

金雀异黄酮糖苷化修饰研究进展

郭瑞霞^{1,2}, 秦芳², 李力更², 王磊², 史清文^{2*}

1. 石家庄学院化工学院, 河北 石家庄 050035

2. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017

摘要: 天然产物金雀异黄酮在自然界分布广泛, 具有抗氧化、抗癌、抗炎、抗溃疡、心血管保护及雌激素样等多种生物活性, 近年来已逐渐成为国内外学者研究的热点。但其药效作用较弱, 对金雀异黄酮进行结构修饰是提高其活性的一种有效途径。对金雀异黄酮糖苷化修饰的各种方法进行了总结, 为其今后的深入研究和应用提供依据。

关键词: 金雀异黄酮; 糖苷; 合成; 结构修饰; 大豆异黄酮

中图分类号: R284

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2014)06-0874-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.06.025

Research progress on glycosidation modification of genistein

GUO Rui-xia^{1,2}, QIN Fang², LI Li-geng², WANG Lei², SHI Qing-wen²

1. College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050035, China

2. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Key words: genistein; glycosylation; synthesis; structural modification; soy isoflavone

大豆异黄酮是存在于大豆等豆科植物中的一类重要生物活性物质。近年来研究发现, 大豆异黄酮具有抗癌、抗氧化、防治动脉硬化、抗炎、雌激素样等多种药理作用^[1], 在食品、保健品、美容、畜牧等领域有广泛的应用。金雀异黄酮(染料木素, genistein, **1**, 图1)又称染料木素, 化学名称为5, 7, 4'-三羟基异黄酮, 是大豆异黄酮中的一种主要活性成分。已有研究表明, 金雀异黄酮及其糖苷具有弱雌激素样活性, 具有一定的抗癌、预防中老年骨质疏松症、改善女性更年期综合征和治疗心血管疾病等作用, 还具有一定的防脱发和抗氧化作用, 广泛用于营养食品补充剂^[2-4]。国内外学者研究还证实金雀异黄酮及其糖苷是通过抑制酪氨酸蛋白激酶及DNA拓扑异构酶II活性、清除自由基和诱导癌细胞凋亡等发挥抗癌作用的^[5]。为了更好地扩大金雀异黄酮的利用度, 可对其进行糖苷化修饰以提高其水溶性和生物利用度, 是提高其药效、扩大资源利用的一种有效途径。本文主要对金雀异黄酮糖苷化修饰方法进行总结, 以促进金雀异黄

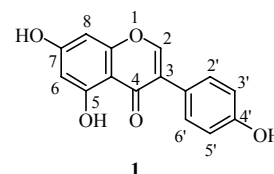


图1 金雀异黄酮的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of genistein

酮进一步的研究和应用。

1 全合成结构修饰

异黄酮糖苷全合成通常是以简单酚类化合物为原料, 经过糖苷化首先制备成C苷, 再经缩合、重排、环化等反应, 逐步合成复杂的异黄酮类糖苷化合物^[6]。这种方法的优点是原料简单易得, 合成成本低; 缺点是反应步骤较多, 在一定程度上影响最终产率。

Sato等^[7]以2, 4, 6-三羟基苯乙酮(**2**)为起始原料, 首次全合成得到金雀异黄酮-8-C-葡萄糖苷(**7**, 图2), 它是一种天然存在的异黄酮碳苷, 存在于中

收稿日期: 2013-10-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072551, 81202401); 河北省自然科学基金资助项目(08B032, C2010000489, H2013206211); 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目(09zd-17, 2012yb-19, 2012yb-40)

作者简介: 郭瑞霞(1978—), 女, 河北石家庄人, 讲师, 在读博士, 主要研究方向为天然产物的结构修饰以及活性研究, 已在国内公开出版的学术期刊发表论文10余篇。Tel: (0311)86265634 E-mail: ggrrxx123@126.com

*通信作者 史清文(1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86261270/86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

