

河北省质量信息协会团体标准

《5, 6-二甲基苯并咪唑》

(征求意见稿)

编制说明

标准起草工作组

2023年12月

一、任务来源

按照河北省质量信息协会关于《药用中硼硅玻璃管》等三项团体标准立项的通知（冀质信协团字[2023]113号）要求，依据《河北省质量信息协会团体标准管理办法》，确定《5,6-二甲基苯并咪唑》立项，立项编号：T2023141。

本标准由河北科硕化工有限公司提出，由河北省质量信息协会归口。本标准起草单位为：河北科硕化工有限公司。

二、目的和意义

5,6-二甲基苯并咪唑为白色或浅黄色晶状粉末、易溶于乙醇、丙酮等有机溶剂，难溶于冷水，熔点为 202℃-208℃，是医药维生素 B₁₂（以下简称 VB₁₂）中间体，是 VB₁₂ 结构中不可缺少的一部分，且目前尚未发现替代品。

VB₁₂ 主要用于饲料和医药行业。VB₁₂（氰钴胺）是唯一的一种需要一种肠道分泌物帮助才能被吸收的维生素，参与制造骨髓红细胞，防止恶性贫血，防止大脑神经受到破坏。高等动植物均不能制造 VB₁₂，自然界中的 VB₁₂ 也都是微生物合成的，我们人体必须的 VB₁₂ 只能通过食物或者药物补充。VB₁₂ 目前衍生出羟钴胺、甲钴胺、腺苷钴胺片等药品。羟钴胺作用机理和氰钴胺相同，但大剂量的羟钴胺可用于解救氰化物中毒。甲钴胺为内源性 VB₁₂，存在于血液、髓液中，与 VB₁₂ 相比，其对神经元的传导有良好的改善作用，可通过甲基转换反应促进核酸-蛋白-脂肪代谢，其作为甲硫氨酸合成酶的辅酶，可使高半胱氨酸转化为甲硫氨酸，参与脱氧核苷合成胸腺嘧啶过程，促进核酸、蛋白合成，促进轴索内输送和轴索再生及髓鞘的形成，防止轴突变性，修复被损害的神经组织。腺苷钴胺片，适应症为主要用于巨幼红细胞性贫血，营养不良性贫血、妊娠期贫血、多发性神经炎、神经根炎、三叉神经痛、坐骨神经痛、神经麻痹。也可用于营养性疾患以及放射线和药物引起的白细胞减少症的辅助治疗。

目前中国的 VB₁₂ 生产量占世界总量的 90% 以上，VB₁₂ 应用范围广，

市场需求量较大且前景良好，所以 VB₁₂ 的产业化制备具有重要意义。工业上产业化制备 VB₁₂ 采用微生物发酵法，无论厌氧还是好氧发酵工艺，培养基中加入 VB₁₂ 前体 5,6-二甲基苯并咪唑，均可促进 VB₁₂ 合成，平均生产 1KgVB₁₂ 需要 5,6-二甲基苯并咪唑 0.67Kg，随着 VB₁₂ 应用越来越广泛，市场需求量日益增加，而发酵前体 5,6-二甲基苯并咪唑的需求量也随之增加，5,6-二甲基苯并咪唑产业化生产的重要性日益明显。

三、技术现状描述

80 年代国内生产 5,6-二甲基苯并咪唑的工艺是以邻二甲苯为母体通过 Friedel-Crafts 反应生成 3,4-二甲基乙酮，与盐酸羟胺反应，生成 3,4-二甲基苯乙酮肟，经 Beckmann 重排生成 3,4-二甲基苯乙酰，然后经硝化、水解，还原得 4,5-二甲基-1,2-二苯胺，最后与甲酸缩合得产品。这种工艺反应步骤多，条件又较苛刻，产品收率只有 25% 左右。

1999 年以后，出现以 3,4-二甲基苯胺为原料合成 5,6-二甲基苯并咪唑的两种工艺路线，路线（1）：经乙酰化、硝化、水解、还原、环合制得 5,6-二甲基苯并咪唑。与以邻二甲苯为原料的合成路线相比，由七步反应简化为五步，收率可以达到 40% 以上，成本较低，反应条件温和，易实现产业化。路线（2）：以 3,4-二甲基苯胺为原料，与甲酸反应制得 N-(3,4-二甲基苯基)甲酰胺，再经硝化、还原、环合制得 5,6-二甲基苯并咪唑。避免了乙酰化与脱乙酰基，缩短了工艺步骤，中间体纯度高，不需分离，总收率提高至约 50%，但最终产品纯度不稳定（HPLC 纯度 44.4%~99.2%）。

