

地平类药物裂解过程中去氢芳构化反应研究

王晓云，袁艳春，段敏敏，丁健桦，张小平

(东华理工大学, 江西省质谱科学与仪器重点实验室, 江西南昌 330013)

摘要: 地平类药物作为二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂, 在治疗高血压等心血管疾病中有着重要作用, 理解这些药物的质谱裂解途径对于研究其在复杂基体中的代谢过程至关重要。本工作采用电喷雾-碰撞诱导解离串联质谱(ESI-CID-MS/MS)技术研究非洛地平、苯磺酸氨氯地平和硝苯地平等地平类药物的质谱裂解行为, 揭示裂解反应机理, 并总结这类药物的基本裂解规律。结果表明, 这些地平类药物在裂解过程中主要发生丢失支链基团反应(例如, 丢失 HCl 或 CO+CH₃OH 等)、质子迁移反应、脱水反应以及去氢芳构化反应。其中, 去氢芳构化反应尤为重要, 其产生的离子可以作为识别这类药物的特征诊断离子。本研究不仅准确解析了地平类药物去氢芳构化反应的过程, 而且为这类药物的精准鉴定和快速检测提供了有效指导, 为地平类药物代谢通路的相关研究提供了重要的理论依据。

关键词: 地平类药物; 去氢芳构化; 电喷雾-碰撞诱导解离串联质谱(ESI-CID-MS/MS); 裂解途径

中图分类号: O657.63 文献标志码: A 文章编号: 1004-2997(2025)02-0187-09

DOI: [10.7538/zpxb.2024.0113](https://doi.org/10.7538/zpxb.2024.0113)

CSTR: [32365.14.zpxb.2024.0113](https://doi.org/10.7538/zpxb.2024.0113)

Research of Dehydroaromatization Reactions in the Mass Spectrometric Fragmentation of Dipine Drugs

WANG Xiao-yun, YUAN Yan-chun, DUAN Min-min, DING Jian-hua, ZHANG Xiao-ping

(Jiangxi Key Laboratory for Mass Spectrometry and Instrumentation, East China University of Technology,
Nanchang 330013, China)

Abstract: Dipine drugs, classified as dihydropyridine calcium channel antagonists, are widely utilized in clinical settings as antihypertensive vasodilator calcium antagonist to treat angina pectoris, hypertension, and coronary artery diseases. Commonly used dipine drugs, including felodipine, amlodipine besylate, and nifedipine, can effectively regulate blood pressure levels, increase blood flow to the heart and blood vessels, and thus aid in reducing blood pressure. Additionally, dipine drugs have been used in treatment for Alzheimer's disease and are known to provide protective effect on the liver. Understanding the fragmentation pathways during mass spectrometry ionization is crucial for studying their metabolic pathways. In this study, the fragmentation behaviors of felodipine, amlodipine besylate, and nifedipine were investigated using electrospray ionization-mass spectrometry coupled to collision-induced dissociation (ESI-CID-MS/MS). Through detailed analysis, the fragmentation characteristics of these dipine drugs were elucidated. It was observed that common

国家自然科学基金(22164002); 江西省自然科学青年基金(20232BAB213047); 东华理工大学实践教学项目(DHSY-202315); 江西省大学生创新创业训练计划项目(202310405004X)

本文通信作者丁健桦, 张小平

reactions under the target ion mode include dehydrogenation, proton migration, dehydration, and the loss of branched chain groups. A key finding of this study is the dehydroaromatization process during the fragmentation of dipine drugs. In this process, the fragment ions generated through dehydroaromatization can serve as characteristic diagnostic markers for identifying dipine drugs. Under the high-energy conditions, dipine molecules undergo complex rearrangements, leading to the conversion of saturated carbon-carbon bonds into unsaturated aromatic ring structures. This transformation alters the chemical properties of the drug molecules and represents the primary fragmentation pathway of dipine drugs. Moreover, dehydroaromatization offers valuable insights into the *in vivo* metabolic conversion of these drugs, which may occur under the influence of drug-metabolizing enzymes. This conversion can potentially affect both the efficacy and safety of dipine drugs, highlighting the importance of understanding this process for therapeutic use. This study not only provides a method for identifying fragment ions but also establishes a theoretical framework for comprehending the fragmentation pathways of dipine drugs.

Key words: dipine drugs; dehydroaromatization; electrospray ionization-mass spectrometry coupled to collision-induced dissociation (ESI-CID-MS/MS); fragmentation pathway

电喷雾质谱(ESI-MS)是一种高度精准的软电离质谱技术^[1], 可以直接从溶液中生成完整的气相^[2-3], 广泛用于化合物的结构鉴定和解析。在ESI电离过程中, 目标分子通过质子化、去质子化或加成等反应生成 $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ 和 $[M+Na]^+$ 准分子离子峰^[4-5]。通过碰撞诱导解离(CID)技术可以进一步研究化合物的裂解机理^[6]和碎片离子的结构特征^[7-8]。电喷雾-碰撞诱导解离串联质谱(ESI-CID-MS/MS)结合了ESI-MS与CID两种技术, 首先对化合物结构进行准确分析, 进而研究化合物的碎裂过程和碎片结构, 深化对气相裂解反应的理解, 为相关实验和理论研究奠定了基础。潘远江课题组^[9]研究查尔酮的质谱碎裂过程, 发现了从羰基氧原子到双键碳原子或苯环碳原子的质子迁移反应; 蒋可志课题组^[10]观察到质子化的N,2-二苯基-N'-(对甲苯磺酰基)乙酰胺的气相裂解中对甲苯磺酰基阳离子迁移反应和质子迁移反应; 柴云峰课题组^[11]使用ESI-MS技术分析1,4-二苯基-3-苯甲酰基-1,4-二氢吡啶类化合物的裂解反应, 发现了氧化芳构化生成吡啶阳离子的过程。

