



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114437025 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 25

(21) 申请号 202011225282.7

(22) 申请日 2020.11.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114437025 A

(43) 申请公布日 2022.05.06

(73) 专利权人 上海零诺生物科技有限公司
地址 200135 上海市浦东新区中国(上海)
自由贸易试验区日京路35号4层4133
室

(72) 发明人 潘学连 董磊 沈兆元

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限
公司 44224
专利代理师 孔令聪

(51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
A24B 15/167 (2020.01)

(56) 对比文件

- CN 103037693 A, 2013.04.10
- CN 107382848 A, 2017.11.24
- CN 102617547 A, 2012.08.01
- CN 111511726 A, 2020.08.07
- CN 107406411 A, 2017.11.28
- CN 111004212 A, 2020.04.14
- CN 110627769 A, 2019.12.31
- US 4321387 A, 1982.03.23
- US 5278176 A, 1994.01.11
- US 2013157995 A1, 2013.06.20
- JP S6281381 A, 1987.04.14
- US 2016375131 A1, 2016.12.29
- US 5703100 A, 1997.12.30
- US 5705512 A, 1998.01.06
- WO 2008151073 A1, 2008.12.11
- US 5723477 A, 1998.03.03
- STN.STN.《STN-1》.2022,

审查员 王颖

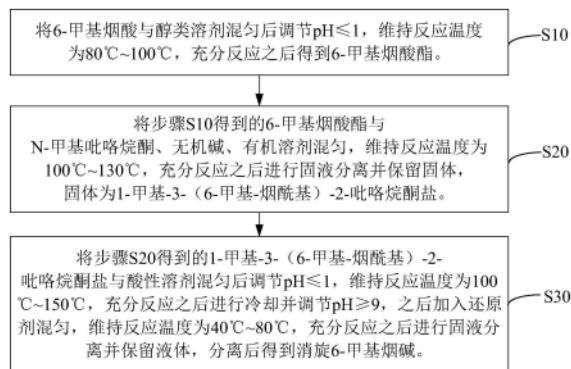
权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54) 发明名称

消旋6-甲基烟碱及其制备方法、以及应用

(57) 摘要

本发明涉及一种消旋6-甲基烟碱及其制备方法、以及应用。消旋6-甲基烟碱的制备方法包括如下步骤：将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节pH≤1，维持反应温度为80℃~100℃，充分反应之后得到6-甲基烟酸酯；将6-甲基烟酸酯与N-甲基吡咯烷酮、无机碱、有机溶剂混匀，维持反应温度为100℃~130℃，充分反应之后进行固液分离并保留固体，固体为1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐；将1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂混匀并调节pH≤1，维持反应温度为100℃~150℃，充分反应之后进行冷却并调节pH≥9，之后加入还原剂混匀，维持反应温度为40℃~80℃，充分反应之后进行固液分离并保留液体，分离后得到消旋6-甲基烟碱。



1. 一种新型烟草制品,其特征在于,所述新型烟草制品为雾化电子烟或者加热不燃烧烟草制品;

所述雾化电子烟包括电子烟雾化液,所述电子烟雾化液包括消旋6-甲基烟碱、电子烟雾化液溶剂;其中,所述消旋6-甲基烟碱在所述电子烟雾化液中的浓度为1mg/ml~24mg/ml,所述电子烟雾化液溶剂包括丙二醇、丙三醇、乙醇、水、二氯甲烷和氯仿中的一种或多种;

所述加热不燃烧烟草制品包括消旋6-甲基烟碱、非烟草的植物草本颗粒或粉末、加热不燃烧烟草制品溶剂;其中,所述消旋6-甲基烟碱在所述非烟草的植物草本颗粒或粉末中的质量浓度为1mg/g、2mg/g、3mg/g、5mg/g、7mg/g或10mg/g,所述非烟草的植物草本颗粒或粉末包括茶叶、决明子和荷叶中的一种或多种;所述加热不燃烧烟草制品溶剂包括丙二醇、丙三醇、乙醇和水中的一种或多种;

所述消旋6-甲基烟碱的制备方法包括如下步骤:

将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节 $\text{pH} \leq 1$,维持反应温度为 $80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$,充分反应之后得到6-甲基烟酸酯;

将所述6-甲基烟酸酯与N-甲基吡咯烷酮、无机碱、有机溶剂混匀,维持反应温度为 $100^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$,充分反应之后进行固液分离并保留固体,所述固体为1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐;以及

将所述1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂混匀并调节 $\text{pH} \leq 1$,维持反应温度为 $100^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$,充分反应之后进行冷却并调节 $\text{pH} \geq 9$,之后加入还原剂混匀,所述1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐、所述酸性溶剂与所述还原剂的投料比为1g:(1.5ml~10ml):(1g~2g),并维持反应温度为 $40^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$,充分反应之后进行固液分离并保留液体,分离后得到消旋6-甲基烟碱。

2. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、叔丁醇、正丙醇与异丙醇中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述6-甲基烟酸与所述醇类溶剂的投料比为1g:(1.5ml~10ml)。

4. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节 $\text{pH} \leq 1$ 的操作中:采用强酸调节 $\text{pH} \leq 1$,所述强酸选自氯化亚砷、浓盐酸、浓硫酸、氟化氢与高氯酸中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,充分反应之后得到6-甲基烟酸酯的操作为:充分反应之后进行冷却,除去多余的溶剂,之后调节 $\text{pH} \geq 8$,采用萃取剂进行萃取,除去萃取剂后得到6-甲基烟酸酯;

所述萃取剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、石油醚与氯仿中的至少一种。

6. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述无机碱选自氢氧化钠、氢化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂与碳酸氢钠中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述6-甲基烟酸酯与所述N-甲基吡咯烷酮、所述无机碱、所述有机溶剂的投料比为(1ml~3ml):(1g~4g):(0.5g~2g):(1ml~5ml)。

8. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述有机溶剂选自甲苯、二甲苯、

丙酮与四氢呋喃中的至少一种。

9. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述酸性溶剂选自浓盐酸、浓硫酸、氯化亚砷、氟化氢、高氯酸与浓硝酸中的至少一种。

10. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,所述还原剂选自连二亚硫酸钠、硼氢化钠、三甲氧基硅烷与氰基硼氢化钠中的至少一种。

11. 根据权利要求1所述的新型烟草制品,其特征在于,分离后得到消旋6-甲基烟碱的操作为:采用萃取剂对所述液体进行萃取,除去萃取剂后得到消旋6-甲基烟碱;

