

УДК 547.814.5; 615.322

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ИЗОФЛАВОНА ГЕНИСТЕИНА

© В.Г. Дударев*, В.М. Раевский, О.Ю. Стрелова, А.А. Стародубцева

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет, ул. Профессора Попова, 14А, Санкт-Петербург, 197022,
Россия, vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоны) содержится в представителях семейства *Fabaceae* и играет важную роль в регуляции клеток растения. Генистеин показывает широкий спектр биологической активности в экспериментах *in vivo* и *in vitro*: эстрогенную, противораковую, антидиабетическую, иммуностимулирующую, антиоксидантную, радиозащитную. Целью работы были модернизация и более детальное изучение химического синтеза генистеина с использованием «дезоксibenзоиновой» схемы. В реакции Губена-Хёша между флороглюцином и (4-гидроксифенил)ацетонитрилом диэтиловый эфир может быть заменен на менее пожаро-взрывоопасный 1,4-диоксан с заметным увеличением выхода. В качестве катализатора данной реакции вместо хлорида цинка (II) удобнее использовать эфират трифторида бора в количестве 0.5 моль на 1 моль флороглюцина. Исследование продуктов взаимодействия дезоксибензоина с реагентом Вильсмайера показало, что в отсутствие эфирата трифторида бора реакция протекает неселективно и образуется смесь генистеина, 6-формил- и 8-формилгенистеина. При увеличении избытка эфирата трифторида бора выход генистеина существенно увеличивается. Полученные результаты могут быть использованы при производстве и контроле качества фармацевтической субстанции генистеина.

Ключевые слова: генистеин, фармацевтическая субстанция, дезоксибензоин, (4-гидроксифенил)ацетонитрил, флороглюцин, реакция Губена-Хёша, реакция Вильсмайера-Хаака.

Для цитирования: Дударев В.Г., Раевский В.М., Стрелова О.Ю., Стародубцева А.А. Совершенствование химического синтеза изофлавоны генистеина // Химия растительного сырья. 2025. №1. С. 139–145. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250115148>.

Введение

Генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоны) содержится в представителях семейства *Fabaceae* и играет важную роль в регуляции клеток растения. Генистеин показывает широкий спектр биологической активности в экспериментах *in vivo* и *in vitro*: эстрогенную, противораковую, антидиабетическую, иммуностимулирующую, антиоксидантную, радиозащитную [1–8]. В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете совместно с научно-производственным центром «Фармзащита» ведутся работы по созданию отечественной фармацевтической субстанции генистеина для применения в качестве детоксиканта и радиопротектора [9–11]. Несмотря на распространенность в растениях семейства *Fabaceae*, генистеин, полученный из жмыха соевых бобов, содержит примеси родственных изофлавонов, в частности даидзеина. Это затрудняет получение высокоочищенной фармацевтической субстанции генистеина и делает более удобным его химический синтез [2, 7, 8].

Цель работы – модернизация и детальное изучение химического синтеза генистеина с использованием «дезоксibenзоиновой» схемы. Для достижения поставленной цели необходимо было сравнить различные катализаторы и растворители в реакции Губена-Хёша между флороглюцином и (4-гидроксифенил)ацетонитрилом, а также изучить закономерности синтеза генистеина с помощью реакции Вильсмайера-Хаака.

Методика эксперимента

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 (^1H : 400 и ^{13}C : 100 МГц). В качестве растворителя применяли $\text{DMSO}-d_6$, сигналы которого использовали как внутренний стандарт. Инди-

* Автор, с которым следует вести переписку.

видуальность синтезированных соединений и полноту прохождения реакций устанавливали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Silicagel 60 F254 (Merck), элюент дихлорметан : этилацетат : уксусная кислота (50 : 10 : 1), детекция в УФ-свете либо с помощью 1% спиртового раствора железа (III) хлорида. Температуры плавления определяли на приборе EZ-Melt MPA-120. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) с отрицательной ионизацией электрораспределением (ESI) записывали на приборе Bruker MicrOTOF.