地平类药物作为二氢吡啶钙通道阻滞剂的重要角色, 广泛应用于医药领域。这类药物包括非洛地平、硝苯地平和氨氯地平等, 具有舒张血管改善血液循环^[12], 治疗冠状动脉疾病以增强心脏的供血能力^[13], 帮助心绞痛患者减轻病痛^[14]等

作用。研究地平类药物的裂解途径, 可以增进其在生物体内代谢原理和代谢规律的认识, 指导新型药物的研发和应用。Lin等^[15]采用电喷雾电离傅里叶变换离子回旋共振质谱(ESI-FT-ICR-MS)研究1,4-二氢吡啶的碎裂行为, 提出了1,4-二氢吡啶衍生物质子迁移过程中可能的重排机制。这一发现揭示了分子内部可能存在的复杂动态过程, 有助于理解其在生物体内的代谢路径。马春艳等^[16]使用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS)技术分析地平类药物, 发现断裂过程主要集中在二氢吡啶母核附近的酯基或苯环上的取代基, 对预测药物的代谢产物和可能的生物活性具有重要意义。彭玉薇等^[17]采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)技术研究氨氯地平等化合物的质谱裂解行为, 提出以二氢吡啶环为中心的Retro-Diels-Alder裂解机理, 该机理提供了一个有趣的视角, 可以更好地理解这类化合物在质谱分析时的行为模式。

化合物在单质镍介导^[18]或使用试剂催化^[19-21]等条件下会发生去氢芳构化。本研究拟使用ESI-CID-MS/MS技术探索非洛地平、苯磺酸氨氯地平和硝苯地平在质谱裂解过程中发生的去氢芳构化反应, 通过发现的碎片离子鉴定药物的结构^[22-23]、分析物质的代谢位点^[24]、阐明代谢物的结构^[25]等, 旨为推断地平类药物的裂解规律, 理解二氢吡啶类化合物的裂解方式, 为这类药物的精确鉴定与快速检测提供理论依据。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

电喷雾电离(ESI)源: 本实验室自行研制; 线性离子阱质谱(LTQ-MS)仪: 美国赛默飞科技有限公司产品, 配有 Xcalibur 数据处理系统。

1.2 主要材料与试剂

非洛地平(纯度 99%)、苯磺酸氨氯地平(纯度 97%)、硝苯地平(纯度 98%): 北京伊诺凯科技有限公司产品; 甲醇(色谱纯): 安徽天地高纯溶剂有限公司产品; 纯净水: 浙江娃哈哈宏振饮用水有限公司产品; 实验用水: 由 Millipore 纯水仪制备。

1.3 实验条件

1.3.1 样品制备 称取 0.01 g 样品, 使用甲醇配制成浓度为 10^{-6} g/mL 待测溶液。

1.3.2 质谱条件 ESI 源, 质量扫描范围 m/z 50~500, 毛细管温度 275 °C, 透镜电压 250 V, 毛细管电压 46 V, 电离电压 3 kV, 其他参数由 LTQ-XL 质谱仪自动优化得到。

1.4 实验方法

对地平类药物的结构研究表明, 二氢吡啶环氮上孤对电子易结合质子^[26-28], 故采用正离子模

式进行 CID。采用 ESI-MS 技术进行质谱实验, 并进一步开展串联质谱分析, 氮气(纯度 99%)作为雾化气和干燥气, 用注射泵以 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 流速将 10 mg/L 样品溶液注入离子源, 进入质谱仪实时检测。在 ESI-MS 条件下, 以甲醇作为溶剂, 分析非洛地平、苯磺酸氨氯地平、硝苯地平等地平类药物, 其结构示于图 1。

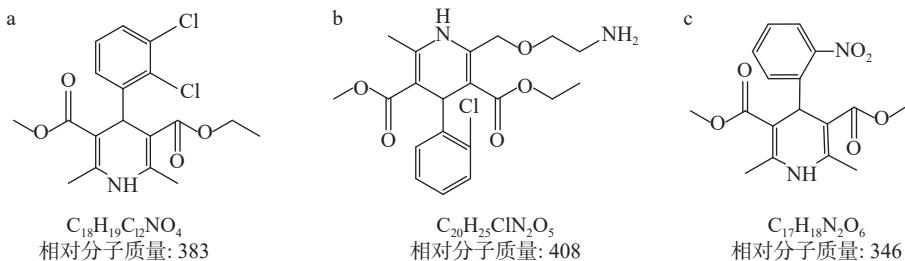
2 结果与讨论

2.1 ESI-MS 直接分析

在最佳 ESI-MS 条件下, 对非洛地平、苯磺酸氨氯地平和硝苯地平进行直接质谱分析, 结果示于图 2。可见, 非洛地平、苯磺酸氨氯地平的准分子离子峰 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 分别为 m/z 384、409, 硝苯地平的自由基离子峰为 m/z 346。

2.2 CID 分析

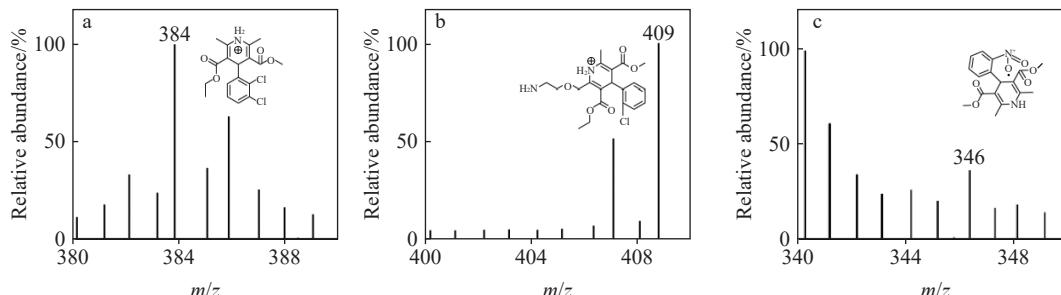
2.2.1 非洛地平 CID 分析 首先对非洛地平的准分子离子峰进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 22%, 碰撞时间 300 ms, 碰撞活化值 0.25, MS² 谱图示于图 3a, 主要得到 m/z 356 碎片离子峰; 继续对 m/z 356 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 2.0, 碰撞能量 30%, 碰撞时间 250 ms,



