

染料木素的结构修饰及活性研究进展

黄龙江^{1,2}, 丁静¹

(1. 青岛科技大学 化工学院, 山东 青岛 266042; 2. 中国医学科学院, 北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 该文对染料木素结构修饰及活性方面的研究进展进行了综述, 包括染料木素的糖苷化, 烷基化, 羟甲基化, 酯化, 磺化等多种修饰, 并讨论了结构修饰对染料木素生物活性的影响, 包括抗肿瘤活性, 抑菌活性等。目前, 染料木素的结构修饰及衍生主要集中在 C-5 位酚羟基, C-7 位酚羟基以及 C-8 上, 所得的衍生物大多表现出较母体结构更好的生物活性。该文总结了现有结构修饰的不足之处, 并对染料木素结构改造的发展方向进行了展望。

关键词: 染料木素; 结构修饰; 生物活性

中图分类号: TQ460.1 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2018) 09-1441-09

Progress in Structure Modification and Activity of Genistein

HUANG Long-jiang^{1,2}, DING Jing¹

(1. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, Shandong, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica and Beijing Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

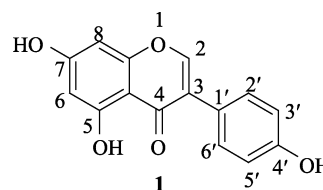
Abstract: In this paper, the progress of modification and activity of genistein was reviewed, including glycosylation, alkylation, hydroxylation, esterification, sulfonation and so on. Furthermore, the effects of structural modification on biological activity such as antitumor and antibacterial activities were discussed. At present, the structural modification and derivation of genistein mainly concentrated on the 5-phenolic hydroxyl, 7-phenolic hydroxyl and C8, and most of the derivatives had better biological activity than genistein. At the same time, the insufficiency of existing structure modification of genistein was summarized. Finally, the development trend of structural modification of genistein was presented.

Key words: genistein; structure modification; biological activity

Foundation items: Opening Foundation of State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicine (GTZK201510); Shandong Province Higher Educational Science and Technology Program (J16LC13)

染料木素 (**1**) (结构如下所示) 又称金雀异黄素、染料木黄酮, 是大豆异黄酮的主要活性成分, 具有抗肿瘤^[1], 抑菌^[2-3], 降血脂^[4]及雌激素样作用^[5], 但由于脂溶性和水溶性差^[6]、生物利用度低^[7]、多靶点等特性导致其未能在医药领域广泛使用。为了充分发挥染料木素这一丰富天然产物在医药方面更大的用途, 科学家们在其结构修饰、生物活性等方面做了大量的工作, 并取得了很大进展。该文针对这

些研究进展进行了综述, 为染料木素的进一步开发应用提供借鉴。



收稿日期: 2017-09-09; 定用日期: 2017-12-12; DOI: 10.13550/j.jxhg.20170734

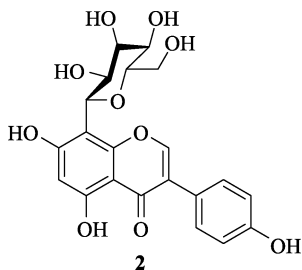
基金项目: 天然药物活性物质与功能国家重点实验室开放课题 (GTZK201510); 山东省高校科技计划项目 (J16LC13)

作者简介: 黄龙江 (1976—), 男, 副教授, 博士, E-mail: huanglj@qust.edu.cn.

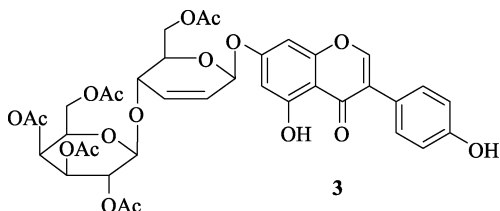
1 染料木素的糖苷化修饰及活性

染料木素虽然具有多方面的生物活性，然而，多靶点作用特性导致其与某种受体结合的选择性较差，这也给基于染料木素母体结构的靶向性新药的开发带来了困难。为提高其与受体结合的选择性，对染料木素进行化学修饰是一种有效途径。研究发现，对染料木素进行糖苷化修饰不仅可以提高其水溶性^[8]，而且由于糖分子结构本身具有靶向性，对染料木素进行糖苷化衍生可以增强染料木素的靶向性，从而提高其生物活性^[9]。

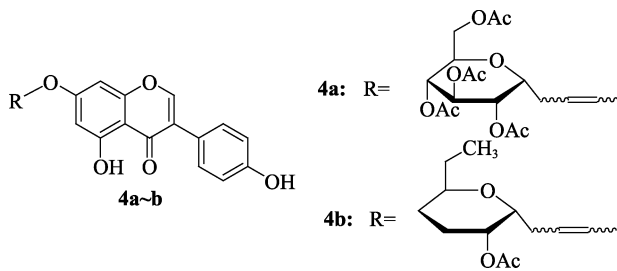
2006 年，Shingo^[10]等采用全合成的方法制备了染料木素 C-8 糖苷化衍生物 **2** (结构如下所示)。在反应过程中，采用氧化重排查尔酮法合成了化合物 **2**。虽然作者未对其生物活性进行研究，但为染料木素的碳糖苷化衍生提供了借鉴方法。2014 年，Jesus 等人采用该方法合成了化合物 **2**，并发现化合物 **2** 对链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病具有很好的治疗效果，通过大鼠实验发现，化合物 **2** 是通过抑制胰岛淀粉样多肽 (IAPP) 纤维的形成来起到降糖的作用^[11]。