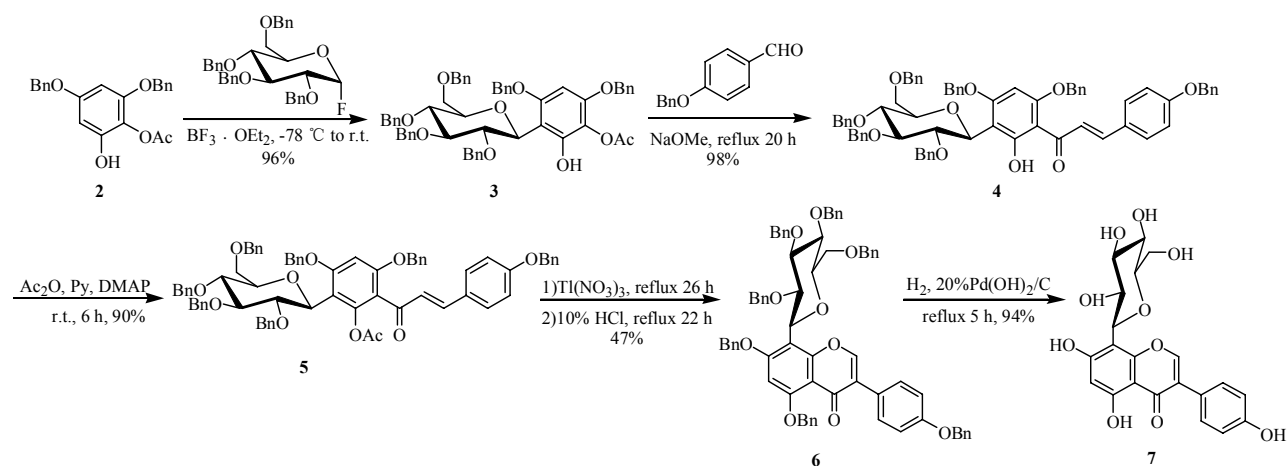


图2 金雀异黄酮-8-C-葡萄糖苷的合成

Fig. 2 Synthesis of genistein-8-C-glucopyranoside

药葛根及其他葛属和黄檀属植物中。该化合物对次氯酸诱导的人类红细胞损伤有抑制作用^[8]，且对 γ 辐射有防护作用，有望成为应用广泛的抗氧化剂和放射防护剂^[9]。 α -氟代糖和苄基保护的 2, 4, 6-三羟基苯乙酮 (2) 在三氟化硼乙醚的催化下，可得反应的关键中间体碳苷 (3)，3 再与取代苯甲醛通过羟醛缩合反应得到查尔酮 (4)；用三硝酸铊 $[\text{Ti}(\text{NO}_3)_3]$ 对 4 进行氧化重排，然后酸催化关环；最后脱保护得金雀异黄酮-8-C-葡萄糖苷 (7，图 2)，总收率为 39%。该方法采用经典的查尔酮路线全合成得到了金雀异黄酮-8-C-葡萄糖苷，虽每一步收率都比较高，但由于反应步骤较长，所以总收率较低；另外，实验条件比较苛刻，且三硝酸铊毒性大、对环境污染严重。

金雀异黄酮-6, 8-二-C- β -D-葡萄糖苷 (10) 的全合成也是由 Sato 课题组采用上述方法制备^[10] (图 3)，总收率 27%。在三氟甲磺酸铟 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化下，用葡萄糖直接对 2, 4, 6-三羟基苯乙酮碳苷化修饰得二碳苷 (8)^[11]，8 与取代苯甲醛进行羟醛缩合得到查尔酮 (9)；用 (二乙酰氧基碘) 苯 (DIB) 和对甲苯磺酸氢

化重排，最后酸化成环得异黄酮骨架结构 (10)。本合成路线的特点：氧化重排反应对环境友好的 DIB 和对甲苯磺酸代替三硝酸铊；在整个合成过程中，葡萄糖的羟基没有进行保护，缩短了合成路线。

Kato 等^[12]在合成葛根素的过程中，同时得到了金雀异黄酮-6-C- β -D-葡萄糖苷 (17)。以三氯乙酰亚胺酯 (11) 为糖基给体，与 4-苄氧基-2, 6-二羟基苯乙酮 (12) 反应，在苯环的 C-6 位引入糖基，然后经查尔酮路线得到目标化合物 17 (图 4)。

还有研究人员采用廉价易得的原料间苯三酚和对羟基苯乙腈，首次合成了金雀异黄酮 7-O- α -L-鼠李糖苷 (talosin A, 23) 和 4', 7-二-O- α -L-鼠李糖苷 (talosin B, 29)^[13]，二者具有很好的抗真菌和抗炎活性。首先将金雀异黄酮的羟基全部用乙酰基保护，然后选择性脱去 C-7 位的保护基，再进行糖苷化反应，这样可以大大提高反应的区域选择性。此种对黄酮进行选择性保护的方法也适合于合成其他 7-O-黄酮糖苷。

苄基保护的鼠李糖三氯乙酰亚胺酯 (22) 和二乙酰基保护的金雀异黄酮 (21) 反应，经脱保护基

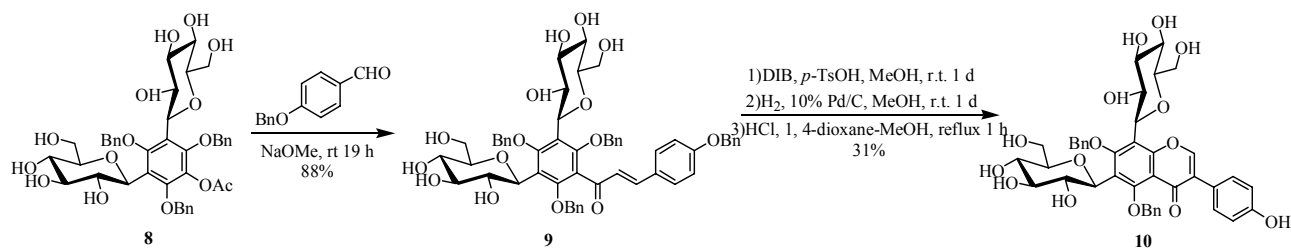


图3 金雀异黄酮-6, 8-二-C- β -D-葡萄糖苷的合成

Fig. 3 Synthesis of genistein-6, 8-di-C- β -D-glucopyranoside

得 **23** (图 5)。而采用相同的糖基给体和单已酰基保护的黄酮反应却不能得到任何糖苷化产物, 笔者将糖基给体改为氟代糖, 金雀异黄酮用三甲基硅醚保护, 二者进行糖苷化反应可以得到 **29**, 但反

