

DOI: 10.6060/ivkkt.20226502.6466

УДК: 547.1-32-304.2: 546.22: 546.23

**НОВЫЙ СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРОВ ЦИСТИНА И СЕЛЕНОЦИСТИНА
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ****П.А. Полубояринов, И.Я. Моисеева, Н.И. Микуляк, Н.А. Голубкина, А.П. Каплун**

Павел Аркадьевич Полубояринов (ORCID 0000-0001-9870-0272)*

Кафедра общей и клинической фармакологии, Пензенский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, Российская Федерация, 440026

E-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru*

Инесса Яковлевна Моисеева (ORCID 0000-0003-1168-2871)

Деканат лечебного факультета, Пензенский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, Российская Федерация, 440026

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Надежда Ивановна Микуляк (ORCID 0000-0001-8473-5781)

Кафедра физиологии человека, Пензенский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, Российская Федерация, 440026

E-mail: nogmphys@mail.ru

Надежда Александровна Голубкина (ORCID 0000-0003-1803-9168)

Лабораторно-аналитический центр, Федеральный научный центр овощеводства, ул. Селекционная, 14, п. ВНИИССОК, Одинцовский городской округ, Московская обл., Российская Федерация, 143080

E-mail: segolubkina45@gmail.com

Александр Петрович Каплун (ORCID 0000-0002-5600-8648)

Кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, просп. Вернадского, 86, Москва, Российская Федерация, 119571

E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com

Серосодержащие и селеносодержащие аминокислоты – энантиомеры цистина и селеноцистина, вызывают все больший интерес как активные центры ферментов, антиоксиданты, исходные вещества для синтеза пептидов. В работе представлен удобный синтез энантиомеров цистина и селеноцистина. А также новых энантиомеров селеноцистина – 3,3'-диметил-L-селеноцистина, 3,3'-диметил-D-селеноцистина. В качестве исходных соединений использовали коммерчески доступные L и D изомеры аминокислот серина и треонина, а также их рацематические смеси. Прямой синтез серосодержащих и селеносодержащих аминокислот из гидроксилсодержащих аминокислот энергетически не выгоден, но возможен, через промежуточные галогенсодержащие аминокислоты – β-хлор-L-аланин, β-хлор-D-аланин, а также (αS, βR)-α-амино-β-хлормасляную и (αR, βS)-α-амино-β-хлормасляную кислоту. Синтез энантиомеров цистина проводили в растворе этанола путем восстановления элементной серы боргидридом натрия до Na₂S и добавлением серы до Na₂S₂, а также щелочного раствора β-хлораланина. Синтез энантиомеров селеноцистина и 3,3'-диметилселеноцистина проводили в водном растворе, путем восстановления элементного селена боргидридом натрия до Na₂Se и добавлением селена до Na₂Se₂, а также щелочного раствора β-хлораланина или α-амино-β-хлормасляной кислоты. ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Varian 400, с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. Аминокислоты

растворяли в D₂O + 60 мкл 50% ортофосфорной кислоты. Элементный анализ проводился на приборе Vario El cube. Также L и D энантиомеры селеноцистина и 3,3'-диметилселеноцистина служат удобными исходными веществами для синтеза метилированных производных – L и D – метилселеноцистеина и 2-амино-3-(метилселанил)бутановой кислоты. К достоинствам разработанного синтеза энантиомеров селеносодержащих аминокислот относятся доступность исходных веществ, доступность и низкая стоимость реагентов, низкая энергоёмкость процесса, высокие выходы, возможность получения только определенного энантиомера селеносодержащих аминокислот, простота выделения (фильтрация), стабильность при хранении, несложное аппаратное оформление. Эти достоинства позволяют обосновать целесообразность и возможность промышленной реализации процесса.

Ключевые слова: аминокислоты, энантиомеры, цистин, селеноцистин, 3,3'-диметил-L-селеноцистин, 3,3'-диметил-D-селеноцистин

A NEW SYNTHESIS OF CYSTINE AND SELENOCYSTINE ENANTIOMERS AND THEIR DERIVATIVES

P.A. Poluboyarinov, I.Ya. Moiseeva, N.I. Mikulyak, N.A. Golubkina, A.P. Kaplun

Pavel A. Poluboyarinov (ORCID 0000-0001-9870-0272)*

Department of General and Clinical Pharmacology, Penza State University, Krasnaya st., 40, Penza, 440026, Russia

E-mail: poluboyarinovpavel@yandex.ru*

Inessa Ya. Moiseeva (ORCID 0000-0003-1168-2871)

Dean's office of the Medical Faculty, Penza State University, Krasnaya st., 40, Penza, 440026, Russia

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak (ORCID 0000-0001-8473-5781)

Department of Human Physiology, Penza State University, Krasnaya st., 40, Penza, 440026, Russia

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda A. Golubkina (ORCID 0000-0003-1803-9168)

Laboratory-Analytical Center, Federal Scientific Center of Vegetable Production, Selektionnaya st., 14, v. VNISSOK, Odintsovo Urban District, Moscow region, 143080, Russia

E-mail: segolubkina45@gmail.com

Alexander P. Kaplun (ORCID 0000-0002-5600-8648)

Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, MIREA – Russian Technological University, Vernadsky ave., 86, Moscow, 119571, Russia

E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com

Sulfur and selenium containing amino acids – enantiomers of cysteine and selenocystine, are of increasing interest as active centers of enzymes, antioxidants and starting compounds in peptide synthesis. The paper presents a convenient synthesis of cystine and selenocystine enantiomers from serine and threonine and also new enantiomers of selenocystine: 3,3'-dimethyl-L-selenocystine; 3,3'-dimethyl-D-selenocystine. Commercially available L and D isomers of the amino acids serine and threonine, as well as their racemic mixtures, were used as starting compounds. A direct synthesis of sulfur and selenium containing amino acids from hydroxyl containing amino acids is energetically unprofitable but may be achieved via intermediate halogen containing amino acids: β -chloro-L-alanine, β -chloro-D-alanine, and also (α S, β R)- α -amino- β -chlorobutyric and (α R, β S)- α -amino- β -chlorobutyric acid. Cystine enantiomers synthesis was carried out in ethanol via reduction of elemental sulfur to Na₂S by borohydride and sulfur attachment to form Na₂S₂, and

also alkaline solution of β -chloroalanine. Synthesis of selenocystine and 3,3'-dimethylselenocystine enantiomers was carried out in water solution, using a reduction of elemental selenium by sodium borohydride with a formation of Na_2Se and selenium attachment to form Na_2Se_2 , and also alkaline solution of β -chloroalanine or α -amino- β -chlorobutyric acid. NMR spectra was obtained on spectrophotometer Varian 400, with instrument operating frequencies 400 and 100 MHz, respectively. Amino acids were dissolved in a mixture of D_2O and 60 μL 50 % ortho-phosphoric acid. Elemental analysis of compounds was carried out on Vario El cube. Selenocystine and 3,3'-dimethylselenocystine L and D enantiomers may serve as convenient starting compounds for the synthesis of appropriate methylated derivatives: L and D – methylselenocysteine and 2-amino-3-(methylselenanyl)butyric acid. The advantages of the developed synthesis of selenium containing amino acids enantiomers include the availability of the starting compounds and reagents, their low cost and low energetic profitability, high yields, and the possibility to synthesize concrete enantiomer of selenium containing amino acids, simplicity of purification (filtration), storage stability, relatively uncomplicated equipment used. All these facts allow to substantiate the feasibility of industrial implementation of the process.