注: a. 非洛地平; b. 苯磺酸氨氯地平; c. 硝苯地平

图 1 地平类药物的化学结构

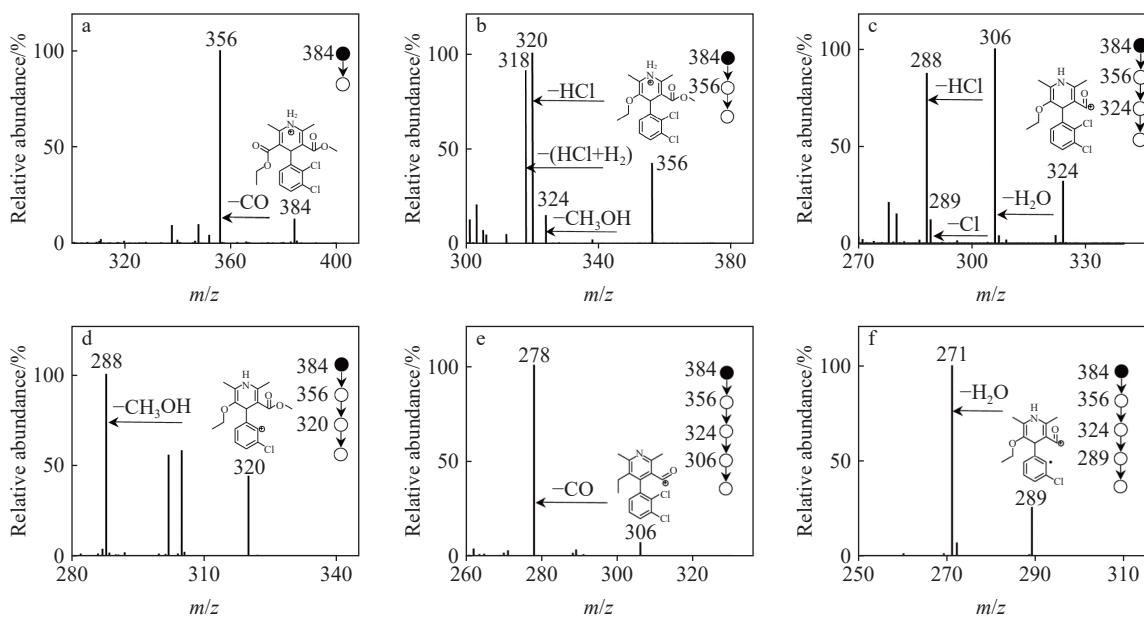
Fig. 1 Chemical structures of dipine drugs



注: a. 非洛地平; b. 苯磺酸氨氯地平; c. 硝苯地平

图 2 地平类药物的质谱图

Fig. 2 Mass spectra of dipine drugs



注: a. m/z 384 的 MS^2 谱图; b. m/z 356 的 MS^2 谱图; c. m/z 324 的 MS^2 谱图;
d. m/z 320 的 MS^2 谱图; e. m/z 306 的 MS^2 谱图; f. m/z 289 的 MS^2 谱图

图 3 非洛地平的碎片离子质谱图

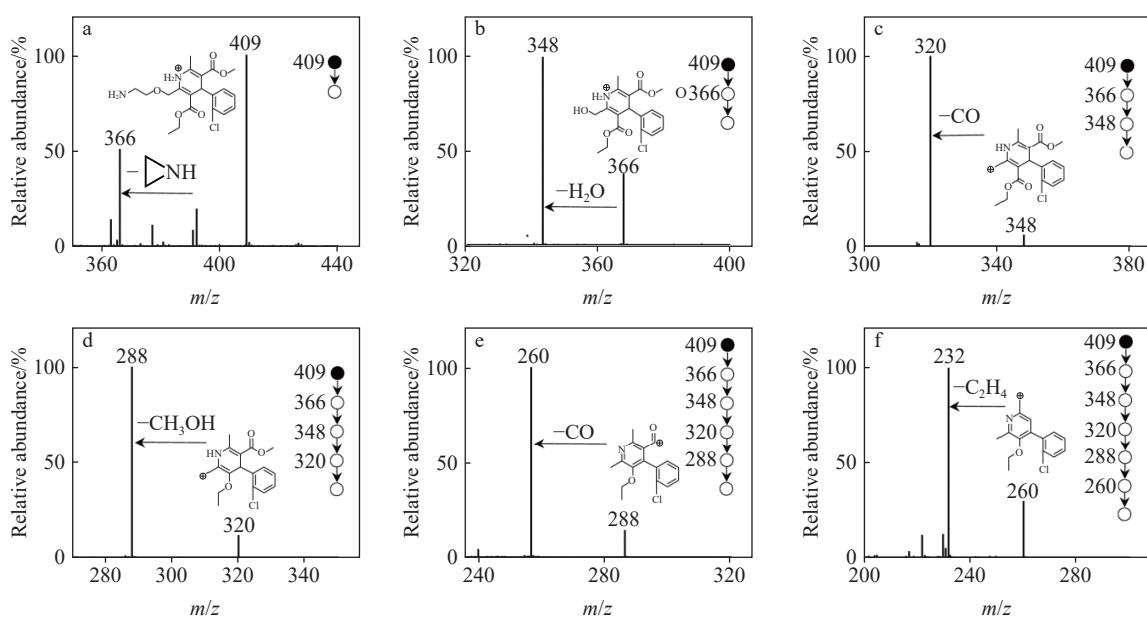
Fig. 3 Mass spectra of fragment ions of felodipine

