

L-硒代蛋氨酸的合成及工艺优化

戴扬晓, 廖 津, 杨佩玲, 李艺菲, 欧仕益, 周 华*

(暨南大学 理工学院, 广州 天河 510632)

摘要: 将蛋氨酸 (I) 烷基化、脱硫反应后, 再经溴代反应生成溴代高丝氨酸 (III); 接着, 将硒粉与 NaOH、三乙酰氧基硼氢化钠反应得到的二硒化二钠与化合物 III 反应, 得到了硒代高胱氨酸 (IV); 然后, 中间体 IV 经由三乙酰氧基硼氢化钠还原、碘甲烷甲基化获得 L-硒代蛋氨酸 (V); 最后, 对其主要步骤进行了优化筛选, 并对该工艺进行了验证和放大。获得最优的合成工艺条件为: 采用还原剂三乙酰氧基硼氢化钠制备了二硒化二钠, 当 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 4.0 : 1.0$ 时, 化合物 IV 的最高产率为 62.42%; 当 $n(\text{IV}) : n(\text{碘甲烷}) = 1 : 2.0$ 、 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 89 : 34$ 时, 终产物 V 的最高产率为 75.79%。最终产物 V 经结晶纯化后的 HPLC 纯度 >95%, 其结构经 MS、 $^1\text{HNMR}$ 及 $^{13}\text{CNMR}$ 进行了确证。

关键词: L-硒代蛋氨酸; 三乙酰氧基硼氢化钠; 合成工艺; 二硒化二钠; 饲料用化学品

中图分类号: O627.6+1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 08-1668-07

Synthesis and process optimization of L-selenomethionine

DAI Yangxiao, LIAO Jin, YANG Peiling, LI Yifei, OU Shiyi, ZHOU Hua*

(College of Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China)

Abstract: Firstly, bromohomoserine (III) was synthesized by bromination reaction after alkylation and desulfurization of methionine (I). Secondly, disodium diselenide was obtained by reaction between selenium powder, sodium hydroxide and sodium triacetoxyborohydride, which reacted with compound III to give selenocysteine (IV). Then, intermediate IV was reduced by sodium triacethoxyborohydride and methylated by methanoiodine to obtain L-selenomethionine (V). Finally, main steps were optimized and screened, and the process was validated and scaled up. The optimal synthesis conditions were as the following: Higher yield (62.42%) of intermediate IV was obtained when disodium diselenide prepared from reductant sodium triacetoxyborohydride with a molar ratio of NaOH to sodium triacetoxyborohydride of 4.0 : 1.0. And the yield of final product V reached the highest (75.79%) as the molar ratios of intermediate IV to iodomethane and sodium hydroxide to sodium triacetoxyborohydride were set at 1 : 2.0 and 89 : 34, respectively. HPLC purity of final product V was above 95% after crystallization, and the structure was confirmed by MS, $^1\text{HNMR}$ and $^{13}\text{CNMR}$.

Key words: L-selenomethionine; sodium triacetoxyborohydride; synthesis process; disodium selenide; feedstuff chemicals

硒是人体必须的微量元素^[1]。L-硒代蛋氨酸是一种重要硒补充剂, 具有消炎^[2-3]、抗癌^[4-5]和抗氧化作用^[6], 可有效预防阿尔茨海默氏病^[7-8]和糖尿病^[9]、增强免疫^[10-11], 降低心血管疾病的发生率^[12]。作为一种含硒的氨基酸, L-硒代蛋氨酸直接参与生物体内蛋白质的合成^[5], 在动物产品 (肉、蛋、奶)