所述萃取剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、石油醚与氯仿中的至少一种。

消旋6-甲基烟碱及其制备方法、以及应用

技术领域

[0001] 本发明涉及新型烟草制品技术领域,特别是涉及一种消旋6-甲基烟碱及其制备方法、以及应用。

背景技术

[0002] 早在上世纪90年代,世界卫生组织就在世界范围内大力推广“尼古丁替代疗法”进行戒烟,帮助人们摆脱对燃烧型卷烟的生理以及心理依赖。后随着新型新型烟草行业的发展,雾化电子烟以及加热不燃烧制品等新型烟草制品成为大多数人戒除燃烧型卷烟的首选。其中,目前市面上销售的雾化电子烟中,用丙二醇、丙三醇、香精、尼古丁以及尼古丁盐等调配而成;加热不燃烧制品使用非烟草的草本颗粒(粉末)做载体,先将需要添加的尼古丁、香精、甜味剂和凉味剂等常见添加剂溶解于丙二醇、丙三醇或者水等常见溶剂中,之后与载体混合均匀,封装至加热不燃烧烟弹中,不含卷烟燃烧产生的焦油成分。上述新型烟草制品的尼古丁作为核心的功效成分,能够使戒烟人群得到尼古丁的补充,降低戒断反应。

[0003] 然而,市售的尼古丁以烟草提取的天然左旋尼古丁为主,受烟草原材料生长、产量、气候等多种因素影响,产量供应不稳定,而且容易受烟草相关政策影响,不利于广泛应用。而人工合成尼古丁的制备方法中,消旋尼古丁中含有R,S两种构型的尼古丁,用于新型烟草制品时,没有明显的满足感以及击喉感,因而需要进行手性拆分,导致成本极高。

[0004] 为此,新型烟草行业的科研人员尝试研制生物碱来代替尼古丁,传统的生物碱例如可以为金雀花碱和槟榔碱等,然而,这些生物碱用于新型烟草制品时,完全没有满足感和击喉感,感官体验不佳。

发明内容

[0005] 基于此,有必要提供一种制备工艺简单且感官体验较佳的消旋6-甲基烟碱及其制备方法、以及应用。

[0006] 一种消旋6-甲基烟碱的制备方法,包括如下步骤:

[0007] 将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节 $\text{pH} \leq 1$,维持反应温度为 $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$,充分反应之后得到6-甲基烟酸酯;

[0008] 将所述6-甲基烟酸酯与N-甲基吡咯烷酮、无机碱、有机溶剂混匀,维持反应温度为 $100^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$,充分反应之后进行固液分离并保留固体,所述固体为1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐;以及

[0009] 将所述1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂混匀并调节 $\text{pH} \leq 1$,维持反应温度为 $100^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$,充分反应之后进行冷却并调节 $\text{pH} \geq 9$,之后加入还原剂混匀,维持反应温度为 $40^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$,充分反应之后进行固液分离并保留液体,分离后得到消旋6-甲基烟碱。

[0010] 本发明上述技术方案的消旋6-甲基烟碱的制备方法工艺简单,无需进行手性拆分,成本较低。经试验证明,采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制

品时,具有较强的满足感和击喉感,感官体验较佳,有利于应用。

[0011] 在其中一个实施例中,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、叔丁醇、正丙醇与异丙醇中的至少一种。

[0012] 在其中一个实施例中,所述6-甲基烟酸与所述醇类溶剂的体积比为1g:(1.5ml~10ml)。

[0013] 在其中一个实施例中,将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节 $\text{pH} \leq 1$ 的操作中:采用强酸调节 $\text{pH} \leq 1$,所述强酸选自氯化亚砷、浓盐酸、浓硫酸、氟化氢与高氯酸中的至少一种。

[0014] 在其中一个实施例中,充分反应之后得到6-甲基烟酸酯的操作为:充分反应之后进行冷却,除去多余的溶剂,之后调节 $\text{pH} \geq 8$,采用萃取剂进行萃取,除去萃取剂后得到6-甲基烟酸酯;

[0015] 所述萃取剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、石油醚与氯仿中的至少一种。

[0016] 在其中一个实施例中,所述无机碱选自氢氧化钠、氢化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂与碳酸氢钠中的至少一种。

[0017] 在其中一个实施例中,所述6-甲基烟酸酯与所述N-甲基吡咯烷酮、所述无机碱、所述有机溶剂的投料比为(1ml~3ml):(1g~4g):(0.5g~2g):(1ml~5ml)。

[0018] 在其中一个实施例中,所述有机溶剂选自甲苯、二甲苯、丙酮与四氢呋喃中的至少一种。

[0019] 在其中一个实施例中,所述酸性溶剂选自浓盐酸、浓硫酸、氯化亚砷、氟化氢、高氯酸与浓硝酸中的至少一种。

[0020] 在其中一个实施例中,所述1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐、所述酸性溶剂与所述还原剂的投料比为1g:(1.5ml~10ml):(1g~2g)。

[0021] 在其中一个实施例中,所述还原剂选自连二亚硫酸钠、硼氢化钠、三甲氧基硅烷与氰基硼氢化钠中的至少一种。

[0022] 在其中一个实施例中,分离后得到消旋6-甲基烟碱的操作为:采用萃取剂对所述液体进行萃取,除去萃取剂后得到消旋6-甲基烟碱;

[0023] 所述萃取剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、石油醚与氯仿中的至少一种。

[0024] 一种消旋6-甲基烟碱,采用上述任一的消旋6-甲基烟碱的制备方法制备得到。

[0025] 经试验证明,采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时,具有较强的满足感和击喉感,感官体验较佳,有利于应用。

[0026] 一种上述任一的消旋6-甲基烟碱的制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱或者上述的消旋6-甲基烟碱在新型烟草制品中的应用。

[0027] 经试验证明,采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱或者上述的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时,具有较强的满足感和击喉感,感官体验较佳,有利于应用。

[0028] 一种新型烟草制品,其特征在于,包括上述任一的消旋6-甲基烟碱的制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱或者上述的消旋6-甲基烟碱。

[0029] 经试验证明,采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时,具有较强的满足感和击喉感,感官体验较佳,有利于应用。

[0030] 在其中一个实施例中,所述新型烟草制品为雾化电子烟、加热不燃烧烟草制品或者无烟气烟草制品。

附图说明

- [0031] 图1为本发明一实施方式的消旋6-甲基烟碱的制备方法的流程图；
[0032] 图2为本发明实施例1中6-甲基烟酸酯的核磁共振波谱图；
[0033] 图3为本发明实施例1中1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐的核磁共振波谱图；
[0034] 图4为本发明实施例1中消旋6-甲基烟碱的核磁共振波谱图。

具体实施方式

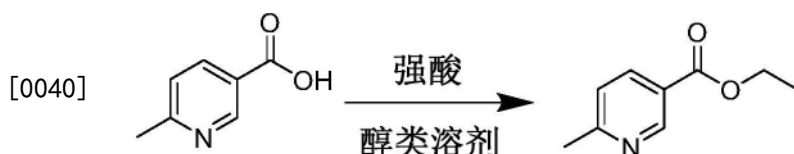
[0035] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂，下面结合附图对本发明的具体实施方式做详细的说明。在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明。但是本发明能够以很多不同于在此描述的其它方式来实施，本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似改进，因此本发明不受下面公开的具体实施例的限制。