碰撞活化值 0.2, MS^2 谱图示于图 3b, 主要存在 m/z 324、320 碎片离子峰; 继续对 m/z 324 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 33%, 碰撞时间 100 ms, 碰撞活化值 0.3, MS^2 谱图示于图 3c, 主要存在 m/z 306、289、288 碎片离子峰; 进一步对 m/z 320 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 30%, 碰撞时间 200 ms, 碰撞活化值 0.3, MS^2 谱图示于图 3d, 主要存在 m/z 288 碎片离子峰; 接着对 m/z 306 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 25%, 碰撞时间 30 ms, 碰撞活化值 0.3, MS^2 谱图示于图 3e, 主要存在 m/z 278 碎片离子峰; 最后对 m/z 289 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 28%, 碰撞时间 500 ms, 碰撞活化值 0.2, MS^2 谱图示于图 3f, 主要存在 m/z 271 碎片离子峰。

2.2.2 苯磺酸氨氯地平 CID 分析 首先对苯磺酸氨氯地平的准分子离子峰进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 30%, 碰撞时间 300 ms, 碢撞活化值 0.25, MS^2 谱图示于图 4a, 观察到主要的碎片离子峰 m/z 366; 进一步对 m/z 366 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 18%, 碢撞时间 100 ms, 碢撞活化值 0.3, MS^2 谱图示于图 4b, 主要存在 m/z 348 碎片离子峰; 接着对 m/z 348 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度

1.0, 碰撞能量 16%, 碰撞时间 300 ms, 碢撞活化值 0.2, MS^2 谱图示于图 4c, 主要存在 m/z 320 碎片离子峰; 继续对 m/z 320 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 3.0, 碰撞能量 16%, 碰撞时间 400 ms, 碢撞活化值 0.3, MS^2 谱图示于图 4d, 主要存在 m/z 288 碎片离子峰; 进一步对 m/z 288 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 25%, 碢撞时间 70 ms, 碢撞活化值 0.3, MS^2 谱图示于图 4e, 主要存在 m/z 260 碎片离子峰; 最后对 m/z 260 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 30%, 碢撞时间 100 ms, 碢撞活化值 0.21, MS^2 谱图示于图 4f, 主要存在 m/z 232 碎片离子峰。

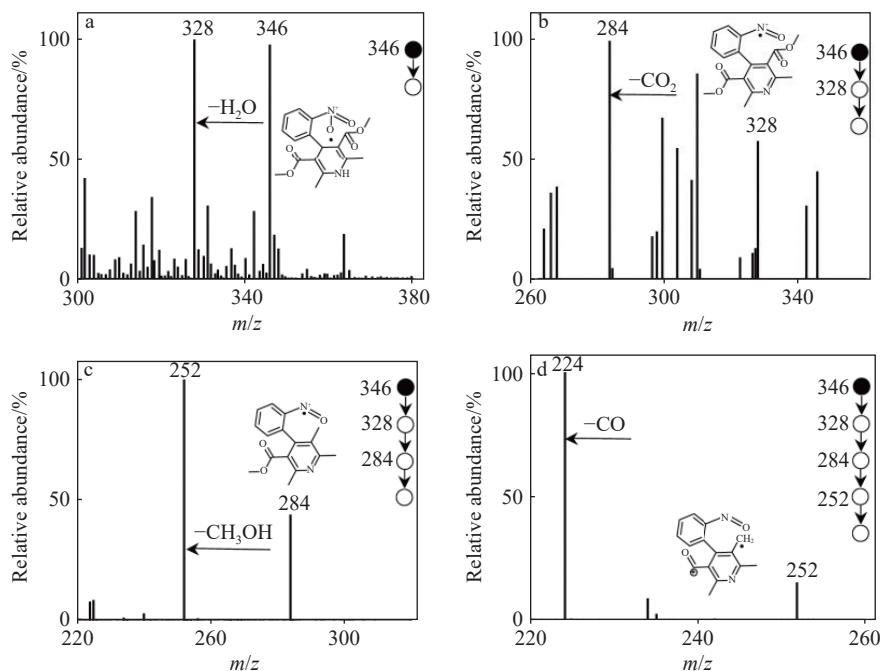
2.2.3 硝苯地平 CID 分析 首先, 对硝苯地平的自由基离子峰进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 30%, 碢撞时间 300 ms, 碢撞活化值 0.2, MS^2 谱图示于图 5a, 观察到主要的碎片离子峰 m/z 328; 接着对 m/z 328 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 30%, 碢撞时间 400 ms, 碢撞活化值 0.27, MS^2 谱图示于图 5b, 主要存在 m/z 284 碎片离子峰; 继续对 m/z 284 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰撞能量 30%, 碢撞时间 1 000 ms, 碢撞活化值 0.2, MS^2 谱图示于图 5c, 主要存在 m/z 252 碎片离子峰; 最后对 m/z 252 进行 CID 分析, 母离子隔离宽度 1.0, 碰



注: a. m/z 409 的 MS^2 谱图; b. m/z 366 的 MS^2 谱图; c. m/z 348 的 MS^2 谱图;
d. m/z 320 的 MS^2 谱图; e. m/z 288 的 MS^2 谱图; f. m/z 260 的 MS^2 谱图

图 4 苯磺酸氨氯地平的碎片离子质谱图

Fig. 4 Mass spectra of fragment ions of amlodipine besylate



注: a. m/z 346 的 MS^2 谱图; b. m/z 328 的 MS^2 谱图; c. m/z 284 的 MS^2 谱图; d. m/z 252 的 MS^2 谱图

