[文章编号] 1003－4684(2025)01-0061-04

# S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的制备、特性及其应用研究

肖智心[1]，李　江[2]，黄晓江[1]，何世波[1]，刘明星[1]

(1 湖北工业大学生物工程与食品学院，湖北 武汉 430068；2 湖北和诺生物工程股份有限公司，湖北 恩施 445000)

[摘　要] 为合成 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐，评估其在电子烟油中的应用潜力，提升电子烟的抽吸体验，减少 S-(-)-尼古丁的氧化损失，通过超声法将 S-(-)-尼古丁与山梨酸反应，成功制备 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐，并通过 1H-NMR 和高效液相色谱(HPLC)技术验证了其化学结构和纯度。此外，还考察了 S-(-)-尼古丁-山梨酸的盐抗氧化性和热稳定性，并进行了电子烟油的评吸实验。结果显示：S-(-)-尼古丁-山梨酸盐成功合成纯度达到了 99.28%，收率为 95.8%。在抗氧化性测试中，S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的有效物质损失率显著低于 S-(-)-尼古丁，表现出更佳的稳定性。热稳定性分析表明，S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的热稳定性优于 S-(-)-尼古丁。评吸实验进一步证实：含有 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的电子烟油在多个抽吸体验指标上得分高于含有 S-(-)-尼古丁的电子烟油。S-(-)-尼古丁-山梨酸盐制备过程简便，其卓越的抗氧化性和热稳定性能有效改善电子烟油的抽吸体验，展现出工业化生产的潜力和市场应用前景。

[关键词] S-(-)-尼古丁；S-(-)-尼古丁-山梨酸盐；电子烟油

[中图分类号] O69　　[文献标识码] A

S-(-)-尼古丁作为电子烟油的关键成分，其分子结构中的吡咯环在空气中易氧化，导致在电子烟油中不稳定，进而因其有效物质的损失，限制了其在电子烟油中的应用[1]。将机酸与 S-(-)-尼古丁结合形成盐类后应用于电子烟油中，能有效抑制 S-(-)-尼古丁的氧化过程，减少有效物质的损失，并显著减轻 S-(-)-尼古丁对喉部的不适，从而改善用户抽吸体验[2-5]。因此，开发一种具有良好抽吸体验的 S-(-)-尼古丁盐类，对于电子烟油的发展具有重要意义[6]。山梨酸，作为一种含有羧基的有机酸，因其易于与碱形成盐且在食品行业中广泛应用，用于添加食品的酸味[7]。基于此，本研究选取 S-(-)-尼古丁和山梨酸作为原料，采用超声法制备 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐，并对其结构进行了确认。此外，本研究还评估了该盐类的抗氧化性和热稳定性，并通过评吸实验评价了其在电子烟油应用中的优势。

## 1　合成线路

合成路线见图 1。

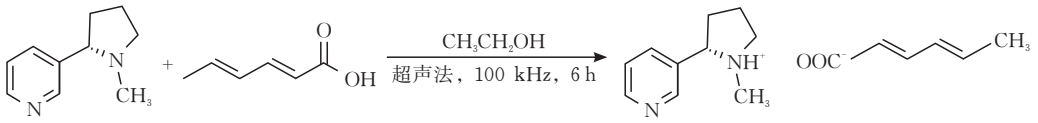



图 1　S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的合成路线

## 2　实验部分

### 2.1　仪器与试剂

JY2301 型电子天平，上海天祥仪器仪表厂；DF-101S 型磁力搅拌器，巩义市予华仪器有限公司；RE-3 型旋转蒸发仪，上海亚荣生化仪器厂；PS-60A 超声反应器，东莞市洁康超声波设备有限公司；D-2 型真空干燥箱，上海真空设备有限公司；TA 高分辨率热重分析仪，耐驰仪器商贸上海有限公司；1260 infinity II 高效液相色谱仪，安捷伦科技有限公司；MH-2 型循环水式真空泵，宁波真空器械有限责任公司；400M 超导核磁共振波谱仪，安捷伦科技有限公司。

S-(-)-尼古丁纯度为 99.4%，实验室自制。各

[收稿日期] 2023－06－12
[基金项目] 恩施州“揭榜制”科技计划项目(202202)
[第一作者] 肖智心(2000－)，男，湖北洪湖人，湖北工业大学硕士研究生，研究方向为新药研发。
[通信作者] 刘明星(1970－)，男，湖北武汉人，工学博士，湖北工业大学教授，研究方向为创新化学药物的合成与工艺。