[0036] 除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在限制本发明。本文所使用的术语“及/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

[0037] 请参见图1，本发明一实施方式的消旋6-甲基烟碱的制备方法，包括如下步骤：

[0038] S10、将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节 $\text{pH} \leq 1$ ，维持反应温度为 $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ ，充分反应之后得到6-甲基烟酸酯。

[0039] 步骤S10中6-甲基烟酸酯的制备过程如下：



[0041] 如上述反应方程式所示，步骤S10中，6-甲基烟酸与醇类溶剂在酸性条件下发生酯化反应，生成6-甲基烟酸酯。

[0042] 其中，维持反应温度为 $80^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 充分反应的操作中，可以将6-甲基烟酸与醇类溶剂在酸性条件下加热回流，加热回流的时间根据实际情况而定。

[0043] 在其中一个实施例中，醇类溶剂选自甲醇、乙醇、叔丁醇、正丙醇与异丙醇中的至少一种。这些种类的醇类溶剂简单易得，在反应过程中既能做为原料使用，又能做为6-甲基烟酸的溶剂。

[0044] 在其中一个实施例中，6-甲基烟酸与醇类溶剂的投料比为 $1\text{g} : (1.5\text{ml} \sim 10\text{ml})$ 。此时，醇类溶剂既可以做反应的原料，又可以作为溶剂，反应结束后容易脱除回收，节约溶剂。

[0045] 在其中一个实施例中，将6-甲基烟酸与醇类溶剂混匀后调节 $\text{pH} \leq 1$ 的操作中：采用强酸调节 $\text{pH} \leq 1$ ，强酸选自氯化亚砷、浓盐酸、浓硫酸、氟化氢与高氯酸中的至少一种。其中较优地，强酸为氯化亚砷。当强酸为氯化亚砷时，反应速率快，生成氯化氢气体，可直接挥发掉，因而后处理简单，杂质较少。

[0046] 在其中一个实施例中，充分反应之后得到6-甲基烟酸酯的操作为：充分反应之后进行冷却，除去多余的溶剂，之后调节 pH 至8以上，采用萃取剂进行萃取，除去萃取剂后得到

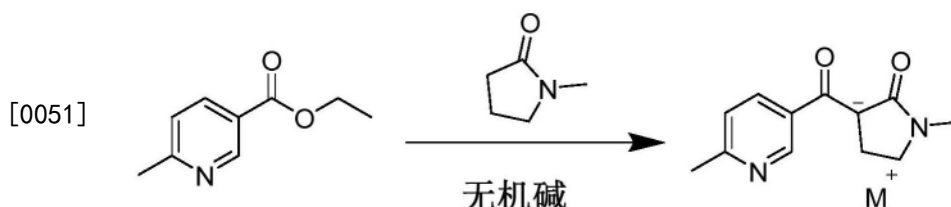
6-甲基烟酸酯；

[0047] 萃取剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、石油醚与氯仿中的至少一种。

[0048] 其中，多余的溶剂包括未参与反应的醇类溶剂和强酸等。可以采用减压蒸馏的方式除去并回收多余的溶剂。

[0049] S20、将步骤S10得到的6-甲基烟酸酯与N-甲基吡咯烷酮、无机碱、有机溶剂混匀，维持反应温度为100℃~130℃，充分反应之后进行固液分离并保留固体，固体为1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐。

[0050] 步骤S20中1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐的制备过程如下：



[0052] 其中，M为金属离子。

[0053] 如上述反应方程式所示，步骤S10中，6-甲基烟酸酯与N-甲基吡咯烷酮、无机碱可反应生成1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐。

[0054] 其中，维持反应温度为100℃~130℃充分反应的操作中，可以在碱性条件下进行加热回流，加热回流的时间根据实际情况而定。

[0055] 其中，本发明中的“无机碱”的含义与有机碱对应，指的是能在水溶液中电离出氢氧根离子的无机物。

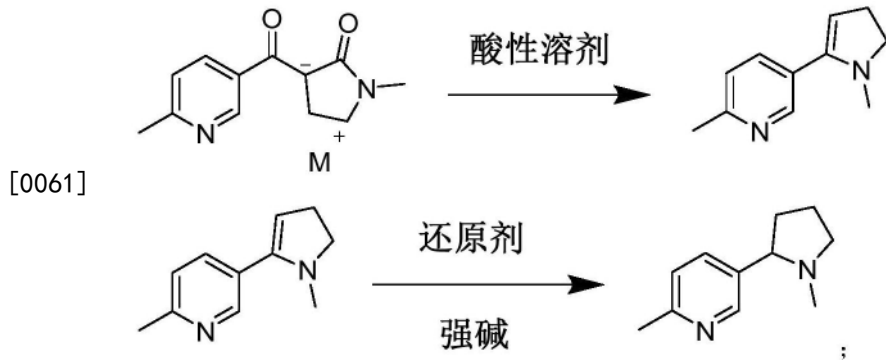
[0056] 在其中一个实施例中，无机碱选自氢氧化钠、氢化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂与碳酸氢钠中的至少一种。这些种类的无机碱为强碱，有利于反应的进行。

[0057] 在其中一个实施例中，6-甲基烟酸酯与N-甲基吡咯烷酮、无机碱、有机溶剂的投料比为(1ml~3ml):(1g~4g):(0.5g~2g):(1ml~5ml)。在上述比例范围内，能够最大化保证产物的得率，无副产物产生。

[0058] 在其中一个实施例中，有机溶剂选自甲苯、二甲苯、丙酮与四氢呋喃中的至少一种。这些种类的有机溶剂的沸点较高，难挥发，不能溶解生成的1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐，便于后续进行固液分离。此外，还能够隔绝空气中的水分，具有保护作用。

[0059] S30、将步骤S20得到的1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂混匀后调节pH≤1，维持反应温度为100℃~150℃，充分反应之后进行冷却并调节pH≥9，之后加入还原剂混匀，维持反应温度为40℃~80℃，充分反应之后进行固液分离并保留液体，分离后得到消旋6-甲基烟碱。

[0060] 步骤S30中消旋6-甲基烟碱的制备过程如下：



[0062] 其中，M为金属离子。

[0063] 如上述反应方程式所示，步骤S30中，1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂进行脱羧重排，反应后得到上述反应方程式中的中间产物，之后被还原剂还原为消旋6-甲基烟碱。

[0064] 其中，1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂维持反应温度为100℃~150℃充分反应的操作中，可以将1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐与酸性溶剂进行加热回流，加热回流的时间为48h~72h。