2-(4-Гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)этан-1-он (дезоксibenзоин 3). Смешивали 13.3 г (0.1 моль) 4-гидроксифенилацетонитрила, 13.2 г (0.105 моль) безводного флороглюцина (полученного из дигидрата флороглюцина азеотропной отгонкой с толуолом), 80 мл безводного 1,4-диоксана и 8 мл (0.05 моль) эфира фторида бора (III). Через полученный раствор пропускали ток сухого хлористого водорода при температуре 15–20 °С до насыщения, реакционную массу оставляли на ночь при той же температуре. Выпавший осадок гидрохлорида кетимина отфильтровывали, промывали 30 мл 1,4-диоксана и кипятили 4 ч с 100 мл 2% раствора кислоты хлористоводородной. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме при 100–105 °С. Выход 18.2 г (70%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 257–259 °С, водный этанол (лит. 258–259 °С, метанол [9]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (DMSO- d_6): 4.22 с (2H, CH₂), 5.80 с (2H, H^{3'}_{аром}, H^{5'}_{аром}), 6.70 д (2H, H^{3'}_{аром}, H^{5'}_{аром}, $J=8.4$ Гц), 7.04 д (2H, H^{2'}_{аром}, H^{6'}_{аром}, $J=8.4$ Гц), 9.21 с (1H, OH^{4'}), 10.38 с (1H, OH^{4'}), 12.25 с (2H, OH^{2,6}). Масс-спектр, m/z [M-H]⁻ для C₁₄H₁₂O₅ вычислено 259.2421, найдено 259.2436.

5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-хромен-4-он (генистеин 4). 18.2 г (0.07 моль) дезоксибензоина **3** растворяли в 60 мл сухого диметилформамида и прикапывали 43 мл (0.35 моль) эфира трифторида бора (III), поддерживая температуру 45–50 °С. Полученный раствор прикапывали при температуре 45–50 °С к суспензии хлорида диметилхлорметиленаммония, приготовленной из 20.8 г (0.1 моль) фосфора (V) хлорида и 80 мл диметилформамида при 55 °С [2]. Через 6 ч полученный вязкий раствор прикапывали к 200 мл воды, нагретой до 90 °С, и перемешивали 20 мин при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры осадок генистеина **4** отфильтровывали, промывали водой, кристаллизовали из этанола и высушивали в вакууме при 100–105 °С. Выход 13.8 г (83%), светло-бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 297 °С, разл., этанол (лит. 295 °С, разл. [2]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.23 д (1H, H^{6'}_{аром}, $J=2.3$ Гц), 6.38 д (1H, H^{8'}_{аром}, $J=2.3$ Гц), 6.81 д (2H, H^{2'}_{аром}, H^{6'}_{аром}), 7.38 д (2H, H^{3'}_{аром}, H^{5'}_{аром}), 8.31 с (1H, H^{2'}_{аром}), 9.59 с (1H, OH^{4'}), 10.87 с (1H, OH⁷), 12.96 с (1H, OH⁵). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 93.6, 99.1, 104.4, 115.0, 121.2, 122.2, 130.1, 153.9, 157.4, 157.6, 162.0, 164.2 (C_{аром}), 180.2 (CO). Масс-спектр, m/z [M-H]⁻ для C₁₅H₁₀O₅ вычислено 269.2369, найдено 269.2375.

5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4-оксо-4H-хромен-6-карбальдегид (6-формилгенистеин 5a). 1.8 г (7 ммоль) дезоксибензоина **3** растворяли в 6 мл сухого диметилформамида. Полученный раствор прикапывали при температуре 45–50 °С к суспензии хлорида диметилхлорметиленаммония, приготовленной из 2.1 г (10 ммоль) хлорида фосфора (V) и 8 мл сухого диметилформамида при 55 °С [2]. Через 6 ч полученный вязкий раствор прикапывали к 20 мл воды, нагретой до 90 °С, и перемешивали 20 мин при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, перемешивали с 20 мл 5% водного раствора натрия карбоната, нерастворимую фракцию отфильтровывали, сушили на воздухе и кристаллизовали из бутан-2-она. Выход 0.27 г (15%), желтые кристаллы, т. пл. 252–254 °С (бутан-2-он). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.50 с (1H, H^{8'}_{аром}), 6.85 д (2H, H^{2'}_{аром}, H^{6'}_{аром}), 7.42 д (2H, H^{3'}_{аром}, H^{5'}_{аром}), 8.43 с (1H, H^{2'}_{аром}), 9.68 с (1H, OH^{4'}), 10.27 с (CH=O), 12.19 уш. с (1H, OH⁷), 14.51 уш. с (1H, OH⁵). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 94.1, 104.1, 106.6, 115.2, 120.2, 122.7, 130.2, 154.7, 157.7, 160.9, 166.2, 167.1 (C_{аром}), 180.8 (CO_{пиранин}), 191.0 (CH=O). Масс-спектр, m/z [M-H]⁻ для C₁₆H₁₀O₆ вычислено 297.247, найдено 297.244.