应的区域选择性较差 (图 6)。

2 相转移催化法

相转移催化法是在经典的糖苷化方法 Koenigs-Knorr 法^[14-15]的基础上发展起来的, 是以邻

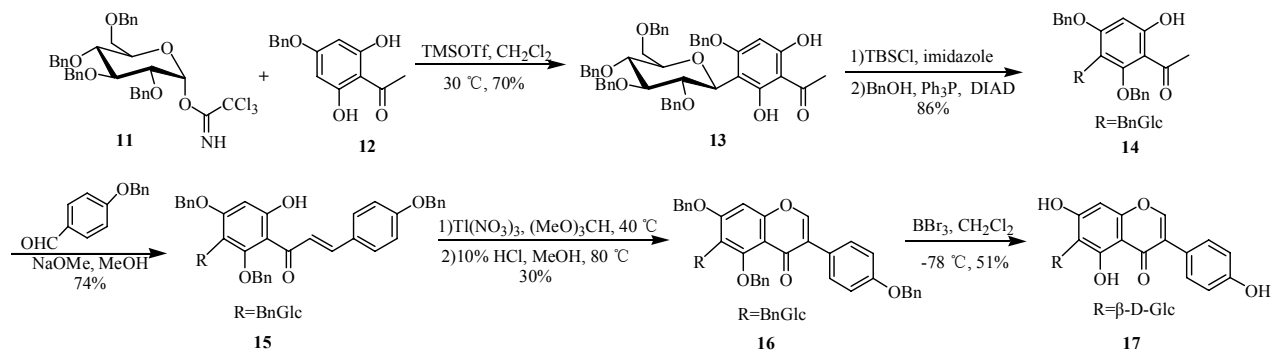


图 4 金雀异黄酮-6-C-β-D-葡萄糖苷的合成

Fig. 4 Synthesis of genistein 6-C-β-D-glucopyranoside

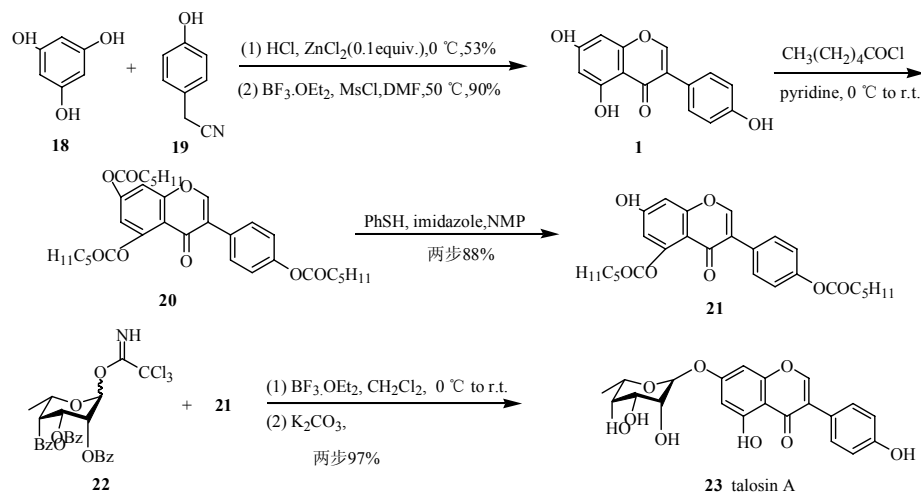


图 5 Talosin A 的合成

Fig. 5 Synthesis of talosin A

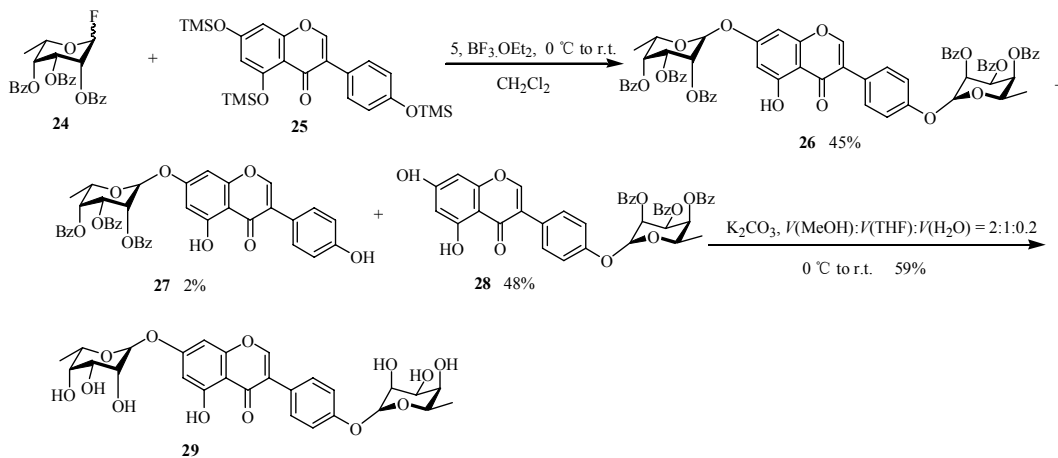


图 6 Talosin B 的合成

Fig. 6 Synthesis of talosin B

位酰基保护的溴代糖作为糖基给体,在相转移催化剂的作用下合成相应的糖苷。该方法作为一种新型的具有广泛适应性的方法,已被成功用于许多含糖的天然产物合成中^[16-17]。

1943年,Zemplen等^[18]曾采用 α -溴代乙酰葡萄糖和金雀异黄酮在氢氧化钾丙酮溶液中直接反应,得到金雀异黄酮-7-*O*-葡萄糖苷。由于 α -溴代乙酰葡萄糖在碱性介质中容易水解,所以收率仅为17%。Lewis等^[19]用四丁基溴化铵(TBAB)为催化剂, α -溴代四乙酰葡萄糖(30)和金雀异黄酮在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2.5\%\text{NaOH}$ 体系中反应5h,得到金雀异黄酮-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(31,图7),收率42%。该方法与之前文献报道的方法相比收率大大提高、反应时间也大大缩短。加大 α -溴代四乙酰葡萄糖的用量(2.4倍摩尔量)及适当提高温度,金雀异黄酮的C-4'位羟基也可被糖苷化,得金雀异黄酮-7,4'-二-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷^[20](32,图8)。但由于C-4'位羟基的活性较低,所以相应的二糖苷产率只有23.4%。考虑到乳糖具有与肿瘤细胞表面受体定向结合的特性,如将其以糖苷形式与金雀异黄酮结合^[21],可通过乳糖苷定向与肿瘤细胞受体结合来提高金雀异黄酮的药效。宋国辉等^[22]也采用相转移催化