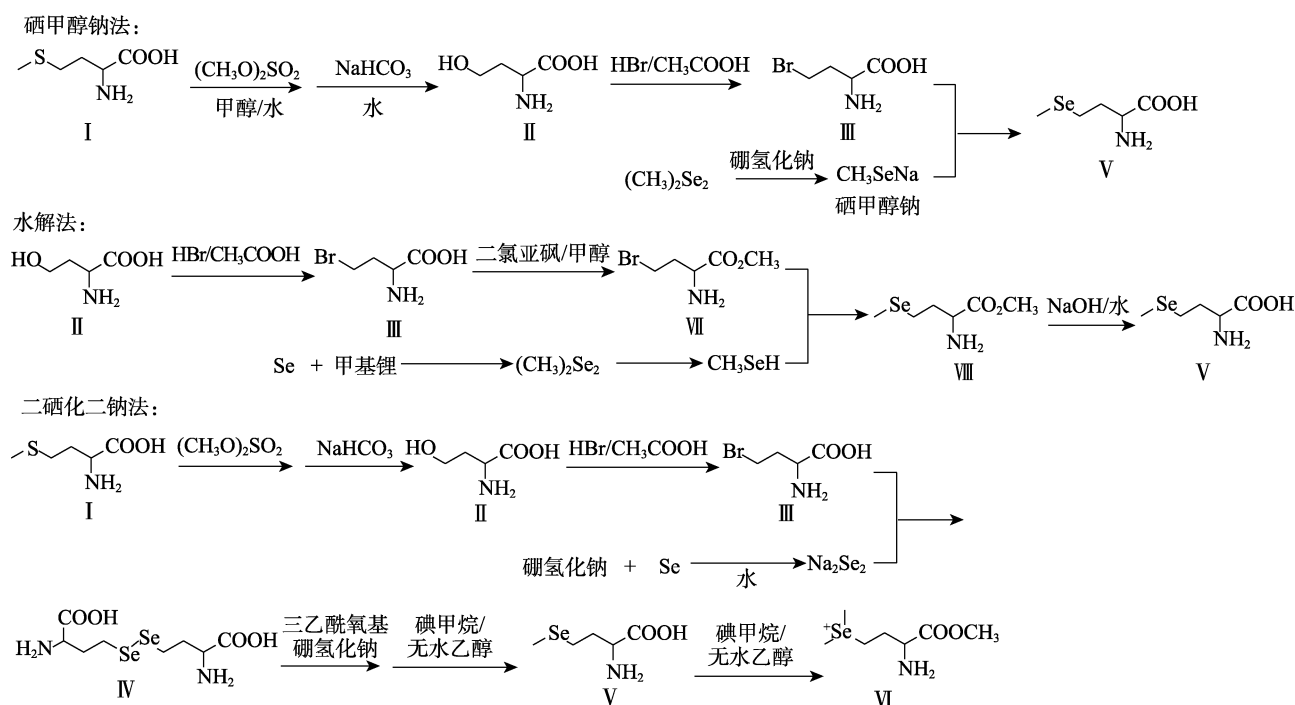
中具有很高的沉积效率^[13-15]。欧盟已经批准其作为饲料添加剂使用^[16]。

L-硒代蛋氨酸 (V) 的制备工艺流程复杂, 现有的合成路线主要有 3 条。(1) 硒甲醇钠法: 以化合物 I 为起点, 经烷基化反应生成硫镱盐, 硫镱盐在酸性条件下脱硫、溴化生成化合物 III, 化合物 III

与硒甲醇钠加成, 酸化后获得化合物 V^[17-18], 该方法中硒甲醇钠的制备需要采用有毒且恶臭的二甲基二硒醚为原料, 面临巨大的环保压力; (2) 水解法: 在高丝氨酸(II)中加入氢溴酸的乙酸溶液, 反应后得到溴代高丝氨酸(III), 化合物 III 与甲醇和二氯亚砷反应生成溴代高丝氨酸甲酯(VII), 中间体 VII、硒粉、甲基锂与硼酸酯反应生成硒代蛋氨酸甲酯(VIII), 然后化合物 VIII 于碱性条件下水解得到化合物 V^[19], 该方法步骤较多、操作复杂, 而且所采用的甲基锂极易和水发生剧烈反应, 存在突出

的安全隐患; (3) 二硒化二钠法: 以化合物 I 为起点, 经烷基化反应生成硫鎓盐, 硫鎓盐在酸性条件下脱硫、溴化生成的化合物 III 再与二硒化二钠反应, 得到化合物 IV, 化合物 IV 经还原、甲基化得到化合物 V^[20-21], 该方法使用易燃易爆的硼氢化钠、反应极其剧烈的水合肼制备二硒化盐, 安全性、稳定性不佳。但因为该路线的中间产物容易分离且不需要使用具有恶臭的二甲基二硒醚原料, 相对前两条路线可能更具有潜在的产业化前景。

L-硒代蛋氨酸的 3 条合成路线如下所示:



二硒化二钠法中最核心步骤在于二硒化二钠的制备以及硒代高胱氨酸中的二硒键还原断裂, 目前使用 NaBH_4 、水合肼等强还原剂, 反应条件相对苛刻, 操作难度大, 且生成大量副产物氢气、硒化氢等, 造成严重的安全隐患, 是影响 L-硒代蛋氨酸工业生产的关键所在。本文以二硒化二钠法为基础, 依据硒属于亲电子无机元素的理论, 引入两种在强碱性条件下反应温和的还原剂三乙酰氧基硼氢化钠、次硫酸氢钠甲醛, 并结合硒粉在强碱条件下容易发生歧化反应的特性, 用于二硒化二钠以及化合物 IV 的制备与还原。通过对还原剂的优选以及工艺的优化, 有望为 L-硒代蛋氨酸的工业化生产筛选最优合成方案。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

