

2020 年度陕西省科学技术奖提名公示内容

一、项目名称：

糖苷化关键技术创新研制与应用

二、提名者及提名意见：

提名者：渭南市科技局

提名意见：

近年来生物医药材料蓬勃发展，作为重要的天然产物分子，糖苷类功能分子因其丰富的生物活性，吸引了科研界与产业界的极大关注。

该项目成果聚焦糖苷工业化过程中工艺路线复杂、成本高、效率低等关键技术难题，开发化学催化与酶催化协同合成新工艺，探索优化反应条件，提出针对小分子糖苷化合物的工业化解决方案，实现了精细化工与天然产物合成化学的有机结合，产生了巨大的经济效益。项目研究成果能够加速推动糖苷类产品工业催化及提取产业链升级，增强相关企业科技竞争力，促进行业有序发展，带动区域经济快速增长。项目所开发的新技术可减少天然动植物资源的依赖，提高资源利用效率，极大地保护我省珍稀植物资源，符合国家对保护自然资源与生态环境的要求。

成果材料齐全、规范，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合陕西省科学技术进步奖提名条件。特提名为陕西省科学技术进步奖二等奖及以上。项目成果技术先进，成本控制优良，相关产品占有全球 30% 的市场份额，截止 2019 年，已实现产值近三千万元。

三、项目简介：

糖苷化合物在自然界中广泛存在，在生物体内发挥着重要的作用，该类化合物具有多种重要的生物活性，担负着重要的生理功能。

目前糖苷的合成方法主要有化学法和酶法，其中以化学法合成为主，酶催化法因为转化率与酶选择性等问题尚未得到较好的解决，因此很少有工业化应用的案例。以酶催化制备糖苷将会是连接精细化工与天然产物合成化学的桥梁，经济可靠。

本项目属于资源化学、生物医药材料及合成化学等多学科交叉领域应用技术研发类项目，开发化学催化与酶催化协同合成新工艺，合成了多种小分子糖苷类化合

物，探索优化反应条件，提出了针对小分子糖苷化合物的工业化解决方案。

本项目团队经过多年研究积累，掌握了一套糖苷化合物合成新方法，可以极大地提高合成效率。代表性产品有天麻苷、熊果苷、水杨苷等，均已实现规模化生产，产能可达 100 吨/年以上。随着产业生产条件的成熟与完善，熊果苷品类现已经达到年度到产能 200 吨，合成工艺先进，成本控制优良，产品品质卓越，项目完成单位占有全球 30%的市场份额，是全球最大规模的熊果苷制造厂家，截至 2019 年，已实现产值近三千万元。

项目研究所开发的理论研究成果发表于多本国际权威 SCI 期刊，获国内外同行专家的肯定评价和广泛引用。项目所产生的阶段性技术成果已授权国家发明专利 5 项，制定企业标准 2 项。项目技术性成果推广应用，成效显著，技术应用单位近三年销售增长总计近两千万元人民币，促进行业有序发展，带动区域经济快速增长。

四、 客观评价：

本项目开发糖苷化酶促合成新技术，打通了天然产物化学与传统精细化工的关键通路，为濒危天然植物资源的高效开发利用提供新途径。开发的新技术能够有效降低产业化成本，提高转化率，得到了诸多合作企业的广泛好评。

本项目产品 BETA-熊果苷产品，是北京贝利莱斯生物化学有限公司美白制剂的主要原料。该公司生产的美白制剂产品，是知名品牌的化妆品的主要成分，如：珀莱雅、佰草集、相宜本草、百雀羚等等。项目研究中对 BETA-熊果苷品质不断升级，对苯二酚的残留量可以控制到 1ppm，可以大幅度减少最终成品中对苯二酚副作用。贝利莱斯用本项目产品做成的美白制剂，受到了终端用户的一致好评，且在 2019 年的销售收入较前年增长了 10%-15%。