香料购于广东详凯香精香料有限公司;其他试剂、溶剂均为分析纯,购于上海泰坦科技股份有限公司。

### 2.2 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的合成

将山梨酸(520 mg,4.65 mmol)溶于 22 mL 乙醇,控制 pH = 6.5,30 ℃下搅拌 10 min 后加入 S-(-)-尼古丁(0.75 mL,4.65 mmol);在氮气保护下,100 kHz 频率超声反应 6 h;反应结束后,减压蒸馏,真空干燥,得到淡绿色油状物 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐 1.22 g,收率为 95.8%,纯度为 99.28%。$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.25 (t, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.58 (m, 2H)。

### 2.3 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的抗氧化性研究

采用高效液相色谱进行纯度分析,对比有机酸盐和 S-(-)-尼古丁的抗氧化性[8]。取 S-(-)-尼古丁、S-(-)-尼古丁-山梨酸盐各 0.5 mL,在相同的室温、密封、避光的条件下保存。每 20 d 进行一次高效液相色谱分析(表 1),以比较 S-(-)-尼古丁的纯度,并据此评估 S-(-)-尼古丁和 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的稳定性,及稳定性的强弱。分析样品准备如下:1)S-(-)-尼古丁(10 μL 溶于 2.5 mL 乙酸乙酯,取 1.5 mL 过膜,装瓶);2)S-(-)-尼古丁-山梨酸盐(20 μL 溶于 4 mL 乙酸乙酯,取 1.5 mL 过膜,装瓶)。

分析条件如下:

流动相 A,在 900 mL 纯水中加入 25 mL 的 60 g/L醋酸溶液和 6 mL 浓氨水,用稀氨水或稀醋酸调整 pH 至 10,然后用纯水稀释至 1000 mL;流动相 B,乙腈;流速,1.0 mL/min ;检测波长,254 nm ;柱温,30 ℃;进样量,20 μL ;色谱柱,C18 色谱柱。

### 2.4 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的热稳定性

本研究旨在探究 S-(-)-尼古丁和 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐在不同温度和时间条件下的质量变化,通过分析热重曲线,比较两个样品的热稳定性和热分解情况[9]。以 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐与 S-(-)-尼古丁作为热重分析对比样本,分别取两种化合物各 11 mg,使用高分辨率热重分析仪进行扫描,空气氛围下,加热速率为 5 ℃/min,温度范围从 40 ~ 400 ℃。将每次扫描所得的数据绘制成热重曲线,并据此分析并比较了两种样品的热稳定性。

### 2.5 含有 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐和 S-(-)-尼古丁的电子烟油的制备

**2.5.1 含 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的电子烟烟油(烟油 A)** 按质量分数配置烟油 A:丙二醇 30%、甘油 55%、苹果香料 2%、薄荷香料 1%、葡萄香料 1%、烟草提取物香料 2%、S-(-)-尼古丁-山梨酸盐 3%、聚乙二醇 6%。

**2.5.2 含 S-(-)-尼古丁的电子烟烟油(烟油 B)** 按质量分数配置油烟 B:丙二醇 33%、甘油 55%、苹果香料 1.5%、薄荷香料 1%、葡萄香料 1%、烟草提取物香料 2%、S-(-)-尼古丁 0.5%、聚乙二醇 6%。

### 2.6 电子烟油的评吸实验

为了评估这两种烟油的口感和抽吸体验,进行了电子烟油的评吸实验。将等体积的烟油 A 和 B 加入相同功率的电子烟雾化器中,制备成除烟油成分不同外其他条件相同的两个电子烟装置。25 名志愿者对这两种不同烟油的电子烟进行抽吸评价。他们根据烟气量、回味度、口感顺滑度、香味香气、满足感(每个指标的评分范围为 1 至 10 分)对两种烟油进行评分。通过这种方式,以全面评估这两种烟油的抽吸体验。

## 3 结果与讨论

### 3.1 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的分析表征

图 2 为 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的核磁氢谱,$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.25 (t, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.58 (m, 2H)。

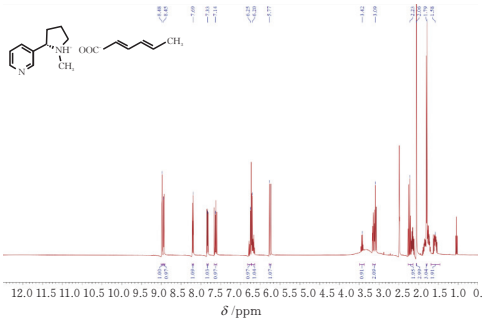



图 2 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的$^1$核磁氢谱

S-(-)-尼古丁有 9 个不同环境的 H,而山梨酸的羧基中的 H 由于与尼古丁四氢吡咯环中的叔胺结合成盐,使得其失去羧基上的 H,剩余碳链中共有 5 种不同环境的 H,成盐后的 S-(-)-尼古丁共有 14 种不同环境的 H,与图谱解析结果一致,表明 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐合成成功。