硒粉, 工业级, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 硼氢化钠 (NaBH_4), 西格玛奥德里奇(上海)

贸易有限公司; 三乙酰氧基硼氢化钠、蛋氨酸(I)、 NaOH 、 NaHCO_3 , 毕得医药公司; 次硫酸氢钠甲醛, 工业级, 希恩思试剂公司; 硫酸二甲酯、氢溴酸乙酸溶液(氢溴酸质量分数 33%), AR, 上海麦克林生化科技有限公司; 碘甲烷, AR, 萨恩化学技术有限公司; 蒸馏水, 自制。

Infinity Lab LC/MSD HPLC-MS iQ 单四极杆液质联用系统, 美国 Agilent 仪器公司; Avance III 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司。

1.2 方法

1.2.1 高丝氨酸(II)的合成

参照文献[22]的方法略加修改。称取 2.50 g (0.0168 mol) 蛋氨酸移入 25 mL 螺口瓶中, 加入 10 mL 蒸馏水、3 mL (0.0317 mol) 硫酸二甲酯, 在常温下搅拌 12 h 至无悬浮物, 薄层色谱法(TLC)〔展开剂 V(丁醇): V(无水乙醇): V(蒸馏水)=8:1:1〕跟踪监测反应。接着, 在 100 °C 下加热回流, 将 2.60 g (0.0309 mol) NaHCO_3 溶于 20 mL 蒸馏水

中,在保证体系 pH 为 6 左右下分批加入,3 h 内加完,继续加热约 10 h 后,TLC 跟踪监测显示完全反应。减压蒸馏除去溶剂,得到比较黏稠的液体,降温至 10 °C 左右,加入 3 倍体积的丙酮打浆处理、过滤,60 °C 下干燥 6 h 得到产物 II,产率 88.15%,熔点 182~183 °C。¹HNMR (300 MHz, D₂O), δ : 3.77~3.75 (dd, 1H), 3.70~3.68 (m, 2H), 2.09~2.05 (m, 1H), 1.96~1.92 (m, 1H); ¹³CNMR (75 MHz, D₂O), δ : 174.4, 58.6, 53.4, 32.1; ESI-MS, m/z : [M+H]⁺理论值 120.1; 实测值 120.3, 与文献[23]数据一致。

1.2.2 溴代高丝氨酸(III)的合成

参照文献[24]的方法略加修改。称取 2.30 g (0.0193 mol) 化合物 II 至 25 mL 厚壁螺口瓶中,加入 10 mL 氢溴酸乙酸溶液,于 90 °C 下加热搅拌反应 12 h,自然冷却至 25 °C 后加入 10 mL 二氯甲烷,过滤得到固体产物 III,产率 84.92%,熔点 187~189 °C。¹HNMR (300 MHz, D₂O), δ : 4.51~4.53 (t, 1H), 4.33~4.39 (t, 2H), 2.31~2.39 (s, 3H); ¹³CNMR (75 MHz, D₂O), δ : 174.7, 48.5, 26.7; ESI-MS, m/z : [M+H]⁺理论值 184.0; 测试值 184.1, 与文献[25]数据一致。

1.2.3 硒代高胱氨酸(IV)合成

取 1.50 g (0.0190 mol) 硒粉和 1.50 g (0.0375 mol) NaOH 于 25 mL 螺口瓶中,然后加入 5 mL 蒸馏水,室温磁力搅拌 5 min;接着加入 2.00 g (0.0094 mol) 还原剂三乙酰氧基硼氢化钠继续搅拌 40 min 得到二硒化二钠溶液。取 1.30 g (0.0071 mol) 化合物 III 溶于 5 mL 蒸馏水中,用 14 mol/L NaOH 溶液调其 pH=6,然后加入到二硒化二钠溶液中,在 25 °C 下搅拌 16 h,反应结束后滴加浓盐酸调 pH=1~2,搅拌 30 min,过滤得化合物 IV 的酸溶液,再滴加 14 mol/L NaOH 溶液调 pH=6.0~6.5,室温下静置 2 d,析出黄色固体 IV,产率 62.42%,熔点 182~185 °C。