5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4-оксо-4H-хромен-8-карбальдегид (8-формилгенистеин 5b). Фракцию, растворимую в 5% растворе натрия карбоната, полученную в предыдущем примере, подкисляли до pH 3 с помощью концентрированной кислоты хлористоводородной, выпавший осадок центрифугировали, высушивали в вакууме при 100–105 °С и кристаллизовали сначала из водного диметилформамида, затем из бутан-2-она. Выход 0.26 г (12%), желтые кристаллы, т. пл. 277–278 °С (бутан-2-он). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.33 с (1H, H^{6'}_{аром}), 6.85 д (2H, H^{2'}_{аром}, H^{6'}_{аром}), 7.42 д (2H, H^{3'}_{аром}, H^{5'}_{аром}), 8.54 с (1H, H^{2'}_{аром}), 9.68 с (1H, OH^{4'}), 10.26 с (CH=O), 12.44 уш. с (1H, OH⁷), 13.93 с (1H, OH⁵). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 98.8, 103.4, 104.7, 115.1, 120.2, 123.7, 130.2, 154.1, 157.8, 158.6, 167.3, 168.1 (C_{аром}), 180.1 (CO_{пиранин}), 188.4 (CH=O). Масс-спектр, m/z [M-H]⁻ для C₁₆H₁₀O₆ вычислено 297.247, найдено 297.244.

Результаты и обсуждение

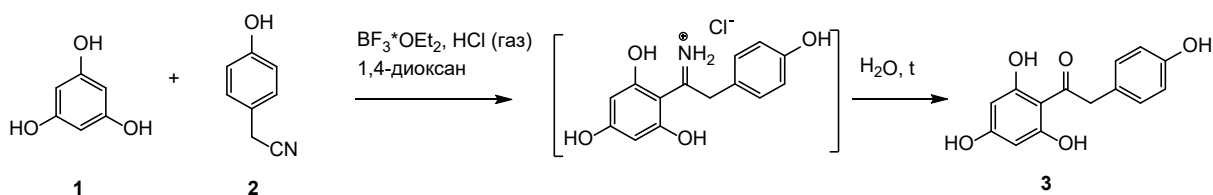
Ключевым полупродуктом синтеза генистеина является 2-(4-гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)этан-1-он (дезоксibenзоин **3**) [2, 7, 8, 12, 13], который получают реакцией Губена-Хёша между безводным флороглюцином **1** и (4-гидроксифенил)ацетонитрилом **2** в присутствии кислоты Льюиса и избытка хлористого водорода (рис. 1). В предшествующей нашей работе по синтезу генистеина [10] нами была использована схема с участием (4-метоксифенил)ацетонитрила, однако она более громоздкая за счет дополнительной стадии снятия защитной метильной группы и не имеет преимуществ перед результатами настоящего исследования.

Обычно синтез дезоксибензоина **3** проводят в диэтиловом эфире, к недостаткам которого можно отнести высокую взрыво- и пожароопасность (температура вспышки $-41\text{ }^{\circ}\text{C}$), а в качестве кислоты Льюиса чаще всего используют хлорид цинка [2–6], к недостаткам которого можно отнести необходимость предварительного обезвоживания путем плавления, а также сравнительно небольшую растворимость в диэтиловом эфире. Поэтому метод Губена-Хёша мы модифицировали путем замены диэтилового эфира на 1,4-диоксан (температура вспышки $+12\text{ }^{\circ}\text{C}$), а хлорида цинка – на эфират фторида бора (III), который используется как реагент на следующей стадии синтеза генистеина. По литературным данным, ранее эфират фторида бора (III) использовался в качестве катализатора реакции синтеза некоторых дезоксибензоинов в большом избытке без растворителя [14], а также в среде диэтилового эфира в мольном отношении к флороглюцину 1 : 8 [15].