[0065] 其中，加入还原剂混匀，维持反应温度为40℃~80℃充分反应的操作中，可以采用搅拌的方式提高反应速率。当然，还可以其他方式来提高反应速率。

[0066] 在其中一个实施例中，酸性溶剂选自浓盐酸、浓硫酸、氯化亚砷、氟化氢、高氯酸与浓硝酸中的至少一种。这些种类的酸性溶剂简单易得，在反应过程中既能做为原料使用，又能做为1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐的溶剂。

[0067] 在其中一个实施例中，1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐、酸性溶剂与还原剂的投料比为1g:(1.5ml~10ml):(1g~2g)。这样能够保证在此投料比的酸性溶剂中，1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐脱羧重排的效率，酸性气体的尾气和反应产生的二氧化碳能够安全回收，极大降低了反应的危险性。

[0068] 在其中一个实施例中，还原剂选自连二亚硫酸钠、硼氢化钠、三甲氧基硅烷与氰基硼氢化钠中的至少一种。其中较优地，还原剂为连二亚硫酸钠。与其他种类的还原剂相比，连二亚硫酸钠在碱性条件下的还原作用最优，且容易除干净，无异味。

[0069] 在其中一个实施例中，分离后得到消旋6-甲基烟碱的操作为：采用萃取剂对液体进行萃取，除去萃取剂后得到消旋6-甲基烟碱；

[0070] 萃取剂选自二氯甲烷、乙酸乙酯、正己烷、石油醚与氯仿中的至少一种。

[0071] 其中，可以采用减压蒸馏的方式除去并回收萃取剂。

[0072] 本发明上述技术方案的消旋6-甲基烟碱的制备方法工艺简单，无需进行手性拆分，成本较低。经试验证明，采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时，具有较强的满足感和击喉感，感官体验较佳，有利于应用。

[0073] 一实施方式的消旋6-甲基烟碱，采用上述任一的消旋6-甲基烟碱的制备方法制备得到。

[0074] 经试验证明，采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时，具有较强的满足感和击喉感，感官体验较佳，有利于应用。

[0075] 一实施方式的上述任一的消旋6-甲基烟碱的制备方法制备得到的消旋6-甲基烟

碱或者上述的消旋6-甲基烟碱在新型烟草制品中的应用。

[0076] 其中,新型烟草制品是相对于传统的卷烟产品而言的,其类型很多,并且随着技术创新的不断发展其类型也相应增加,本发明的消旋6-甲基烟碱可应用于任何类型的新型烟草制品。从世界范围看,目前新型烟草制品主要有三大类型:雾化电子烟、加热不燃烟草制品以及无烟气烟草制品。其中,无烟气烟草制品例如可以为口嚼烟、口含烟或者戒烟贴等。它们具有三个共同特征:不用燃烧、提供尼古丁、基本无焦油。

[0077] 将上述消旋6-甲基烟碱应用于新型烟草制品中时,根据不同类型的新型烟草制品,应用形式不同。例如,当新型烟草制品为雾化电子烟时,将上述消旋6-甲基烟碱与溶剂、添加剂(可以没有)等组分混合均匀,配制成电子烟雾化液,之后将电子烟雾化液装填到雾化器内,雾化器与主机组装之后得到雾化电子烟。当新型烟草制品为加热不燃烟草制品时,将上述的消旋6-甲基烟碱、非烟草的植物草本颗粒或粉末、溶剂与添加剂(可以没有)等组分混合均匀,之后再封装至加热不燃烧的纸仓内,得到含有一定浓度消旋6-甲基烟碱的加热不燃烟草制品。经试验证明,采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱或者上述的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时,具有较强的满足感和击喉感,感官体验较佳,有利于应用。

[0078] 一实施方式的新型烟草制品,其特征在于,包括上述任一的消旋6-甲基烟碱的制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱或者上述的消旋6-甲基烟碱。

[0079] 在其中一个实施例中,新型烟草制品为雾化电子烟、加热不燃烧烟草制品或者无烟气烟草制品。

[0080] 其中,雾化电子烟包括电子烟雾化液,电子烟雾化液包括上述的消旋6-甲基烟碱、溶剂以及其他添加剂等成分。其中,消旋6-甲基烟碱在电子烟雾化液的浓度为1mg/ml~24mg/ml。溶剂可以选自丙二醇、丙三醇中、乙醇、水、二氯甲烷与氯仿等常见化学试剂中的至少一种。其他添加剂例如可以为香精、凉味剂或者甜味剂等,当然,还可以为其他电子烟雾化液中常用的添加剂。

[0081] 优选地,电子烟雾化液包括按照质量份数的如下组分:

[0082] 消旋6-甲基烟碱 0.001份~0.024份;

[0083] 溶剂 99.998份~39.976份;以及

[0084] 添加剂 0.001份~60份。

[0085] 其中,电子烟雾化液的制备方法为:按照质量分数,将0.001份~0.024份上述的消旋6-甲基烟碱、99.998份~39.976份的溶剂与0.001份~60份的添加剂混匀,得到含有一定浓度消旋6-甲基烟碱的电子雾化液烟油。

[0086] 其中,加热不燃烧烟弹包括上述的消旋6-甲基烟碱、非烟草的植物草本颗粒或粉末、溶剂以及其他添加剂等成分。溶剂可以选自丙二醇、丙三醇中、乙醇与水等常见化学试剂中的至少一种。其他添加剂例如可以为发烟剂、香精、凉味剂或者甜味剂等,当然,还可以为其他加热不燃烧烟弹中常用的添加剂。

[0087] 优选地,加热不燃烧烟弹包括按照质量份数的如下组分:

	消旋 6-甲基烟碱	0.001 份~0.030 份;
	非烟草的植物草本颗粒或粉末	80 份~30 份;
[0088]	溶剂	19.998 份~9.97 份; 以及
	添加剂	0.001 份~60 份。

[0089] 其中,加热不燃烧烟弹的制备方法为:按照质量分数,将0.001份~0.030上述的消旋6-甲基烟碱、80份~30份非烟草的植物草本颗粒或粉末、19.998份~9.97份的溶剂与0.001份~60份添加剂混匀,之后再封装至加热不燃烧的纸仓内,得到含有一定浓度消旋6-甲基烟碱的加热不燃烧烟弹。

[0090] 经试验证明,采用上述制备方法制备得到的消旋6-甲基烟碱用于新型烟草制品时,具有较强的满足感和击喉感,感官体验较佳,有利于应用。

[0091] 参照上述实施内容,为了使得本申请的技术方案更加具体清楚、易于理解,现对本申请技术方案进行举例,但是需要说明的是,本申请所要保护的内容不限于以下实施例1~实施例13。

