

UPLC-HR-MS/MS 法对吡唑醚菌酯原药中 主要杂质的定性分析

管阳凡, 樊 凯, 张金凯, 高士杰, 郑锦彪

(上海晓明检测技术服务有限公司, 上海 200335)

摘要:采用超高压液相色谱-质谱(UPLC-MS)以及高能诱导裂解(HCD)技术分析吡唑醚菌酯原药中的杂质,以 C18 反相色谱柱梯度洗脱,ESI 正离子模式测定。通过解析原药主成分与杂质的裂解规律发现,在二级质谱图中,同时存在偶电子离子和奇电子离子的碎片。结合原药的合成路线,推测 3 种杂质可能的结构及来源:杂质 A 产生于硝基羟胺化还原步骤中;杂质 B 由羟胺中间体与二氯乙烷溶剂反应产生;杂质 C 是苯溴化反应步骤中过量的溴导致的。经过比对杂质对照品的色谱、质谱数据,进一步确证了杂质的定性分析结果。该方法对吡唑醚菌酯原药的纯化、生产工艺改进、质量监控具有指导意义。

关键词:吡唑醚菌酯;杂质分析;液相色谱-质谱法(LC-MS);高能诱导裂解(HCD)

中图分类号:O657.63

文献标志码:A

文章编号:1004-2997(2018)03-0366-10

doi:10.7538/zpxb.2017.0091

Qualitative Analysis of the Main Impurities in Pyraclostrobin by UPLC-HR-MS/MS

GUAN Yang-fan, FAN Kai, ZHANG Jin-kai, GAO Shi-jie, ZHENG Jin-biao

(Shanghai GreenTech Laboratory, Shanghai 200335, China)

Abstract: In the prescreening stage of full analysis for pesticide, direct analysis methods (GC-MS, LC-MS, LC-NMR etc.) and synthetic verification method were often combined to obtain better qualitative results. Three main impurities in pyraclostrobin technical concentrate (TC) were isolated and analyzed using liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS) and higher energy collision induced disassociation (HCD). The liquid chromatograms were determined on UPLC equipped with C18 reversed phase column. The corresponding mass data was collected in positive ion mode of ESI on a high-resolution accurate-mass Orbitrap. The HCD MS/MS spectra of pyraclostrobin and impurity B and C showed that both the even-electron fragment cations and the

收稿日期:2017-05-08;修回日期:2017-09-20

基金项目:上海市科学技术委员会 2015 年度科技创新行动计划“杀菌剂类农药残留检测用试剂的研制和应用”(15142201700)资助

作者简介:管阳凡(1983—),男(汉族),河南人,博士研究生,有机质谱分析专业。E-mail: yangfan_guan@greentechlab.cn

通信作者:郑锦彪(1978—),男(汉族),广东人,高级工程师,从事分析化学研究。E-mail: jinbiao_zheng@greentechlab.cn

网络出版时间:2018-02-11;网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20180210.1450.018.html

odd-electron cations were observed. The structures of three impurities were estimated from the MS spectra, MS/MS spectra and the synthetic route. The structure of impurity A was estimated by comparing its MS/MS spectra with pyraclostrobin, it may be generated from the nitro-derivative in the hydrogenation step. In the MS/MS data of impurity B, m/z 63.000 1 was observed and attributed to fragment of $\text{ClCH}_2\text{CH}_2^+$, thus impurity B may be generated by the reaction of hydroxylamine intermediate with the solvent dichloroethane. Impurity C may be due to the excess amount of Br_2 in the bromination process, it was difficult to determine position of extra Br atom. From the perspective of synthesis process there were two possibilities: 1) Br atom was attached to the benzyl group; 2) Br atom was attached to the pyrazole ring. For impurity C, m/z 194.080 8 was observed instead of m/z 271.991 7, which indicated that the Br atom was more likely to be attached to the pyrazole ring part. In order to confirm the above results, standards of impurity A, B and C were synthesized and analyzed using LC-MS. The results showed that the retention time, mass data of the standards were in accordance with the impurities in TC. It could be concluded that the main impurities of pyraclostrobin came from the side-reaction of the intermediates, and all of them showed good response in the ESI mass spectra. This study would benefit not only the preparation and quality control, but also the registration of pyraclostrobin.