采用其他两种还原剂制备二硒化二钠溶液的方法同上,只需改变还原剂为次硫酸氢钠甲醛或硼氢化钠(该还原剂使用时不加 NaOH,因此调整用量为 0.50 g),最终得到同样的黄色固体 IV。¹HNMR (300 MHz, D₂O), δ : 4.08~4.10 (t, 1H), 2.94~2.97 (m, 2H), 2.27~2.40 (m, 2H); ¹³CNMR (75 MHz, D₂O), δ : 171.8, 52.7, 31.3, 22.7; ESI-MS, m/z : [M+H]⁺理论值 363.0; 测试值 362.9, 与文献[26]数据一致。

1.2.4 L-硒代蛋氨酸(V)的合成

称取 0.50 g (0.0014 mol) 化合物 IV,加入 5 mL 蒸馏水以及 0.50 g (0.0125 mol) NaOH,搅拌至完全溶解后加入 1.00 g (0.00472 mol) 三乙酰氧基硼氢化钠,搅拌 2 min 左右至体系常温且无色,加入 1.75 mL 碘甲烷/无水乙醇溶液[V(碘甲烷):V(无水乙醇)]=1:10],15 s 内析出大量白色固体 V,及时

过滤后 60 °C 下干燥 6 h,产率 75.79%,熔点 265 °C。¹HNMR (600 MHz, D₂O), δ : 4.13~4.18 (t, 1H), 2.58~2.63 (t, 2H), 1.93~2.00 (s, 3H); ¹³CNMR (150 MHz, D₂O), δ : 171.6, 52.7, 30.1, 19.0, 3.4; ESI-MS, m/z : [M+H]⁺理论值 197.1; 测试值 197.9。

2 结果与讨论

2.1 硒代高胱氨酸(IV)的合成

2.1.1 还原剂种类对硒代高胱氨酸产率的影响

二硒化二钠溶液的制备:以硒粉为初始原料,在 3 种不同的还原剂〔三乙酰氧基硼氢化钠(CH₃COO)₃BHNa、次硫酸氢钠甲醛、硼氢化钠〕的作用下反应完成(硒粉与三乙酰氧基硼氢化钠、次硫酸氢钠甲醛、硼氢化钠的质量比分别为 1.5:2.0, 1.5:2.0, 1.5:0.5)。按照 1.2.3 节实验方法,二硒化二钠溶液与溴代高丝氨酸在常温下搅拌反应后收集产物,结果如图 1 所示。由图 1 可知,采用三乙酰氧基硼氢化钠还原获得的化合物 IV 的产率显著高于另外两种还原剂。可能的原因是:在二硒化二钠溶液的制备中,硒原子变成硒负离子,需要借助还原剂。3 种还原剂与水的反应强度可以分辨出其还原力的强弱:硼氢化钠(NaBH₄)与水发生剧烈反应,(CH₃COO)₃BHNa 常温溶于水中,缓慢放出 H₂,次硫酸氢钠甲醛[CH₂(OH)SO₂Na]常温下的水溶液比较稳定,说明 NaBH₄ 具有最强的还原性,(CH₃COO)₃BHNa 还原性适中,CH₂(OH)SO₂Na 还原性最弱。

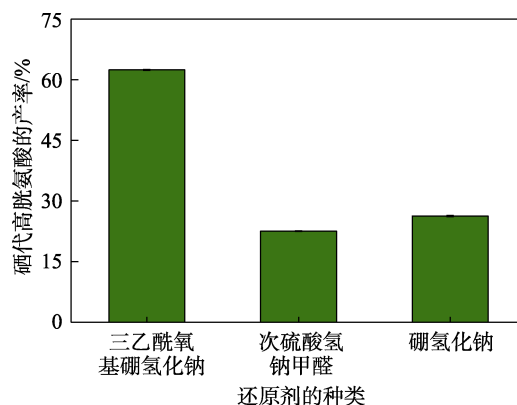


图 1 不同还原剂对硒代高胱氨酸产率的影响

Fig. 1 Effect of different reductant on of selenohomocysteine yield

然而,具有最强还原性的 NaBH₄ 的缺点在于:在还原硒粉时,NaBH₄ 会同时与水发生反应,生成氢气,损失还原剂,而且 NaBH₄ 分子在反应过程中 4 个氢的反应活性并不一致,在反应后期相对反应活性又略显不足,导致二硒化二钠溶液的制备效果较差,从而产率较低;而还原性相对温和的(CH₃COO)₃BHNa 在碱性环境中能抑制对水的反应,