图 5 硝苯地平的碎片离子质谱图

Fig. 5 Mass spectra of fragment ions of nifedipine

撞能量 25%, 碰撞时间 500 ms, 碰撞活化值 0.25, MS^2 谱图示于图 5d, 主要存在 m/z 224 碎片离子峰。

2.3 裂解过程

2.3.1 非洛地平的裂解过程 对非洛地平质子化离子 m/z 384 进行 CID 分析, 首先丢失 CO 得

到 m/z 356 碎片离子, 然后对 m/z 356 进行 CID 分析, 产生 m/z 324、320、318 碎片离子。吡啶环氮上的氢发生 1,5-质子迁移, 转移至甲氧基上并丢失 CH_3OH 得到 m/z 324 碎片离子; 吡啶环氮上的氢首先发生 1,3-质子迁移, 转移至吡啶环双键上, 再发生 1,5-质子迁移, 转移至氯上并丢失 HCl , 最后吡啶环上氢负离子转移至苯环上, 得到 m/z 320 碎片离子; 碎片离子 m/z 356 丢失 HCl , 氮上孤对电子进一步转移至吡啶环上, 正电荷转移至氮上, 氮上的氢携带正电荷离去, 发生去氢芳构化得到 m/z 318 碎片离子。接着对 m/z 320 进行 CID 分析, 吡啶环氮上的氢发生 1,5-质子迁移, 转移至甲氧基并丢失 CH_3OH , 去氢芳构化得到 m/z 288 碎片离子。为进一步验证 m/z 324 的结构, 继续进行 CID 分析, 得到 m/z 306、289、288 碎片离子。 m/z 324 碎片离子吡啶环上双氢迁移至酯基氧上, 丢失 H_2O 发生去氢芳构化得

到 m/z 306 碎片离子; 丢失 Cl 得到 m/z 289 碎片离子; 丢失 HCl 发生去氢芳构化得到 m/z 288 碎片离子。接着对 m/z 306 进行 CID 分析, 丢失 CO 得到 m/z 278 碎片离子。最后对 m/z 289 进行 CID 分析, 吡啶环上双氢迁移至酯基氧上并丢失 H_2O , 去氢芳构化得到 m/z 271 碎片离子。非洛地平的裂解途径示于图 6。

2.3.2 苯磺酸氨氯地平的裂解过程 对苯磺酸氨氯地平质子化离子 m/z 409 进行 CID 分析。首先, 吡啶环支链上氨基与氧成环后再开环, 丢失乙氨基得到 m/z 366 碎片离子, 吡啶环氮上的氢发生 1,4-质子迁移, 转移至环支链羟基上丢失 H_2O 得到 m/z 348 碎片离子, 再丢失 CO 得到 m/z 320 碎片离子。继续对 m/z 320 进行 CID 分析, 吡啶环上自由基共振, 诱导正电荷转移至氢上发生 1,4-氢自由基迁移, 转移至吡啶环甲氧基上发生不完全芳构化, 脱去 CH_3OH 得到