Key words: amino acids, enantiomers, cystine, selenocystine, 3,3'-dimethyl-L-selenocystine, 3,3'-dimethyl-D-selenocystine

Для цитирования:

Полубояринов П.А., Моисеева И.Я., Микуляк Н.И., Голубкина Н.А., Каплун А.П. Новый синтез энантиомеров цистина и селеноцистина и их производных. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 2. С. 19–29

For citation:

Poluboyarinov P.A., Moiseeva I.Ya., Mikulyak N.I., Golubkina N.A., Kaplun A.P. A new synthesis of cystine and selenocystine enantiomers and their derivatives. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 2. P. 19–29

ВВЕДЕНИЕ

Серосодержащие аминокислоты L-цистеин/L-цистин и селенсодержащие – L-селеноцистеин/L-селеноцистин являются эссенциальными α -аминокислотами разнообразных живых организмов [1-3]. Они поддерживают целостность клеточных систем путем регулирования их окислительно-восстановительных процессов и детоксикации вредных соединений, включая свободные радикалы и активные формы кислорода [1, 2].

L-селеноцистеин (окисленная, форма – L-селеноцистин) – 21-ая протеиногенная аминокислота, которую на матричной РНК кодирует терминирующий кодон UGA при условии, что за ним следует особая стимулирующая последовательность нуклеотидов [3]. Это самое значимое природное соединение селена, а все остальные – найденные в природных источниках – либо лежат на пути его биосинтеза (интермедиаты), либо являются его метаболитами [4].

Практический интерес к селенсодержащим аминокислотам обусловлен возможностями их использования в качестве оптимальных доноров микроэлемента селена, обладающих полной физиологической совместимостью и возможностью их использования в качестве средств восполнения селенового дефицита рационов сельскохозяйственных

животных, птицы и пищи человека, являющегося триггером онкологических, кардиологических и нейрогенных заболеваний. Также L-селеноцистин обладает противоопухолевой активностью и низкой токсичностью [5-7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографические тесты проводили на пластинах Сорбфил методом восходящей ТСХ. После элюирования в системе растворителей изопропиловый спирт-раствор аммиака 25% (7:3) и высушивания пластины пятна аминокислот проявляли опрыскиванием 0,5%-ным раствором нингидрина в изопропиловом спирте.

Анализ чистоты аминокислот проводили методом капиллярного электрофореза (КЭФ) на приборе Капель 105М фирмы «Люмекс». Пробоподготовка и анализ проводились по методике [8]. Также проводился анализ образцов без дериватизации в боратном буфере по поглощению аминокислот при 190 нм.

Анализ аминокислот методом ВЭЖХ проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» (ЗАО ЭкоНова, хроматографическая колонка размером 2,0×75 мм заполнена сорбентом ProntoSil-120-5C18AQ, зерно 5,0 мкм). Элюировали в градиентном режиме:

концентрация подвижной фазы Б 30-100% (по объему). Подвижная фаза А: раствор уксуснокислого аммония с рН = 5,25 (подкисление ортофосфорной кислотой), подвижная фаза Б: 35% раствор ацетонитрила и уксуснокислого аммония с рН = 6,50 (подкисление ортофосфорной кислотой) согласно методике [9].

Элементный анализ проводился на приборе vario El cube производства Elementar Analysensysteme (Германия).

Углы вращения плоскости поляризации определяли на поляриметре СМ-3.

Синтез энантиомеров β -хлораланина. *L*-серин или *D*-серин или *D,L*-серин (5 г, 48 ммоль) добавляли к 25 мл диоксана, высушенного над молекулярным ситом 3А или 4А в трехгорлой колбе. Высушенный двукратным пропусканием через концентрированную серную кислоту хлористый водород вводили в раствор с перемешиванием. При насыщении раствора хлористым водородом его температура повышается до 35-37 °С, а после снижения до 30 °С, дополнительно добавляли хлористый водород еще в течение 30 мин. К полученному раствору в течение 30 мин добавляли 2,5 г хлористого тионила и перемешивали в течение 3-4 ч при температуре 40-45 °С. Раствор охлаждали до 5-10 °С и образовавшийся осадок β -хлор-*L*-аланина гидрохлорида высушивали на воронке Бюхнера с использованием водоструйного насоса, промывали 10 мл диоксана и снова высушивали. Для очистки полученный β -хлор-*L*-аланина гидрохлорид растворяли в 15-20 мл дистиллированной воды, добавляли 2-3 мл концентрированной соляной кислоты, 0,2-0,3 г активированного угля, тщательно перемешивали, фильтровали, затем к полученному раствору добавляли насыщенный раствор гидроксида лития и доводили до рН = 5,5 и охлаждали до 0-5 °С. К охлажденному раствору постепенно добавляли 45-50 мл охлажденного ацетона и оставляли раствор при температуре 0-5 °С в течение 1-2 ч. Выпавшие кристаллы промывали охлажденным ацетоном на воронке Бюхнера и высушивали при температуре 50-60 °С. Выход кристаллов β -хлор-*L*-аланина составляет не менее 55%. Анализ методом капиллярного электрофореза (КЭФ) показал чистоту не менее 98%.

Угол вращения плоскости поляризации β -хлор-*L*-аланина составляет: $[\alpha]^{20}_D = -15 \pm 2^\circ$, $c = 1$, β -хлор-*D*-аланина составляет: $[\alpha]^{20}_D = +19 \pm 2^\circ$, $c = 1$, в воде, что совпадает с литературными данными [10]. Выход β -хлор-*D*-аланина составляет не менее 55%. Анализ методом капиллярного электрофореза (КЭФ) показал чистоту не менее 99%.

Синтез энантиомеров α -амино- β -хлор-масляной кислоты. *L*-треонин или *D*-треонин (10,14 г, 85 ммоль) добавляли к 75 мл диоксана, высушенного над молекулярным ситом 3Å или 4Å в трехгорлой колбе. Высушенный двукратным пропусканием через концентрированную серную кислоту хлористый водород вводили в раствор с перемешиванием. При насыщении раствора хлористым водородом его температура повышалась до 35-37 °С, а после снижения до 30 °С, дополнительно добавляли хлористый водород еще в течение 30 мин. К полученному раствору в течение 30 мин добавляли 12,2 г (102,2 ммоль) г хлористого тионила и перемешивали в течение 3-4 ч при температуре 40-45 °С. Затем раствор охлаждали до 5-10 °С, и образовавшийся осадок гидрохлорида (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляной кислоты высушивали на воронке Бюхнера с использованием водоструйного насоса, промывали 10 мл диоксана и снова высушивали. Для очистки полученный гидрохлорид (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляной кислоты растворяли в 15-20 мл дистиллированной воды, добавляли 2-3 мл концентрированной соляной кислоты, 0,2-0,3 г активированного угля, тщательно перемешивали, фильтровали, затем к полученному раствору добавляли насыщенный раствор гидроксида лития и доводили до рН = 5,5 и охлаждали до 0-5 °С. К охлажденному раствору постепенно добавляли 45-50 мл охлажденного ацетона и оставляли раствор при температуре 0-5 °С в течение 1-2 ч. Выпавшие кристаллы промывали охлажденным ацетоном на воронке Бюхнера и высушивали при температуре 50-60 °С. Выход кристаллов (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляной кислоты составляет не менее 50%. Анализ методом капиллярного электрофореза (КЭФ) показал чистоту не менее 95%. Угол вращения плоскости поляризации (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляной кислоты составляет: $[\alpha]^{20}_D = +17 \pm 2^\circ$, $c = 1$, в воде.