促进硒负离子的生成, 此外, 反应后还可以释放出大量 CH_3COO^- 平衡体系的碱性, 减少副产物的形成。所以, 本文选择 $(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BHN a}$ 作为还原剂制备二硒化二钠溶液。该结果验证了亲电子元素硒并不需要采用强还原剂供给电子的理论, 还原剂三乙酰氧基硼氢化钠得到了最佳的效果。

2.1.2 NaOH 用量对硒代高胱氨酸产率的影响

碱对该反应具有极其重要的作用。按照 1.2.3 节实验方法, 在固定硒粉、三乙酰氧基硼氢化钠用量的前提下, 改变 NaOH 的添加量, 考察 NaOH 用量对硒代高胱氨酸产率的影响, 结果如图 2 所示。由图 2 可知, 随着 NaOH 用量的增加, 硒代高胱氨酸产率逐渐升高, 当 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 4.0 : 1.0$ 时, 硒代高胱氨酸产率最高, 为 62.42%; 继续增加二者的物质的量比, 硒代高胱氨酸产率反而降低。可能的原因在于: 硒粉在碱作用下发生歧化反应, 生成二硒化二钠和亚硒酸钠而溶解, 而后亚硒酸钠在还原剂作用下重新生成硒粉, 又进一步歧化, 周而复始, 直到完全转化生成二硒化二钠 (图 3)。

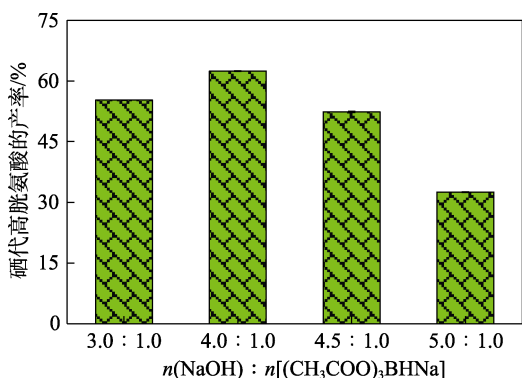


图 2 NaOH 与 $(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BHN a}$ 物质的量比对硒代高胱氨酸产率的影响

Fig. 2 Effect of mole ratio of NaOH to $(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BHN a}$ on selenohomocysteine yield

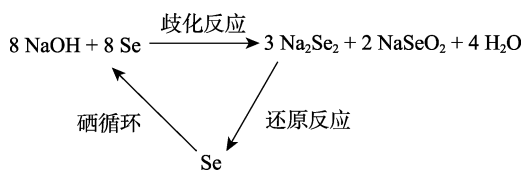


图 3 硒的溶解与还原过程示意图

Fig. 3 Schematic diagram of dissolution and reduction of selenium

若碱太少, 歧化反应不能充分进行, 硒粉的溶解将受到很大限制。另外, 后续用三乙酰氧基硼氢化钠进行还原, 也需要借助碱抑制其与水反应生成 H_2 , 因为较高的碱浓度可以降低水的氧化还原电极电势而阻止上述反应发生 [式 (1)]。但碱也有不利的一

面, 过强的碱性可能导致溴代高丝氨酸中的 Br 被 OH^- 取代, 生成高丝氨酸, 从而影响目标产物的产率。

$$\text{H}_2\text{O} + \text{e} \rightarrow 0.5\text{H}_2 + \text{OH}^-$$

$$\phi = \phi^\ominus(\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2) - \frac{RT}{F \times \ln c} - \frac{RT}{F \times \ln P_{\text{H}_2}^{0.5}} \quad (1)$$

式中: ϕ 为电极电势, V; $\phi^\ominus(\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2)$ 为标准电极电势, V; R 为理想气体常数, $8.314 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$; T 为开氏温度, K; F 为法拉第常数, $96485 \text{ C}/\text{mol}$; c 为 OH^- 浓度, mol/L, P_{H_2} 为氢气压力, Pa。

2.1.3 反应温度对硒代高胱氨酸产率的影响

反应温度对反应通常具有决定性影响。按照 1.2.3 节实验方法, 只改变反应温度, 考察反应温度对硒代高胱氨酸产率的影响。将化合物 III 加入二硒化二钠溶液中, 在 10、25、40、60 $^\circ\text{C}$ 下反应, 结果如图 4 所示。由图 4 可知, 在 10、25 $^\circ\text{C}$ 下得到的 IV 产率最高, 为 62.42%, 但温度升高后, 产率迅速下降。通过 TLC 对产物进行监测, 发现随着反应温度的提高, 反应体系中化合物 IV 含量减少而 II 的含量的逐步增加。其原因如图 5 所示。