五、 应用情况：

主要应用单位情况表

序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间	单位联系人/电话
1	陕西岳达天润生物科技有限公司	糖苷提取新工艺与合成新技术	金菊康口腔喷雾/工业化	2019 年至今	张天 18612299666
2	陕西岳达天润生物科技有限公司	糖苷提取新工艺与合成新技术	桑菊饮/工业化	2019 年至今	张天 18612299666
3	陕西岳达天润生物科技有限公司	糖苷提取新工艺与合成新技术	紫锥菊抗病毒颗粒/工业化	2019 年至今	张天 18612299666

4	陕西岳达天润生物科技有限公司	熊果苷酶促合成新工艺	熊果苷的合成/工业化	2017 年至今	张天 18612299666
5	淄博佰植生物科技有限公司	熊果苷产品	化妆品生产/工业化	2017 年至今	张佳音 18691578128
6	北京贝利莱斯生物化学有限公司	熊果苷产品	化妆品生产/工业化	2017 年至今	郭秀茹 18049072919
7	南京安易科化工有限公司	熊果苷产品	化妆品生产/工业化	2017 年至今	王淑 13709148595
8	SUNFINE GLOBAL CO., LTD	熊果苷产品	化妆品生产/工业化	2018 年至今	李晓婷 15399470721
9	GFC CO., LTD	熊果苷产品	化妆品生产/工业化	2018 年至今	李晓婷 15399470721
10	NIPPON FINE CHEMICAL CO., LTD	熊果苷产品	化妆品生产/工业化	2018 年至今	李晓婷 15399470721

项目所开发的“糖苷提取新工艺与合成新技术”，由完成单位“陕西岳达天润生物科技有限公司”应用，公司先后以此技术为核心研制了大量医用、药用制剂，如：金菊康口腔喷雾、桑菊饮、紫锥菊抗病毒颗粒等。

所开发的熊果苷酶促制备新技术，由母公司“西安岳达生物科技股份有限公司”应用转化与销售，先后接受国内外各大企业委托生产多种糖苷类产品，部分销售情况如下：

1. 与“淄博佰植生物科技有限公司”签订共计 830.3 万人民币购销合同；
2. 与“北京贝利莱斯生物化学有限公司”签订 135 万人民币购销合同；
3. 与“南京安易科化工有限公司”签订 82.8 万人民币购销合同；
4. 与 SUNFINE GLOBAL CO., LTD 签订 11.1 万美元的购销合同；
5. 与 GFC CO., LTD 签订 7.5 万美元的购销合同；
6. 与 NIPPON FINE CHEMICAL CO., LTD 签订 7.8 万美元的购销合同。

六、主要知识产权和标准规范等目录:

序号	知识产权类别	知识产权 具体名称	国家 (地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	论文	Solvent-free tandem synthesis of 2-thiazolines and 2-oxazolines catalyzed by a copper catalyst	欧洲	2012, 8, 1626-1632.	2012-02-03	<i>European Journal of Organic Chemistry</i>	西北大学	李向南, 周葆悦, 张金, 库梦尧, 安淑娟, 葛海霞, 李聪, 尹兵, 李剑利* , 史真
2	论文	Microwave-assisted cascade cycloaddition for C-N bond formation: An approach to the construction of 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine and 2-imidazoline derivatives	欧洲	2013 , 45, 2525-2532.	2013-06-05	<i>Synthesis</i>	西北大学	安淑娟, 尹兵, 刘萍, 李向南, 李晨, 李剑利* , 史真
3	论文	S-Co(II)cascade catalysis: cyclocondensation of aromatic nitriles with alkamine	欧洲	2013 , 69, 6591-6597.	2013-07-24	<i>Tetrahedron</i>	西北大学	葛海霞, 刘萍, 李向南, 孙伟, 李剑利* , 杨秉勤, 史真
4	发明专利	一种从黄芪中提取高纯度黄芪甲苷的方法	中国	ZL201310 023453.1	2016-04-20	D2038279 号	西安岳达生物科技股份有限公司	张天
5	发明专利	一种从何首乌中提取二苯乙烯苷的方法	中国	ZL201310 045725.8	2015-09-30	D1800392 号	西安岳达生物科技股份有限公司	张天
6	发明专利	一种从螺旋藻中提取脱镁叶绿酸 A 的方法	中国	ZL201210 591513.5	2014-05-14	D1402142 号	西安岳达生物科技股份有限公司	张天
7	发明专利	一种从獐牙菜中提取苦龙胆酯甙的方法	中国	ZL201410 182022.4	2016-09-28	D2251925 号	西安岳达生物科技股份有限公司	张天