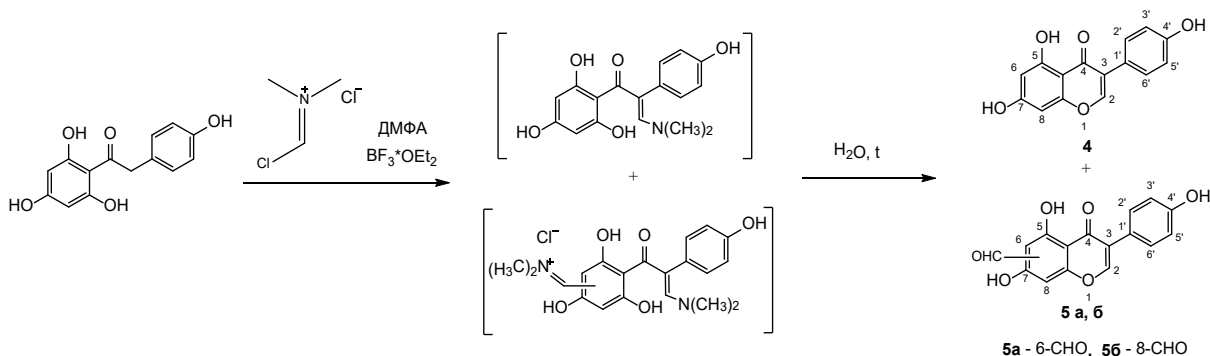
Результаты первых экспериментов показали, что без использования кислоты Льюиса выход дезоксибензоина **3** в среде 1,4-диоксана не превышает 50%, а в среде диэтилового эфира составляет 31% (табл. 1). При использовании хлорида цинка при соотношении 0.5 моль на 1 моль исходного фенола выход увеличился до 70% для 1,4-диоксана и до 58% для диэтилового эфира. Ранее было показано, что такое соотношение хлорида цинка и реагентов является оптимальным при получении дезоксибензоина **3** [8, 12, 13, 16]. Увеличивать количество хлорида цинка нецелесообразно, вероятно, потому что он не растворяется полностью в реакционной среде. Эфират фторида бора (III) удобнее тем, что образует гомогенную реакционную массу и используется в следующей реакции синтеза генистеина. Было установлено, что в реакции получения дезоксибензоина **3** оптимальным соотношением является 0.5 моль эфирата фторида бора на 1 моль флороглюцина **1**, и дальнейшее увеличение количества катализатора до 1 и 1.5 моль не приводит к заметному увеличению выхода (табл. 1). При проведении реакции Губена-Хёша в среде 1,4-диоксана достигается заметно более высокий выход дезоксибензоина **3** (78–79%), чем в среде диэтилового эфира (55–57%). Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , полученные образцы дезоксибензоина **3** содержали не менее 97% основного вещества и поэтому использовались в дальнейшем синтезе генистеина **4** без очистки.

Одним из наиболее доступных методов синтеза генистеина **4** из дезоксибензоина **3** является реакция Вильсмайера-Хаака, включающая формилирование метиленовой группы дезоксибензоина **3** под действием хлорида N,N'-диметил(хлорметилен)аммония, легко получаемого из диметилформамида и фосфора (V) хлорида (рис. 2). Полученный вначале интермедиат, представляющий собой диметиламинометиленовое производное дезоксибензоина **3** [17], гидролизуют в кипящей воде с одновременной циклизацией в генистеин (рис. 2). В ряде работ [2–4] отмечается необходимость использования в данном синтезе избытка эфирата фторида бора (III) (не менее 3 моль на 1 моль дезоксибензоина **3**), однако, как правило, не уточняется значение этого реагента для достижения высокого выхода генистеина **4**.

