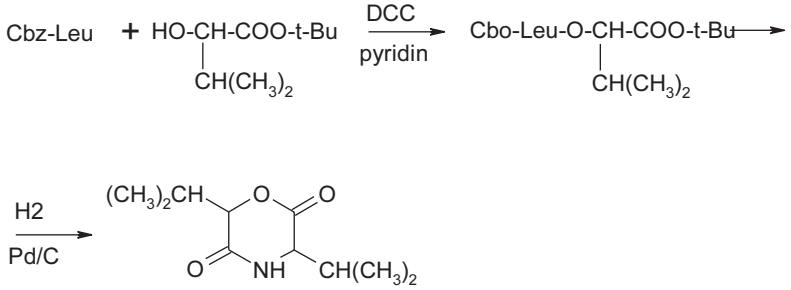
2.6. Další přípravy

3-Benzyl-3-methylmorfolin-2,5-dion byl připraven v nízkých výtěžcích rovněž Bischlerovou-Napieralskeho reakcí z ethyl-α-methyl-α-chloracetamido-β-fenylpropionátu[29]. Zahřátí ve vroucím xylenu za přítomnosti oxidu fosforečného vedlo k isochinolinu (*6*).

3. Cyklizace (aminolýza) *O*-aminoacyl-α-hydroxykyselin

Příprava esterů N-chráněných aminokyselin kondenzací pomocí DCC je ve srovnání s přípravou peptidové vazby méně snadná. Doporučuje se přítomnost chloridu měďného[30] nebo pyridinu[31]. Tak *N*-benzyloxykarbonylleucin (Cbz-Leu) byl přidán ke směsi *terc*-butylesteru hydroxykyseliny, např. α-hydroxyisovalerové kyseliny a DCC v etherickém roztoku pyridinu. Hydrogenolýzou se odstranila Cbz-skupina a ester depsipeptidu se destiloval za pomalé cyklizace na 3,5-diisopropylmorfolin-2,5-dion[32] (*7*).

Jiným způsobem je příprava N-chráněného depsipeptidu, který se převede na *N*-hydroxysukcinimidester, ten po odbourání benzyloxykarbonylové skupiny působením bromovodíku v kyselině octové a následnou deprotonizací vzniklého hydrobromidu triethylaminem (TEA) cyklizuje v žádaný produkt. (Alternativní způsob cyklizace je pomocí DCC.)



(7)

Glykolátové a laktátové estery aminokyselin byly připraveny esterifikací N-chráněných aminokyselin podle následujícího schématu (*8*).

Bylo zjištěno, že v přítomnosti methanolu a vody, nebo triethylaminu a pyridinu dochází k hydrolýze esterové vazby uvnitř molekuly[33].

Shemiakin a spol.[34] připravili morfolin-2,5-diony intramolekulární kondenzací chloridů *O*-(α-aminoacyl)-α-hydroxykyselin jako prekursorů.

Esterová vazba hydroxykyselin byla také vytvořena z příslušných *N*-karboxyanhydridů anebo z pentachlorfenylesteru Nps-aminokyseliny, deblokace byla provedena za standardních podmínek (HCl/dioxan) (*9*).

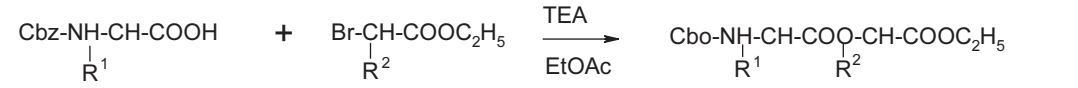
Nissen, Gilon a Goodman[22] připravili tyto aktivní pentachlorofenylester hydrochloridy, které převedli na trifluoracetáty a ty na matrici celitu zahřívali na teplotu 90 °C ve vakuu (10^3 Pa). Cyklizaci na polystyrenové pryskyřici obsahující oximové funkce[35] vyjadřuje následující schéma (*10*).

K cyklizaci lysyl-(2-hydroxypropionyl)fenylhydrazidu byla použita azidová metoda[36]. Hydrogenace cyklo(lysyl(Cbz)--hydroxypropionylfenyl) v obvyklých alkoholických nebo vodných rozpouštědlech vede k nízkým výtěžkům vzhledem k nestabilitě šestičlenného laktonového kruhu.