2009 年，Rusin^[12]等合成了 C-7 位羟基取代的染料木素不饱和双糖苷 **3** (结构如下所示)，发现其相比染料木素具有更高的细胞毒活性。通过研究其作用机制发现，化合物 **3** 产生细胞毒作用是由于其能导致细胞有丝分裂延迟，多极纺锤体频繁出现以及纺锤体中间微管阵列改变^[13]所致。

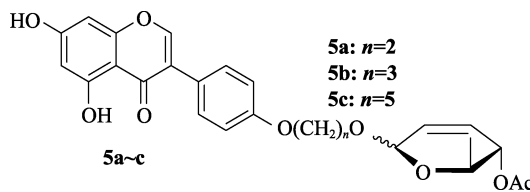


2013 年，Rusin^[14]等以染料木素-7-烯丙基醚为原料，利用 Grubbs 催化剂催化的交叉复分解反应制备了染料木素的 C-糖苷衍生物 **4a** 和 **4b** (结构如下所示，波浪线代表该位置构型不确定，可以是顺式或反式)，并对化合物 **4a** 和 **4b** 进行了抗肿瘤活性研究。

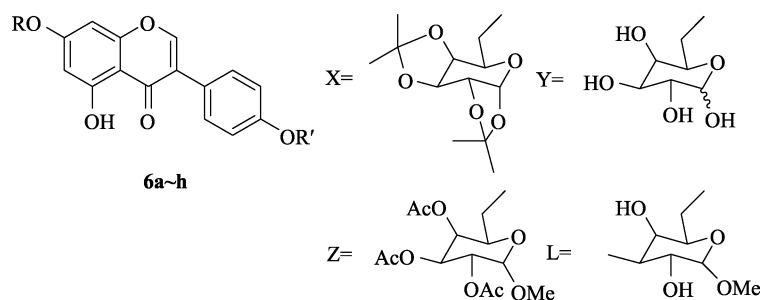


体外实验表明，对于前列腺癌细胞 DU145 和结肠癌细胞 HCT 116，化合物 **4a** 和 **4b** 展现出比染料木素更高的抗增殖活性，并能使细胞周期阻滞在 DNA 合成后期 (G2/M 期)，这些染料木素 C-糖苷衍生物的抗肿瘤细胞增殖作用机制类似于 O-糖苷衍生物。除此之外，化合物 **4a** 和 **4b** 在培养基中具有很好的稳定性。研究表明，对染料木素母体结构进行碳糖苷化衍生可以获得比母体结构更稳定和抗肿瘤活性更好的化合物。

2013 年，Byczek^[15]等采用选择性烷基化和糖苷化反应，合成了 3 个 C-4' 羟基取代的染料木素糖缀化合物 **5a~c** (结构如下所示)。通过研究这 3 个化合物对肿瘤细胞的抑制作用发现，化合物 **5a~c** 是通过阻滞细胞周期，诱导细胞自噬，减少细胞体积来降低肿瘤细胞的增殖率。更为重要的是，该类化合物没有遗传毒性。通过与染料木素 C-7 位类似衍生物的抗肿瘤活性比较发现，取代基的位置和类型对该类化合物的抗肿瘤作用机制有非常重要的影响。如，在染料木素 C-4' 位羟基上引入一个大位阻基团会使肿瘤细胞周期阻滞在 DNA 合成前期 (G1/M 期)，而在 C-7 位的衍生物则会使肿瘤细胞周期阻滞在 G2/M 期^[15]。



2014 年，Celso^[16]等对染料木素的 C-7 位和 C-4' 位羟基进行糖苷化修饰，共合成了 8 种染料木素糖苷化衍生物 **6a~h** (结构如下所示，波浪线代表该位置构型不确定，可以是顺式或反式)，并评估了化合物 **6a~h** 对巨噬细胞一氧化氮 (NO) 生成的抑制作用。结果表明，这 8 种化合物具有不同程度的抑制巨噬细胞生成 NO 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的能力，**6a~h** 中有 5 个对巨噬细胞没有细胞毒性。其中，化合物 **6c** 具有最好的抑制巨噬细胞生成 NO 和 TNF- α 的活性。更为重要的是，该化合物在抑制巨噬细胞生成 NO 和 TNF- α 活性的同时却不影响巨噬细胞本身的活性。

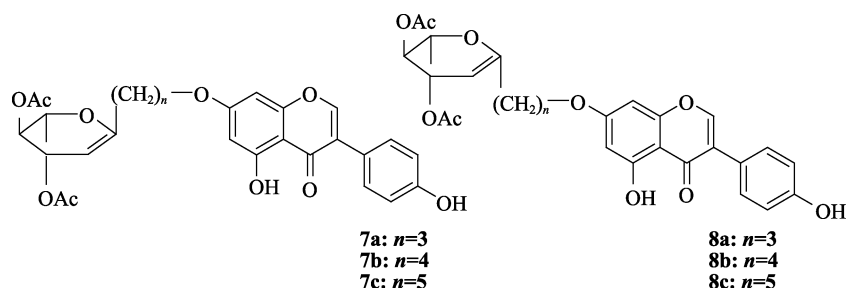


6a: R=X, R'=H; 6b: R=X, R'=X; 6c: R=Y, R'=H; 6d: R=Y, R'=Y;

6e: R=Z, R'=H; 6f: R=Z, R'=Z; 6g: R=L, R'=H; 6h: R=L, R'=L

2014年, Szeja^[17]等将有机锌碘化物和3,4-二-*O*-乙酰基-L-鼠李糖耦合制得3,4-二-*O*-乙酰基-L-鼠李糖苷衍生物, 将染料木素与间隔不同长度碳链的3,4-二-*O*-乙酰基-L-鼠李糖结合在一起合成了6个染料木素C-7位羟基取代的糖苷衍生物7a~c和