В связи с этим нами было исследовано влияние избытка эфирата фторида бора (III) в диапазоне от 0 до 4 моль на моль дезоксибензоина **3** на состав продуктов реакции Вильсмайера-Хаака (табл. 2). Методами ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии и было установлено, что во всех опытах образовывались смеси генистеина **4**, 6-формилгенистеина **5a** и 8-формилгенистеина **5b**. В отсутствие эфирата фторида бора (III) выход генистеина **4** не превышал 8% и преобладали соединения **5a** и **5b**. При увеличении избытка эфирата бора (III) фторида до 2 моль на 1 моль дезоксибензоина **3** выход генистеина **4** резко возрастал до 81%. При дальнейшем увеличении его избытка до 4 моль на моль дезоксибензоина **3** выход генистеина **4** повышается до 92%. Вероятно, роль эфирата фторида бора (III) в синтезе генистеина **4** заключается в образовании комплексных соединений с участием гидроксильных групп и дезактивации флороглюцинового фрагмента в реакции формилирования по Вильсмайеру-Хааку.

Рис. 1. Схема синтеза дезоксибензоина **3**Таблица 1. Результаты реакции Губена-Хёша (4-гидроксифенил)ацетонитрила **2** с безводным флороглюцином **3**

Катализатор	Мольное отношение катализатор /нитрил	Растворитель	Выход дезоксибензоина 3 , %
—	—	1,4-диоксан	48
		диэтиловый эфир	31
ZnCl ₂	0.5	1,4-диоксан	70
		диэтиловый эфир	58
BF ₃ ·OEt ₂	0.25	1,4-диоксан	61
		диэтиловый эфир	39
	0.5	1,4-диоксан	78
		диэтиловый эфир	55
	1.0	1,4-диоксан	79
		диэтиловый эфир	54
	1.5	1,4-диоксан	78
		диэтиловый эфир	57

Рис. 2. Схема образования генистеина **4** и побочных продуктов **5a, 6** из дезоксибензоина **3**Таблица 2. Влияние избытка эфира фторида бора (III) на состав продуктов синтеза генистеина **4**

Отношение BF ₃ ·OEt ₂ /дез-оксибензоин 3	Мольная доля в неочищенном продукте (по данным спектроскопии ЯМР ¹ H), %		
	Генистеина 4	Формилгенистеина 5a	Формилгенистеина 5b
0	8	34	58
1	47	19	34
2	81	7	12
3	88	4	8
4	92	3	4

В спектрах ЯМР ¹H образцов реакционной массы помимо характерных сигналов генистеина [18] наблюдаются синглетные сигналы при 10.24 и 10.26 м.д., которые можно отнести к протонам альдегидной группы. Наличие альдегидной группы также подтверждают сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C в области 188.4–191.0 м.д. Сигналы фенольных протонов в положениях 5 и 7 соединений **5a** и **5b** смещены в слабое поле по сравнению со спектром генистеина **4** соответственно на 1.57 и 0.93 м.д., что можно объяснить образованием водородной связи с альдегидной группой и ее электроноакцепторным действием. Два протона

в положениях 2', 3', 5' и 6' практически не изменяют химические сдвиги и характер спин-спиновой взаимодействия в сравнении с протонами генистеина **4**. Протоны бензольного кольца в положениях 6 и 8 соединений **5a** и **5b** представлены синглетными сигналами, смещенными в сравнении со спектром генистеина **4** в слабое поле на 0.12–0.15 м.д.

Ранее была исследована противомикробная активность 6-формилгенистеина, однако не были приведены метод его получения и спектральные данные [19]. В патенте [20] было описано получение смеси аналогичных 6-формил- и 8-формилизофлавонов в результате реакции Вильсмайера-Хаака с дезоксибензоинами, содержащими различные заместители в положении 4' (CH₃O-, F-, Cl-).

Примеси 6-формилгенистеин **5a** и 8-формилгенистеин **5b** удалось выделить из реакционной массы за счет их различной растворимости. В частности, генистеин **4** лучше растворим во многих органических растворителях (этаноле, метилэтилкетоне, ацетонитриле) и легко отделяется. Соединение **5a** малорастворимо в 5% водном растворе карбоната натрия и после однократной перекристаллизации получается в практически чистом виде. Это можно объяснить образованием водородной связи между формильной группой и наиболее кислотной гидроксильной группой генистеина в положении 7 [5]. После подкисления маточного раствора до pH 3, центрифугирования и двукратной перекристаллизации было выделено соединение **5b**.