8	发明专利	一种从螺旋藻中提取藻蓝蛋白的方法	中国	ZL201310046031.6	2014-05-14	D1400956 号	西安岳达生物科技股份有限公司	张天
---	------	------------------	----	------------------	------------	------------	----------------	----

七、主要完成人情况：

排名	姓名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目主要学术和技术创造性贡献
1	李剑利	教授	实验室建设与管理处处长	西北大学	西北大学	负责基础研究、设计指导与工艺创新。开发模拟酶仿生合成杂环骨架新方法与新策略，拓展糖苷化学合成新方法 with 酶催化合成新工艺，是本项目基础理论研究论文成果的通讯作者。
2	张天	高级工程师	总工程师	陕西岳达天润生物科技有限公司	陕西岳达天润生物科技有限公司	组建“西安市绿色化学工程技术研究中心”，负责开发酶促糖苷化合成新方法、拓展酶催化工艺，并对研究成果进行工业化拓展应用。是项目专利与标准的主要完成人。
3	库梦尧	讲师	研发骨干	西北大学	西北大学	开发糖苷杂环前驱体催化和成新技术，建立健全催化合成新体系，推动催化新工艺再工业化中的应用，是项目催化理论研究成果完成人之一。
4	毛羽	工程师	研发主任	陕西岳达天润生物科技有限公司	陕西岳达天润生物科技有限公司	负责合成方法开发及工业化。
5	孙伟	高级工程师	研发骨干	西北大学	西北大学	负责糖苷组分提纯、结构解析，完成糖苷产品结构分析，推演反应机制，优化工艺。
6	奚文祥	助理工程师	分离纯化主任	陕西岳达天润生物科技有限公司	陕西岳达天润生物科技有限公司	负责项目的分离纯化工艺开发及工业化。
7	唐亦蜜	会计师	董事会秘书	陕西岳达天润生物科技有限公司	陕西岳达天润生物科技有限公司	负责项目财务审核与材料编审工作。
8	李全全	博士后	无	西北大学	西北大学	开发新型金属-有机体系催化剂，提升糖苷杂环前驱体催化工艺生产效率。

八、主要完成单位及创新推广贡献：

排名	单位名称	主要贡献
1	陕西岳达天润生物科技有限公司	提出了针对小分子糖苷化合物的工业化解决方案，完成通过单乙酰对苯二酚和对苯二酚直接糖苷化两种反应途径的条件优化和工业化工艺测试，确定了工业化规模制备beta-熊果苷的方法。
2	西北大学	合作建立“西安市天然药物工程技术研究中心”，为项目理论基础研究与工艺研发提供平台。

九、完成人合作关系说明：

完成人李剑利、庠梦尧、孙伟、李全全为西北大学教师，张天、毛羽、奚文祥、唐亦蜜为陕西岳达天润生物科技有限公司核心研究人员，上述人员已进行了长期的合作。

李剑利为本项目负责人，负责项目的设计指导和技术研发，统筹规划项目整体研究方向。技术研究方面主要负责项目杂环骨架中间体催化合成新方法研究，并联合企业组建“西安市天然药物工程技术研究中心”，推进项目研究成果的产业化。庠梦尧、孙伟、李全全为项目基础理论研究骨干，开发了多种催化合成新方法与新工艺，为项目工艺创新与拓展做出重要贡献。

张天、毛羽、奚文祥、唐亦蜜主要负责开发酶促糖苷化合成新方法、拓展酶催化工艺、开发分离纯化工艺，在项目成果的推广转化与产业化方面做出了突出贡献。