法合成了金雀异黄酮-7,4'-二-*O*- β -*D*-吡喃乳糖苷。采用相转移催化法合成金雀异黄酮糖苷,由于金雀异黄酮的C-7位羟基酸性远大于C-4'位羟基,若控制碱的用量可选择性地合成7-*O*-糖苷^[19];适当加大碱的用量可得到一定比例的4'-*O*-糖苷^[23];加大糖基给体的用量可得到7,4'-二-*O*-糖苷^[20-22]。实验表明,金雀异黄酮的C-7位羟基经糖基修饰后具有防止紫外线损伤、抑制黑素瘤细胞的生长、提高生物利用度、降低谷丙氨酸转移酶水平及提高抗癌活性等作用^[24-25]。

上述以四丁基溴化铵为催化剂的液-液相转移催化法不能得到满意收率的金雀异黄酮-4'-*O*-糖苷。Lewis等^[26]用冠醚代替四丁基溴化铵,采用固-液相转移催化法,首次区域选择性地合成了金雀异黄酮-4'-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(34,图9)。通过使用过量的强碱(叔丁醇钾),使金雀异黄酮上的羟基全部失去质子变成氧负离子,从而在有机相中形成酚盐沉淀,然后用18-冠-6醚将沉淀带入溶液中,这时亲核能力更强的C-4'位酚盐与 α -溴代乙酰葡萄糖反应,得到目标产物,收率达到54%。冠醚的引入,在很大程度上提高了反应的区域选择性,但是由于冠醚价格昂贵,限制了该方法的广泛应用。

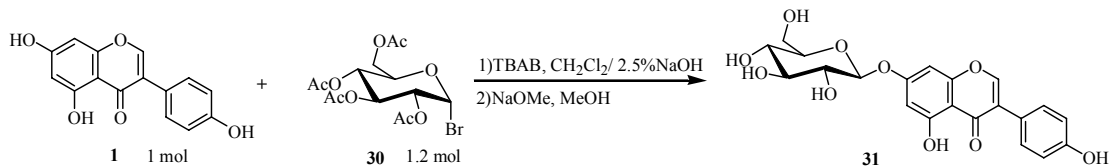


图7 金雀异黄酮-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷

Fig. 7 Synthesis of genistein 7-*O*- β -*D*-glucopyranoside

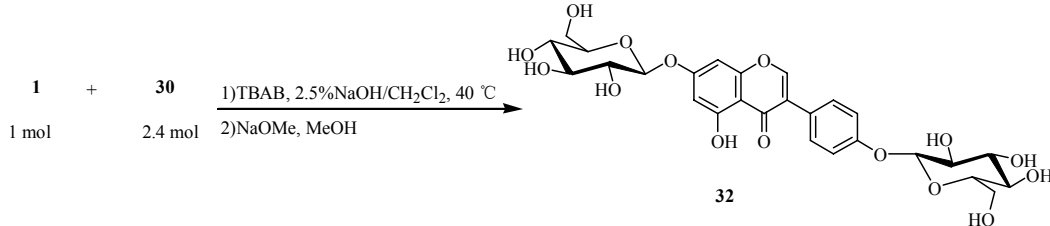


图8 金雀异黄酮-7,4'-二-*O*- β -*D*-葡萄糖苷

Fig. 8 Synthesis of genistein 7,4'-di-*O*- β -*D*-glucopyranoside

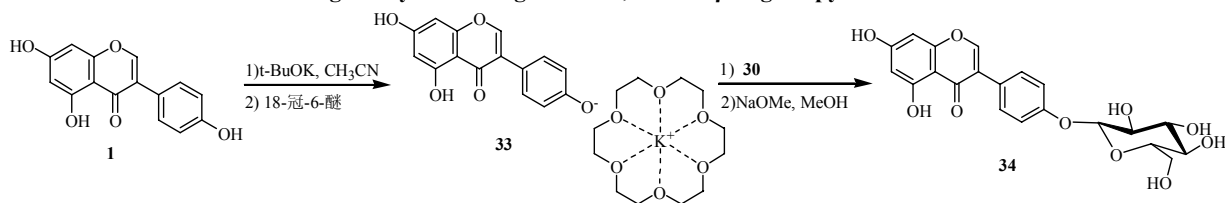


图9 选择性合成金雀异黄酮-4'-*O*- β -*D*-葡萄糖苷

Fig. 9 Regiospecific synthesis of genistein 4'-*O*- β -*D*-glucopyranoside

3 硫苷法

以硫代糖苷作为合成糖苷键时的糖基供受体成为近年来发展起来的另一大类常用方法^[27]。早期使用烷基和芳基硫苷较多,作为催化剂的亲硫盐主要有 Hg(II)、Cu(II)、Pb(II) 盐等,近年来的改进主要在于杂环硫苷的引入和新的、非重金属盐的使用。其特点:一是作为糖基受体硫基团有足够的稳定性,允许其他位置上的官能团进行多步的保护和脱保护反应;二是作为糖基供体通过使用适当的催化剂活化可直接参与反应。