Синтез энантиомеров цистина. Раствор дисульфида натрия (Na_2S_2) получали восстановлением элементной серы (1,8 г, 56 ммоль) борогидридом натрия (4,5 г, 119 ммоль) при комнатной температуре в растворе этанола (100 мл) и LiOH для связывания избытка выделяющегося сероводорода. На первом этапе получали гидросульфид натрия (NaHS), а после прекращения газобразования добавляли эквивалентное количество элементной серы и получали дисульфид натрия (Na_2S_2). Раствор β -хлор-*L*-аланина (5,0 г, 31 ммоль) доводили до рН = 9 насыщенным раствором LiOH, а затем добавляли в раствор дисульфида натрия и перемешивали в течение 12-14 ч при температуре 35-40 °С.

Для растворения *L*-цистина раствор подкисляли до pH = 2,0, фильтровали для удаления остатков элементной серы, а затем подщелачивали до pH = 8 и барботировали воздухом в течение нескольких часов для окисления цистеина до цистина и удаления остатков сероводорода. Снова подкисляли до pH = 2 и доводили до pH = 5,03 – изоэлектрической точки *D*-цистина. Выпавшие белые кристаллы *L*-цистина отфильтровывали и промывали охлажденной дистиллированной водой. Выход *L*-цистина составляет не менее 79%. Анализ методом капиллярного электрофореза (КЭФ) показал чистоту не менее 98%. Угол вращения плоскости поляризации *L*-цистина составляет: $[\alpha]^{20}_D = -219 \pm 5^\circ$, *D*-цистина составляет: $[\alpha]^{20}_D = +205 \pm 15^\circ$, $c = 1$ в 1 М HCl что совпадает с литературными данными [11].

Синтез *L*-селеноцистина. *L*-селеноцистин (3,3-диселено-бис-2-аминопропионовая кислота, по ИЮПАК: (*R,R*)-3,3-diseleno-bis(2-aminopropionic acid), (*R,R*)-3,3-диселено-бис(2-аминопропионовая кислота).

1М раствор диселенида натрия (Na_2Se_2) получали добавлением элементарного селена (4,5 г, 56 ммоль) к 10 мл 1 М раствора NaOH и 15 мл дистиллированной воды в закрытой трехгорлой колбе с магнитной мешалкой. 4,5 г (119 ммоль) борогидрида натрия растворяли в воде (25 мл), и раствор добавляли по каплям к суспензии элементарного селена до момента, когда раствор становится бесцветным. Дополнительное количество элементарного селена (4,5 г, 56 ммоль) добавляется к этому раствору (раствор становится красновато-коричневым, цвет, который характерен для диселенида натрия). 5 г (31 ммоль) β -хлор-*L*-аланина растворяли в дистиллированной воде, и раствор доводили до pH = 9 добавлением 1М раствора гидроксида натрия. В течение 30 мин полученный раствор β -хлор-*L*-аланина добавляли в раствор диселенида натрия, находящийся в трехгорлой колбе, и перемешивали в течение 12-16 ч при температуре +37 °С. Добавляли в полученный раствор по каплям хлороводородной кислоты, доводили до pH = 2. Осуществляли продувку воздухом в течение 2-3 ч. Раствор фильтровали и доводили 10 М раствором гидроксида натрия до pH = 6-6,5. Раствор охлаждали до +5 °С, с выходом кристаллов *L*-селеноцистина не менее 60% чистотой не менее 97%. Угол вращения плоскости поляризации 1% раствора в 1 N NaOH, $[\alpha]^{20}_D = -28 \pm 2^\circ$.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: CH_2 3,18 м.д., 2H д.д. J = 14 Гц, 8 Гц и 3,32 м.д., д.д., J = =14 Гц, 5 Гц; CH группы 4,18 м.д., 1H, д.д., J = 8 Гц, 5 Гц. Спектр ^{13}C ЯМР: 26,6 (CH_2), 52,9 (CH), 170,5

(COOH). Найдено, %: C 22,30; H 3,6; N 8,64. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 21,58; H 3,59; N 8,38.

Синтез 3,3-диметил-*L*-селеноцистина. 3,3'-диметил-*L*-селеноцистин (3,3'-диселено-бис-2-аминомасляная кислота, по ИЮПАК: (2*R*)-2-Amino-3-[(2*R*)-2-amino-3-hydroxy-3-oxopropyl]diselanylbutanoic acid; (2*P*)-2-амино-3-[(2*P*)-2-амино-3-гидрокси-3-оксипропил]диселенилбутановая кислота).

1М раствор диселенида натрия (Na_2Se_2) получали как описано выше. 4,2 г (31 ммоль) α -амино- β -хлормасляной кислоты растворяли в дистиллированной воде, и раствор доводили до pH = 9 добавлением 1М раствора гидроксида натрия. В течение 30 мин полученный раствор α -амино- β -хлормасляной кислоты добавляли в раствор диселенида натрия, и перемешивали в течение 12-16 ч при температуре +37 °С. Добавляли в полученный раствор по каплям хлороводородную кислоту до pH = 2. Осуществляли продувку воздухом в течение 2-3 ч. Раствор фильтровали и пропускали со скоростью 1 мл/мин через хроматографическую колонку (20-25)×(1-2) см с катионитом КУ-2-8 в H^+ форме. Колонку промывали 50 мл дистиллированной воды. Элюирование 3,3'-диметил-*L*-селеноцистина проводили, пропуская через колонку 50 мл 6 н. NH_4OH со скоростью 1мл/мин и промывали 20-30 мл воды. Раствор концентрировали в вакууме и доводили до pH = 6,2 раствором хлороводородной кислоты. Осаждение аминокислоты из охлажденного раствора проводили избытком метанола (1:7) с добавлением 1-2% диэтилового эфира для понижения растворимости аминокислоты. Осадок промывали охлажденной смесью метанола и диэтилового эфира и высушивали в эксикаторе над молекулярными ситами 4 Å. Выход 3,3-диметил-*L*-селеноцистина составляет не менее 50%, чистотой не менее 95%. Угол вращения плоскости поляризации 1 % раствора в 1N NaOH, $[\alpha]^{20}_D = -103 \pm 3^\circ$.

Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: CH_3 1,31 м.д., 3H д, J = 8 Гц; CH 3,58-3,64 м.д., 1H м, CH (фрагмент CH-NH $_3^+$) 4,06 м.д., 1H, д J = 7,25 Гц. Спектр ^{13}C ЯМР: 18,2 (CH_3), 37,6 (CH), 57,7 (CH), 170,1 (COOH). Найдено, %: C 25,97; H 4,63; N 7,32. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 26,53; H 4,45; N 7,74.