Key words: pyraclostrobin; impurity analysis; liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS); high energy collision induced dissociation technique (HCD)

吡唑醚菌酯是巴斯夫公司于 1993 年发现的一种新型甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂,其化学结构式示于图 1。它不仅广谱、高效,而且对作物具有保健增产的作用,是美国环保署就此功能登记的第一个产品^[1]。自 2002 年吡唑醚菌酯上市至今,在杀菌剂中它的销售额稳居前 5 名^[2]。国内对吡唑醚菌酯原药和复配制剂的研发^[3-6]、登记需求也持续高涨,关于吡唑醚菌酯原药中常见杂质的定性分析已成为关注的热点。

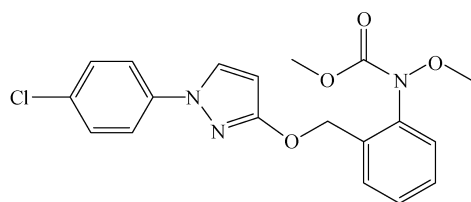


图 1 吡唑醚菌酯的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of pyraclostrobin

近几年,HPLC-MS 联用技术广泛应用于原料药的杂质分析中,包括对已知杂质的定量分析和未知杂质的结构解析^[7-9]。但对于鉴定结构复杂的化合物,或区分一些同分异构体,

LC/MS 谱所提供的信息尚不充分,还需要借助 MS/MS^[10-12]、NMR、IR、X 射线衍射等技术,或采用相似化合物谱图对照^[13]的方法进一步分析。高能诱导裂解(higher energy collision induced dissociation, HCD)是一项新型的裂解技术,结合高分辨质谱数据,可用于化合物结构、质谱裂解机理的推测。解析杂质谱图信息后,通常用杂质对照品进行色谱对照,以便验证所得结论的准确性。

本实验拟利用 UPLC-MS 法分析实验室合成的吡唑醚菌酯原药,运用高能诱导裂解质谱(HCD MS/MS)法对原药中存在的主要杂质进行解析,并通过与对照品比对验证结论的准确性。希望为吡唑醚菌酯中杂质的定性分析提供方法参考,并为其他甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂中杂质的解析提供方法借鉴。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

Acquity UPLC H-Class 超高压液相色谱仪;美国 Waters 公司产品;Dionex Ultra 3000 型超高压液相色谱仪,Q-Exactive™ 组合型四

极杆-高分辨轨道阱质谱仪, Xcalibur 工作软件; 美国 Thermo-fisher 公司产品; 十万分之一天平; 德国赛多利斯公司产品。

1.2 主要材料与试剂

乙腈: HPLC 级, Tedia 公司产品; 吡唑醚菌酯原药: 含量 $\geq 97\%$, 由实验室参照文献[4]的方法合成; 实验用水: Milli-Q 超纯水。

1.3 实验条件

1.3.1 色谱条件 色谱柱: Waters Acquity BEH C18 柱(100 mm $\times$ 2.1 mm $\times$ 1.7 μ m); 流动相: A 为乙腈, B 为超纯水; 梯度洗脱程序: 0~2 min(40% A), 2~12 min(40%~60% A), 12~18 min(60% A), 18~25 min(60%~90% A), 25~30 min(90% A), 30~30.01 min(90%~40% A), 30.01~36 min(40% A); 流速 0.2 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 进样量 2 μ L; 全波长扫描模式。

1.3.2 质谱条件 ESI 源正离子模式; 质量扫描范围 m/z 100~1 000; 一级质谱采用全扫描模式, 二级质谱采用平行反应监测(parallel reaction monitoring, PRM)模式; 喷雾电压: 3.5 kV; 离子传输管温度: 320 $^{\circ}$ C; 金属喷针温度: 300 $^{\circ}$ C; 鞘气压强: 241 kPa; 辅助气压强: 69 kPa; 碰撞能量: 20~50 eV。

2 结果与讨论

2.1 液相色谱分析结果

实验采用 Acquity UPLC H-Class 超高效液相色谱仪进行分析, Dionex Ultra 3000 型超高压液相色谱仪进行杂质对照品比对实验, 液相色谱条件根据国际农药分析协作委员会发布的吡唑醚菌酯 CIPAC 方法调整得到。吡唑醚菌酯原药中主要杂质的 UPLC 谱图示于图 2, 采用面积归一法确定各组分的相对百分含量。由于吡唑醚菌酯在 190~290 nm 波长范围内均有紫外吸收, 本实验考察了 211、254、278 nm 3 个波长下杂质的分布, 将 3 个含量大于 0.1% 的杂质(A、B、C)作为分析对象, 其结果列于表 1。