Заключение

Было проведено совершенствование реакции Губена-Хёша при получении дезоксибензоина, необходимого для синтеза изофлавонов генистеина. Сравнительные эксперименты показали, что замена диэтилового эфира на 1,4-диоксан позволяет заметно увеличить выход и сделать процесс более взрыво- и пожаробезопасным. В качестве катализатора реакции Губена-Хёша вместо хлорида цинка возможно использовать эфират фторида бора (III), причем его оптимальное отношение составляет 0.5 моль на 1 моль флороглуцина. В результате взаимодействия полученного дезоксибензоина с реагентом Вильсмайера кроме целевого генистеина образуются 6-формилгенистеин и 8-формилгенистеин, при этом показано влияние избытка эфирата фторида бора (III) на высокий выход генистеина. Строение генистеина и побочных продуктов его синтеза установлено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии. Полученные результаты могут быть использованы при производстве и контроле качества фармацевтической субстанции генистеина.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Rusin A., Krawczyk Z., Gryniewicz G., Gogler A., Zawisza-Puchałka J., Szeja W. Synthetic derivatives of genistein, their properties and possible applications // Acta Biochimica Polonica. 2010. Vol. 57, no. 1. Pp. 23–34.
2. Balasubramanian S., Nair M.G. An Efficient “One Pot” Synthesis of Isoflavones // Synthetic Communications. 2000. Vol. 30, no. 3. Pp. 469–484. <https://doi.org/10.1080/00397910008087343>.
3. Khilya V.P., Frasinuk M.S., Mrug G.P., Bondarenko S.P. Synthesis and Aminomethylation of 7-Hydroxy-5-Methoxyisoflavones // Chemistry of Natural Compounds. 2013. Vol. 49, no. 2. Pp. 235–241. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0570-8>.
4. Ren Y., Chen H., Yao X., Yang Z., Wu T., Guo Y., Xiao J., Zheng X. Design, synthesis and anticancer evaluation of new 7-O-alkylation genistein derivatives // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2020. Vol. 54, no. 9. Pp. 924–931. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02298-5>.
5. Zielonka J., Gebicki J., Gryniewicz G. Radical Scavenging Properties of Genistein // Free Radical Biology & Medicine. 2003. Vol. 35, no. 8. Pp. 958–965. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00472-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00472-6).
6. Rusin A., Zawisza-Puchałka J., Kujawa K., Gogler-Piğłowska A., Wietrzyk J., Świtalska M., Głowała-Kosińska M., Gruca A., Szeja W., Krawczyk Z., Gryniewicz G. Synthetic conjugates of genistein affecting proliferation and mitosis