对 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的含量进行液相色谱分析,出峰时间在 31 min 左右,有效物质含量为 99.28%(图 3)。

### 3.2 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐抗氧化性

利用高效液相色谱对两种化合物有效物质纯度

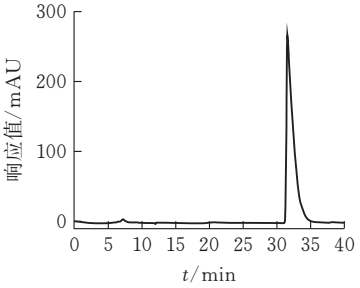



图 3　S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的高效液相色谱

进行分析，从第 0 d 到第 100 d，每隔 20 d 进行一次分析，分析结果见表 1。

**表 1　两种化合物 100 d 内有效物质含量的变化($n=2$)**

| 分析时间/d | 含量/% | |
|---|---|---|
| | S-(-)-尼古丁 | S-(-)-尼古丁-山梨酸盐 |
| 0 | 99.6 | 99.5 |
| 20 | 97.8±0.21 | 99.4±0.16 |
| 40 | 96.5±0.13 | 99.2±0.24 |
| 60 | 96.0±0.29 | 99.0±0.17 |
| 80 | 95.1±0.19 | 98.8±0.09 |
| 100 | 93.6±0.33 | 98.4±0.18 |

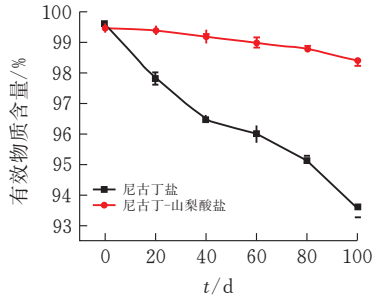



图 4　两种化合物 100 d 内有效物质含量的变化趋势

对两种样品有效物质含量的变化趋势分析可知(图 4)，从第 0 d 到第 100 d，S-(-)-尼古丁和 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐两者的总体降幅分别为 6.02%和 1.1%，后者中有效物质损失率明显低于 S-(-)-尼古丁。故与游离的 S-(-)-尼古丁相比，S-(-)-尼古丁成盐后稳定性更好，有效物质损失率低，抗氧化性有所提升。

### 3.3　S-(-)-尼古丁-山梨酸盐热稳定性

利用高分辨率热重分析仪对二种等质量的化合物(11 mg)进行扫描热分析，得到热重分析图(图 5)。由热重曲线分析可知：在 0～100 ℃范围内，两种样品热失重比例较小，说明二者在此温度下相对稳定；在 100～150 ℃范围内，S-(-)-尼古丁样品热失重速率快，剩余样品已经降为原重量的 50%，这表明 S-(-)-尼古丁在该温度范围内随着温度升高而挥发，从而大量地被流动空气吹扫带走，而 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐失重比例约为 80%，表明成盐后的 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的热稳定性高于 S-(-)-尼古丁；在 150～200 ℃范围内，S-(-)-尼古丁的剩余重量比已经从 50%降为 0，而 S-(-)-尼古丁的实际沸点约为 243～248 ℃，样品重量比在未达到沸点对应的温度之前已经降为 0，表明 S-(-)-尼古丁热稳定性较差，这也解释了天然尼古丁易挥发的缺点，与 S-(-)-尼古丁相比，S-(-)-尼古丁-山梨酸盐在该范围内剩余重量未降为 0，其完全降为 0 需要更高的温度，因此相较于 S-(-)-尼古丁来说，S-(-)-尼古丁-山梨酸盐热稳定性有所提高。

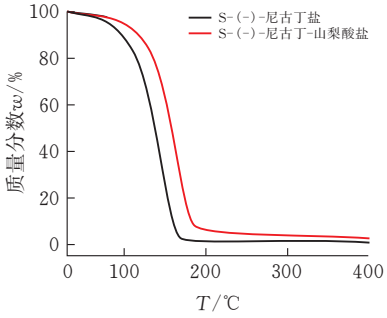



图 5　两种化合物热重分析曲线

热重分析结果表明，S-(-)-尼古丁-山梨酸盐比未成盐的 S-(-)-尼古丁具有更好的热稳定性，这说明成盐后的 S-(-)-尼古丁不容易挥发，这在一定程度上缓解了 S-(-)-尼古丁易挥发所造成的有效物质损失。