2.2 质谱分析结果

2.2.1 吡唑醚菌酯的质谱分析 在正离子模式下, 吡唑醚菌酯原药主要成分的质谱图示于图 3。从同位素峰强度来看, 强度最高的 m/z 388.105 2、410.087 1 两个离子均含有 1 个氯原子, 推测其分别为 $[M+H]^+$ 和 $[M+Na]^+$ 离

子, 与吡唑醚菌酯正离子的理论分子质量(388.105 9 u)相吻合, 一级质谱的误差为 0.7 个原子单位。选择 m/z 388.105 2 为母离子进行 HCD MS/MS 测定, 观察到 4 个主要的碎片离子峰 m/z 296.058 4、194.081 3、164.070 8、163.062 8, 推测其质谱裂解途径示于图 4。

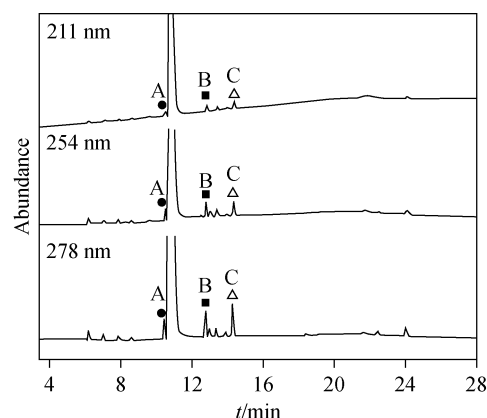


图 2 吡唑醚菌酯原药中主要杂质的 UPLC 谱图

Fig. 2 UPLC spectra of the main impurities in pyraclostrobin

表 1 吡唑醚菌酯原药中的主要杂质在 3 个波长下的保留时间和相对百分含量

Table 1 Retention times and relative contents of 3 impurities in pyraclostrobin at 211, 254 and 278 nm

编号 No.	保留时间 t_R /min	相对百分含量 Relative content/%		
		211 nm	254 nm	278 nm
吡唑醚菌酯	11.2	99.139	99.212	99.233
杂质 A	10.9	0.117	0.106	0.108
杂质 B	13.2	0.134	0.133	0.137
杂质 C	14.6	0.173	0.132	0.179

根据吡唑醚菌酯的相对分子质量推断各碎片离子的可能结构。由于 m/z 163.062 8 是吡唑醚菌酯有效成分二级质谱中的碎片峰, 因此它所含元素种类只可能有 C、H、O、N, 从数学角度将这 4 种元素拟合的化学式按照误差由小到大排列为: $C_9H_9NO_2$ 、 $C_7H_7ON_4$ 、 $C_6H_{11}O_5$ 、 $C_5H_5N_7$ 、 $C_4H_9O_4N_3$ 等。高分辨质谱中, 经过质量轴校准后的误差一般不超过 0.004 个原子单位, 因此只有前 5 个拟合结果可能性最大。由于

吡唑醚菌酯正离子的化学式为 $C_{19}H_{19}ClN_3O_4^+$, 其碎片化学式中 C、H、O、N 各元素的个数不可能超过母离子, 所以第 2、3、4 个化学式不符合实际情况, 而第 5 个化学式的不饱和度与吡唑醚菌酯本身含多个芳香环的结构特点不符。因此, 可以确定 m/z 163.0628 对应的化学式是 $C_9H_9NO_2^+$ 。同理, 可依次推断另外 3 个碎片离子 m/z 296.0584、194.0813、164.0708 对应的化学式分别为 $C_{16}H_{11}ClN_3O^+$ 、 $C_{10}H_{12}NO_3^+$ 、 $C_9H_{10}NO_2^+$ 。

ESI 电离源一般是电荷诱导发生的, 通常失去中性分子发生电子对的转移, 能够观察到偶电子离子。但对于某些化合物, 偶电子离子也会丢失 1 个中性自由基生成奇电子离子^[14]。丁友超等^[15]在研究 4 种染料的 ESI MS/MS 中发现, 产生的特征奇电子离子与偶氮、三苯甲烷、蒽醌和硝基苯这 4 种发色团的诱导裂解有关。这种现象在 ESI 质谱中已有较多的报道,