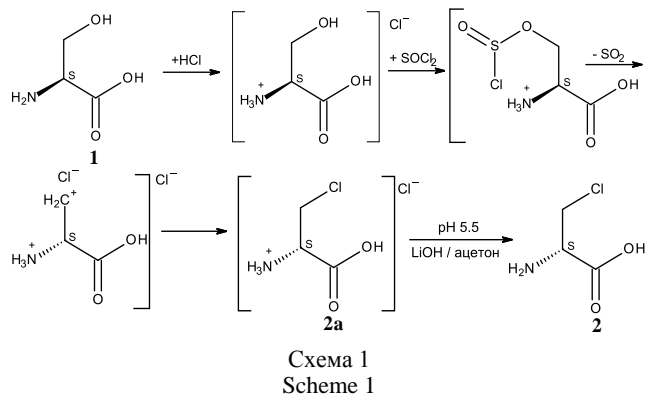
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез галогеноаминокислот из гидроксилсодержащих аминокислот. Прямой синтез серосодержащих и селенсодержащих аминокислот из гидроксилсодержащих аминокислот энергетически не выгоден, так как энергия диссоциации связи C-Se и C-S значительно меньше, чем связи C-

О. Вышеупомянутый синтез возможен, через промежуточные галогенсодержащие аминокислоты, у которых энергия диссоциации связей С-Cl и С-Br значительно ниже [10, 12].

В большинстве известных синтезов замещение гидроксильной группы аминокислот в β -положении на галоген включает несколько этапов реакций, а именно, защита карбоксильной группы, защита аминогруппы, замещение гидроксильной группы в β -положении, затем удаление защиты карбоксильной и аминогруппы. Большое количество этапов говорит о сложности синтеза галогенпроизводных аминокислот, приводит к потерям вещества и, как следствие, к более низким выходам целевого продукта, что делает их малоприменимыми для полупромышленного и промышленного производства [10, 12]. Поэтому разработка альтернативной стратегии синтеза β -галогенаминокислот, как прекурсоров в синтезе серосодержащих и селенсодержащих аминокислот, особенно актуальна.

Наиболее удобным способом получения β -галогенаминокислот является синтез с использованием тионилхлорида [10, 12]. Реакция *L*-серина **1** с тионилхлоридом идет по S_Ni -механизму, (*i*-внутренний), поскольку нуклеофил в этом случае генерирует сама уходящая группа, и он не является внешним (схема 1).

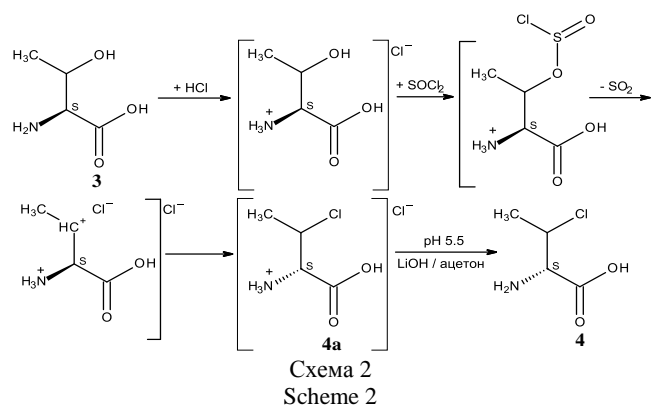


В образующейся ионной паре, в которой хлорид-анион находится с той же стороны асимметричного атома углерода, где была расположена уходящая группа SO_2 , а β -хлор-*L*-аланин **2** получается в индивидуальном состоянии, в виде β -хлор-*L*-аланина гидрохлорида **2a**, поскольку остальные продукты реакции газообразны. При обработке тионилхлоридом оптически активного *L*-серина замещение гидроксильной группы проходит с сохранением конфигурации молекулы. Также из коммерчески доступного *D*-серина возможно получение соответствующего β -хлор-*D*-аланина с использованием аналогичного синтеза, который также идет в два этапа.

Следует отметить, что смесь *D* и *L* энантиомеров серина также вступает в данную реакцию. Однако, после насыщения раствора *D,L*-серина газообразным HCl и добавления тионилхлорида, требуется повышение температуры до 50-55 °С, вместо 40-45 °С для индивидуальных энантиомеров серина. Вероятно, это связано с особенностями взаимодействия разных энантиомеров аминокислоты друг с другом, растворителем и реагентами.

Анализ фенилтиокарбамильных производных (ФТК) изомеров β -хлор-*D,L*-аланина, методом капиллярного электрофореза, показал разделение на отдельные пики при стандартной методике анализа, в отличие от других аминокислот.

Синтез энантиомеров α -амино- β -хлормасляной кислоты. *L* и *D* энантиомеры треонина также, как и серина, содержат спиртовую группу и могут быть использованы для синтеза α -амино- β -хлормасляной кислоты, прекурсора новых, метилированных производных аминокислоты селеноцистеина (схема 2).



Также при действии тионилхлорида на *L*-треонин **3** реакция идет по S_Ni -механизму, а (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляная кислота **4** получается в индивидуальном состоянии, в виде гидрохлорида **4a**, поскольку другие продукты реакции газообразны. В отличие от преимущественно кристаллического осадка β -хлор-*L*-аланина, осадок гидрохлорида (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляной кислоты более аморфный и труднее отфильтровывается.

В отличие от чистого энантиомера *L*-треонина и *D*-треонина, рацематическая смесь *D,L*-треонина не вступает в реакцию с тионилхлоридом. Возможно, из-за образования водородной связи между молекулами *L*- и *D*-треонина, которая препятствует реакции. Однако, синтез (αR , βS)- α -амино- β -хлормасляной из *D*-треонина, был полностью аутентичен синтезу (αS , βR)- α -амино- β -хлормасляной кислоты из *L*-треонина.

Синтез серосодержащих аминокислот – энантиомеров цистина. Большинство известных синтезов энантиомеров цистеина/цистина требуют использования жидкого аммиака, металлического натрия и низкой температуры ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), наличия защитных групп, что также усложняет синтез [13, 14]. Указанные энантиомеры можно также получить выделением и экстракцией из смеси аминокислот, полученных гидролизом белков [15].

Наиболее простым и перспективным лабораторным синтезом изомеров цистеина/цистина является синтез из *D* и *L*-изомеров β -хлораланина и элементарной серы – доступных исходных веществ. Для получения водного раствора дисульфида натрия (Na_2S_2) элементарную серу восстанавливали борогидридом натрия при комнатной температуре. Элементарная сера, вследствие плохой смачиваемости, чрезвычайно инертна к действию борогидрида натрия в воде при комнатной температуре. Лучшим растворителем, который не приводит к быстрому разложению борогидрида натрия и больше подходит для синтезов органических соединений с элементарной серой является этиловый спирт.

В нашем синтезе был использован спирт-ректификат и LiOH для связывания избытка выделяющегося сероводорода. Для получения *L*-цистина **5**, раствор β -хлор-*L*-аланина **2** доводили до $\text{pH} = 9$ насыщенным раствором LiOH , а затем добавляли в раствор дисульфида натрия и перемешивали в течение 12-14 ч при температуре $35\text{-}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (схема 3).