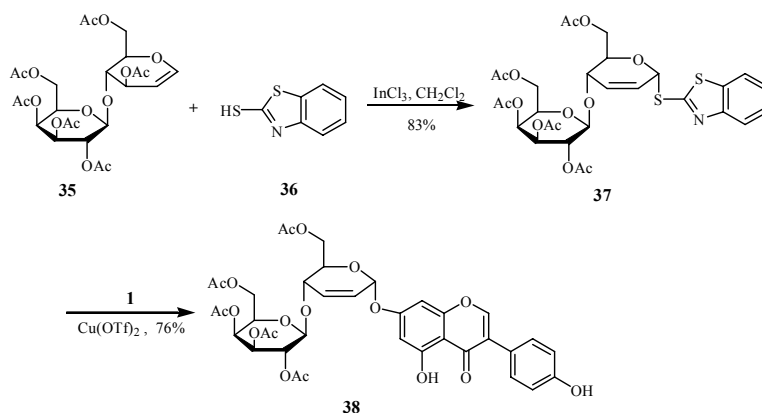


图 10 金雀异黄酮-7-*O*- α -*D*-乳醛的合成

Fig. 10 Synthesis of genistein 7-*O*- α -*D*-lactaldehyde

4 *N*-芳基三氟乙酰亚胺酯法

N-芳基三氟乙酰亚胺酯法是在传统糖苷化方法三氯乙酰亚胺酯法^[30-31]基础上改进而成,其主要反应是异头碳羟基裸露的糖与亚胺氯在碳酸钾的存在下反应生成三氟乙酰亚胺酯糖基给体,该给体再在路易斯酸的催化下与糖基受体反应得到糖苷^[32-33]。该方法通过氮上芳基取代基可以在一定程度上阻止三氯乙酰亚胺酯法中的氮氧重排,提高糖苷化反应的收率。另外,通过芳基上电子和位阻因素的修饰能够调控给体的活性,更好地适应各种糖苷化反应。

N-对甲氧苯基三氟乙酰亚胺酯(41)和选择性乙酰基保护的金雀异黄酮(43)在 BF₃·Et₂O 的催化下室温反应 6 h,即可得相应的糖苷(44),最后脱去保护基得目标化合物 31^[34](图 11),金雀异黄酮用乙酰基对 C-4'位和 C-5 位选择性地保护,可提高糖苷化反应的区域选择性,有效地避免 C-4'位和 C-5 位参与糖苷化反应,从而提高收率。结果表明,*N*-芳基三氟乙酰亚胺酯无论从产率还是区域选择性都是一个极好的糖苷化离去基团,该方法易于操作,反应条件温和,而且只需催化量的路易斯酸促进反应。

Rusin 等^[28]选择了一种硫苷(2-巯基苯并噻唑衍生物, 36)作为新型的糖基给体合成了不饱和金雀异黄酮二糖苷(38)。反应主要采用 *D*-乳醛(35)与 2-巯基苯并噻唑(36)在重金属盐三氯化铟(InCl₃)的催化下,得到相应的硫苷(37),再在对甲苯磺酸铜的催化下与金雀异黄酮反应得到金雀异黄酮-7-*O*- α -*D*-乳醛(38, 图 10),该方法反应条件温和,具有很好的区域选择性和立体选择性,主产物为 α -构型的糖苷。实验表明 38 是目前发现的首个具有抑制有丝分裂纺锤体的金雀异黄酮衍生物^[29]。

5 路易斯酸催化法合成 α -糖苷

金雀异黄酮核糖糖苷是由 Boryski 等^[35]在 2001 年首次完成合成的。该研究以金雀异黄酮和 1, 2, 3, 5-四乙酰- β -*D*-呋喃核糖(45)为反应物,在四氯化锡的催化下得到金雀异黄酮-4'-*O*- α -*D*-三乙酰核糖苷(46)和金雀异黄酮-4'-*O*- β -*D*-三乙酰核糖苷(47),二者比例为 4:1(图 12)。在碱催化下,金雀异黄酮的 7-羟基比 4'-羟基活性高很多;然而在酸催化下,4'-羟基更容易反应。该方法立体选择性高,但糖苷化反应收率较低(26.5%),还有待进一步完善。

6 酶催化法

用化学合成法进行结构修饰选择性差、产率不高,反应条件苛刻、耗能大、容易造成环境污染,而酶促合成(enzymatic synthesis)的方法反应条件温和、副产物少、转化率高、选择性高,有时能够完成一些化学合成法难以或无法进行的合成反应。酶促合成的方法已经成为有机合成中一种重要的工具,在有机合成、药物合成、天然产物结构修饰等方面有广泛应用。糖基转移酶(glycosyl transferase, GT)正被越来越多的应用于制备寡糖、糖缀合物和含糖基天然产物。