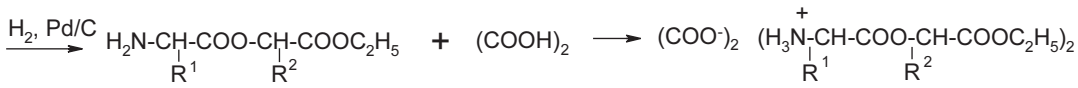
4. Farmaceutické využití morfolin-2,5-dionů

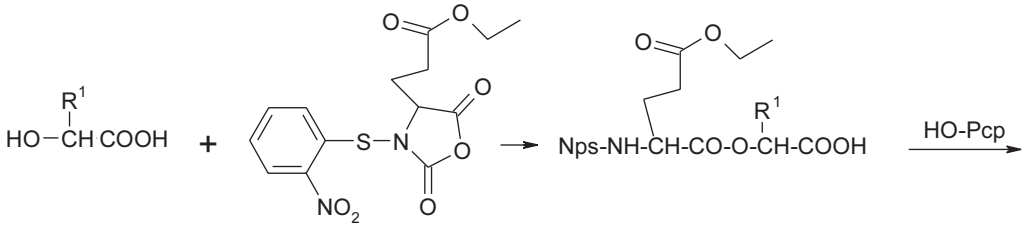
4.1. Příprava polymerů

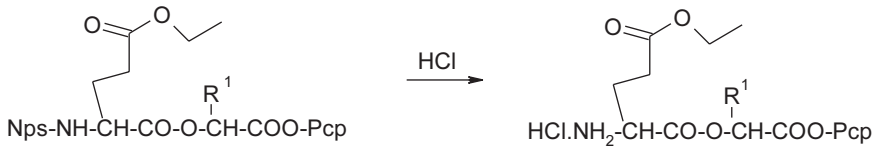
Morfolin-2,5-diony jsou používány především jako monomery pro syntézu opticky aktivních poly(depsipeptidů). Dochází k otevírání cyklu a k následné polymeraci[37,38]. Biodegradabilní polymery používané jako biomateriály jsou převážně složeny z látek, které jsou běžně přítomné v lidském těle, jako je kyselina mléčná, aminokyseliny apod. Nevýhodou používaných polylaktidů, které se používají jako šicí materiál,



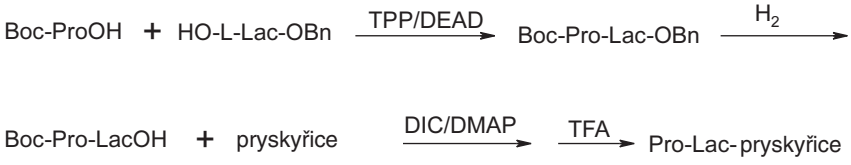
(8)





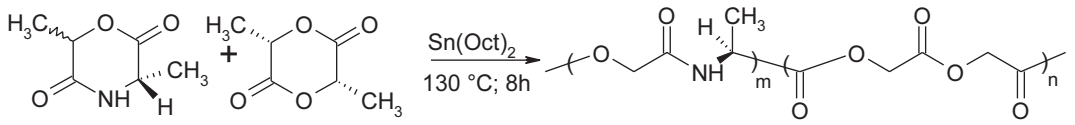


(9)



Boc - *terc*-butyloxykarbonyl
TPP - trifenylfosfin
DEAD - diethylazodikarboxylát
TFA - trifluoroctová kyselina
PyBrop - bromotripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfát
DIC - diisopropylkarbodiimid
DMAP - *N*,*N*-dimethylaminopyridin
DIEA - diisopropyl(ethyl)amin
Lac-OBn - benzylester kyseliny mléčné

(10)



(11)

$Sn(Oct)_2$ - oktanolát cínatý

při fixaci fraktur a jako tzv. transportní systémy léčiv (drug delivery system – DDS), je jejich křehkost a nízká biodegradabilita. Proto byly syntetizovány polymery z 3,6-dimethyl-2,5-morfolindionu a studovány jejich termické a mechanické vlastnosti[39,40]. Bylo zjištěno, že se snadno štěpí působením cholesterolesterasy (z *Pseudomonas species*) a proteinasy K (z *Tritirachium album*). Proteinasa K rovněž vykazuje vyšší specifitu vůči opticky aktivním kopolymerům, obsahujícím L-alanin. Rovněž kopolymery 3,6-dimethyl-2,5-morfolindionu s 3,6-dimethyl-2,5-dioxanonem připravené dle následujícího schématu (*11*) vykazují vyšší biodegradabilitu nežli samotný homopolymer získaný z 3,6-dimethyl-2,5-dioxanonu[41].