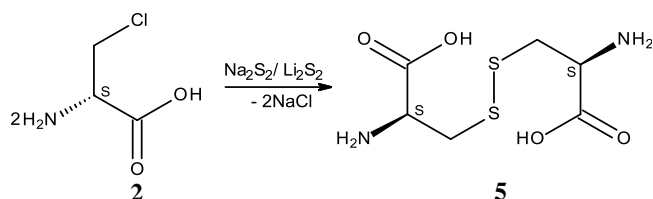
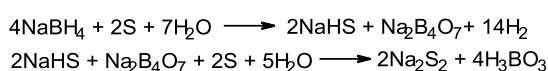


Схема 3
Scheme 3

Для удаления остатков элементарной серы, раствор подкисляли до $\text{pH} = 2,0$ соляной кислотой и фильтровали, а затем подщелачивали до $\text{pH} = 8,0$ и барботировали воздухом в течение нескольких часов для окисления *L*-цистеина до *L*-цистина и удаления остатков сероводорода. Для переосаждения *L*-цистина, раствор снова подкисляли до $\text{pH} = 2,0$ и доводили до $\text{pH} = 5,03$ – изоэлектрической точки *L*-цистина. Выпавшие белые кристаллы *L*-цистина отфильтровывали и промывали охлажден-

ной дистиллированной водой. Аналогичным способом получали *D*-цистин и рацематическую смесь *D,L*-цистина. Выход *L*-цистина, *D*-цистина и *D,L*-цистина составляет не менее 79%.

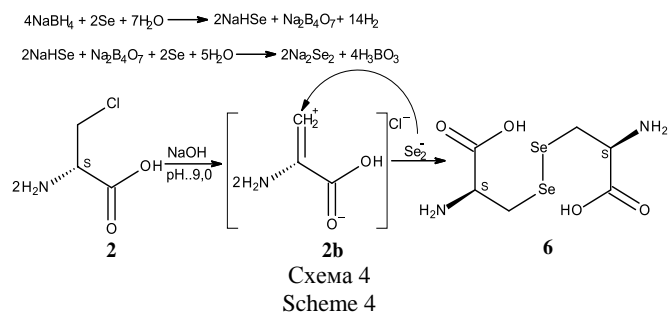
Синтез энантиомеров селеноцистина. Известно большое количество путей синтеза *L* и *D*-селеноцистина и их производных, полученных из различных аминокислот и производных аминокислот [10, 12]. Однако сложность, ограниченные возможности этих методов, а также отсутствие сведений о синтезе ряда ближайших аналогов послужили мотивом для поиска новых и модификации известных способов синтеза производных селеноцистина.

Наиболее доступным способом получения диселенида натрия (Na_2Se_2), из элементарного селена, является его восстановление борогидридом натрия при комнатной температуре (реакция экзотермическая). В отличие от элементарной серы, где реакцию необходимо вести в этаноле, элементарный селен восстанавливается борогидридом натрия в водном растворе. Для соблюдения стехиометрии реакции на первом этапе генерировали гидроселенид натрия (NaHSe), а затем, добавлением элементарного селена, диселенид натрия (Na_2Se_2). Образующийся при этом избыток селеноводорода взаимодействует с кислородом воздуха в зоне реакции, тем самым отсутствие инертной атмосферы не сказывается на выходах целевого продукта.

Для получения *L*-селеноцистина **6** щелочной раствор ($\text{pH} = 9,0$) β -хлор-*L*-аланина **2** добавляли в раствор диселенида натрия и перемешивали в течение 14-16 ч (схема 4).

На первом этапе в щелочном растворе ($\text{pH} = 9,0$) происходит β -элиминирование хлора, с образованием дегидроаланина **2b** (Dha) [16]. Дегидроаланин, как и большинство первичных енаминов, нестабилен и обладает электрофильными свойствами из-за наличия α,β -ненасыщенного карбонила, где электроотрицательный кислород перетягивает электронную плотность от атома углерода, увеличивая полярность связи, поэтому атом углерода становится электрофильным и может быть атакован нуклеофилом – диселенид-анионом (Se_2^-), с образованием *L*-селеноцистина **6**. Для удаления остатков H_2Se , мешающего осаждению *L*-селеноцистина, раствор подкисляли, барботировали воздухом и фильтровали, а затем доводили до $\text{pH} = 6,2\text{-}6,5$.

Выпавшие желтые кристаллы *L*-селеноцистина отфильтровывали и промывали охлажденной дистиллированной водой. Очистку *L*-селеноцистина проводили переосаждением из кислого раствора.



Полностью аналогичен синтез *D*-селеноцистина из β -хлор-*D*-аланина.

Синтез рацематической смеси *D,L*-селеноцистина также представляет интерес из-за дешевизны исходного *D,L*-серина и возможности его использования в качестве кормовой добавки в рационах животных. Выход *L*-селеноцистина, *D*-селеноцистина, *D,L*-селеноцистина составляет 60% от теоретического.

Образующийся при подкислении раствора, в конце реакции, красный элементарный селен и в небольших количествах селеноводород легко обезвреживается его барботированием в водные растворы окислителей (перманганата и пероксида водорода) или в воду, насыщенную кислородом. Выделяющийся при этом красный элементарный селен, может быть использован повторно.

Также *L* и *D* энантимеры селеноцистина могут служить удобными исходными веществами для синтеза метилированных производных селеноцистеина, обладающих выраженной противоопухолевой активностью [17-21].

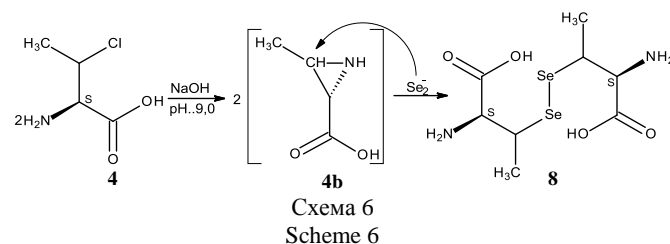
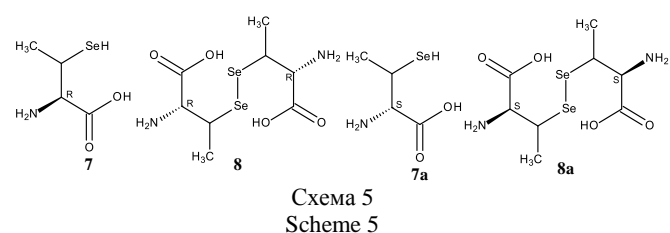
Синтез новых энантимеров 3,3-диметилселеноцистина. Представляет большой научный интерес получение новых производных *L*-селеноцистина, которые могут обладать высокой биологической активностью.

Энантимеры аминокислот трео-3-метил-*L*-селеноцистеина **7** (*2R*)-2-амино-3-селанилбутановая кислота), его окисленной формы – 3,3'-диметил-*L*-селеноцистин **8** ((*2R,3R*)-3,3'-диселено-бис(2-аминобутановая кислота), а также трео-3-метил-*D*-селеноцистеина **7** (*2S*)-2-амино-3-селанилбутановая кислота), его окисленной формы – 3,3'-диметил-*D*-селеноцистин **7a** ((*2S,3S*)-3,3'-диселено-бис(2-аминобутановая кислота) до наших работ не были известны (схема 5).