8a~c (结构如下所示)。抗肿瘤活性测试表明, 这6种衍生物对结肠癌细胞 HCT 116 和前列腺癌细胞 DU 145 的抑制作用均高于染料木素, 其中, 化合物7a 和 8b 表现出最好的抗肿瘤细胞增殖活性, 其相应的半数抑制浓度 (IC₅₀) 均低于 5 μmol/L。

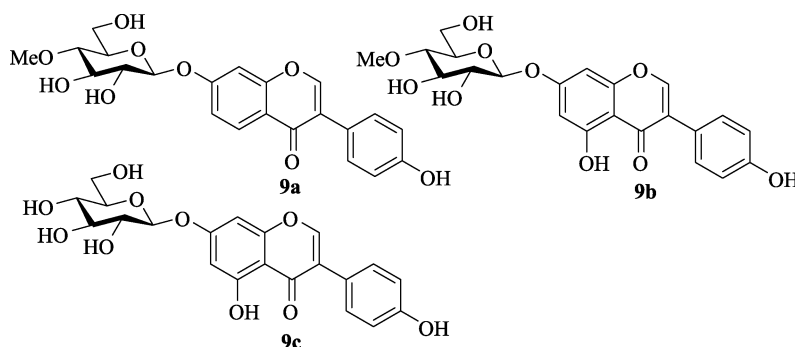


7a: n=3
7b: n=4
7c: n=5

8a: n=3
8b: n=4
8c: n=5

2017年, Sordon^[18]等在研究丝状真菌生物转化染料木素时发现, 球孢白僵菌能将染料木素转化为C-4'-甲氧基-7-*O*-葡萄糖苷衍生物9a~b 和7-*O*-葡萄糖苷衍生物9c (结构如下所示)。从转化后的产物可以看出, 以染料木素为底物, 该微生物作用的糖

基化反应的首选部位是C-7位的羟基基团。微生物糖苷化是一种简单有效的制备异黄酮糖苷的方法, 可用来快速制备作为分析标准物用的糖苷化合物或用作各种生物实验的糖苷模型化合物。



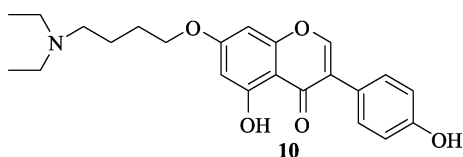
对染料木素进行糖苷化改造主要集中于糖苷化方法的探索以及所得糖苷产物的抗肿瘤活性研究。现有的这些糖苷化方法为染料木素的糖苷化修饰提供了很好的参考。虽然对染料木素进行糖苷化衍生物能有效提高其抗肿瘤活性, 但其具体的抗肿瘤构效关系尚不明确, 值得进一步研究。

2 染料木素的烷基胺类衍生物及活性

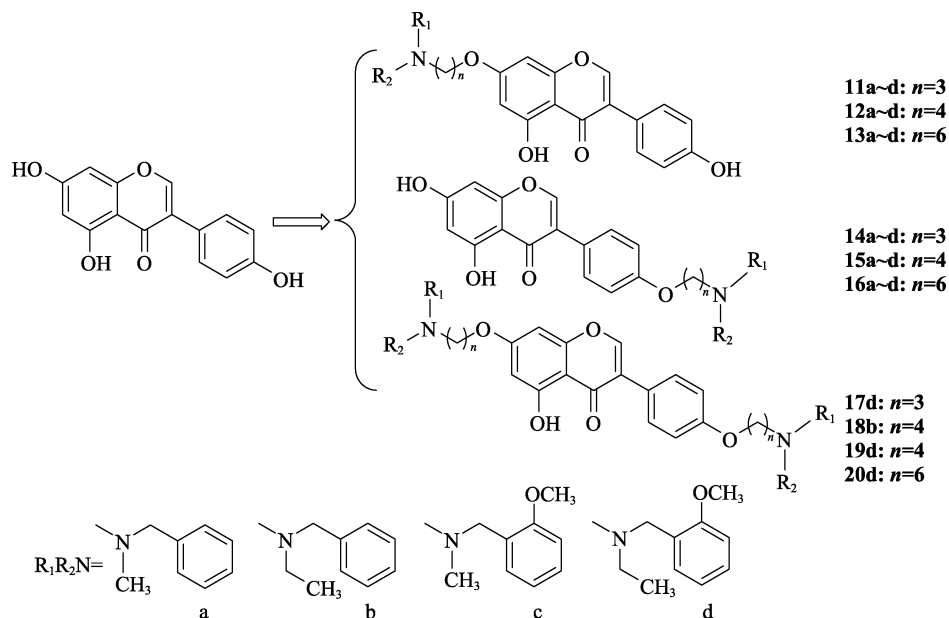
染料木素是一种大豆异黄酮类植物雌激素, 具有雌激素样作用, 研究发现, 染料木素既能够抑制

β-淀粉样蛋白诱导的神经细胞死亡, 又不会像雌激素一样引起正常细胞的癌变, 因此在阿尔兹海默症治疗中有很好的应用前景^[19]。但该化合物不具有抑制乙酰胆碱酯酶的活性。含有叔胺官能团的烷基侧链被认为是抑制乙酰胆碱酯酶的关键基团^[20]。因此, 利用多靶向药物设计策略, 使染料木素与含不同烷基侧链的叔胺基团结合生成染料木素烷基胺衍生物, 可使其同时具有雌激素样和乙酰胆碱酯酶抑制活性。具有这一特性的化合物将在阿尔兹海默症治疗中具有很好的应用前景^[21]。