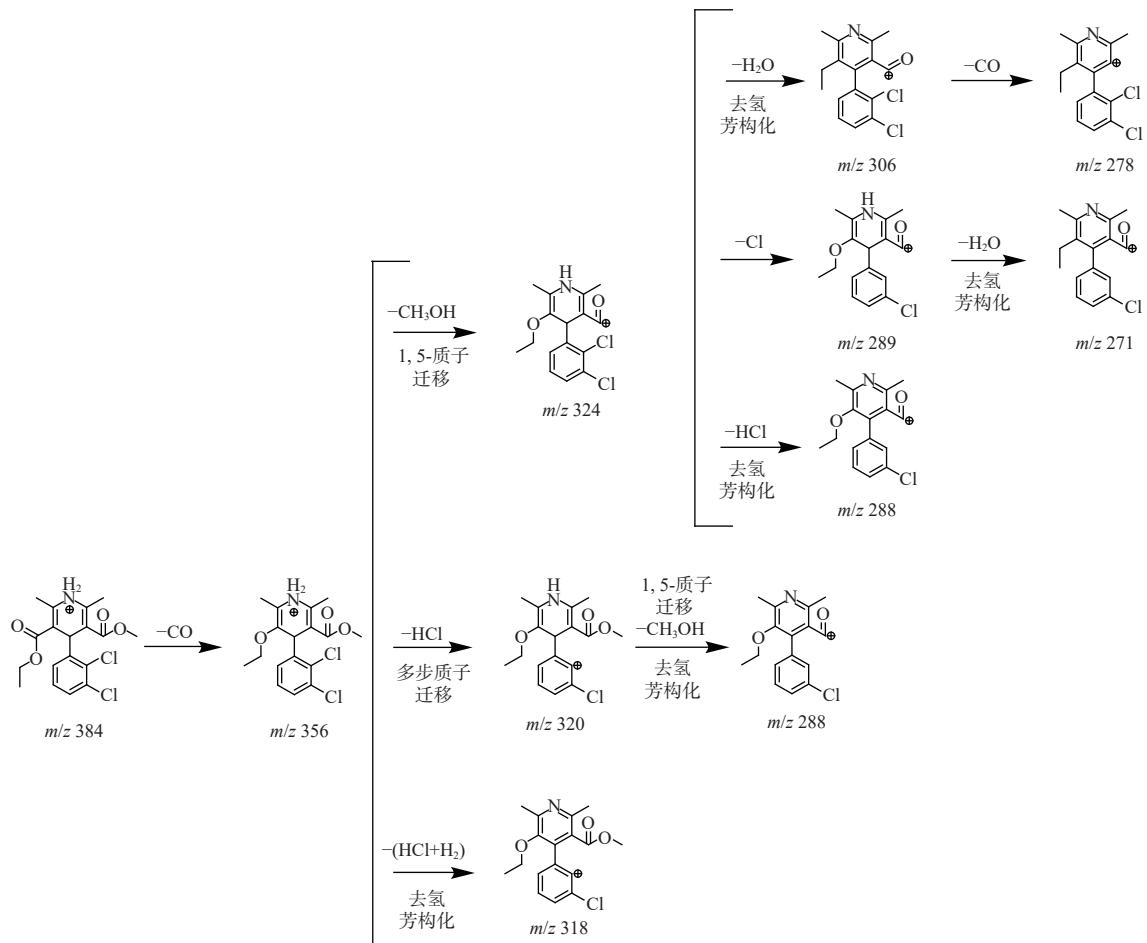


图 6 非洛地平的裂解途径

Fig. 6 Fragmentation pathways of felodipine

m/z 288 碎片离子, 吡啶环上氢自由基进一步转移至双键位置, 发生去氢芳构化, 得到结构更稳定的 *m/z* 288 碎片离子。进一步对 *m/z* 288 进行 CID 分析, 丢失 CO 得到 *m/z* 260 碎片离子。最

后对 *m/z* 260 进行 CID 分析, 吡啶环支链上乙氧基形成环氧化合物, 丢失亚乙基得到 *m/z* 232 碎片离子。苯磺酸氨氯地平的裂解途径示于图 7。

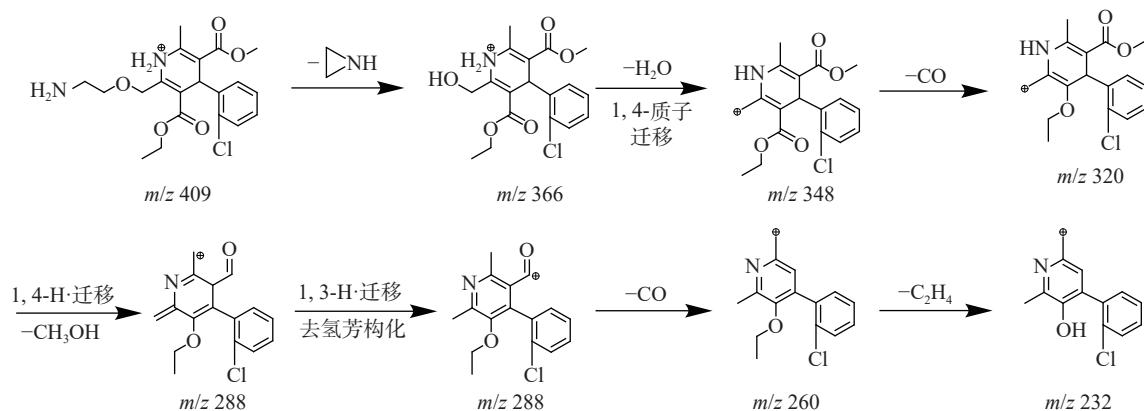


图 7 苯磺酸氨氯地平的裂解途径

Fig. 7 Fragmentation pathways of amlodipine besylate

2.3.3 硝苯地平的裂解过程 化合物 ESI-MS 过程中通常产生的是准分子离子峰, 但有文献报道会产生自由基离子峰, 这是由于该化合物的电离能低^[29], 具有高度共轭结构^[30], 可以发生电化学氧化反应^[31], 容易失去电子。对比非洛地平和苯磺酸氨氯地平, 硝苯地平含有硝基, 硝基氧容易失去电子, 形成氮氧化物(自由基离子峰)。首先, 硝苯地平自由基离子 *m/z* 346 苯环上氢自由基迁移至单键氧上形成羟基, 然后, 氮上氢发生

多步氢自由基迁移, 最终去氢芳构化丢失 H_2O , 得到 *m/z* 328 碎片离子。研究表明, 分子在热力学最有利的位置发生质子化时, 通常不会发生裂解, 然而, 当质子转移至分子内的其他位置就会发生化学反应^[32-34]。接着, *m/z* 328 丢失 CO_2 得到 *m/z* 284 碎片离子, 吡啶环上甲基发生 γ -H 重排, 氮上氢转移至酯基氧上, 丢失 CH_3OH 得到 *m/z* 252 碎片离子, 继续丢失吡啶环上 CO 得到 *m/z* 224 碎片离子。硝苯地平的裂解途径示于图 8。