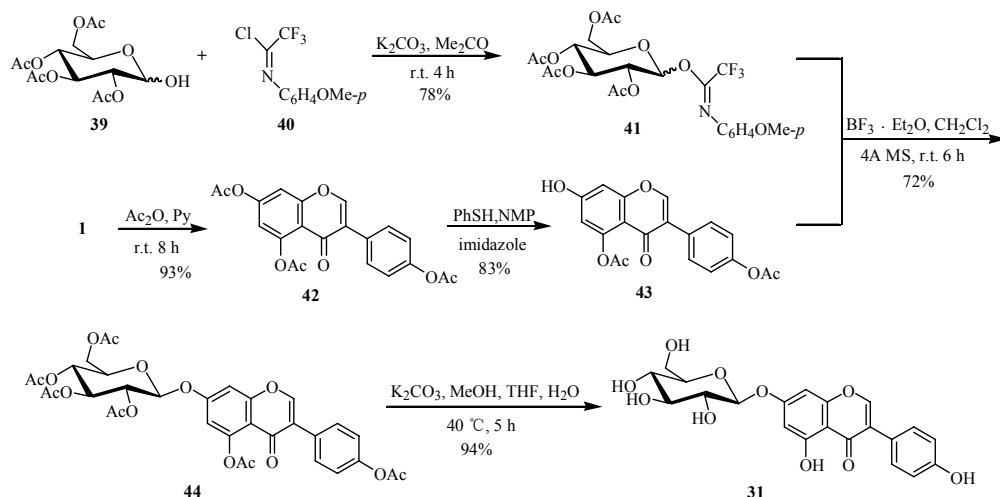


图 11 金雀异黄酮-7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷的合成

Fig. 11 Synthesis of genistein 7-*O*-β-*D*-glucopyranoside

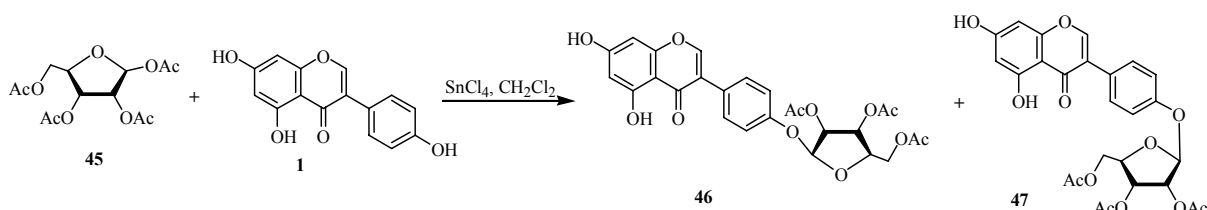


图 12 金雀异黄酮-4'-*O*-β-*D*-三乙酰核糖苷的合成

Fig. 12 Synthesis of genistein 4'-*O*-β-*D*-ribofuranosides

从苜蓿属植物中培养的糖基转移酶 UGT71G1 是很好的异黄酮选择性糖基化试剂，将 UGT71G1 与金雀异黄酮一起在大肠杆菌中进行培养，得到金雀异黄酮-7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷，且无 C-4'位糖苷化产物，转化率可达 80%，产物很容易从介质中释放出来，使得分离纯化非常简便^[36]。Shimoda 等^[37]利用番薯属植物培养细胞，也可将金雀异黄酮区域选择性地转化为金雀异黄酮-7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷。桉属植物培养细胞和金雀异黄酮在暗处 25 °C 培养 5 d，可得到金雀异黄酮-7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷（31）、金雀异黄酮-4'-*O*-β-*D*-葡萄糖苷（34）和金雀异黄酮-7-*O*-β-*D*-龙胆二糖苷（48，图 13），前两个化合物表现出良好的 DPPH 自由基清除活性和超氧化物自由

基清除活性^[38]。

Gantt 等^[39]选择简单的芳香糖基给体（51），在二磷酸尿苷（UDP）和 GT 的催化下，得到了 22 种糖苷类化合物，其中包括金雀异黄酮 7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷（31，图 14）。

7 其他反应类型

还有研究是通过其他基团与金雀异黄酮和糖连接在一起，也就是糖并没有直接与金雀异黄酮连接在一起，此类虽然也属于糖苷类，但称之为糖缀合物（glycoconjugate）。Rusin 等^[40]利用烯烃交叉复分解反应（olefin cross-metathesis reactions, CM）合成了 8 个金雀异黄酮糖缀合物，其中 2 个化合物（54a、54f，图 15）表现出较高的抗细胞增殖活性。