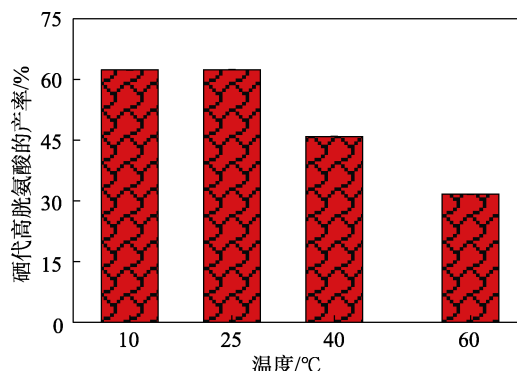


图 4 反应温度对硒代高胱氨酸产率的影响

Fig. 4 Effect of reaction temperature on selenohomocysteine yield

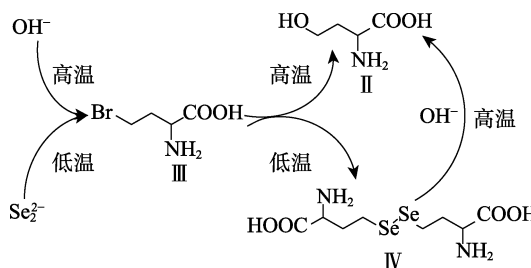


图 5 低温与高温下反应物与产物的转化过程

Fig. 5 Conversion of reactants and products at low and high temperatures

IV、II 属于 III 分别与硒离子、 OH^- 反应形成的竞争性产物, 硒离子半径大, OH^- 相对较小, 硒离子的亲核性更强, 反应温度较低更能体现其相对优势, 反应温度高时, 更容易产生拉平效应, 不利于

目标产物的生成,这是其一;其二,化合物IV在碱性高温条件下并不稳定,容易受到OH⁻的进攻,而重新生成化合物II,因为化合物II在碱性条件相对稳定,热力学上更有优势。

最终确定合成化合物IV的最优条件为 $n(\text{硒粉}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) : n(\text{III}) = 27 : 52 : 13 : 10$, 25 °C下反应 16 h。

2.2 L-硒代蛋氨酸的合成

2.2.1 NaOH 用量对 L-硒代蛋氨酸 (V) 合成的影响

通过化合物IV制备化合物V,基本都是在碱溶液中,用NaBH₄还原断裂原料IV中的二硒键,然后甲基化来获得。采用NaBH₄还原时,对碱的使用量有约束,一般调溶液pH=8~9,过低的碱量导致化合物IV溶解不足,降低反应效率。与NaBH₄不同,三乙酰氧基硼氢化钠在反应过程中可以释放出CH₃COO⁻,可以更好地平衡碱,并溶解更多的原料,从而提高反应效率。但具体用量的效果需要通过反应评估。按照1.2.4节实验方法,只改变NaOH的添加量,考察NaOH与三乙酰氧基硼氢化钠物质的量比对L-硒代蛋氨酸产率的影响,结果如图6所示。由图6可知,当 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 1.8 : 1.0$ 时,化合物V产率较低;随着NaOH用量的增加,化合物V产率有所增加;当 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 89 : 34$ 时,产率达到最高(75.79%)。

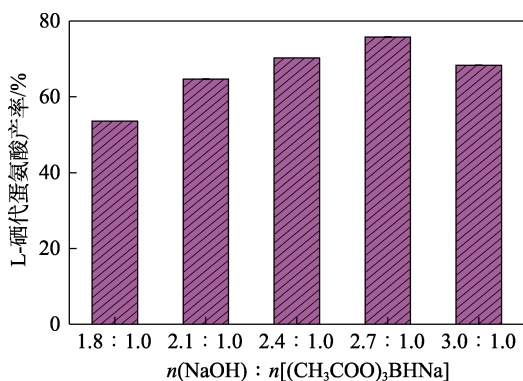


图 6 NaOH 与(CH₃COO)₃BHNH₄ 的物质的量比对 L-硒代蛋氨酸产率的影响

Fig. 6 Effect of mole ratio of NaOH to (CH₃COO)₃BHNH₄ on L-selenomethionine yield