2012 年, 史大华^[22]等基于多靶向药物设计策略, 通过简单经济的方法对染料木素 C-7 位羟基进行修饰, 通过引入一个烷基叔胺片段合成了一种新型的化合物 4', 5-二羟基-7-[4-(N, N-二乙胺基)丁氧基]异黄酮化合物 **10** (结构如下所示)。化合物 **10** 不仅保留了染料木素本身所具有的雌激素样活性和保护细胞损伤的作用, 结构中引入的烷基叔胺片段还具有抑制乙酰胆碱酯酶活性的作用, 所以其具有乙酰胆碱酯酶抑制活性、雌激素样活性以及神经保护等多方面的作用, 在治疗阿尔兹海默症方面具有很好的应用前景。

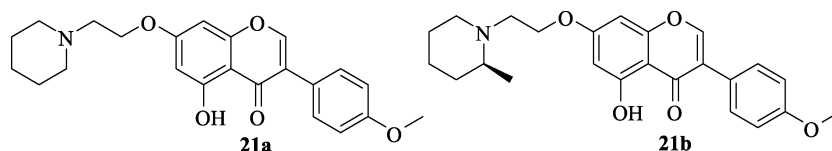


2014 年, 邓勇^[23]等采用不同长度的碳链连接氧和氮原子对染料木素的 C-4'位、C-7 位羟基进行结构修饰, 进一步探索了染料木素烷基胺类衍生物 **11~20** 与抑制乙酰胆碱酯酶活性之间的构效关系 (具体结构如下所示)。结果表明, 具有乙酰胆碱酯酶抑制活性的染料木素烷基胺类衍生物结构中氮原子和氧原子之间需要一个合适长度的碳链, 其中以 4 或 6 个碳原子为最佳。结果还显示, 苄胺部分是至关重要的乙酰胆碱酯酶的抑制基团, 在所合成的化合物中, 化合物 **13b**, **15d** 和 **19d** 表现出显著抑制 β -淀粉样蛋白聚集的作用和乙酰胆碱酯酶抑制作用, 化合物 **19d** 对乙酰胆碱酯酶的抑制作用最强, 同时还具有良好的抗氧化活性和金属螯合性能, 以及明显抑制 β -淀粉样蛋白聚集的作用。该化合物在治疗阿尔兹海默症方面同样具有很好的应用前景。



2014 年, 刘艾林^[24]等合成了两个染料木素胺基衍生物 **21a** 和 **21b** (结构如下所示), 并考察了其对乙酰胆碱酯酶的抑制作用, 发现两个化合物均具有

乙酰胆碱酯酶抑制活性, 化合物 **21a** 对乙酰胆碱酯酶的抑制活性是 **21b** 的 80 倍, 但是未详细研究该化合物抑制乙酰胆碱酯酶的作用机制。



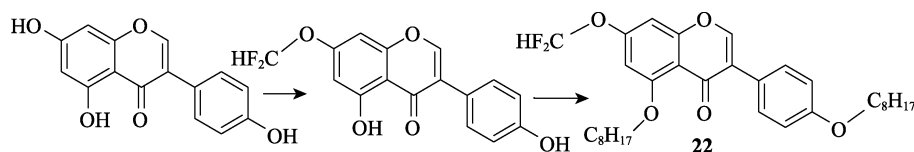
3 染料木素的烷基化修饰及活性

2008 年, 曹建国^[25]等对染料木素的 C-5, C-7, C-4'位的羟基进行烷基化修饰, 合成了一种新型染料木素类似物 7-二氟甲氧基-5, 4'-二-正辛烷氧基异黄酮 **22** (合成路线如下所示), 发现该化合物对卵

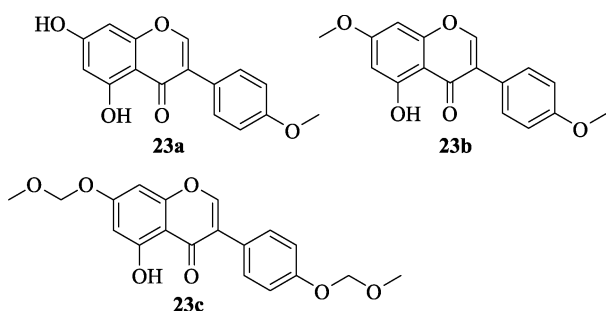
巢癌细胞和胃癌细胞的细胞增殖具有良好的抑制作用。通过研究其作用机制发现, 该化合物可以通过下调 FOXM1 [转录因子叉头框 (FOX) 家族的一种亚型 (M1), 是一种与细胞增殖相关的转录因子] 转录因子水平, 降低 FOXO3a (由 FOXO3 基因编码的人类蛋白质, 属于叉头框转录因子的 O 亚型) 转

录因子的磷酸化水平,从而达到抑制卵巢癌细胞增殖的作用^[26-28];其可以通过抑制胃癌干细胞特性

和逆转上皮间质表型达到抑制胃癌细胞增殖的作用^[29]。

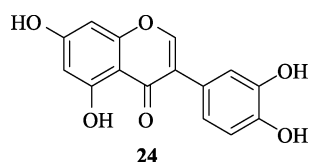


2013年,郑大贵^[30]等对染料木素的C-7位和C-4'位羟基进行烷基化修饰合成了3种化合物**23a~c**(结构如下所示),并测定了染料木素及其烷基化衍生物的抑菌活性。结果表明,染料木素烷基化衍生物的抑菌活性均较染料木素弱。可见,在染料木素的C-7位和C-4'位羟基上引入烷氧基会导致抑菌活性降低。这3个化合物的酶促反应显示,染料木素是幽门螺杆菌尿素酶的非竞争性抑制剂,染料木素与尿素酶的结合不受活性腔大小的限制,具有更大的结构变化空间,这为相关高活性尿素酶抑制剂的研发提供了理论基础。