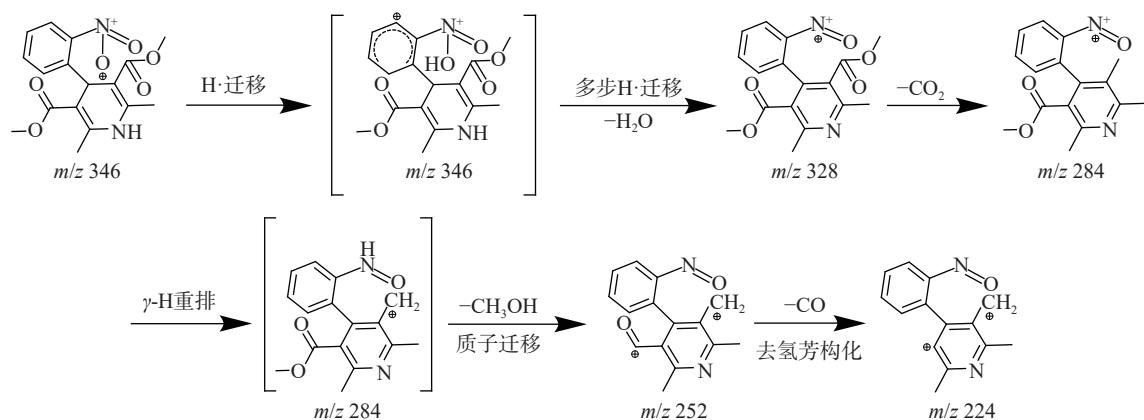


图 8 硝苯地平的裂解途径

Fig. 8 Fragmentation pathways of nifedipine

3 结论

本研究采用 ESI-CID-MS/MS 技术实现对地平类药物分子结构在微观层面的精细探索。以

非洛地平、苯磺酸氨氯地平和硝苯地平这 3 种具有代表性的地平类药物进行系统性研究, 得到它们在质谱条件下的共性裂解模式, 揭示了地平

类药物分子在碰撞诱导下发生的化学转化过程，其中最为关键的是去氢芳构化反应。通过进一步分析特征性碎片离子的质谱行为，解析地平类药物的裂解路径，明确碎片离子之间的关系，构建了更全面、更准确的地平类药物质谱裂解图谱。该研究结果可为地平类药物的分析提供新方法，也为理解其化学性质和代谢过程提供线索，通过对比不同药物的裂解模式，有助于推断未知化合物的结构，加速药物筛选和环境检测。

参考文献：

- [1] 张小平, 钟达财, 陈宏汉, 陈焕文. 电喷雾萃取电离-串联质谱中 *N,N*-二乙基苯胺类化合物的特征碎裂反应[J]. 质谱学报, 2020, 41(6): 529-534.
ZHANG Xiaoping, ZHONG Dacai, CHEN Honghan, CHEN Huanwen. Characteristic fragmentation behavior of *N,N*-diethylaniline compounds by extractive electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2020, 41(6): 529-534 (in Chinese).
- [2] INDELICATO S, BONGIORNO D, CERAULO L. Recent approaches for chemical speciation and analysis by electrospray ionization (ESI) mass spectrometry[J]. Frontiers in Chemistry, 2021, 8: 625 945.
- [3] ALTMANN K, SCHULZE R D, HIDDE G, FRIEDRICH J. Elektrospray-ionisation (ESI)[J]. Vakuum in Forschung Und Praxis, 2011, 23(6): 17-23.
- [4] dos SANTOS P R, PEREIRA C M P, RITTER M, de PAULA F R, MOURA S. Relationship between Hammett's parameters and in silico density functional with tandem mass ESI-CID fragmentation: dihydropyridines as prototypes[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2018, 53(3): 195-202.
- [5] STECKEL A, SCHLOSSER G. An organic chemist's guide to electrospray mass spectrometric structure elucidation[J]. Molecules, 2019, 24(3): 611.
- [6] CHANDRAN J, ARAVIND U K, RAJALAKSHMI C, THOMAS V I, NGUYEN P T, ARAVINDAKUMAR C T. Solvent dependent ESI-collisionally induced dissociation of protonated nitenpyram[J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2019, 445: 116 207.
- [7] KACZROWSKA M A, OŚMIAŁOWSKI B. Collision induced dissociation of *N*-(pyridin-2-yl)-substituted benzo(thio)amides and *N*-(isoquinolin-1-yl)furan(thiophene)-2-carboxamides and their difluoroboranyl derivatives[J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2018, 428: 35-42.
- [8] SEVER A I M, YIN V, KONERMANN L. Interrogating the quaternary structure of noncanonical hemoglobin complexes by electrospray mass spectrometry and collision-induced dissociation[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2021, 32(1): 270-280.
- [9] HU N, TU Y P, LIU Y, JIANG K, PAN Y. Dissociative protonation and proton transfers: fragmentation of α,β -unsaturated aromatic ketones in mass spectrometry[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2008, 73(9): 3 369-3 376.
- [10] WANG S, YU L, WU Y, GUO C, ZHANG N, JIANG K. Gas-phase fragmentation of protonated *N,N*-diphenyl-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)ethanimidamides: tosyl cation transfer versus proton transfer[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2015, 26(8): 1 428-1 431.
- [11] CHAI Y, SUN H, WAN J, PAN Y, SUN C. Hydride abstraction in positive-ion electrospray interface: oxidation of 1,4-dihydropyridines in electrospray ionization mass spectrometry[J]. The Analyst, 2011, 136(22): 4 667.
- [12] ANDERSSON O K, HEDNER T, GRANÉRUS G. Felodipine in combination with a β -blocker and a diuretic in chronic treatment of patients with refractory primary hypertension[J]. Drugs, 1987, 34(3): 156-160.
- [13] BERTRAND M E, LABLANCHE J M, TILMANT P Y. Treatment of spasm of the coronary artery with nifedipine[J]. European Heart Journal, 1980, 1(Suppl 2): 65-69.
- [14] TIWASKAR M, LANGOTE A, KASHYAP R, TOPPO A. Amlodipine in the era of new generation calcium channel blockers[J]. The Journal of the Association of Physicians of India, 2018, 66(3): 64-69.
- [15] LIN Z, SHI J, GAO X, ZHAO Y. Novel tandem hydrogen migrations across five chemical bonds for 1, 4-dihydropyridine using electrospray ionization FT-ICR mass spectrometry[J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2016, 406: 29-34.
- [16] 马春艳, 宁霄, 段琼, 胡伟杰, 李景云, 张菁. UPLC-Q-TOF-MS 技术研究地平类药物成分质谱裂解规律[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(12): 1 326-1 331, 1 350.
MA Chunyan, NING Xiao, DUAN Qiong, HU Weijie, LI Jingyun, ZHANG Jing. Study on the mass spectrometric cleavage pattern of diphenhydramine constituents based on UPLC-Q-TOF-MS technology[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2023, 20(12): 1 326-1 331, 1 350(in Chinese).
- [17] 彭玉薇, 姚美村, 罗忠华, 刘国柱. 高效液相色谱-离子阱质谱串联技术在线鉴定氨氯地平原料药中未知杂质的结构[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(5): 920-926.
PENG Yuwei, YAO Meicun, LUO Zhonghua, LIU Guozhu. Online identification of unknown impurities in

