文章编号: 1008-1534(2005)03-0176-03

L-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的合成和应用

陈　慧, 姚　军, 马慧丽

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄　050018)

摘　要: 对 *L*-抗坏血酸的药理作用及改善其稳定性的方法进行了概括和总结, 进而对 *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的 2 种合成工艺进行了分析和探讨, 指出了各反应的影响因素和特点, 展望了 *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的生物合成技术及其市场应用前景。

关键词: 维生素 C; *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁; 生物合成技术

中图分类号: O623.624.4　　　文献标识码: A

Synthesis and application of magnesium *L*-ascorbate-2-phosphate

CHEN Hui, YAO Jun, MA Hui-li

(College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: In this paper, the pharmacology of *L*-ascorbate and the method of improving stability is summarized, and then two synthesis methods of magnesium *L*-ascorbate-2-phosphate are analyzed and discussed. The influence of some reaction factors and characters is put forward. The biosynthesis technology and the wide market application of magnesium *L*-ascorbate-2-phosphate is pointed out.

Key words: ascrobic acid; magnesium *L*-ascorbate-2-phosphate; synthesis; application

L-抗坏血酸(ascorbic acid), 又名维生素 C (Vc), 具有维持人体正常代谢的功能, 可以促进肾上腺皮脂激素、免疫球蛋白及神经递质的合成, 具有抗感染能力[1], 是人类所必需的营养物质。Vc 还可减少色素形成, 抑制异常色素沉着, 有助于消除雀斑和老年斑[2]。对于体内不能自行合成维生素的鱼类等动物, 在饲料中添加维生素 C 尤为重要。

Vc 不稳定, 在空气中极易被氧化为去氢抗坏血酸, 破坏分子中的共轭体系, 发生不可逆的裂解反应, 特别是在空气、光线、热和金属离子的存在下, 反应更迅速, 使 Vc 的功效减弱甚至消失。Vc 的不稳定性成为其使用过程中的一大障碍, 通常可以采用包膜、转化成 Vc 盐、转化成 Vc 酯等多种方法改善其稳定性[1,3]。

由于人体内及皮肤组织中广泛存在的磷酸酯酶的作用, 使 Vc 磷酸酯能再生为维生素 C, 因而在化妆品、食品、医药等领域格外引人注目。Vc 磷酸酯最早开发的是多磷酸酯, 但由于其有效 Vc 含量低, 近年又开发出单磷酸酯[3]。*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁(AA-2-P-Mg)是中国批准使用的一种食品添加剂, 无嗅、无味, 不易氧化, 不怕碱, 不受铁等金属离子影响, 能长期贮存。由于 AA-2-P-Mg 目前的生产成本较高, 产品产率较低, 使其使用范围受到限制[4]。河北省某些厂家的 Vc 生产工艺具有较先进的水平, 且生产规模较大、产量较高, 从而可充分利用本地资源生产 *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁, 与其他厂家相比, 具有明显优势。因此, 对 Vc 生产工艺的研究具有很重要的实际意义。

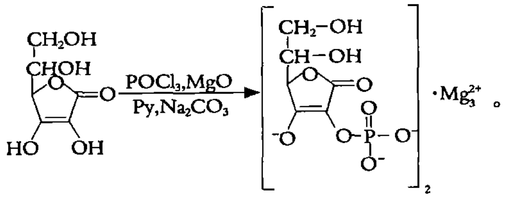
收稿日期: 2004-09-10; 修回日期: 2004-12-16
责任编辑: 陈玉堂
作者简介: 陈　慧(1981-), 女, 河北石家庄人, 硕士研究生, 主要从事药物与中间体合成方面的研究。

1　合成路线及工艺

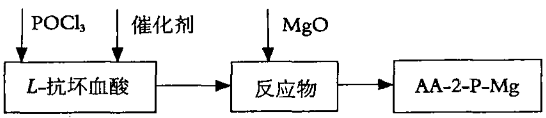
AA-2-P-Mg 自 Cutolo 和 Larizza 等于 1961 年合成以来，国外文献多有报道[5]。目前，*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的合成主要有 2 种方法。

1.1　直接酰化法

此方法是直接用磷酸化试剂与 Vc 上的 2-OH 反应，再与 MgO 反应生成 AA-2-P-Mg。合成路线为



工艺流程如下所示。

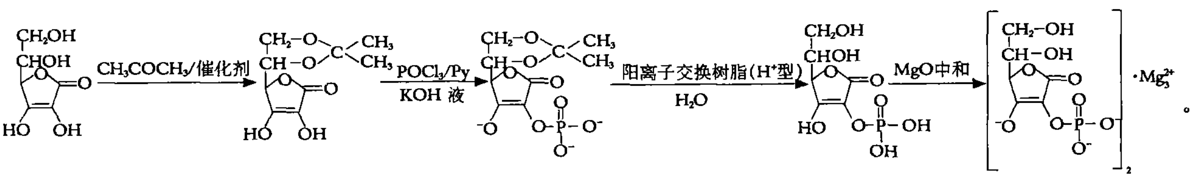


黄金钊等人[1]基于前人工作，采用混合碱(吡啶和碳酸钠)作催化剂，且先加氧化镁的方法，在保持产物中 Vc 相对含量较高的同时，较大幅度地提高产率，但过量的氧化镁导致结构未知的红色物质形成，使产品分离提纯困难，导致产品总收率下降。