- of cancer cells // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 19. Pp. 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.11.024>.
7. Patent 2004/009576A2 (WO). Manufacture of Isoflavones / B. Burdet, A. Ruettimann. – 2004.
 8. Filip K., Kleczkowska-Plichta E., Arany Z., Gryniewicz G., Polowczyk M., Gabarski K., Trzciska K. Technical Process for Preparation of Genistein // *Organic Process Research & Development*. 2016. Vol. 20, no. 7. Pp. 1354–1362. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00425>.
 9. Стрелова О.Ю., Волкова К.В., Гребенюк А.Н., Теслов Л.С. Оценка показателей качества перспективной фармацевтической субстанции на основе синтетического генистеина // *Бутлеровские сообщения*. 2016. Т. 48, №12. С. 94–101.
 10. Жигалина А.А., Дударев В.Г., Тихонова В.В., Стрелова О.Ю. Разработка синтеза генистеина для использования в качестве стандартного образца // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021. Т. 10, №4. С. 20–31. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-20-31](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-20-31).
 11. Жигалина А.А., Стрелова О.Ю., Гребенюк А.Н. Разработка методики количественного определения генистеина для аттестации стандартного образца // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022. Т. 11, №4. С. 202–208. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-202-208>.
 12. Patent 194989B1 (PL). Method of obtaining genisteine / O. Achmatowicz, W. Pucko, W. Szelejewski et al. – 2007.
 13. Patent 204473B1 (PL). Genistein obtaining process / O. Achmatowicz, G. Gryniewicz, W. Pucko. – 2010.
 14. Luk'yanchikov M.S., Khilya V.P., Kazakov A.L. Synthesis of Analogs of Natural Isoflavones from 2,4-Dihydroxydeoxybenzoins // *Chemistry of Natural Compounds*. 1985. Vol. 21, no. 6. Pp. 781–784.
 15. Mohanty S., Grover S.K. An Improved Procedure for the Acylation of Phenols Using Boron Trifluoride-etherate // *Current Science*. 1988. Vol. 57, no. 10. Pp. 537–538.
 16. Зильберман Е.Н. Реакции нитрилов. М., 1972. 198 с.
 17. Balasubramanian S., Ward D.L., Nair M.G. The First Isolation and Crystal Structure of a Boron Difluoro Complex (Isoflavone Yellow). Biologically Active Intermediates Produced During Isoflavone Synthesis // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 2000. Pp. 567–569. <https://doi.org/10.1039/a908915b>.
 18. Chang Y.-C., Nair M.G., Santell R.C., Helferich W.G. Microwave-Mediated Synthesis of Anticarcinogenic Isoflavones from Soybeans // *J. Agric. Food Chem.* 1994. Vol. 42, no. 9. Pp. 1869–1871. <https://doi.org/10.1021/jf00045a007>.
 19. Бандюкова В.А., Череватый В.С., Озиминова И.И., Андреева О.А., Лебедева А.И., Давыдов В.С., Ваченко Т.Н., Постникова Н.В. Антибактериальная активность флавоноидов некоторых видов цветковых растений // *Растительные ресурсы*. 1987. №4. С. 607–612.
 20. Patent 2640618 (DE). Mittel zur Förderung des Wachstums oder zur Verbesserung der Wirksamkeit der Futterumwandlung bei Tieren / R.J. Bass, L.J. Czuba, F.E. Woodward. – 1976.

Поступила в редакцию 3 мая 2024 г.

После переработки 14 сентября 2024 г.

Принята к публикации 16 сентября 2024 г.

Dudarev V.G.*, Rayevsky V.M., Strelova O.Y., Starodubtseva A.A. IMPROVEMENT OF CHEMICAL SYNTHESIS OF GENISTEIN ISOFLAVONE

St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Professora Popova st., 14A, Saint Petersburg, 197376, Russia, vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Genistein (4',5,7-trihydroxyisoflavone) is found in representatives of the family *Fabaceae* and plays an important role in the regulation of plant cells. Genistein shows a wide range of biological activity in vivo and in vitro experiments: estrogenic, anticancer, antidiabetic, immunostimulating, antioxidant, radioprotective. The aim of the work was to modernize and study in more detail the chemical synthesis of genistein using the "deoxybenzoin" scheme. In the Houben-Höesch reaction between phloroglucinol and (4-hydroxyphenyl)acetonitrile, the diethyl ether can be substituted for the less flammable 1,4-dioxane with increased yield. As a catalyst for this reaction, instead of zinc (II) chloride, it is more convenient to use boron trifluoride etherate in the proportion 0.5 mol/mol of genistein. The study of the products of the reaction of deoxybenzoin with the Vilsmeier reagent showed that in the absence of boron trifluoride etherate, the reaction proceeds non-selectively and a mixture of genistein, 6-formyl- and 8-formylgenistein is formed. Increasing excess boron trifluoride etherate leads to substantial increase in genistein yield. The obtained results can be used in the production and quality control of the pharmaceutical substance genistein.

Keywords: genistein, pharmaceutical substance, deoxybenzoin, (4-hydroxyphenyl)acetonitrile, phloroglucinol, Houben-Höesch reaction, Vilsmeier-Haack reaction.

For citing: Dudarev V.G., Rayevsky V.M., Strelova O.Y., Starodubtseva A.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 1, pp. 139–145. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250115148>.

* Corresponding author.