### 3.4　电子烟油评吸实验结果

25 名志愿者对含有两种不同电子烟油的电子烟进行抽吸并评价打分，打分结果记录见表 2。

**表 2　两种电子烟油的评吸结果**

| | 含烟油 A 的电子烟 | 含烟油 B 的电子烟 |
|---|---|---|
| 烟气量 | 7.4 | 8.2 |
| 回味度 | 8.8 | 6.1 |
| 口感顺滑度 | 7.4 | 5.1 |
| 香味香气 | 6.8 | 4.5 |
| 满足感 | 8.6 | 8.1 |
| 总分 | 39 | 32 |

总分：25 位志愿者平均给分

志愿者们根据烟气量、回味度、口感顺滑度、香味香气、满足感等指标对两种烟油的抽吸体验进行评分。结果显示，添加了 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐的烟油 A 在多个关键体验指标上相较于烟油 B 表现出更好的抽吸体验，从而证实了 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐在电子烟油中的应用潜力，显示出其在市场上具有广阔的发展前景。

## 4　结论

本研究以 S-(-)-尼古丁和山梨酸为原料，通过超声法制备 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐。经高效液相色谱分析，该盐类的检测纯度达到 99.28%，收率为

95.8%，并通过$^1$H-NMR 确证其分子结构。研究结果表明，S-(-)-尼古丁-山梨酸盐制备工艺简便，具有优异的抗氧化性和较高的热稳定性，能够有效改善电子烟油的抽吸体验。因此，本研究所得的 S-(-)-尼古丁-山梨酸盐不仅适合工业化生产，而且在电子烟油领域具有重要的研究和应用价值，预示着其在市场上的巨大潜力。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] LEVETT J Y, FILION K B, REYNIER P, et al. Efficacy and safety of e-cigarette use for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. AM.J.MED, 2023, 14: 1693-1704.

[2] CHAVARRIO CAÑAS J E, MONGEPALACIOS M, GRAJALESGONZALEZ E, et al. Early chemistry of nicotine degradationin heat-not-burn smoking devices and conventional cigarettes: implications for users and second- and third-hand smokers [J]. J. Phys. Chem. A, 2021, 125(15): 5-8.

[3] EL-HELLANI A, EL-HAGE R, BAALBAKI R, et al. Free-base and protonated nicotine in electronic cigarette liquids and aerosols [J]. Chem Res Toxicol, 2015, 28(08): 1532-1537.

[4] 邹阳，邹军，尹一冰，等. 一种新型尼古丁盐的制备方法[P]. CN: 114343229B, 2023-03-10.

[5] 李强禄. 一种复合尼古丁盐及电子烟油的制备方法及应用[P]. CN: 110477442A, 2019-11-22.

[6] 杨鹏，苏磊，唐泽龙，等. 一种抗氧化尼古丁盐的制备方法及应用[P]. CN: 115281366A, 2022-11-04.

[7] HARVANKO A M, HAVEL C M, JACOB P, et al. Characterization of nicotine salts in 23 electronic cigarette refill liquids [J]. Nicotine Tob Res, 2020, 22(07): 1239-1243.

[8] VIKRAMJEET J, RAKESH N, RUCHITA O, et al. Preservative evaluation of novel 2,4-hexadienoic acid derivatives in aluminium hydroxide Gel-USP [J]. Sci Pharm, 2008, 76: 269-277.

[9] JENSEN K, NIZAMUTDINOV D, GUERRIER M, et al. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis [J]. FASEB J, 2012, 26(12): 4778-4787.

[10] NOOSHIN S, CARILLO G, SARAH A, et al. Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis-TGA [J]. Can J Chem Eng, 2020, 98: 34-43.


# Study on Preparation, Characteristics and Application of S-(-)-Nicotine Sorbate


XIAO Zhixin[1], LI Jiang[2], HUANG Xiaojiang[1], HE Shibo[1], LIU Mingxing[1]

(1 *School of Biological Engineering. and Food, Hubei Univ. of Tech., Wuhan* 430068, *China*; 2 *Hubei Heno Biological Engineering Co., Ltd., Enshi* 445000, *China*)



**Abstract**: S-(-)-Nicotine sorbate was prepared by ultrasound using S( ) Nicotine and sorbic acid as raw materials with 99.28% of purity by high performance liquid chromatography, 95.8% of yield and its structure was confirmed by 1 H NMR. The oxidation resistance and thermal stability of S-(-)-Nicotine sorbate were also discussed. At the same time, its application in electronic cigarette oil was evaluated through the evaluation and smoking experiment. The preparation method of S-(-)-Nicotine sorbate is simple, operable and suitable for industrial production; It effectively avoids the shortcoming of S-(-)-Nicotine perishability, and can improve the taste and pumping experience, which will have a good application prospect.



**Keywords**: S-(-)-Nicotine; S-(-)-Nicotine sorbate; Electronic cigarette oil

[责任编校：张 众]