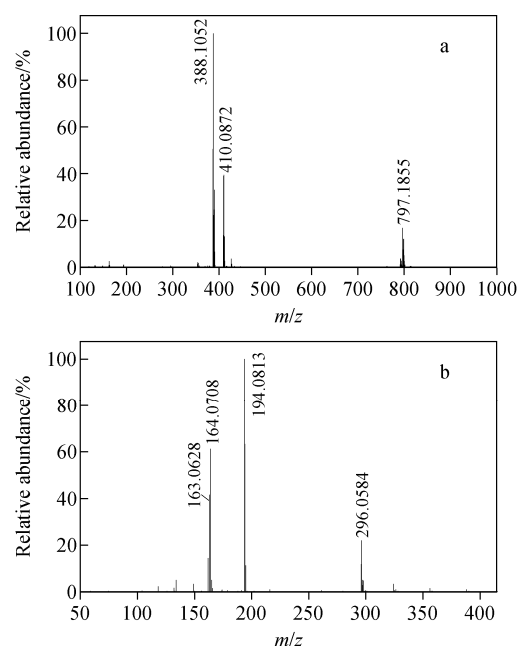
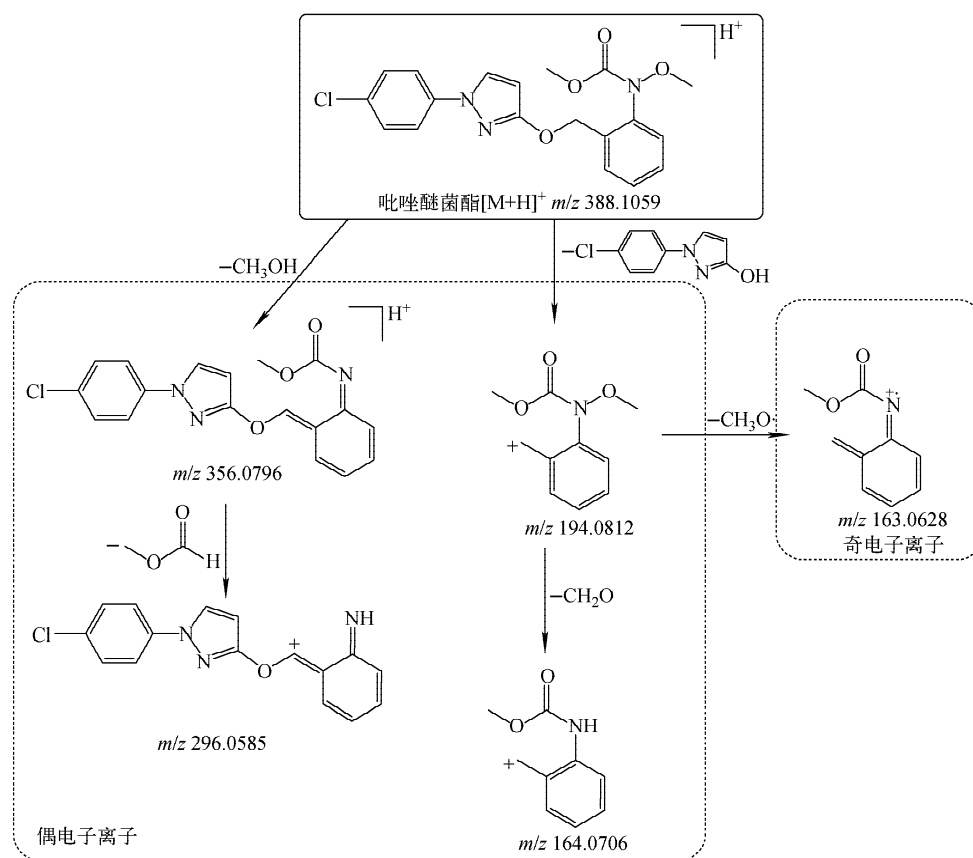


图 3 吡唑醚菌酯原药主要成分的一级(a)与二级(b)质谱图
Fig. 3 MS (a) and MS/MS (b) spectra of pyraclostrobin



注: 图中各碎片离子的分子质量为理论值

图 4 吡唑醚菌酯原药主要成分可能的裂解途径

Fig. 4 Proposed fragmentation pathway of pyraclostrobin

但目前尚缺乏成体系的理论支持。本实验中的4个碎片离子均含有奇数个氮原子,一般来说它们的相对分子质量应为偶数,而 m/z 163.062 8 离子的相对分子质量却为奇数,因此推断其为奇电子离子,是由某个偶电子离子失去1个自由基得到的。 m/z 194.081 3 与 m/z 163.062 8 相差 31.018 5 u,是1个甲氧基自由基的相对分子质量。因此,推测 m/z 163.062 8 是由 m/z 194.081 3 在高能碰撞诱导下裂解失去1个甲氧基自由基后发生电子重排得到的。