References

1. Rusin A., Krawczyk Z., Gryniewicz G., Gogler A., Zawisza-Puchałka J., Szeja W. *Acta Biochimica Polonica*, 2010, vol. 57, no. 1, pp. 23–34.
2. Balasubramanian S., Nair M.G. *Synthetic Communications*, 2000, vol. 30, no. 3, pp. 469–484. <https://doi.org/10.1080/00397910008087343>.
3. Khilya V.P., Frasinuk M.S., Mrug G.P., Bondarenko S.P. *Chemistry of Natural Compounds*, 2013, vol. 49, no. 2, pp. 235–241. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0570-8>.
4. Ren Y., Chen H., Yao X., Yang Z., Wu T., Guo Y., Xiao J., Zheng X. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2020, vol. 54, no. 9, pp. 924–931. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02298-5>.
5. Zielonka J., Gebicki J., Gryniewicz G. *Free Radical Biology & Medicine*, 2003, vol. 35, no. 8, pp. 958–965. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00472-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00472-6).
6. Rusin A., Zawisza-Puchałka J., Kujawa K., Gogler-Pigłowska A., Wietrzyk J., Świtalska M., Głowala-Kosińska M., Gruca A., Szeja W., Krawczyk Z., Gryniewicz G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 19, pp. 295–305. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.11.024>.
7. Patent 2004/009576A2 (WO). 2004.
8. Filip K., Kleczkowska-Plichta E., Arany Z., Gryniewicz G., Polowczyk M., Gabarski K., Trzciska K. *Organic Process Research & Development*, 2016, vol. 20, no. 7, pp. 1354–1362. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00425>.
9. Strelova O.Yu., Volkova K.V., Grebenyuk A.N., Teslov L.S. *Butlerovskiye soobshcheniya*, 2016, vol. 48, no. 12, pp. 94–101. (in Russ.).
10. Zhigalina A.A., Dudarev V.G., Tikhonova V.V., Strelova O.Yu. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 20–31. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-20-31](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-20-31). (in Russ.).
11. Zhigalina A.A., Strelova O.Yu., Grebenyuk A.N. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 202–208. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-202-208>. (in Russ.).
12. Patent 194989B1 (PL). 2007.
13. Patent 204473B1 (PL). 2010.
14. Luk'yanchikov M.S., Khilya V.P., Kazakov A.L. *Chemistry of Natural Compounds*, 1985, vol. 21, no. 6, pp. 781–784.
15. Mohanty S., Grover S.K. *Current Science*, 1988, vol. 57, no. 10, pp. 537–538.
16. Zil'berman Ye.N. *Reaktsii nitrilov*. [Reactions of nitriles]. Moscow, 1972, 198 p. (in Russ.).
17. Balasubramanian S., Ward D.L., Nair M.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, pp. 567–569. <https://doi.org/10.1039/a908915b>.
18. Chang Y.-C., Nair M.G., Santell R.C., Helferich W.G. *J. Agric. Food Chem.*, 1994, vol. 42, no. 9, pp. 1869–1871. <https://doi.org/10.1021/jf00045a007>.
19. Bandyukova V.A., Cherevatyy V.S., Ozimina I.I., Andreyeva O.A., Lebedeva A.I., Davydov V.S., Vashchenko T.N., Postnikova N.V. *Rastitel'nyye resursy*, 1987, no. 4, pp. 607–612. (in Russ.).
20. Patent 2640618 (DE). 1976.

Received May 3, 2024

Revised September 14, 2024

Accepted September 16, 2024

Сведения об авторах

Дударев Владимир Геннадьевич – кандидат химических наук, доцент кафедры химической технологии лекарственных веществ, vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Раевский Вадим Максимович – аспирант, vadim.raevskij@spcru.ru

Стрелова Ольга Юрьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии, olga.strelova@pharminnotech.com

Стародубцева Анна Анатольевна – ассистент кафедры фармацевтической химии, zhigalina.anna@spcru.ru

Information about authors

Dudarev Vladimir Gennadievich – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemical Technology of Medicinal Substances, vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Raevsky Vadim Maksimovich – postgraduate student, vadim.raevskij@spcru.ru

Strelova Olga Yuryevna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, olga.strelova@pharminnotech.com

Starodubtseva Anna Anatolyevna – Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, zhigalina.anna@spcru.ru