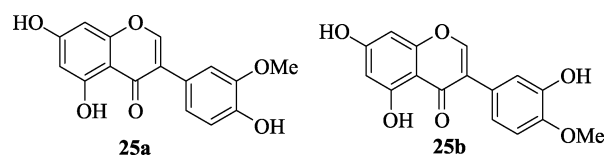
4 染料木素的羟基化修饰及活性

2015年,Ding^[31]采用重组毕赤酵母生物转化染料木素生成3'-羟基染料木素**24**(结构如下所示)。研究发现,3'-羟基染料木素可在对正常细胞无害的情况下抑制B16(黑色素瘤)细胞合成黑色素;此外,其还具有抑制酪氨酸酶的活性,IC₅₀为15.9 μmol/L。



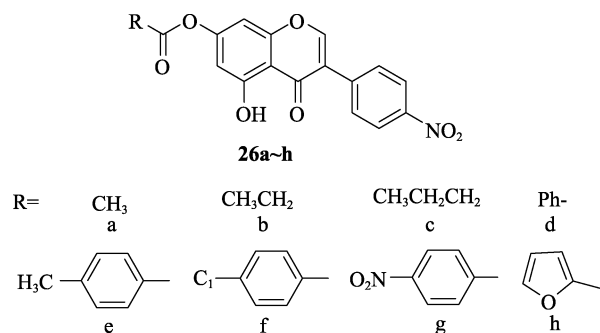
2017年,Chiang^[32]等通过两个重组大肠杆菌菌株生物转化染料木素,生成了两种染料木素代谢产物5,7,4'-三羟基-3'-甲氧基异黄酮**25a**和5,7,3'-三羟基-4'-甲氧基异黄酮**25b**(结构如下所示)。研究发现,**25a**具有很强的抗细胞增殖活性,对小鼠B16细胞的IC₅₀达到68.8 μmol/L;更为重要的是,化合物**25a**在浓度为350 μmol/L时对正常小鼠细胞没有毒性。这是由于染料木素游离羟基的甲基化能显

著提高其代谢稳定性,并提高细胞膜运输性能,从而促进吸收,提高生物利用度。

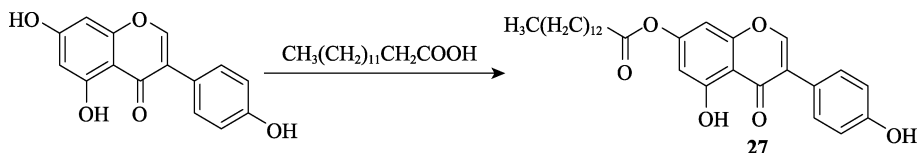


5 染料木素的酯化修饰及活性

2005年,金永生^[33]等在染料木素C-4'位引入硝基的同时,在C-7位引入酰氧基合成了8个染料木素衍生物**26a~h**(结构如下所示),并对其进行了抗肿瘤活性测试。结果表明,除化合物5-羟基-4'-硝基-7-丙酰氧基染料木素**26b**对人乳腺癌肿瘤细胞具有较高抑制活性外,其余衍生物的抑制活性均较低。相比于染料木素,这些染料木素衍生物抗肿瘤活性的降低是由于染料木素结构中C-4'上硝基还是C-7位羟基的酯化所导致的,结论尚不明确。

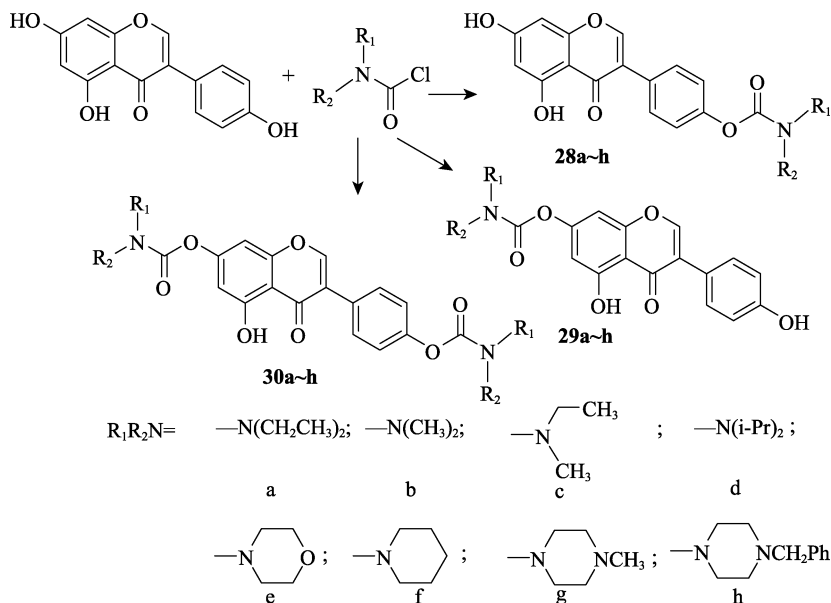


2012年,Castro^[34]等在染料木素中通过酯化反应在C-7位羟基上引入烷烃链得到了亲脂性较强的染料木素衍生物**27**(结构如下所示)。研究发现,染料木素衍生物**27**是一种更亲脂的染料木素衍生物,能够治疗和改善脑脊髓炎的临床症状。作用机制研究表明,这些作用与体内细胞中白介素-17(IL-17)^[35-37]的减少和脑内免疫细胞(CD4⁺)中转录调控因子(Foxp3⁺)的增加有关;并且染料木素衍生物**27**能够增强体内白介素-10(IL-10)^[38-41]和白细胞分化抗原(CTLA-4)^[42]的表达,降低α-型干扰素(IFN-α)和白介素-6γ(IL-6γ)水平。所以,染料木素衍生物**27**具有治疗脑脊髓炎和多发性硬化症的潜在价值。