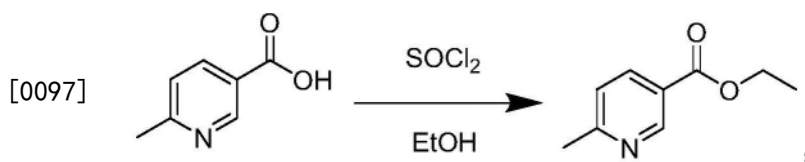
[0092] 以下实施例中所用的仪器包括:LC-MS(液质联用仪),型号为ultimate3000,生产厂家为赛默飞世尔科技公司;GC-MS(气质联用仪),型号为5973-6890,生产厂家为安捷伦科技有限公司;核磁共振波谱仪,型号为400MHZ仪器,生产厂家为武汉中科牛津波谱技术有限公司。

[0093] 以下实施例中所用的原料和试剂均为常规分析纯级别试剂。

[0094] 以下对比例中所用的原料包括:烟草提取S-尼古丁,生产厂家为云南红树林生物科技有限公司;合成消旋尼古丁,Sigma-Aldrich提供;消旋6-甲基烟碱,自制;(R,S)-N-乙基降烟碱,自制。

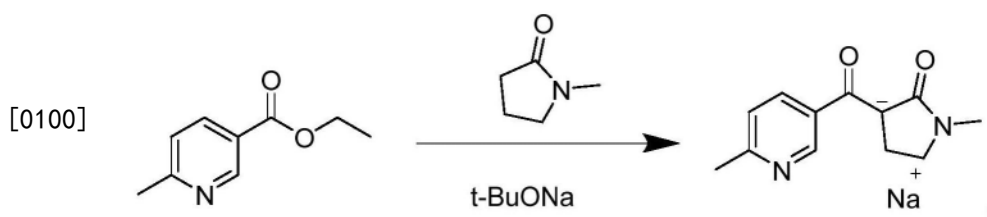
[0095] 实施例1

[0096] (1)6-甲基烟酸酯的制备过程如下:



[0098] 在5L反应瓶中加入400g 6-甲基烟酸,之后加入2L无水乙醇,再加入400g氯化亚砷,后加入1ml的DMF(二甲基甲酰胺),在95℃时回流4h,通过LC-MS监测反应完成度,反应完成后,停止加热,冷却,减压回收多余溶剂和氯化亚砷,后加入碳酸氢钠溶液调pH到8,加入两倍体积的二氯甲烷萃取两遍,后减压回收溶剂,得到6-甲基烟酸乙酯,产率为90%。

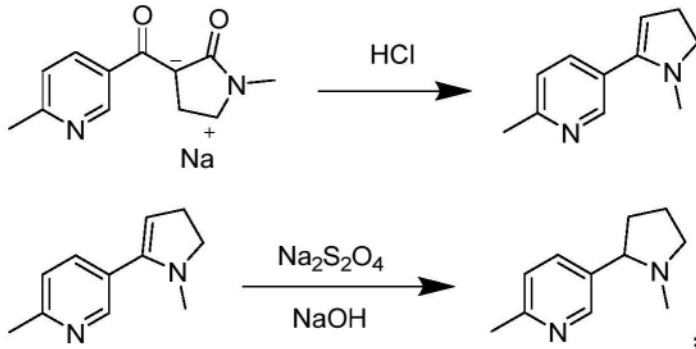
[0099] (2)1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐的制备过程如下:



[0101] 取360g上述反应得到的6-甲基烟酸乙酯、300g叔丁醇钠与300g N-甲基吡咯烷酮,

用2.5L甲苯溶解后,投入到5L反应瓶中,在140℃下回流6h,通过LC-MS检测反应完成度,反应完成后,停止加热,过滤并保留滤渣,得到1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐固体,产率为85%。

[0102] (3) 消旋6-甲基烟碱的制备过程如下:



[0104] 取450g上述反应得到的1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐,用3L浓度为10mol/L的浓盐酸溶解转移至10L反应釜中,加热并维持反应温度为120℃,回流48h后,通过LC-MS检测反应完成度,反应完成后冷却降温,之后加氢氧化钠调pH至13,之后加入500g连二亚硫酸钠,在50℃时加热反应6h,通过GC-MS检测反应完成度,反应完成后,过滤固体沉淀,滤液用二氯甲烷萃取3次,减压回收溶剂,得到高纯度的消旋6-甲基烟碱,GC测定消旋6-甲基烟碱的纯度大于99%。

[0105] 对实施例1中制得的6-甲基烟酸酯、1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐以及消旋6-甲基烟碱分别进行核磁共振波谱的测定,分别得到图2、图3和图4。其中,消旋6-甲基烟碱的氢核磁数据(DMSO,400HZ)如下:

[0106] δ : 8.35 (d, $j=2.0$ Hz), 7.60 (dd, $j=6.4, 2.0$ Hz), 7.20 (d, $j=6.4$ Hz), 3.16-1.12 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.2.9 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H)。

[0107] 其中,用常规缩写表示特征峰:s、单峰;d、双重峰;t、三重峰;q、四重峰;m、多重峰;dd、双二重峰;j、耦合常数。

[0108] 从图2、图3和图4以及上述消旋6-甲基烟碱的氢核磁数据可以看出,实施例1中生成的中间产物与最终产物的实际波谱均与所推测结构一致,分别为6-甲基烟酸酯、1-甲基-3-(6-甲基-烟酰基)-2-吡咯烷酮盐以及消旋6-甲基烟碱。

[0109] 实施例2~实施例7

[0110] 实施例2~实施例7的电子雾化液的制备方法如下:

[0111] 取2ml丙二醇与2ml丙三醇(体积比为5:5)混合均匀之后作为溶剂,分别加入10mg、20mg、30mg、50mg、70mg、90mg实施例1制备得到的消旋6-甲基烟碱,得到不同浓度的消旋6-甲基烟碱溶液;再继续取丙二醇与丙三醇(体积比为5:5)的混合溶剂将不同浓度的消旋6-甲基烟碱溶液的体积分别补齐至10ml,在振荡器上混合均匀既得消旋6-甲基烟碱的浓度分别为1mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、5mg/ml、7mg/ml、9mg/ml的电子雾化液,依次为实施例2~实施例7的电子雾化液。

[0112] 实施例8~实施例13

[0113] 实施例8~实施例13的加热不燃烧烟弹的制备方法如下:

[0114] 取300g丙三醇,分别加入100g实施例1制备得到的消旋6-甲基烟碱,继续用丙三醇补齐至1000g,配制成浓度为100mg/g的消旋6-甲基烟碱丙三醇稀释液备用。取用于加热不燃烧烟弹中常见的茶叶、决明子和荷叶三种草本植物干粉各1000g,振荡混合均匀,得草本填料基材3000g备用。取六份100g草本填料基材,之后分别取1g、2g、3g、5g、7g、10g消旋6-甲基烟碱丙三醇稀释液各自与100g草本填料基材振荡混合均匀,可得含1mg/g、2mg/g、3mg/g、5mg/g、7mg/ml、10mg/g消旋6-甲基烟碱的混合填料基材。后用封装设备填充至标准加热不燃烧烟弹仓内,拆入通用型号的加热仓内即可得到实施例8~实施例13的加热不燃烧烟弹。

[0115] 对比例1

[0116] 本对比例是实施例4的对比例,提供一种电子烟雾化液,与实施例4的区别仅在于:将消旋6-甲基烟碱替换为市售的烟草提取S-尼古丁。

[0117] 对比例2

[0118] 本对比例是实施例4的对比例,提供一种电子烟雾化液,与实施例4的区别仅在于:将消旋6-甲基烟碱替换为市售的合成消旋尼古丁,且合成消旋尼古丁的浓度为6mg/ml。

[0119] 对比例3

[0120] 本对比例是实施例4的对比例,提供一种电子烟雾化液,与实施例4的区别仅在于:将消旋6-甲基烟碱替换为自制的(R,S)-N-乙基降烟碱。

[0121] 对比例4

[0122] 本对比例是实施例8的对比例,提供一种加热不燃烧烟弹,与实施例8的区别仅在于:不添加消旋6-甲基烟碱,即消旋6-甲基烟碱的浓度为0mg/g。

[0123] 对比例5

[0124] 本对比例是实施例10的对比例,提供一种加热不燃烧烟弹,与实施例10的区别仅在于:将消旋6-甲基烟碱替换为市售的烟草提取S-尼古丁。

[0125] 对比例6

[0126] 本对比例是实施例10的对比例,提供一种加热不燃烧烟弹,与实施例10的区别仅在于:将消旋6-甲基烟碱替换为市售的合成消旋尼古丁,且合成消旋尼古丁的浓度为6mg/ml。

[0127] 对比例7

[0128] 本对比例是实施例10的对比例,提供一种加热不燃烧烟弹,与实施例10的区别仅在于:将消旋6-甲基烟碱替换为自制的(R,S)-N-乙基降烟碱。

[0129] 感官评价试验

[0130] 参照标准GB5606.4-2005,GB/T22366-2008,GB/T 12312—2012,YCT/138-1998中的感官评价方法,结合新型烟草制品的应用现状,对消旋6-甲基烟碱在新型烟草制品中的应用进行感官评价。

[0131] (1)电子烟雾化液的感官评价

[0132] 分别取1.5ml实施例2~实施例7与对比例1~对比例3的电子雾化液加入电子烟设备中,由10名专业的评吸人员依次评吸,分别进行击喉感、满足感(上头感)、压肺感与香气的评价。其中,感官评价条件为:室温25℃,空气湿度50%;每次更换测试样品时,用食盐水和蒸馏水反复漱口3次,保证感官测试的客观性以及准确性。

[0133] 评分标准为:其中击喉感30分、满足感(上头感)40分、压肺感20分、香气10分。击喉

感越强,其得分越高;满足感(上头感)越强,得分越高;压肺感越强,得分越高;香气越重,得分越高。每个对应的评价项目,记录所有感官评价数据的平均值,数值四舍五入取整数,最终得到表1所示的结果。

[0134] 表1实施例2~实施例7与对比例1~对比例3的电子烟雾化液的感观评价结果

样品	击喉感/分	满足感(上头感)/分	压肺感/分	香气/分	总分
实施例2	26	35	16	6	82
实施例3	27	39	18	7	91
实施例4	30	40	20	8	98
实施例5	30	40	20	9	99
实施例6	30	40	20	10	100
实施例7	30	40	20	10	100
对比例1	25	35	17	6	83
对比例2	5	5	5	7	22
对比例3	12	21	8	6	47

[0136] 从表1的感官数据可以看出,对比例2的6mg/ml合成消旋尼古丁几乎不能带来击喉感和满足感,无法与对比例1的烟草提取的S烟碱相提并论;对比例3的3mg/ml(R,S)-N-乙基降烟碱,可以视为在尼古丁结构中吡咯环N-甲基的甲基化,虽然能有一定的感官刺激,但是要明显弱于对比例1的烟草中S-尼古丁;消旋6-甲基烟碱在1mg/ml(实施例2)时达到的满足感(上头感)和击喉感比市售电子烟中常见的尼古丁3mg/ml(对比例1)要略高,可以替代尼古丁在电子烟雾化烟油中应用;随着消旋6-甲基烟碱的浓度越高,击喉感、满足感和压肺感会逐渐强烈,其中,消旋6-甲基烟碱在2mg/ml(实施例3)、3mg/ml(实施例4)和5mg/ml(实施例5)浓度时,击喉感、满足感和压肺感会更加强烈,对于吸食传统卷烟的受众群体来说,更加适宜,感官体验较佳;消旋6-甲基烟碱在7mg/ml(实施例6)和9mg/ml(实施例7)浓度时,虽然击喉感、满足感、压肺感和香气等评价最高,但是有明显的抽吸不适感,呛喉咙的现象严重,无法正确评价消旋6-甲基烟碱的吸食感受。

[0137] (2) 加热不燃烧烟弹的感官评价

[0138] 由10名专业的评吸人员评吸实施例8~实施例13与对比例4~对比例7的加热不燃烧烟弹,分别进行击喉感、满足感(上头感)、压肺感与香气的评价。其中,感官评价条件为:室温25℃,空气湿度50%;每次更换测试样品时,用食盐水和蒸馏水反复漱口3次,保证感官测试的客观性以及准确性。

[0139] 评分标准为:其中击喉感30分、满足感(上头感)40分、压肺感20分、香气10分。击喉感越强,其得分越高;满足感(上头感)越强,得分越高;压肺感越强,得分越高;香气越重,得分越高。每个对应的评价项目,记录所有感官评价数据的平均值,数值四舍五入取整数,最终得到表2所示的结果。

[0140] 表2实施例8~实施例13与对比例4~对比例7的加热不燃烧烟弹的感观评价结果

样品	击喉感/分	满足感(上头感)/分	压肺感/分	香气/分	总分
实施例8	24	32	13	6	75
实施例9	27	39	18	7	91
实施例10	27	35	17	7	86

实施例11	29	38	20	9	96
实施例12	30	40	20	10	100
实施例13	30	40	20	10	100
对比例4	0	0	0	2	2
对比例5	22	30	12	5	69
对比例6	4	6	5	8	23
对比例7	13	23	7	7	50