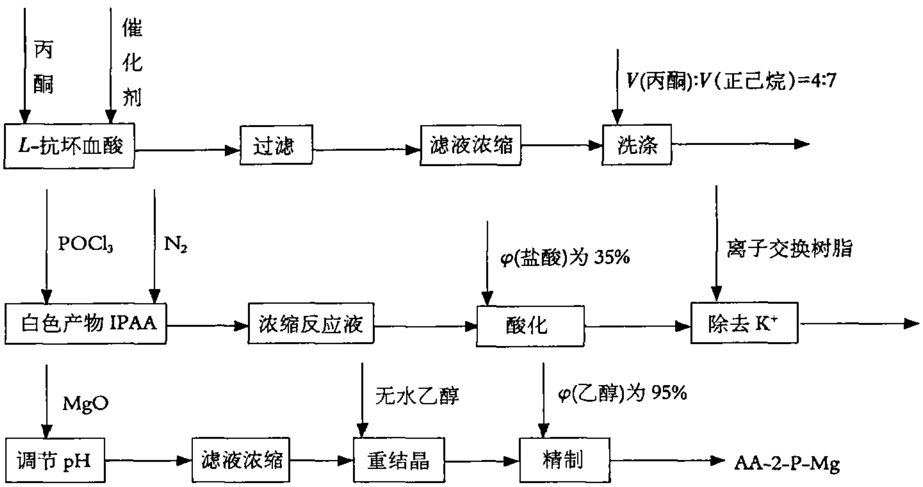
王三永等人[4]对原有工艺条件[5]进行改进，采用多次磷酸化-加热工艺，大大降低了副产物的生成，提高了产品收率。另外，研究表明，加热可使副产物分解为 Vc，为采用离子交换树脂进一步提纯创造了良好条件。此方法工艺流程较短，但由于将反应原料同时加入，会导致产品的杂质含量过多，使分离纯化困难，不适合工业生产。

1.2　基团保护法

首先用丙酮保护 Vc 上 5-OH 和 6-OH，形成 5,6-O-异亚丙基-Vc(IPAA)，然后用磷酸化试剂与 Vc 上的 2-OH 反应，再脱去保护基，与 MgO 发生中和反应生成 AA-2-P-Mg。合成路线为



工艺流程如下所示。



关于 IPAA 的制备曾有文献报道采用乙酰氯[6]、φ(HI)为 57% 的碘化氢溶液[7]等为催化剂，反应时间较长，消耗高，工艺复杂。文献[6]指出，pH 值对磷酸化反应有较大影响，反应需在高 pH 值下进行，但高 pH 值下易导致副产物的产生。刘毓林等人[8]改进工艺条件和催化剂，第一步反应以氯化亚锡为催化剂，采用索氏抽提器回流脱水的方式。反应的主要影响因素有 pH 值的影响，确定最佳 pH 值范围是 12.0～12.5。在选择反应溶剂时，应选择较强极性的溶剂，以水为宜。由于三氯氧磷遇水易发生水解，所以应在低温下滴加稍过量的三氯氧磷。

此方法虽然工艺流程较长，但具有反应时间短，催化剂使用方便，收率高，杂质含量少和后处理简单等优点，在工业生产上得到广泛应用。

2　Vc 磷酸酯镁的应用进展

Vc 磷酸酯镁已有生产厂家，如罗氏公司等，日本武田是最大的厂家。中国的主要研究开发单位是东北制药总厂、上海三维制药公司和江西黎明制药厂，其中黎明制药厂已形成 50 t/a 的生产规模。目

前, Vc磷酸酯镁已在许多领域得到广泛的应用。

2.1 在食品中的应用

Vc磷酸酯镁的主要构成成分是Vc、磷和镁, Vc为人体必需的维生素之一, 磷和镁也是人体需要的元素, 而且该品无嗅无味, 添加到食品中不改变食品味道, 用以强化食品, 无论加工热处理还是贮存后都显Vc活性, 因而可用于强化幼儿食品、老年食品、方便食品、功能食品等各类食品, 以提高人民健康水平。由江西黎明制药厂生产的Vc磷酸酯镁已分别由上海益民食品四厂和上海咖啡厂用作饼干、桔晶和麦乳精的添加剂[9]。Vc磷酸酯镁还可用于动物饲料添加剂, 可提高鱼类生产速度和抗病能力, 尤其在高度密集养殖的情况下, 可以提高成活率[10]。