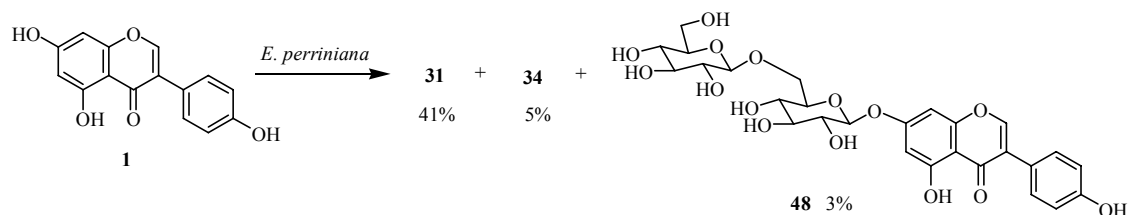


图 13 *E. perriniana* 催化合成金雀异黄酮糖苷

Fig. 13 Synthesis of genistein glycosides catalyzed by *E. perriniana*

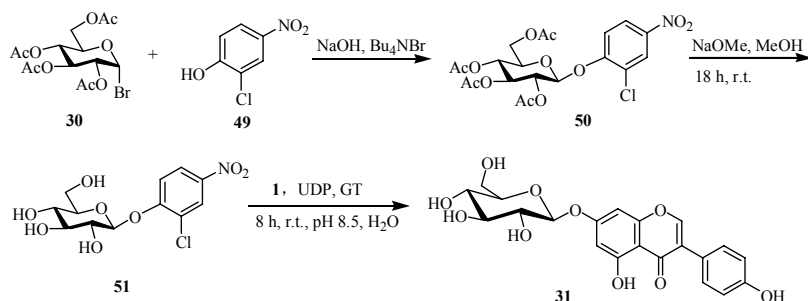


图 14 金雀异黄酮 7-O-β-D-葡萄糖苷的合成

Fig. 14 Synthesis of genistein 7-O-β-D-glucopyranoside

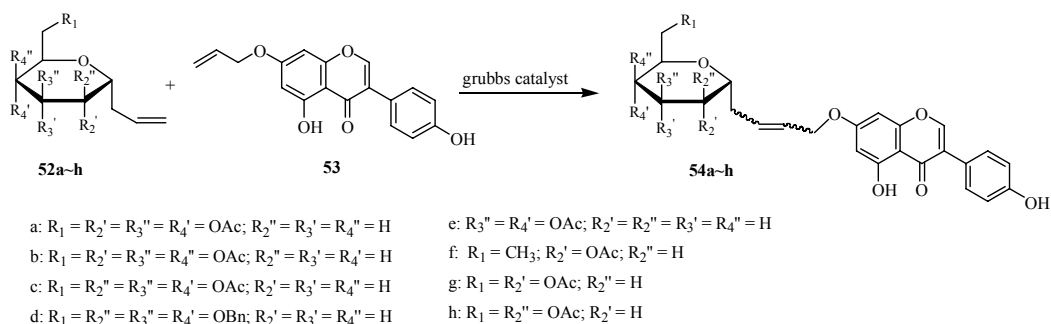


图 15 金雀异黄酮糖缀合物的合成

Fig. 15 Synthesis of genistein glycoconjugate

烯烃交叉复分解反应是指在金属卡宾 (Grubbs 催化剂) 催化下碳-碳双键发生断裂, 并在分子间重新结合的过程。本反应的关键反应物 C-烯丙基糖苷是在 Lewis 酸的催化下糖和烯丙基三甲基硅烷反应得到, 7-O-烯丙基金雀异黄酮是在四丁基铵盐的催化下由金雀异黄酮和烯丙基溴反应得到。CM 反应可催化合成多种含不同官能团的糖类衍生物, 主要得反式构型的产物, 广泛用于各类碳水化合物的合成。虽然该反应条件相对温和, 但是该反应需在无水及氩气保护下进行, 且催化剂的成本较高, 不利于较大规模应用生产。

8 结语

金雀异黄酮不仅来源广泛, 更重要的是其具有雌激素样作用等多种生物活性, 所以广泛应用于制药、保健品等领域。但金雀异黄酮的生物活性较低, 以金雀异黄酮为先导化合物, 对其进行糖苷化修饰, 是提高其药理活性和生物利用度的有效途径之一^[41]。目前金雀异黄酮糖苷的全合成修饰偏向于对碳苷的合成, 而半合成修饰则主要集中于氧苷的合成。尽管金雀异黄酮糖苷的合成有多种方法, 但从收率、立体选择性的角度考察, 尚无一种十分有效、具有广泛适应性的方法。如能研究开发出一种高效的诱使

与糖结合、自身又较易离去的基团或催化剂将极大地提高糖苷化反应的效率。另外, 酶促合成选择性高、反应条件温和且减少了化学反应中的保护、脱保护步骤, 经济性好, 符合绿色化学的发展趋势。将酶促合成应用于大规模工业生产, 原材料的消耗和污染物排放将会大量减少, 不但解决环境污染问题, 成本也会降低, 产生显著的经济效益。但是目前酶的数量有限, 价格昂贵, 因此应用还不是十分广泛。由于糖类化合物在人类生命过程中的重要性愈来愈被人们所认识, 所以彻底解决糖苷合成的方法学问题将是一项迫切而又长期的任务。

参考文献

- [1] 毛峻琴, 密鹤鸣. 大豆异黄酮的研究进展 [J]. 中草药, 2000, 31(1): 61-64.
- [2] Record I R, Dreosti I E, McInerney J K. The antioxidation activity of genistein *in vitro* [J]. *J Nutr Biochem*, 1995, 6(9): 481-5.
- [3] Nishino H. Anti-carcinogenic effect of isoflavonoids in soybeans [J]. *Daizu Tanpakushitsu Kenkyu*, 1998(1): 129-132.
- [4] Barnes S, Kim H, Darley-Usmar V, *et al.* Beyond ERα and ERβ: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story [J]. *J Nutr*, 2000, 130(3): 656S-657S.