[0142] 从表2的感官数据可以看出,由于加热不燃烧烟弹使用了草本材料,会保留极少部分草本特征气息,但是不影响对击喉感、满足感、压肺感和香气数据的评价。其中,对比例6的空白组的加热不燃烧烟弹的感官体验最差;对比例6的6mg/g合成的消旋尼古丁带来的击喉感和满足感极弱,无法与对比例5的烟草提取的S烟碱相提并论;对比例7的3mg/g (R, S) - N-乙基降烟碱,虽然能有一定的感官刺激,但是要明显弱于对比例5的烟草中S-尼古丁;消旋6-甲基烟碱在浓度1mg/g (实施例8)时的感官数据要明显优于3mg/g浓度的尼古丁(对比例5),适用抽吸传统卷烟时间较短的人群使用;消旋6-甲基烟碱的浓度在2mg/g、3mg/g和5mg/g时,击喉感、满足感、压肺感和香气明显增加,适合抽吸传统卷烟时间较长的人群使用;当消旋6-甲基烟碱的在7mg/g以上浓度时,感官刺激过于强烈,呛嗓子,辣喉咙感觉强烈,无法判断其真实使用感受。

[0143] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0144] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

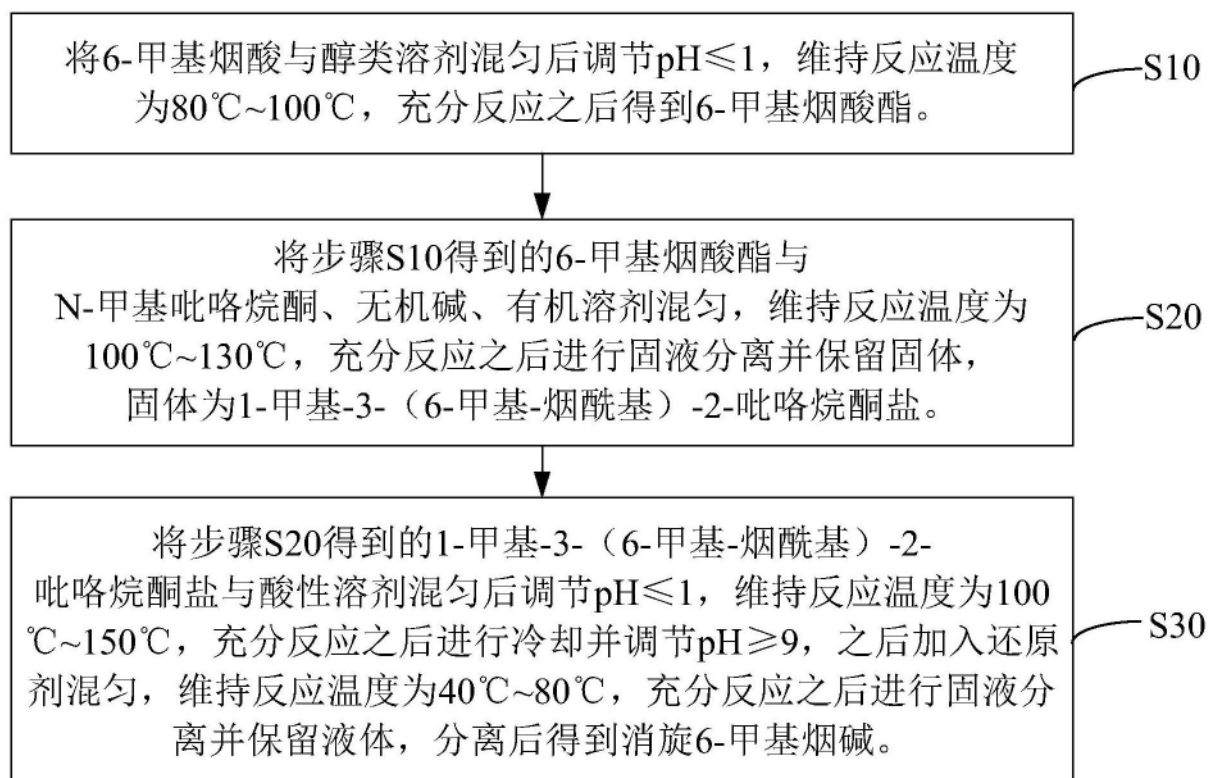


图1

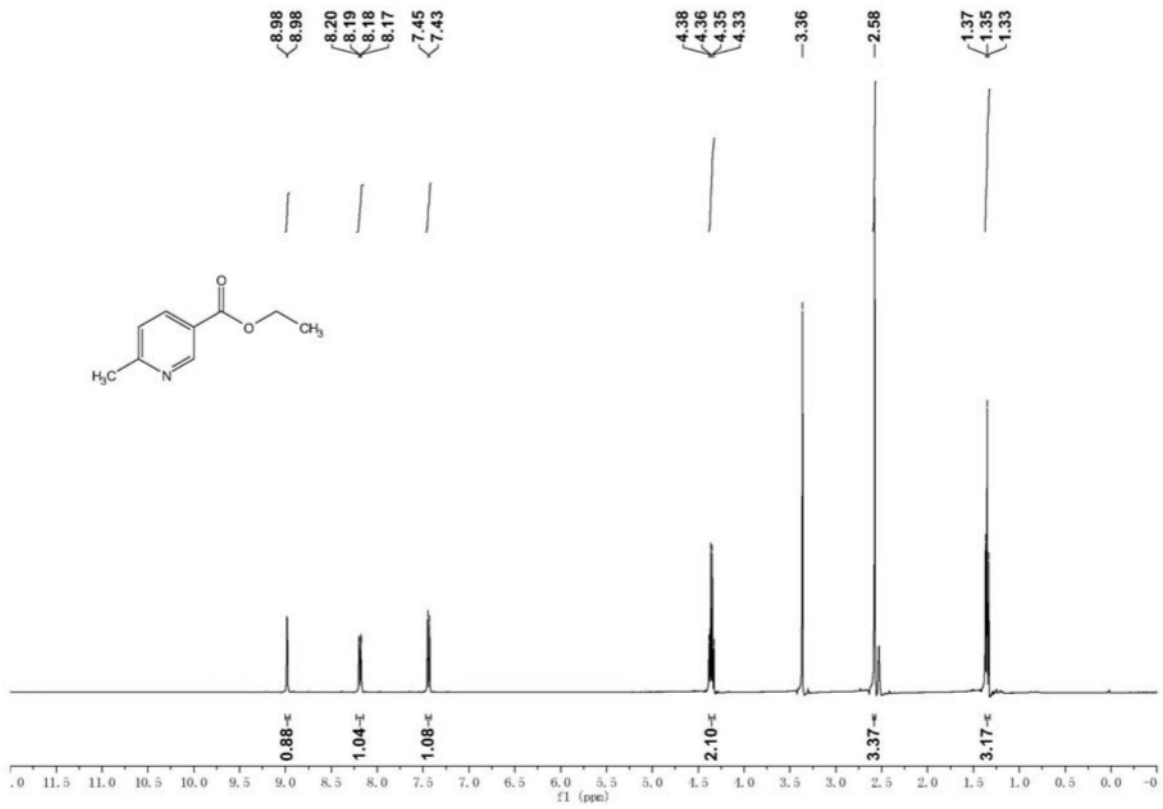


图2

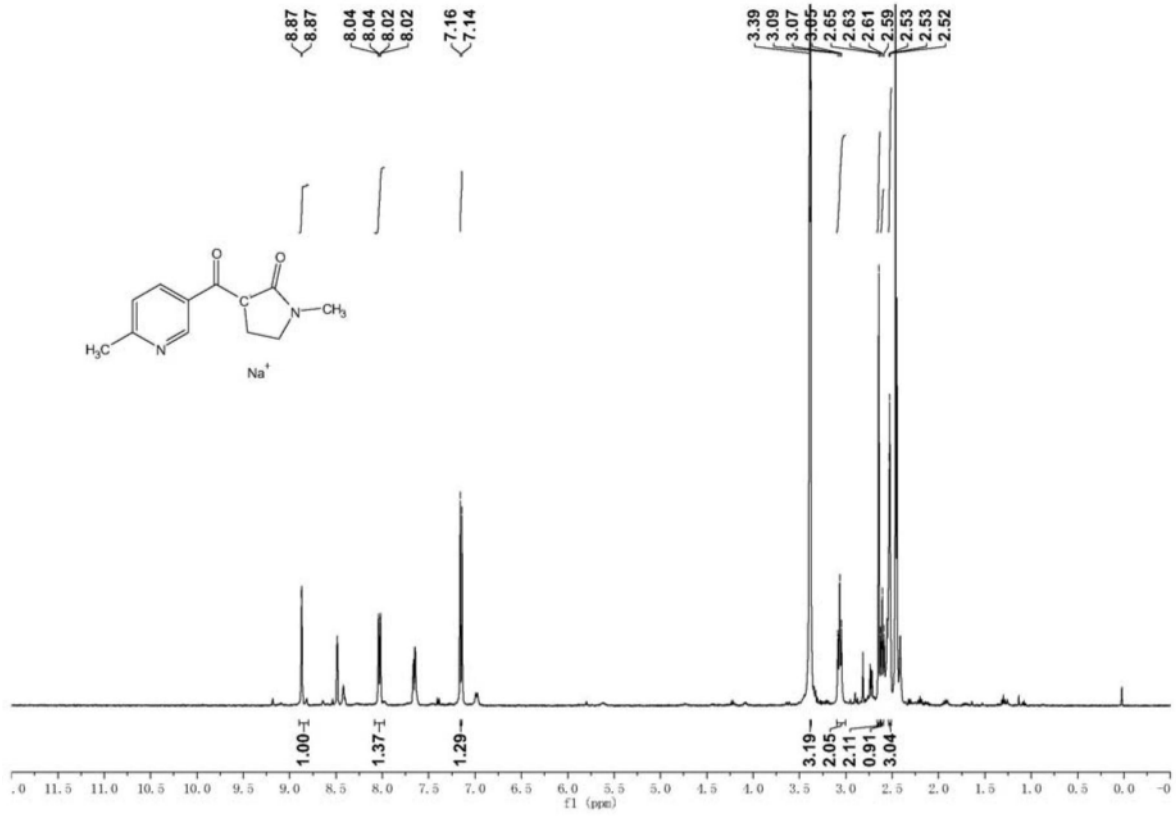


图3

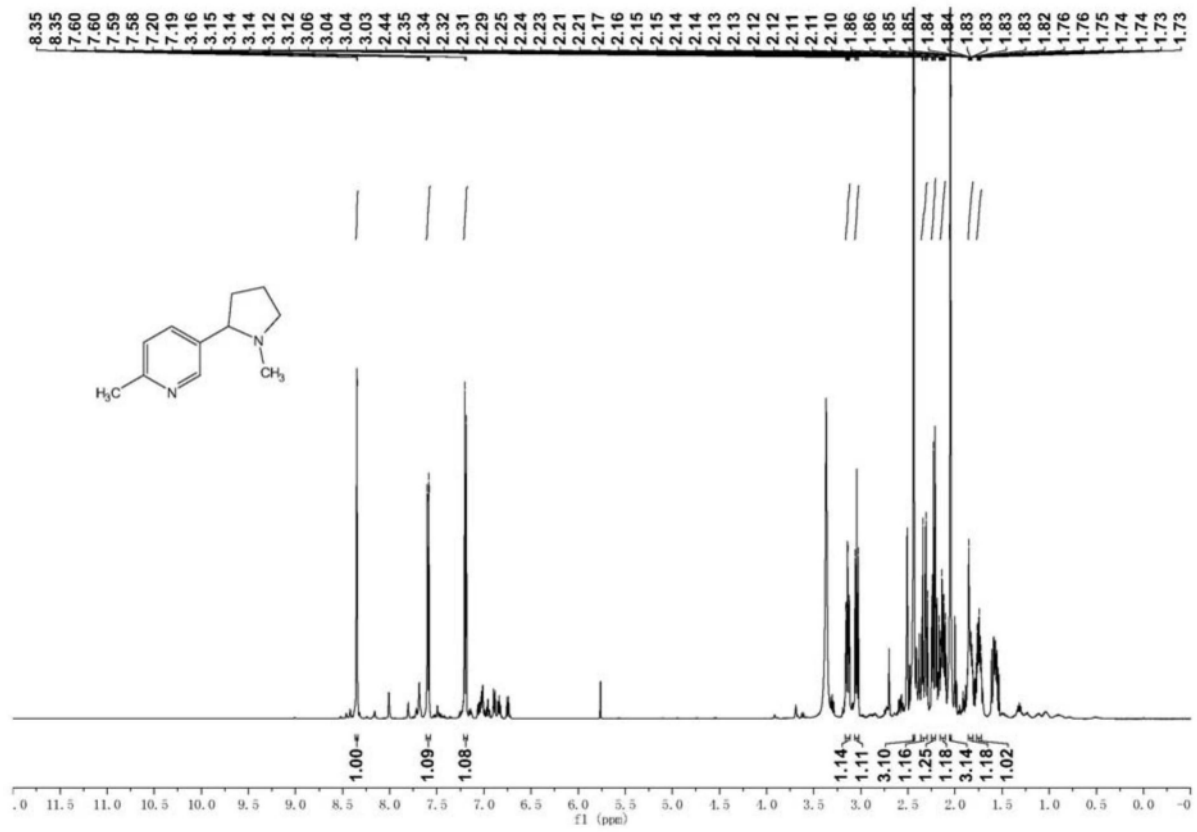


图4