河北科硕化工有限公司在原有的以 3,4-二甲基苯胺为原料合成 5,6-二甲基苯并咪唑工艺路线基础上，采用 3,4-二甲基苯胺为原料，经乙酰化、取代、水解、还原、环合制得 5,6-二甲基苯并咪唑，其中取代反应使用微通道反应器提高生产的安全性，同时产品转化率提高到 55%，产品纯度达到 99.0% 以上，为 VB₁₂ 的生产提供了稳定可靠的原料供应。

四、必要性

目前，关于 5,6-二甲基苯并咪唑，国内尚无相关产品标准，本标准的制定，填补了国内 5,6-二甲基苯并咪唑产品标准空白，规范了 5,6-二甲基苯并咪唑产品生产，促进了 VB₁₂ 产业发展，有利于医药产业高质量发展。

五、主要工作过程：

- 1) 2023 年 9 月初：成立标准起草工作组，明确相关单位和负责人员的职责和任务分工；
- 2) 2023 年 9 月-2023 年 10 月：标准起草工作组积极开展调查研究，检索国家及其他省市相关标准及法律法规，调研 5,6-二甲基苯并咪唑市场需求情况，并进行分析总结，为标准草案的编制打下了基础；
- 3) 2023 年 10 月初：分析研究调研材料，检索和分析研究有关法规、标准或技术文献，调研国内外市场状况，征求和咨询有关部门和企业的意见和建议，收集样品进行检测方法验证及指标的确定，形成标准草案，本标准适用于温室用 5,6-二甲基苯并咪唑，规范了 5,6-二甲基苯并咪唑的生产，促进了 VB₁₂ 产业发展，有利于医药产业高质量发展。

标准起草工作组通过研讨会、电话会议等多种方式，对标准的主要内容进行了讨论，并完成团体标准立项文件。

2023 年 10 月 25 日，《5,6-二甲基苯并咪唑》团体标准正式立项。

- 4) 2023 年 12 月初：标准起草工作组通过讨论，确定本标准的主要内容包括 5,6-二甲基苯并咪唑的外观、技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输和贮存，初步形成标准草案和编制说明。经相关标准专家审核后，进行修改完善，最终形成征求意见稿，线上线下征求意见。

六、编制原则

本标准的编制遵循“前瞻性、实用性、统一性、规范性”的原则，注重标准的可操作性，严格按照GB/T 1.1《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》最新版本的要求进行编写。

本标准与现行法律、法规、标准和强制性标准没有冲突。

七、主要内容及依据

本文件规定了5,6-二甲基苯并咪唑的外观、技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输和贮存。

1. 范围

本文件适用于以3,4-二甲基苯胺为原料、用于维生素B12生产的5,6-二甲基苯并咪唑。

2. 外观

该条文规定了5,6-二甲基苯并咪唑的外观为白色或微黄色粉末。

3. 技术要求

通过对5,6-二甲基苯并咪唑相关企业进行调研，了解5,6-二甲基苯并咪唑在原料、生产工艺、贮运等方面的有关要求，以及下游企业对产品质量的关注点，确定产品各项技术指标为5,6-二甲基苯并咪唑的含量、水分含量和熔点，同时进行了样品的选取和检验，确定指标参数。

4. 试验方法

该条文规定了5,6-二甲基苯并咪唑的试验方法。

5. 检验规则

该条文规定了5,6-二甲基苯并咪唑的型式检验和出厂检验规则。

6. 标志、包装、运输和贮存

该条文规定了 5,6-二甲基苯并咪唑的标志、包装、运输和贮存方式。

八、与现行法律、法规、标准的关系

本标准符合《中华人民共和国标准化法》等法律法规文件的规定，并在制定过程中参考了相关领域的国家标准和行业标准，在对等内容的规范方面，与现行标准保持兼容和一致，便于参考实施。

九、重大分歧意见的处理经过和依据

无。

十、贯彻标准的要求和措施建议

组织措施：在河北省质量信息协会组织协调下，以标准起草组成员为主，成立标准宣贯小组。

技术措施：组织撰写标准宣贯材料，组织开展标准宣贯培训工作。

十一、其它应予说明的事项

无。

标准起草工作组

2023年12月