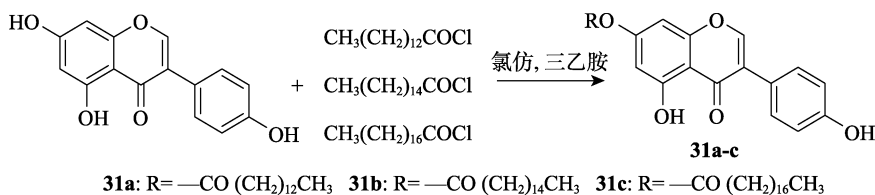
2013 年, 邓勇^[43]等基于多靶点药物设计策略, 以染料木素为原料, 对其 C-7 位和 C-4' 位羟基进行修饰, 设计并合成了 3 个系列共 24 个染料木素胺基甲酸酯类衍生物 **28-30**, 其合成路线如下所示。其中, 部分化合物对乙酰胆碱酯酶具有较强抑制活性, 按化合物系列分, 其抑制活性顺序是: **30>29>28**。

在同一系列化合物里, 含甲基哌嗪片段的化合物活性优于含苄基哌嗪片段的化合物 (**g>h**), 其中, **30 g** 抑制乙酰胆碱酯酶活性明显高于阳性对照药重酒石酸卡巴拉汀。同时, 化合物 **30 g** 对 H₂O₂ 诱导的 PC12 神经细胞氧化损伤具有显著保护作用。



2015 年, Citu^[44]等采用酯化反应在 C-7 位和 C-4' 位羟基上接上 3 个长链的脂肪酰氯, 合成了 3 个染料木素脂肪酸酯, 即染料木素肉豆蔻酸酯 (**31a**)、染料木素棕榈酸酯 (**31b**) 和染料木素硬脂酸酯 (**31c**) (反应式如下所示), 并采用 MTT 法^[45]测定了染料木

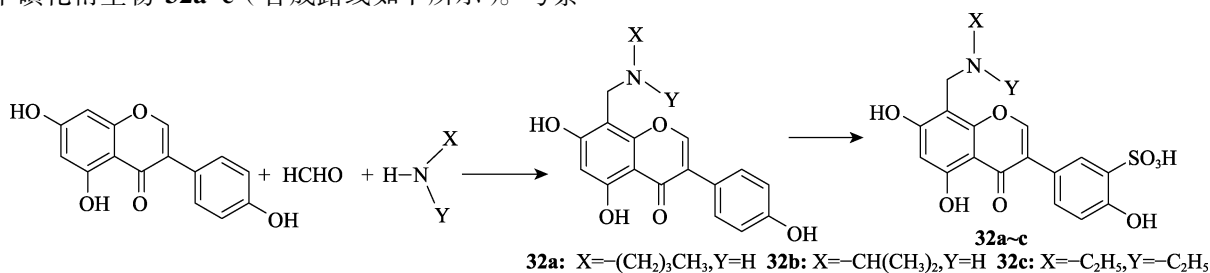
素和衍生物 **31a~c** 对皮肤表皮样癌细胞 A431 和黑色素瘤细胞 A375 生物活性的影响。结果表明, 与染料木素相比, **31a~c** 具有与染料木素相同或更好的抗肿瘤细胞增殖作用。更为重要的是, 长链脂肪酸的引入, 增加了染料木素结构的脂溶性, 使其更易被吸收。



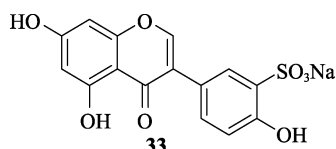
6 染料木素的磺化修饰及活性

2015 年, 常鹏飞^[46]等以染料木素, 胺和甲醛为原料, 通过 Mannich 反应合成了 3 个染料木素 Mannich 碱衍生物, 再进一步对 Mannich 碱衍生物磺化得到 3 个磺化衍生物 **32a~c** (合成路线如下所示)。考察

了染料木素磺化衍生物 **32a~c** 与人血清白蛋白的作用。结果发现, 染料木素磺化衍生物与人血清白蛋白的 1 号结合位点 (site1) 通过氢键和范德华力结合, 且结合后染料木素所处微环境的疏水性降低而亲水性增加, 从而有利于染料木素在血液中的运输。



2017年, 黄志华^[47]等在保留酚羟基的同时, 对染料木素的 C-3' 位进行磺化改造, 合成了一种水溶性染料木素衍生物, 即染料木素-3'-磺酸钠 **33** (结构如下所示), 并考察了其在体外和体内的神经保护作用机制。结果表明, 染料木素-3'-磺酸钠通过减少乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放, 抑制细胞凋亡, 提高细胞凋亡抑制基因与促进基因的比值 (Bcl-2/Bax)^[48], 降低天冬氨酸蛋白水解酶活性, 以达到对谷氨酸诱导的细胞毒性的保护作用。

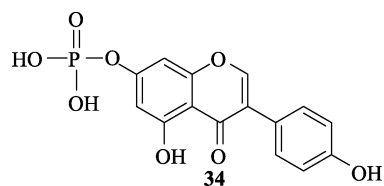


对染料木素进行磺化衍生, 不仅提高了染料木素的水溶性, 而且保持了羟基的活性, 从而不影响其他药效基团在羟基位置的引入。磺化衍生物为提高染料木素及其类似骨架结构物质的水溶性提供了很好的借鉴。