4.2. Transportní systémy léčivých látek

Jedna z důležitých aplikací polydepsipeptidů jako biomateriálů je transportní systém léčivých látek pro řízené uvolňování léčivé látky[42]. V tomto systému je biodegradační proces soutěží mezi působením esteras a proteas[43,44]. Z obecného hlediska jsou esterasy méně selektivní než proteasy, peptidická vazba je v důsledku vedlejších vazeb (C^{α}-zbytků) rozmanitější (sterické zábrany, elektrostatické interakce). Tato hlediska lze stručně charakterizovat v základním rozdělení proteas na *a*) serinové, *b*) aspartátové, *c*) SH-dependentní, *d*) metaloenzymy. Proto je biodegradace polymerů a zvláště kopolymerů striktně podřízena typu enzymu, ale i vestavěným příslušným zbytkům hydroxykyselin a aminokyselin, takže biodegradace kopolymerů v závislosti na typu enzymů závisí na kvalitě monomerů. Je pochopitelné, že se zde uplatňují rovněž konformační vlivy na štěpení kopolymeru.

Např. pokusy degradace *in vitro* působením proteas a esteras ukazují pozoruhodně odlišné chování podle druhu a původu enzymu. Snižující se aktivita v řadě papain>trypsin>elastasa>thermolysin>pepsin>karboxypeptidasa A ukazuje na menší aktivitu esteras v závislosti na složení depsipeptidu[45]. Yoshida a spol.[46] připravili polydepsipeptidy typu poly[$(Ala)_n$-Glu(OEt)-Lac], které použili jako nosiče agonisty releasing faktoru luteinizačního hormonu (LH-RF) tzv. Luliberinu.

Snaha o účinný design DDS je velmi sledovanou oblastí nových léčiv a toto úsilí se promítá prakticky do všech klinických systémů (gastroenterologický, kardiovaskulární, respirační a nervový).

4.3. Jiné

Depsipeptidy s postranními funkčními skupinami mohou sloužit též jako kyselé prekursory hydrolýzy[33]. Dále byly sledovány jako modelové sloučeniny pro studie vztahů mezi strukturou a rychlostí hydrolýzy[47], substráty proteolytických enzymů – β-laktamas[48,49] trypsinové a chymotrypsinové substráty[11,37,50]a jako trypanocida[51].

Práce byla podpořena grantem UK 24/1998BCH/FaF a MSM 111600001.

LITERATURA

1. Bodanszky M.: *Principles of Peptide Synthesis*. Springer-Verlag , New York 1993.
2. Chadwick A. F., Pascu E.: J. Am. Chem. Soc. *65,* 392 (1943).
3. Cook A. H., Cox S. F., Farmer T. H.: J. Chem. Soc. 1949, 1022.
4. Helder J., Kohn F. E., Sato S., van den Berg J. W., Feijen J.: Makromol. Chem., Rapid Commun. *6*, 9 (1985).
5. Yonezawa N., Toda F., Hasegawa M.: Makromol. Chem., Rapid Commun. *6*, 607 (1985).
6. In't Veld P. J. A., Dijkstra P. J.,van Lochem J. H., Feijen J.: Makromol. Chem. *191*, 1813 (1990).
7. Fung F. N., Glowaky R. C.: EP 322154 (1989); Chem. Abstr. *113*, 103447 (1989).
8. Barrera D. A., Zylstra E., Lansbury P. T., Langer R: J. Am. Chem. Soc. *115*, 11010 (1993).
9. In't Veld P. J. A., Dijkstra P. J., Feijen J.: Makromol. Chem. *193*, 2713 (1992).
10. Rumsh L. D., Volkova L. I., Antonov V. K.: FEBS Lett. *9*, 64 (1970).
11. Hartwig W., Schöllkopf U: Liebigs Ann. Chem. *1982*, 1952.
12. Jörres V., Keul H., Höcker H.: Macromol. Chem. Phys. *199*, 825 (1998).
13. Jörres V., Keul H., Höcker H.: DE 19,513,398 (1996); Chem. Abstr. *125*, 329469 (1996).
14. Brungs P., Danielmeier K., Jakobi J., Nothhelfer C., Stahl A., Zietlow A., Steckhan E.: J. Chem. Phys. *93*, 575 (1996).
15. Cabaret D., Adediran S. A., Gonzales M. J. G., Pratt R. F., Wakselman M.: J. Org. Chem. *64*, 713 (1999).
16. Maryanoff B. E., Greco M. N., Zhang H. Ch., Gordon P. A., Kauffman J. A., Nicolaou K. C., Liu A., Brungs P. H.: J. Am. Chem. Soc. *117*, 1225 (1995).
17. Katakai R.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. *1988*, 1229.
18. Katakai R., Iizuka Y.: J. Org. Chem. *50*, 715 (1985).
19. Katakai R.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 *1987*, 2249.
20. Katakai R., Goodman M.: Macromolecules *15*, 25 (1982).
21. Nakamura C. E.: WO 6826 930723 (1994); Chem. Abstr. *120*, 245131 (1994).
22. Nissen D., Gilon C., Goodman M.: Makromol. Chem., Suppl. *1*, 23 (1975).
23. Ueyama N., Nakata M., Nakamura A.: J. Mol. Catal. *14*, 341 (1982).
24. Kardassis G., Brungs P., Nothhelfer Ch., Steckhan E.: Tetrahedron *54*, 3479 (1998).