2.2 在化妆品中的应用

Vc磷酸酯镁是酪氨酸酶抑制剂, 对黑色素中间体起还原作用, 可阻碍从酪氨酸/多巴色素互变酶至黑色素中各点上的氧化链反应, 具祛斑美白作用[11], 进入人体后可消除氧自由基, 还可促进真皮胶原蛋白生成, 从而具有去皱、抗衰老作用[9]。

2.3 在医药中的应用

Vc磷酸酯镁中的Vc、磷和镁对人体健康都有重要意义。Vc参与体内许多必需成分如肾上腺素、促甲状腺素和组织胺等的合成, 具有促进某些微量元素吸收的功能, 可促进伤口愈合和血红蛋白的合成[12]。镁盐有良好的广谱抗心律失常作用, 还具有抗凝、解聚、降脂、扩张冠脉和周围血管, 改善微循环、改善心功能等作用, 能有效治疗支气管哮喘; 镁剂可用于胆绞痛、急性胃肠炎及急性胰腺炎等消化系统疾病的治疗, 补镁可防止肾钙质沉着, 镁剂对平滑肌有松弛作用, 可用于泌尿系统结石的解痉止痛治疗, 因此, 镁剂可用于以上疾病的辅佐治疗[9]。

3 生物合成法技术展望

文献报道中主要都是采用化学合成方法制得*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯, 但化学合成法存在一些弊端, 除了生成2-位酯化的目标产物外, 还有可能生成3-位或5-位酯化的副产物; 而且化学合成法还会出现环境污染等问题。近年Fujio等人[13]采用生物合成法制得*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯。研究人员发现[13], 某些微生物(包括气单胞菌属、黄质菌属、假单胞菌、杆状菌等)能特定地使*L*-抗坏血酸的2-位发生酯化, 于是将*L*-抗坏血酸与ATP在水溶剂中在有效量微生物产生的酶的催化下发生交换, 生成*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯, 再经过一些后处理就可得到*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁。

生物合成法的研究具有重要意义, 中国各有关科研机构除对传统工艺进行不断改进外, 还借鉴国外的研究思路, 加强生物合成等技术的开拓, 不断提高产品质量, 满足各行业对*L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的需求, 使其应用更为广泛。

参考文献:

[1] 黄金钊, 马延军, 孙明昆, 等. *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的合成[J]. 青岛海洋大学学报, 1999, 10(增刊): 221-225.

[2] 桂 迁, 刘宇红. Vc的无机酸酯金属盐及其在化妆品中的应用[J]. 北京轻工业学院学报, 1998, 16(4): 45-51.

[3] 王荣耕. Vc单磷酸酯镁[J]. 精细与专用化学品, 2001, (3): 14.

[4] 王三永, 李晓光, 李春荣, 等. 维生素C磷酸酯镁的合成研究[J]. 食品与机械, 2001, 82(2): 34-35.

[5] DOBLER W, PAUST J, BETZ R, et al. Preparation of ascorbic acid 2-phosphate and of 5, 6-isopropylideneascorbic acid and potassium magnesium *L*-ascorbate 2-phosphate as an advantageous salt of *L*-ascorbic acid 2-phosphate[P]. US: 4 999 437, 1991-03-12.

[6] CHEN H L, SEIB P A, LIANG Y T, et al. Chemical synthesis of several phosphoric esters of *L*-ascorbic acid[J]. Carbohydrate Research, 1978, 67(1): 127-138.

[7] 松村兴一. *L*-アスコルビン酸および*D*-エリソルビン酸クタルの制造法. 日本公开特许公报[P]. JP: 60-69079, 1985-04-19.

[8] 刘毓林, 石明孝, 沈海峰. *L*-抗坏血酸-2-磷酸酯镁的合成[J]. 精细化工, 1997, 14(2): 19-22.

[9] 午荣富. 食品强化剂Vc磷酸酯镁及人体效用[J]. 医药月刊, 1991, (2): 28-30.

[10] 宋进美, 龙广怀, 张玉荣. 不同剂型维生素C对罗非鱼生长的影响[J]. 中国饲料, 1996, (14): 29-31.

[11] 依凡林(美). 皮肤美白剂的比较[J]. 郑德芳译. 日用化学品科学, 1999, 109(6): 13-14.

[12] 赵 敏, 金显春, 王锦堂. Vc及其磷酸酯的性质[J]. 化工时刊, 2003, 17(6): 42-43.

[13] FUJIO T, MARUYAMA A. Process for the preparation of ascorbic acid-2-phosphate[P]. US: 5 578 471, 1996-11-26.