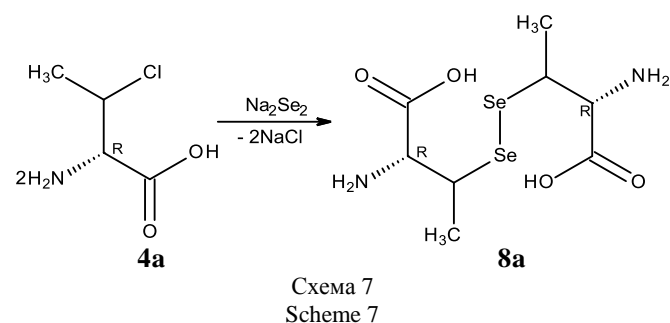
Для синтеза 3,3'-диметил-*L*-селеноцистина и 3,3'-диметил-*D*-селеноцистина в качестве исходных соединений использовали *L*-треонин и *D*-треонин, из которых были получены ($\alpha S, \beta R$)- α -амино- β -хлормасляная кислота и ($\alpha R, \beta S$)- α -амино-

β -хлормасляная кислота. Аналогично, как в синтезах *D* и *L* энантимеров селеноцистина, на первом этапе элементарный селен реагирует быстро и экзотермическим образом при комнатной температуре с борогидридом натрия, с образованием гидроселенида натрия (NaHSe), а при добавлении эквимольного количества элементарного селена с образованием диселенида натрия (Na_2Se_2).

Посредством реакции между растворами ($\alpha S, \beta R$)- α -амино- β -хлормасляной кислоты **4** и ($\alpha R, \beta S$)- α -амино- β -хлормасляной кислоты **4a**, с раствором диселенидом натрия получали 3,3'-диметил-*L*-селеноцистин **8** и 3,3'-диметил-*D*-селеноцистин **8a** (схема 6, 7).



В щелочном растворе ($\text{pH} = 9,0$), β -элиминирование хлора, а вероятнее всего хлороводорода, из молекул α -амино- β -хлормасляной кислоты, происходит с образованием не дегидробутирина ((*2Z*)-2-аминобут-2-еновая кислота), а (*2S,3S*)-3-метилазиридин-2-карбоксилиновой кислоты **4b**, так как в процессе синтеза сохраняется исходная конфигурация молекулы, как описано в синтезе трео-3-метил-*D*-цистеина из *D*-треонина, где промежуточным соединением являются производные 2-азиридинкарбоксилиновой кислоты [22].



3,3'-Диметил-*L*-селеноцистин и 3,3'-диметил-*D*-селеноцистина оказались гораздо лучше растворимы в воде *L*-селеноцистина и *D*-селеноцистина и не осаждались при изменении pH. Для выделения аминокислот и их очистки, pH раствора доводили до pH = 2,0 соляной кислотой, полученный раствор пропускали через хроматографическую колонку с катионитом КУ-2-8 в H⁺-форме и конечный продукт элюировали раствором аммиака. Раствор концентрировали в вакууме и доводили до pH = 6,2 раствором HCl. Осаждение аминокислот из охлажденного раствора проводили избытком метанола (1:7) с добавлением 1-2% диэтилового эфира для понижения их растворимости. Выход 3,3'-диметил-*L*-селеноцистина и 3,3'-диметил-*D*-селеноцистина составляет не менее 55%. Анализ методом ВЭЖХ показал чистоту не менее 95%.

Синтезированные *L* и *D* энантиомеры селеноцистина представляют собой стабильные кристаллические вещества желто-лимонного цвета, способные сохраняться без разложения при температуре +2-8 °С в течение нескольких лет. *L* и *D* энантиомеры 3,3'-диметилселеноцистина представляют собой более лабильные кристаллические вещества кремового цвета, способные сохраняться в сухом виде без разложения при температуре -11-18 °С в течение нескольких лет.

Синтез энантиомеров метилселеноцистеина и 2-амино-3-(метилселанил) бутановой кислоты. Учитывая высокую антиканцерогенную активность известных метилированных производных селеноцистеина – *L*-метилселеноцистеина и γ -глутамил-Se-метилселеноцистеина, представляет большой научный и практический интерес получение соответствующих производных 3,3'-диметилселеноцистина.

Для получения метилированных производных, аминокислоты *L*-селеноцистин **6** или *D*-селеноцистин **6a** или их рацематическую смесь растворяли в 0,1 М растворе Na₂CO₃ и восстанавливали борогидридом натрия в инертной атмосфере (Ar) при перемешивании, для образования *L*-селеноцистеина **9** или *D*-селеноцистеина (схема 8).

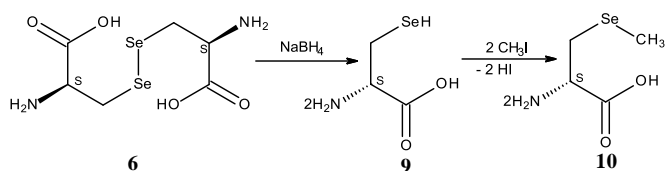


Схема 8
Scheme 8

Затем при активном перемешивании добавляли йодметан и перемешивали в течение 3 ч.

Для остановки реакции раствор подкисляли до pH = 1,5 и трехкратно проводили экстракцию остатков йодметана гексаном. Полученные энантиомеры метилселеноцистеина очищали путем адсорбции на колонке с ионообменной смолой КУ-2-8 в H⁺ форме, подкисляли, и уже гидрохлорид метилселеноцистеина переосаждали метанолом. Выход составил 90% от теоретического. Анализ методом ВЭЖХ показал чистоту не менее 97%.

Аналогично синтезу энантиомеров метилселеноцистеина был проведен и синтез энантиомеров новой 2-амино-3-(метилселанил)бутановой кислоты **11** и **11a** из 3,3'-диметил-*L*-селеноцистина **8** или 3,3'-диметил-*D*-селеноцистина **8a** (схема 9).

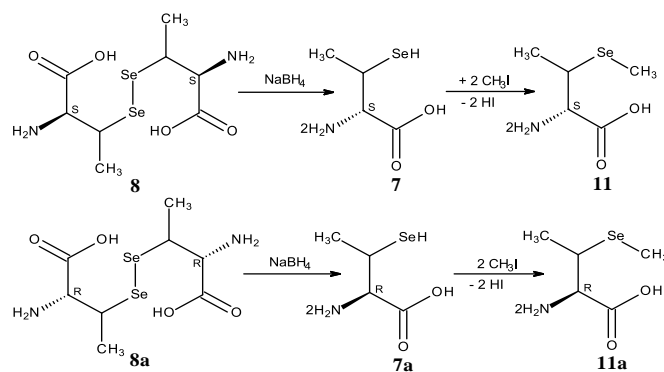


Схема 9
Scheme 9

Также, как и при синтезе *D* и *L* энантиомеров метилселеноцистеина, 3,3'-диметил-*L*-селеноцистина **8** или 3,3'-диметил-*D*-селеноцистина **8a** растворяли в 0,1 М растворе Na₂CO₃, а затем восстанавливали борогидридом натрия в инертной атмосфере (Ar) при перемешивании для образования трео-3-метил-*L*-селеноцистеина **7** или трео-3-метил-*D*-селеноцистеина **7a**. После добавления йодметана раствор перемешивали в течение 3 ч. Раствор подкисляли до pH = 1,5 и трехкратно проводили экстракцию остатков йодметана гексаном. Полученные энантиомеры 2-амино-3-(метилселанил)бутановой кислоты очищали путем адсорбции на колонке с ионообменной смолой КУ-2-8 в H⁺ форме, подкисляли, и уже гидрохлориды аминокислот переосаждали метанолом. Выход составил 90%. Анализ методом ТСХА и ВЭЖХ показал чистоту не менее 95%.