NaOH 对化合物V产率的影响,主要是两方面:(1)溶解化合物IV,有利于其与还原剂进行接触;(2)抑制三乙酰氧基硼氢化钠与水反应,减少副反应发生。但NaOH的用量并非越大越好,因为体系中碱性过强,无论是原料IV还是产物V都不够稳定,最终会导致大量副产物的产生。另外,产物提纯时,需要调节到等电点,过强的碱性需要较多的

酸中和,造成资源的浪费。这进一步确定了选用 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 89 : 34$ 较合适。

2.2.2 碘甲烷用量对 L-硒代蛋氨酸的影响

甲基化是合成产物V的最后一步,碘甲烷是常用的甲基化试剂。按照1.2.4节实验方法,只改变碘甲烷的添加量,考察碘甲烷用量对L-硒代蛋氨酸产率的影响,采用TLC跟踪监测,结果如图7所示。由图7可知,碘甲烷用量的增加,有助于化合物IV转化生成V,当 $n(\text{IV}) : n(\text{碘甲烷}) = 1 : 2.0$ 时恰好完全反应,此时薄层层析硅胶板上仅有1个显色点(化合物V);而随着碘甲烷用量的继续增加,薄层层析硅胶板上产生了两个点(即有新物质生成),但化合物V的显色点逐渐弱化,最终完全消失,只剩下新产生的点。

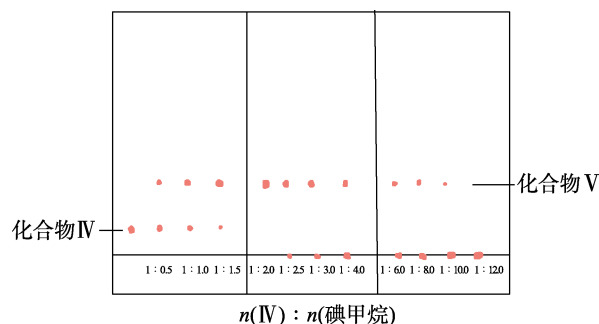


图 7 碘甲烷用量对 L-硒代蛋氨酸生成的影响
Fig. 7 Effect of iodomethane dosage on L-selenomethionine synthesis

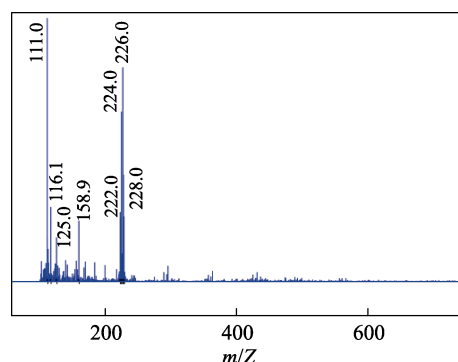


图 8 副物质质谱图

Fig. 8 MS of by-product

对生成的新物质进行质谱分析,结果如图8所示。由图8可知,其分子离子峰为226.0,且包括系列硒的同位素峰,推断其为L-硒代蛋氨酸甲酯的镱离子盐(VI),说明产物V容易与过量的碘甲烷继续反应形成副产物。因此在合成产物V时,需要严格控制碘甲烷用量。IV与碘甲烷物质的量比为1:2.0为最佳用量,在此条件下,最终产物V的产率可以达到75.79%。将化合物V粗品经两次重结晶后可以

获得高纯度的 L-硒代蛋氨酸。经液相色谱分析, 显示其为近似单一的色谱峰, 计算可以获得产物的 HPLC 纯度 >95%。

产物 V 的最优合成条件为 $n(\text{IV}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) : n(\text{CH}_3\text{I}) = 10 : 89 : 34 : 20$, 25 °C 下反应 15 s。

2.3 验证实验和放大实验

为进一步确认该合成工艺的有效性和合理性, 根据最佳合成条件对工艺路线的中间产物与终产物进行了 3 组平行实验验证, 将每一步中涉及的原

料和试剂等比例地放大 10 倍, 进行了放大验证, 结果以“平均值±标准偏差”表示, 得到化合物 II~V 的产率如表 1 所示。

从表 1 可见, 最佳工艺条件得到的化合物 II~V 产率在(62.31%±0.01%)~(88.20%±0.04%)之间, 与前期小试基本一致。放大后各化合物的产率在(62.50%±0.15%)~(89.05%±0.31%)之间, 与验证实验的结果基本一致, 表明该工艺有效和合理。采用该方法具有操作更安全、更环保的优点, 为 L-硒代蛋氨酸的工业制备奠定了初步的基础。