25. Stewart J. M., Young J.: *Solid Phase Peptide Synthesis*. Pierce Chemical Company, Rockford 1984.
26. Byung H. L.: Tetrahedron Lett. *38*, 757 (1997).
27. Kuisle O., Quinoa E., Riguera R.: Tetrahedron Lett. *40*, 1203 (1999).
28. Mitsunobu O.: Synthesis *1981*, 1.
29. Gilton Ch., Klausner Y.: Tetrahedron Lett. *20*, 3811 (1979).
30. Vowinkel E.: Chem. Ber. *99*, 1479 (1966).
31. Hassall C. H., Martin J. G., Schofield J. A., Thomas J. O.: J. Chem. Soc. C *1967*, 997.
32. Ridge B., Rydon H. N., Snell C. R.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 *1972*, 2041.
33. Crommen J. H. L., Schacht E. H.: Bull. Soc. Chim. Belg. *100*, 747 (1991).
34. Shemiakin M. M., Ovchinnikov Y., Ivanov V. T., Evstratov A. V., Mikkakva A., Rayabova I. D.: J. Gen. Chem. USSR *42*, 2316 (1972).
35. Byung H. L.: Tetrahedron Lett. *38*, 757 (1997).
36. Yasutake A., Miyazaki K., Aoyagi H., Kato T., Izumiya N.: Int. J. Pept. Protein Res. *16*, 61 (1980).
37. Schakenraad J. M., Nieuwenhuis P., Molenaar I., Helder J., Dijkstra P. J., Feien J.: J. Biomed. Mater. Res. *23*, 1271 (1989).
38. Ouchi T., Nozaki T., Ishikawa A., Fujimoto I, Ohya A.: J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. *35*, 377 (1997).
39. Shirahama H., Umemoto K., Yasuda H.: Kobunshi Ronbunshu *55* (2), 57 (1998); Chem. Abstr. *128*, 16775 (1998).
40. Jörres V., Keul H., Höcker H.: Macromol. Chem. Phys. *199*, 835 (1998).
41. Shirahama H., Umemoto K., Yasuda H.: J. Biomater. Sci. Polym. Ed. Vol. *10*, 621 (1999).
42. Holland S. J., Tighe B. J., Gould P. L.: J. Contr. Release *4*, 155 (1986).
43. Helder J., Feijen J., Lee S. J., Kim S. W.: Makromol. Chem., Rapid Commun. *7*, 193 (1986).
44. Asano M., Yoshida M., Kaetsu R., Katakai R., Mashimo T., Yuasa H., Imai K., Yamanaka H.: Polym. J. (Tokyo) *20*, 281 (1988).
45. Yoshida M., Asano M., Kumakura M., Katakai R., Mashimo T., Yuasa H., Yamanaka H.: Eur. Polym. J. *27*, 325 (1991).
46. Yoshida M., Asano M., Kumakura M., Katakai R., Mashimo T., Yuasa H., Imai K, Yamanaka H.: J. Biomed. Mater. Res. *24*, 1173 (1990).
47. Ingwall R. T., Gilon C., Becktel W. J., Goodman M.: Macromolecules *11*, 540 (1978).
48. Yasutake A., Miyazaki K., Hayashi K., Aoyagi H., Kato T., Izumiya N.: Pept. Chem. *16*, 161 (1978).
49. Cabaret D., Adediran S. A., Gonzales M. J. G., Pratt R. F., Wakselman M.: J. Org. Chem. *64*, 713 (1999).
50. Yasutake A., Miyazuki K., Aoyagi H., Kato T., Izumiya N.: FEBS Lett. *100,* 241 (1979).
51. Das M., Chauldhuri S, Chakravorti S. S.: B: Org. Chem. Ind. Med. Chem. *24B*, 1302 (1985).

J. Vinšová *(Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové):* **Morpholine-2,5-diones – Their Preparation and Exploitation**

Morpholine-2,5-diones are depsipeptide analogues of cyclic dipeptides, derivatives of piperazine-2,5-diones. In contrast to cyclodipeptides, which are formed by spontaneous cyclization, preparation of cyclodidepsipeptides is not easy. Two main ways are used for cyclization of depsipeptides. Cyclization by the formation of ester bond seems more efficient than cyclization via the amide bond formation. The review deals briefly with all known methods of syntheses of morpholine-2,5-diones but attention is also paid to their biological activity. They are of great interest for biomedical applications. Optically active morpholine-2,5-diones are used as monomers for synthesis of biodegradable polymers, as prodrugs of bioactive amino acids and, most recently, in drug delivery systems.