Синтезированные *L* и *D* энантиомеры метилселеноцистеина и 2-амино-3-(метилселанил)бутановой кислоты, представляют собой гигроскопичные кристаллические вещества белого цвета, способные сохраняться при температуре -18 °С. Следует отметить большую чувствительность метилированных форм селеноаминокислот к окисленной деструкции при их хранении, при комнатной температуре, что выражается в изменении

цвета и выделения элементарного селена, что не наблюдается с энантиомерами селеноцистина, которые более стабильны при хранении. Таким образом, энантиомеры селеноцистина являются удобными исходными веществами для синтеза энантиомеров метилселеноцистеина.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования позволили разработать удобный синтез энантиомеров эссенциальных серосодержащих и селенсодержащих α -аминокислот: L-цистеина/L-цистина и L-селеноцистеина/L-селеноцистина из коммерчески доступных реагентов и энантиомеров серина. А также синтез новых для науки производных селеноцистеина: энантиомеров трео-3-метилселеноцистеина, 3,3'-диметилселеноцистина из энантиомеров трео-

нина. Достоинством разработанного метода получения серосодержащих и селенсодержащих аминокислот является общая схема синтеза, несложное аппаратное оформление, доступность используемых реагентов, легкое выделение и очистка, что позволяет осуществить не только лабораторный, но и полупромышленный, промышленный синтез аминокислот. Энантиомеры селеноцистина и 3,3'-диметилселеноцистина служат исходными веществами для синтеза метилированных производных данных аминокислот: метилселеноцистеина и 2-амино-3-(метилселанил)бутановой кислоты – перспективных противоопухолевых препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Combs J.A., DeNicola G.M.** The non-essential amino acid cysteine becomes essential for tumor proliferation and survival. *Cancers (Basel)*. 2019. V. 11. N 5. P 1-19. DOI: 10.3390/cancers11050678.
2. **Hayano M., Yang W.S., Corn C.K., Pagano N.C., Stockwell B.R.** Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation. *Cell. Death. Diff.* 2016. V. 23. N 2. P. 270-278. DOI: 10.1038/cdd.2015.93.
3. **Hugo V., Serrao B., Scortecchi J.F.** Why Selenocysteine Is Unique? *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. N 2. P. 1-3. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00002.
4. **Полубояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швеиц В.И.** Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена. *Тонкие хим. технологии*. 2019. Т. 14. № 1. С. 5-24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24.
5. **Wang W., Meng F.B., Wang Z.X., Li X., Zhou D.S.** Selenocysteine inhibits human osteosarcoma cells growth through triggering mitochondrial dysfunction and AФK-mediated p53 phosphorylation. *Cell. Biol. Int.* 2018. V. 42. N 5. P. 580-588. DOI: 10.1002/cbin.10934.
6. **Полубояринов П.А., Дерягина В.П., Глебова Н.Н., Моисеева И.Я., Швеиц В.И.** Токсичность L-селеноцистина и его влияние на рост перевиваемой метастазирующей карциномы легких Льюиса. *Биофарм. журн.* 2018. Т. 10. № 3. С. 76-81.
7. **Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Moiseeva I.Y.** Antitumor activity of selenium and search parameters for its new potentially active derivatives. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. N 6. P. 989-1003. DOI: 10.1134/S1068162020060254.
8. М-04-38-2009. Методика определение протеиногенных аминокислот в кормах и сырье. СПб.: ООО «Люмэкс-маркетинг». 2014. 49 с. М-04-38-2009.
9. Массовая концентрация основных аминокислот в водном растворе. МВИ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. МВИ № 02-2002. Лимнологический институт СО РАН. 2002. 13 с.
10. **Iwaoka M., Haraki C., Ooka R., Miyamoto M., Sugiyama A., Kohara Y., Isozumi N.** Synthesis of selenocysteine derivatives from cystine by applying the transformation reaction

REFERENCES

1. **Combs J.A., DeNicola G.M.** The non-essential amino acid cysteine becomes essential for tumor proliferation and survival. *Cancers (Basel)*. 2019. V. 11. N 5. P 1-19. DOI: 10.3390/cancers11050678.
2. **Hayano M., Yang W.S., Corn C.K., Pagano N.C., Stockwell B.R.** Loss of cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) induces the transsulfuration pathway and inhibits ferroptosis induced by cystine deprivation. *Cell. Death. Diff.* 2016. V. 23. N 2. P. 270-278. DOI: 10.1038/cdd.2015.93.
3. **Hugo V., Serrao B., Scortecchi J.F.** Why Selenocysteine Is Unique? *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. N 2. P. 1-3. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00002.
4. **Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I.** Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing supplements used for optimizing human selenium status. *Tonkie Khim. Tekhnol.* 2019. V. 14. N 1. P. 5-24 (in Russian). DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24.
5. **Wang W., Meng F.B., Wang Z.X., Li X., Zhou D.S.** Selenocysteine inhibits human osteosarcoma cells growth through triggering mitochondrial dysfunction and AФK-mediated p53 phosphorylation. *Cell. Biol. Int.* 2018. V. 42. N 5. P. 580-588. DOI: 10.1002/cbin.10934.
6. **Poluboyarinov P.A., Deryagina V.P., Glebova N.N., Moiseeva I.Ya., Shvets V.I.** L-Selenocysteine toxicity and its effect on growth of transplanted metastasizing lewis carcinoma of lung. *Biofarm. Zhurn.* 2018. V. 10. N 3. P. 76-81 (in Russian).
7. **Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Moiseeva I.Y.** Antitumor activity of selenium and search parameters for its new potentially active derivatives. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. N 6. P. 989-1003. DOI: 10.1134/S1068162020060254.
8. М-04-38-2009. Method for determination of proteinogenic amino acids in feed and raw materials. SPb.: Lumex Marketing LLC. 2014. 49 p. (in Russian).
9. Mass concentration of basic amino acids in aqueous solution. MVI by high performance liquid chromatography. MVI N 02-2002. Limnological Institute SB RAS. 2002. 13 p. (in Russian).
10. **Iwaoka M., Haraki C., Ooka R., Miyamoto M., Sugiyama A., Kohara Y., Isozumi N.** Synthesis of selenocysteine derivatives from cystine by applying the transformation reaction