7 染料木素的磷酸酯化修饰及活性

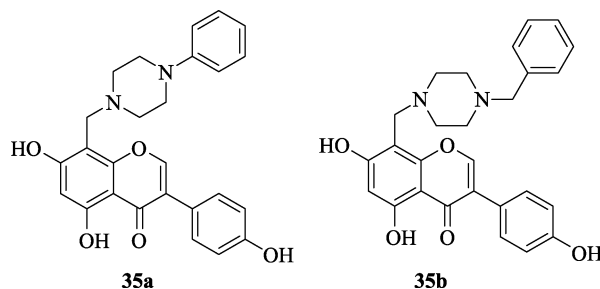
已有研究发现, 将磷酸基引入小分子能明显改变小分子的分子极性。由于染料木素的亲脂亲水性弱, 且存在显著的首过效应^[49], 生物利用度低, 为改善其生物利用度, 可以对其进行磷酸酯化修饰^[50]。

2015年, 苏南维^[51]等由纳豆枯草芽孢杆菌转化染料木素生成染料木素 7-O-磷酸酯 **34** (结构如下所示), 染料木素磷酸酯衍生物 **34** 较染料木素不仅拥有更好的水溶性, 而且增强了其体外和原位的肠道通透性, 大大增加了小鼠口服后血浆中染料木素的浓度。染料木素的水溶性差是其口服生物利用度低的主要原因, 因此, 化合物 **34** 可作为一种有效的染料木素替代物。

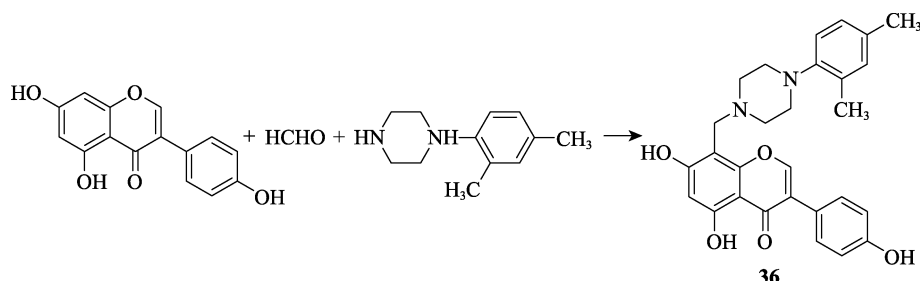


8 染料木素 Mannich 碱的合成

2015年, 周泉城^[52]等以染料木素为原料, 与 1-苯基哌嗪通过 Mannich 反应合成了一种含哌嗪的染料木素衍生物 **35a** (结构如下所示), 并对其进行了抗菌测试。结果显示, 这种新型含哌嗪染料木素衍生物对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、铜绿假单胞菌均有很好的抑制作用。其后, 周泉城又合成一种新的染料木素哌嗪衍生物 **35b**, 发现 **35b** 可以通过抑制酪氨酸酶生成, 增加肝蛋白 (SOD) 和蛋白激酶 (AMPK) 水平, 降低环氧酶 (COX-2) 的表达, 以达到抑制豚鼠色素沉着的作用^[53]。



2016年, 刘娜^[54]等通过染料木素与 1-(2, 4-二甲基苯基)哌嗪的 Mannich 反应合成新型染料木素衍生物 **36** (合成路线如下所示)。染料木素苯基哌嗪衍生物 **36** 能显著抑制胃癌 MGC-803 细胞活性并诱导其凋亡, 同时, 该化合物还具有显著抑制枯草芽孢杆菌活性的作用。这为基于染料木素结构的相关抗菌新药研制提供了新的思路和依据。



9 讨论与展望

染料木素为异黄酮类化合物, 主要存在于豆科植物之中。染料木素作为大豆异黄酮的主要活性成分, 具有抗肿瘤, 抑菌, 降血脂及雌激素样等多种药理作用。但由于染料木素是平面型分子结构, 导

致其药效低, 脂溶性和水溶性差, 生物利用度低, 因此, 对其进行结构修饰是改善这些不足的有效手段之一。目前, 染料木素的结构修饰及衍生主要集中在 C-5 位羟基, C-7 位羟基以及 C-8 位等, 所得的衍生物大多表现出较母体结构更好的生物活性。虽然基于染料木素的结构修饰和活性研究取得了一

些重要进展,但也存在一些不足:(1)对染料木素结构修饰的方式、种类和活性研究尚不充分;(2)目前大多侧重于染料木素的药理活性研究,而在活性研究的同时未能兼顾其水溶、脂溶性的改善,这在一定程度上限制了其在动物模型上的药效乃至临床上的应用;(3)修饰产物的活性研究大部分局限于抗肿瘤活性且构效关系不明确,其他方面的活性研究虽有开展但都处于初步阶段。

因此,在今后的结构改造和活性研究中应充分利用现有的相关研究成果,结合计算机辅助的药物分子设计,定向设计染料木素衍生物以提高其生物活性。旨在发现新的生物活性、阐明活性与结构之间构效关系及明确活性作用机制,以促进染料木素这一丰富的天然产物资源在医药领域的广泛应用。

参考文献:

- [1] Rowell C, Carpenter D M, Lamartiniere C A. Chemoprevention of breast cancer, proteomic discovery of genistein action in the rat mammary gland[J]. *Journal of Nutrition*, 2005, 135: 2953-2959.
- [2] Zhang L N, Cao P, Tan S H, *et al.* Synthesis and antimicrobial activities of 7-*O*-modified genisteinderivatives[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 43(7): 1543-1551.
- [3] Zhang Y N, Yin H M, Zhang Y, *et al.* Preparation of a 1:1 cocrystal of genistein with 4,4'-bipyridine[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2017, 458: 103-109.
- [4] Chen X, Anderson J J. Isoflavones and bone: animal and human evidence of efficacy[J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2002, 2(4): 352-359.
- [5] Mahmoud A M, Al-Alem U, Ali M M, *et al.* Genistein increases estrogen receptor beta expression in prostate cancer *via* reducing its promoter methylation [J]. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2015, 152: 62-75.
- [6] Waldmann S, Almukainzi M, Bouchacra N A, *et al.* Provisional biopharmaceutical classification of some common herbs used in Western medicine[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2012, 9(4): 815-822.
- [7] Sepehr E, Cooke G, Robertson P, *et al.* Bioavailability of soy isoflavones in rats Part I: application of accurate methodology for studying the effects of gender and source of isoflavones[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(7): 799-812.
- [8] Kgomotso T, Chiu F, Ng K. Genistein and daidzein 7-*O*- β -D-glucuronic acid retain the ability to inhibit copper-mediated lipid oxidation of low density lipoprotein[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2008, 52(12): 1457-1466.
- [9] Philip T L. Regiospecific 4'-*O*- β -giucosidation of isoflavones[J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 9559-9562.
- [10] Shingo S, Kaoru H, Toshihiro K, *et al.* Total synthesis of two isoflavone C-glycosides: genistein and orobol 8-C- β -D-glucopyranosides[J]. *Carbohydrate Research*, 2006, 341: 1091-1095.
- [11] Jesus A R, Dias C, Matos A M, *et al.* Exploiting the therapeutic potential of 8- β -D-glucopyranosylgenistein: synthesis antidiabetic activity and molecular interaction with islet amyloid polypeptide and amyloid β - peptide (1-42)[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(22): 9463-9472.
- [12] Rusin A, Gogler A, Bochenek D, *et al.* Unsaturated genistein disaccharide glycoside as a novel agent affecting microtubules[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(17): 4939-4943.
- [13] Goglerpigłowska A, Rusin A, Bochenek D, *et al.* Aneugenic effects of the genisteinglycosidic derivative substituted at C7 with the unsaturated disaccharide[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2012, 28(5): 331-342.
- [14] Rusin A, Chrubasik M, Papaj K, *et al.* C-glycosidic genistein conjugates and their antiproliferative activity[J]. *Journal of Chemistry*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/951392>.
- [15] Byczek A, Zawiszapuchalka J, Gruca A, *et al.* Genistein derivatives regioisomerically substituted at 7-*O*- and 4'-*O*- have different effect on the cell cycle[J]. *Journal of Chemistry*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/191563>.
- [16] Celso O R, Sandra B R, Adriane A P, *et al.* Synthesis of genistein coupled with sugar derivatives and their inhibitory effect on nitric oxide production in macrophages[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 85: 615-620.
- [17] Szeja W, Gryniewicz G, Bieg T, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of 2,3-enopyranosyl C-linked conjugates of genistein[J]. *Molecules*, 2014, 19(6): 7072-7093.
- [18] Sordon S, Tronina T, Huszcza E, *et al.* Microbial glycosylation of Daidzein, Genistein and Biochanin A: Two new glucosides of Biochanin A[J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 1-9.
- [19] Palmer A M. Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: progress and prospects[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011, 32(3): 141-147.
- [20] Bolognesi M L, Banzi R, Bartolini M A, *et al.* Novel class of quinone-bearing polyamines as multi-target-directed ligands to combat Alzheimer's disease[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50(20): 4882-4897.
- [21] Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9(5): 387-398.
- [22] Shi D H, Yan Z Q, Zhang L N, *et al.* A novel 7-*O*-modified genistein derivative with acetylcholinesterase inhibitory effect, estrogenic activity and neuroprotective effect[J]. *Archives of Pharmacol Research*, 2012, 35(9): 1645-1654.
- [23] Qiang X M, Sang Z P, Yuan W, *et al.* Design, synthesis and evaluation of genistein-*O*-alkylbenzylamines as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 76: 314-331.
- [24] Fang J, Wu P, Yang R, *et al.* Inhibition of acetylcholinesterase by two genistein derivatives: kinetic analysis, molecular docking and molecular dynamics simulation[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2014, 4(6): 430-437.
- [25] Fu X H, Wang L, Zhao H, *et al.* Synthesis of genistein derivatives and determination of their protective effects against vascular endothelial cell damages caused by hydrogen peroxide[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(2): 513-517.
- [26] Ning Y X, Li Q X, Xiang H L, *et al.* Apoptosis induced by 7-difluoromethoxyl-5,4'-*di-n*-octyl genistein *via* the inactivation of FoxM1 in ovarian cancer cells[J]. *Oncology Reports*, 2012, 27(6): 1857-1864.
- [27] Ning Y X, Li Q X, Ren K Q, *et al.* 7-Difluoromethoxyl-5,4'-*di-n*-octyl genistein inhibits ovarian cancer stem cell characteristics through the downregulation of FOXM1[J]. *Oncology Letters*, 2014, 8(1): 295-300.
- [28] Ning Y, Luo C, Ren K, *et al.* FOXO3a-mediated suppression of the self-renewal capacity of sphere-forming cells derived from the ovarian cancer SKOV3 cell line by 7-difluoromethoxyl-5, 4'-*di-n*-octyl genistein[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 9(5): 1982-1988.
- [29] Cao X, Ren K, Song Z, *et al.* 7-Difluoromethoxyl-5,4'-*di-n*-octyl genistein inhibits the stem-like characteristics of gastric cancer stem-like cells and reverses the phenotype of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells[J]. *Oncology Reports*, 2016, 36(2): 1157-1165.
- [30] Zheng Dagui(郑大贵), Peng Zhiyun(彭知云), Wang Xudong(王旭东), *et al.* Urease inhibitory activity and its mechanism of genistein and its derivatives[J]. *Chinese Journal of New Drugs(中国新药杂志)*, 2013, 8: 951-955.