- [5] Hwang J, Hodis H, Sevanian A. Soy and alfalfa phytoestrogen extracts become potent low-density lipoprotein antioxidants in the presence of acerola cherry extract [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(1): 308-314.
- [6] Sato S, Akiya T, Nishizawa H, *et al.* Total synthesis of three naturally occurring 6, 8-di-C-glycosylflavonoids: phloretin, naringenin, and apigenin bis-C- β -D-glucosides [J]. *Carbohydr Res*, 2006, 341: 964-970.
- [7] Sato S, Hiroe K, Kumazawa T, *et al.* Total synthesis of two isoflavone C-glycosides: genistein and orobol 8-C- β -D-glucopyranosides [J]. *Carbohydr Res*, 2006, 341: 1091-1095.
- [8] Zavodnik L B, Zavodnik I B, Lapshina E A, *et al.* Hypochlorous acid-induced lysis of human erythrocytes. Inhibition of cellular damage by the isoflavonoid genistein-8-C-glucoside [J]. *Biochemistry*, 2000, 65: 946-951.
- [9] Zavodnik L B, Radiat B. Isoflavone genistein-8-C-glycoside prevents the oxidative damages to structure and function in rat liver microsomal membranes [J]. *Radiatsionnaya Biol Radioekol*, 2003, 43(4): 432-438.
- [10] Sato S, Ishikawa H. Total synthesis of two isoflavone bis-C-glycosides: genistein and orobol 6, 8-di-C- β -D-glucopyranosides [J]. *Synthesis*, 2010, 18: 3126-3130.
- [11] Sato S, Akiya T, Suzuki T, *et al.* Environmentally friendly C-glycosylation of phloracetophenone with unprotected D-glucose using scandium (III) trifluoromethanesulfonate in aqueous media: key compounds for the syntheses of mono- and di-C-glycosylflavonoids [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339: 2611-2614.
- [12] Kato E, Kawabata J. Glucose uptake enhancing activity of puerarin and the role of C-glucoside suggested from activity of related compounds [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 4333-4336.
- [13] Wu Z T, Lian G Y, Yu B, *et al.* Synthesis of talosin A and B, two bioactive isoflavonoid glycosides [J]. *Chin J Chem*, 2010, 28(9): 1725-1730.
- [14] Koenigs W, Konrr E. Some derivatives of grape sugars and galactose [J]. *Berichte Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1901, 34: 957-981.
- [15] 雷英杰, 刘福德, 陈宝泉. 相转移催化法合成黄酮糖苷的研究 [J]. 天津理工大学学报, 2008, 24(1): 53-55.
- [16] Lewis P, Kaltia S, Wähälä K. The phase transfer catalysed synthesis of isoflavone-O-glucosides [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1: Org Bio-Org Chem*, 1998(1): 2481-2484.
- [17] Demetzos C, Skaltsounis A L, Razanamahefa B, *et al.* Synthesis of quercetin-3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-xylopyranoside via orthoester methodology [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(9): 1234-1238.
- [18] Zemplen G, Farkas L. Synthesis of genistin [J]. *Chem Ber*, 1943, 76B: 1110-1112.
- [19] Lewis P, Kaltia S, Wahala K. The phase transfer catalyzed synthesis of isoflavone-O-glucosides [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1: Org Bio-Org Chem*, 1998, 16: 2481-2484.
- [20] 余燕影, 胡 昕, 曹树稳. 金雀异黄酮 7, 4'-二- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成 [J]. 化学研究与应用, 2007, 19(3): 323-326.
- [21] 刘 蓉, 曹树稳, 邓泽元, 等. 金雀异黄酮乳糖苷的选择性合成 [J]. 化学研究与应用, 2008, 20(10): 1373-1376.
- [22] 宋国辉, 邓泽元, 曹树稳, 等. 染料木黄酮 7, 4'-二-O- β -D-吡喃乳糖苷的合成及表征 [J]. 化学试剂, 2007, 29(8): 449-451.
- [23] 刘美华, 曹树稳, 刘 蓉. 染料木素 4'-O- β -D-吡喃木糖苷的合成与表征 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(2): 255-258.
- [24] Russo A, Cardile V, Lombardo L, *et al.* Genistin inhibits UV light-induced plasmid DNA damage and cell growth in human melanoma cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(2): 103-108.
- [25] Popiolkiewicz J, Polkowski K, Skierski J, *et al.* In vitro toxicity evaluation in the development of new anticancer drugs-genistein glycosides [J]. *Cancer Lett*, 2005, 229(1): 67-75.
- [26] Lewis P, Wahala K. Regiospecific 4'-O-glucosidation of isoflavones [J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 9559-9562.
- [27] Dianjie Hou, Hashem A, Taha L. *et al.* 2, 3-Anhydrosugars in glycoside bond synthesis: mechanism of 2-deoxy-2-thioaryl glycoside formation [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(36): 12937-12948.
- [28] Rusin A, Gogler A, Głowala-Kosin M, *et al.* Unsaturated genistein disaccharide glycoside as a novel agent affecting microtubules [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(17): 4939-4943.
- [29] Popiolkiewicz J, Polkowski K, Skierski J S, *et al.* In vitro toxicity evaluation in the development of new anticancer drugs-genistein glycosides [J]. *Cancer Lett*, 2005, 229(1): 67-75.
- [30] Schmidt R R, Michael J. Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl imidates: preparation of glycosides and disaccharides [J]. *Angew Chem Int*, 1980, 19: 731-732.
- [31] Lemieux R U, Hendriks K B. Halide ion catalyzed glycosidation reactions syntheses of alpha-linked disaccharides [J]. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 4056-4062.
- [32] Adinolfi M, Barone G, Iadonisi A, *et al.* Iodine/triethylsilane as a convenient promoter system for

- the activation of disarmed glycosyl trichloro-and *N*-(phenyl) trifluoroacetimidates [J]. *Synlett*, 2002, 2: 269-270.
- [33] Thomas M, Gesson J P, Papot S. First O-glycosylation of hydroxamic acids [J]. *J Org Chem*, 2007, 72(11): 4262-4264.
- [34] Al-Maharik N, Botting N P. An efficient method for the glycosylation of isoflavones [J]. *Eur J Org Chem*, 2008, 33: 5622-5629.
- [35] Boryski J, Gryniewicz G. A regioselective synthesis of genistein 4'-*O*-ribofuranosides [J]. *Synthesis*, 2001, 14: 2170-2174.
- [36] He X Z, Li W S, Blount J W, *et al.* Regioselective synthesis of plant (iso) flavone glycosides in *Escherichia coli* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 80(2): 253-260.
- [37] Shimoda K, Kobayashi T, Akagi M, *et al.* Synthesis of oligosaccharides of genistein and quercetin as potential anti-inflammatory agents [J]. *Chem Lett*, 2008, 37(8): 876-877.
- [38] Shimoda K, Kubota N, Hamada H, *et al.* Synthesis of gentiooligosaccharides of genistein and glycitein and their radical scavenging and anti-allergic activity [J]. *Molecules*, 2011, 16: 4740-4747.
- [39] Gantt R W, Pau P P, Cournoyer W J, *et al.* Using simple donors to drive the equilibria of glycosyl transferase-catalyzed reactions [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(10): 685-691.
- [40] Rusin A, Chrubasik M, Papaj K, *et al.* C-glycosidic genistein conjugates and their antiproliferative activity [J]. *J Chem*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/951392>.
- [41] Sekizaki H, Yokosawa R. Studies on zoospore-attracting activity I. Synthesis of isoflavones and their attracting activity to *Aphanomyces euteiches* zoospore [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(12): 4876-4880.