- drug substance of amlodipine by high performance liquid chromatographyion trap mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2015, 35(5): 920-926(in Chinese).
- [18] 张树栋, 付晖, 尹光, 贾伯阳, 胡琴, 张喆. 水相中单质镍介导的 1,4-二氢吡啶类化合物脱氢芳构化反应[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(22): 1 842-1 846.
- ZHANG Shudong, FU Hui, YIN Guang, JIA Baiyang, HU Qin, ZHANG Zhe. Dehydrogenating aromatization of 1,4-dihydropyridines mediated by nickel element in aqueous media[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020, 55(22): 1 842-1 846(in Chinese).
- [19] 卢胜梅, 汪游清, 韩秀文, 周永贵. 均相体系中铱催化 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物的脱氢芳构化[J]. 催化学报, 2005, 26(4): 287-290.
- LU Shengmei, WANG Youqing, HAN Xiuwen, ZHOU Yonggui. Homogeneous iridium-catalyzed dehydroaromatization of 2-substituted-1,2-dihydroquinolines[J]. Chinese Journal of Catalysis, 2005, 26(4): 287-290(in Chinese).
- [20] 鲍明伟, 陆晔, 张大永, 王炳祥. Hantzsch 1,4-二氢吡啶的一种理想的脱氢芳构化试剂-KBrO₃/NaHSO₃[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2000, 23(3): 66-69.
- BAO Mingwei, LU Ye, ZHANG Dayong, WANG Bingxiang. An effective reagent for the aromatization of hantzsch 1,4-dihydropyridine-potassium bromate/sodium bisulfite[J]. Journal of Nanjing Normal University (Natural Science Edition), 2000, 23(3): 66-69(in Chinese).
- [21] 武补充. 脱氢芳构化合成两类含氮杂环化合物的过程及条件研究[D]. 太原: 山西大学, 2005.
- [22] MATSUTA S, SHIMA N, KAKEHASHI H, ISHIKAWA A, ASAII R, NITTA A, WADA M, NAKANO S, KAMATA H, NISHIYAMA Y, NAGATANI H, IMURA H, KATAGI M. Dehydration-fragmentation mechanism of cathinones and their metabolites in ESI-CID[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2020, 55(9): e4538.
- [23] MÜLLER C, VOGT S, GOERKE R, KORDON A, WEINMANN W. Identification of selected psychopharmaceuticals and their metabolites in hair by LC/ESI-CID/MS and LC/MS/MS[J]. Forensic Science International, 2000, 113(1/2/3): 415-421.
- [24] LI H, ZHANG K, CHEN W, ZHOU Y, LI J, ZHAO Y, SONG Y. Metabolite identification of salvianolic acid A in rat using post collision-induced dissociation energy-resolved mass spectrometry[J]. Chinese Medicine, 2024, 19(1): 64.
- [25] OHASHI N, FURUUCHI S, YOSHIKAWA M. Useful-ness of the hydrogen-deuterium exchange method in the study of drug metabolism using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1998, 18(3): 325-334.
- [26] SUROV A O, SOLANKO K A, BOND A D, BAUER-BRANDL A, PERLOVICH G L. Crystal architecture and physicochemical properties of felodipine solvates[J]. CrystEngComm, 2013, 15(30): 6 054-6 061.
- [27] PLIEGO R G, JUAN E R S, MIRANDA R, VILLALOBOS-MOLINA R, DELGADO F, OSNAYA R, FERRARA J T. Vasodilator effects of *bis*-dihydropyridines structurally related to nifedipine[J]. Medicinal Chemistry (Shariqah (United Arab Emirates)), 2006, 2(5): 527-534.
- [28] KAPOR A, NIKOLIĆ V, NIKOLIĆ L, STANKOVIĆ M, CAKIĆ M, STANOJEVIĆ L, ILIĆ D. Inclusion complexes of amlodipine besylate and cyclodextrins[J]. Central European Journal of Chemistry, 2010, 8(4): 834-841.
- [29] van BERKEL G J, McLUCKEY S A, GLISH G L. Electrochemical origin of radical cations observed in electrospray ionization mass spectra[J]. Analytical Chemistry, 1992, 64(14): 1 586-1 593.
- [30] ZHANG X, JIANG K, ZOU J, LI Z. Two competing ionization processes in electrospray mass spectrometry of indolyl benzo[b]carbazoles: formation of M⁺• versus [M+H]⁺[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2015, 29(3): 263-268.
- [31] 裴继影, 侯壮豪. 质谱电喷雾离子源中电化学与电晕放电氧化还原反应的研究进展[J]. 分析测试学报, 2018, 37(12): 1 508-1 513.
- PEI Jiying, HOU Zhuanghao. Research progress on electrochemistry-induced and corona discharge-induced redox reactions in electrospray ionization mass spectrometry[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2018, 37(12): 1 508-1 513(in Chinese).
- [32] TU Y P. Dissociative protonation sites: reactive centers in protonated molecules leading to fragmentation in mass spectrometry[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(15): 5 482-5 488.
- [33] GUO C, JIANG K, YUE L, XIA Z, WANG X, PAN Y. Intriguing roles of reactive intermediates in dissociation chemistry of N-phenylcinnamides[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2012, 10(35): 7 070-7 077.
- [34] ZHANG X, CHENG S. Intramolecular halogen atom coordinated H transfer via ion-neutral complex in the gas phase dissociation of protonated dichlorvos derivatives[J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2017, 28(10): 2 246-2 254.

(收稿日期: 2024-07-01; 修回日期: 2024-09-04)