- from disulfides to diselenides. *Tetrahedron Lett.* 2006. V. 47. N 23. P. 3861-3863. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.03.177.
11. **Полубояринов П.А.** Новый синтез серосодержащих аминокислот – D-цистина и 3,3'-диметил-D-цистина. Всероссийской научная конференция «Марковниковские чтения». Москва. 2020. С. 189.
 12. **Полубояринов П.А., Голубкина Н.А., Анисков А.А., Моисеева И.Я., Глебова Н.Н., Швеи В.И.** Синтез и биологическая активность нового 3,3'-диметилпроизводного L-селеноцистина. *Биоорг. химия.* 2019. Т. 45. № 4. С. 365-373. DOI: 10.1134/S1068162019040083.
 13. **Loring H.S.** The isolation of two isomeric inactive cystines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1931.V. 29. P. 41-42. DOI: 10.3181/00379727-29-5714.
 14. **Wood J.L., Middlesworth V.L.** Preparation of cystine from radioactive sulfur. *J. Biol Chem.* 1949. V. 179. N 2. P. 529-533. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)51248-0.
 15. **Мокшина Н.Я., Пахомова О.А., Шаталов Г.В., Косинова И.И.** Межфазное распределение некоторых аминокислот в экстракционных системах на основе сополимеров N-винилформамида. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 1. С. 4-10. DOI: 10.6060/ivkkt.20196201.5763.
 16. **Arnaud C.H.** Prebiotic synthesis for cysteine-containing compounds. *C&EN Global Enterprise.* 2020. V. 98. N 44. P. 6. DOI: 10.1021/cen-09844-scicon2
 17. **Lendvai G., Szekerczés T., Kontsek E., Selvam A., Szakos A., Schaff Z., Bjornstedt M., Kiss A.** The effect of methylselenocysteine and sodium selenite treatment on microrna expression in liver cancer cell lines. *Pathology Oncology Res.* 2020. V. 26. N 4. P. 2669-2681. DOI: 10.1007/s12253-020-00870-8.
 18. **Evans S.O., Khairuddin P.F., Jameson M.B.** Optimising selenium for modulation of cancer treatments. *Anticancer Res.* 2017. V. 37. N 12. P. 6497-6509. DOI: 10.21873/anticancer.12106.
 19. **Marshall J.R., Burk R.F., Ondracek R.P., Hill K.E., Perloff M., Davis W., Pili R., George S., Bergan R.** Selenomethionine and methyl selenocysteine: multiple-dose pharmacokinetics in selenium-replete men. *Oncotarget.* 2017. V. 8. N 16. P. 26312-26322. DOI: 10.18632/oncotarget.15460.
 20. **Cao S., Durrani F.A., Toth K., Rustum Y.M.** Se-methylselenocysteine offers selective protection against toxicity and potentiates the antitumour activity of anticancer drugs in preclinical animal models. *Brit. J. Cancer.* 2014. V. 110. P. 1733-1743. DOI: 10.1038/bjc.2014.85.
 21. **Tung Y.C. Tsai M.L., Kuo F.L., Lai C.S., Badmaev V., Ho C.T., Pan M.H.** Se-Methyl-l-selenocysteine induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and the death receptor pathway in human colon adenocarcinoma COLO 205 cells. *J. Agric. Food Chem.* 2015. V. 63. N 20. P. 5008-5016. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b01779.
 22. **Wakamiya T., Shimbo K., Shiba T., Nakajima K., Neya M., Okawa K.** Synthesis of threo-3-methylcysteine from threonine. *Chem. Soc. Jap.* 1982. V. 55. N 12. P. 3878-3881. DOI: 10.1246/bcsj.55.3878.
- from disulfides to diselenides. *Tetrahedron Lett.* 2006. V. 47. N 23. P. 3861-3863. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.03.177.
11. **Poluboyarinov P.A.** New synthesis of sulfur-containing amino acids – D-cystine and 3,3'-dimethyl-D-cystine. All-Russian scientific conference "Markovnikov readings". Moscow. 2020. P. 189 (in Russian).
 12. **Poluboyarinov P.A., Golubkina N.A., Aniskov A.A., Moiseeva I.J., Glebova N.N., Shvets V.I.** The synthesis and biological activity of 3,3'-dimethyl-L-selenocystine, a new selenocystine derivative. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2019. V. 45. N 4. P. 241-247. DOI: 10.1134/S1068162019040083.
 13. **Loring H.S.** The isolation of two isomeric inactive cystines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1931.V. 29. P. 41-42. DOI: 10.3181/00379727-29-5714.
 14. **Wood J.L., Middlesworth V.L.** Preparation of cystine from radioactive sulfur. *J. Biol Chem.* 1949. V. 179. N 2. P. 529-533. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)51248-0.
 15. **Mokshina N.Ya., Pakhomova O.A., Shatalov G.V., Kosinova I.I.** Interphase distribution of some amino acids in extraction systems based on N-vinylformamide copolymers. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2019. V. 62. N 1. P. 4-10 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196201.5763.
 16. **Arnaud C.H.** Prebiotic synthesis for cysteine-containing compounds. *C&EN Global Enterprise.* 2020. V. 98. N 44. P. 6. DOI: 10.1021/cen-09844-scicon2
 17. **Lendvai G., Szekerczés T., Kontsek E., Selvam A., Szakos A., Schaff Z., Bjornstedt M., Kiss A.** The effect of methylselenocysteine and sodium selenite treatment on microrna expression in liver cancer cell lines. *Pathology Oncology Res.* 2020. V. 26. N 4. P. 2669-2681. DOI: 10.1007/s12253-020-00870-8.
 18. **Evans S.O., Khairuddin P.F., Jameson M.B.** Optimising selenium for modulation of cancer treatments. *Anticancer Res.* 2017. V. 37. N 12. P. 6497-6509. DOI: 10.21873/anticancer.12106.
 19. **Marshall J.R., Burk R.F., Ondracek R.P., Hill K.E., Perloff M., Davis W., Pili R., George S., Bergan R.** Selenomethionine and methyl selenocysteine: multiple-dose pharmacokinetics in selenium-replete men. *Oncotarget.* 2017. V. 8. N 16. P. 26312-26322. DOI: 10.18632/oncotarget.15460.
 20. **Cao S., Durrani F.A., Toth K., Rustum Y.M.** Se-methylselenocysteine offers selective protection against toxicity and potentiates the antitumour activity of anticancer drugs in preclinical animal models. *Brit. J. Cancer.* 2014. V. 110. P. 1733-1743. DOI: 10.1038/bjc.2014.85.
 21. **Tung Y.C. Tsai M.L., Kuo F.L., Lai C.S., Badmaev V., Ho C.T., Pan M.H.** Se-Methyl-l-selenocysteine induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and the death receptor pathway in human colon adenocarcinoma COLO 205 cells. *J. Agric. Food Chem.* 2015. V. 63. N 20. P. 5008-5016. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b01779.
 22. **Wakamiya T., Shimbo K., Shiba T., Nakajima K., Neya M., Okawa K.** Synthesis of threo-3-methylcysteine from threonine. *Chem. Soc. Jap.* 1982. V. 55. N 12. P. 3878-3881. DOI: 10.1246/bcsj.55.3878.

Поступила в редакцию 17.06.2021
Принята к опубликованию 22.12.2021

Received 17.06.2021
Accepted 22.12.2021