表 1 验证实验和放大实验的产率
Table 1 Yield of validation test and amplification test

| 化合物 | 反应条件 | 产率/% | |
|-----|---|------------|------------|
| | | 验证实验 | 放大实验 |
| II | $n(\text{蛋氨酸}) : n(\text{硫酸二甲酯}) : n(\text{碳酸氢钠}) = 10 : 19 : 18$, 反应温度 100 °C, 反应时间 10 h | 88.20±0.04 | 89.05±0.31 |
| III | II 0.193 mol, 氢溴酸乙酸溶液 (HBr 质量分数 33%) 10 mL, 反应温度 90 °C, 反应时间 12 h | 84.96±0.35 | 86.75±0.50 |
| IV | $n(\text{硒粉}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) : n(\text{III}) = 27 : 53 : 13 : 10$, 反应温度 25 °C, 反应时间 16 h | 62.31±0.01 | 62.50±0.15 |
| V | $n(\text{IV}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) : n(\text{CH}_3\text{I}) = 10 : 89 : 34 : 20$, 反应温度 25 °C | 75.82±0.09 | 75.95±0.14 |

注: 上述反应中, 蛋氨酸 0.168 mol; III 0.071 mol; IV 0.014 mol。

3 结论

本文以蛋氨酸为初始原料, 经烷基化、脱硫、溴化、硒代、还原、甲基化步骤合成得到最终产物 L-硒代蛋氨酸, 其中两个关键环节涉及到了还原反应——二硒化二钠溶液的制备以及硒代高胱氨酸的二硒键还原断裂。针对不同的使用环境, 对关键步骤进行了合成条件的优化, 最终获得最优工艺条件: (1) 二硒化二钠的制备: 通过对还原剂的筛选, 还原能力中等的三乙酰氧基硼氢化钠可以展示出更大的优势; 设置 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 4.0 : 1.0$, 在常温反应条件下反应 16 h, 可获得中间产物硒代高胱氨酸, 其最高产率为 62.42%; (2) 二硒键断裂及甲基化: 按照 $n(\text{NaOH}) : n(\text{三乙酰氧基硼氢化钠}) = 2.7 : 1.0$ 、 $n(\text{硒代高胱氨酸}) : n(\text{碘甲烷}) = 1 : 2.0$ 对硒代高胱氨酸进行还原、甲基化, 可获得最高产率为 75.79% 的终产物 L-硒代蛋氨酸。相对于其他文献采用的方法, 本文采用的方法操作更安全、更环保, 为 L-硒代蛋氨酸的工业制备奠定了初步的基础。

参考文献:

[1] CHENG S (程爽), HE F (贺斐), FU L Y (付龙洋), *et al.* Preparation of selenium polysaccharide from *Rabdosia rubescens* and analysis of

its antioxidant activity[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(10): 2064-2071.

[2] ZHANG Q (张强), WANG S H (王松华), SUN Y J (孙玉军), *et al.* Selenylation modification of morchella esculenta proteins and their antioxidant activity *in vitro*[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2017, 34(11): 1252-1259.

[3] ZHANG Y, QI X, CHEN X M, *et al.* Dietary selenomethionine ameliorates lipopolysaccharide-induced renal inflammatory injury in broilers *via* regulating the PI3K/Akt pathway to inhibit necroptosis[J]. *Food & Function*, 2021, 12(10): 4392-4401.

[4] KORBUT E, PTAK-BELOWSKA A, BRZOZOWSKI T. Inhibitory effect of selenomethionine on carcinogenesis in the model of human colorectal cancer *in vitro* and its link to the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2018, 65(3): 359-366.

[5] LIU C L, XU L Y, TIAN H W, *et al.* Kinetics and mechanism for reduction of Pt(IV) anticancer model compounds by Se-methyl L-selenocysteine comparison with L-selenomethionine[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2018, 271(1): 838-843.

[6] HU T, LIANG Y, ZHAO G S, *et al.* Selenium biofortification and antioxidant activity in cordyceps militaris supplied with selenate, selenite or selenomethionine[J]. *Biological Trace Element Research*, 2019, 187(2): 553-561.

[7] SONG G L, ZHANG Z H, WEN L, *et al.* Selenomethionine ameliorates cognitive decline, reduces tau hyperphosphorylation, and reverses synaptic deficit in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 41(1): 85-99.

[8] ZHENG R, ZHANG Z H, CHEN C, *et al.* Selenomethionine promoted hippocampal neurogenesis *via* the PI3K-Akt-GSK3 β -Wnt pathway in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 485(1): 6-15.

(下转第 1689 页)