2.2.2 杂质 A 的质谱分析 杂质 A 在正离子模式下的一级质谱图示于图 5a,图中可以观察到 m/z 358.094 6、380.076 6 离子信号,分别为 $[M+H]^+$ 和 $[M+Na]^+$ 离子,其中, m/z 358.094 6 比吡唑醚菌酯正离子少了 30.010 0 u,恰好是1个甲醛(30.010 6 u)的分子质量。选择 m/z 358.094 6 为母离子进行二级质谱(碰撞能量 20 eV)测定,观察到3个主要的碎片离子峰 m/z 326.069 1、164.070 6、132.044 5,示于图 5b。杂质 A 与吡唑醚菌酯有着共同的碎片离子 m/z 164.070 6,但没有 m/z 194.081 3 碎片,说明杂质 A 与主成分的氨基甲酸酯部分可能相同,但又缺失了氨基上的甲氧基。因此,

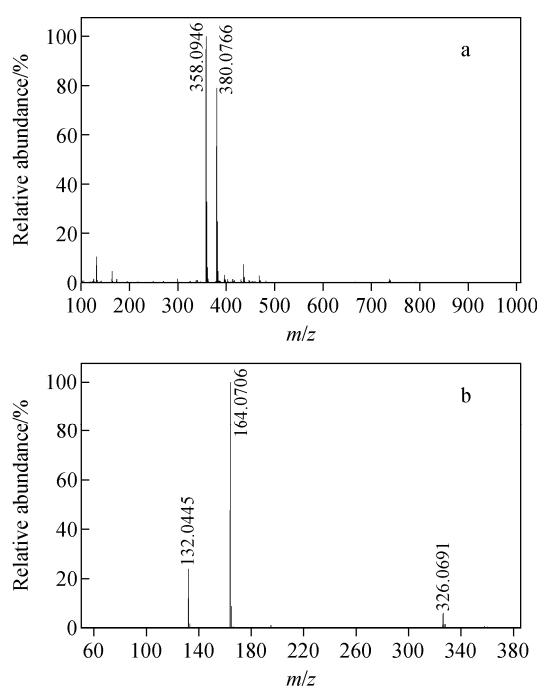


图5 杂质 A 的一级(a)与二级(b)质谱图

Fig. 5 MS (a) and MS/MS (b) spectra of impurity A

推测杂质 A 可能的裂解途径示于图 6。杂质 A 的裂解途径有2种可能:一种是先失去1分子甲醇后得到 m/z 326.069 1 的中间过渡态,经过电子重排后得到更稳定的共轭结构;另一种是直接失去1分子对氯吡唑醇,得到与吡唑醚菌酯相同的碎片离子 m/z 164.070 6。

2.2.3 杂质 B 的质谱分析 杂质 B 在正离子模式下的质谱图示于图 7,图 7a 中 m/z 436.082 0、458.063 8 离子信号分别为 $[M+H]^+$ 和 $[M+Na]^+$ 离子。选择 m/z 436.082 0 为母离子进行 MS/MS 测定(碰撞能量 20 eV),产生4个主要的碎片离子峰 m/z 296.058 5、242.057 9、212.047 3、163.062 9,同时还有 m/z 356.077 2、63.000 3 等强度相对较弱的特征碎片峰,示于图 7b。通过杂质 B 分子离子峰的同位素比,发现其含有2个氯原子,比吡唑醚菌酯分子质量多 47.977 1 u,即1个氯甲烷的分子质量;二级质谱图中观察到的 m/z 63.000 1 碎片峰与氯乙烷 $ClCH_2CH_2^+$ 碎片的精确理论分子质量相吻合。这是因为在合成吡唑醚菌酯反应过程中使用了二氯乙烷为反应溶剂。基于以上信息,推测杂质 B 的结构可能是氯乙基取代了吡唑醚菌酯的1个甲基。通过二级质谱图中的 m/z 356.077 2、296.058 5 碎片峰,推测杂质 B 与吡唑醚菌酯分子的氨基甲酸酯部分可能相同,其可能的裂解途径示于图 8。其中,碎片离子 m/z 163.062 8 是由 m/z 242.057 9 失去1个氯乙氧基自由基后重排得到的奇电子离子,该杂质可能是羟胺中间体与二氯乙烷溶剂在碱性环境下发生取代反应脱去1分子氯化氢的产物。

2.2.4 杂质 C 的质谱分析 杂质 C 在正离子模式下的质谱图示于图 9,图 9a 中 m/z 466.015 9、487.997 8 离子信号分别为 $[M+H]^+$ 和 $[M+Na]^+$ 离子。选择 m/z 466.015 9 为母离子进行 MS/MS 测定(碰撞能量 20 eV),产生了4个主要的碎片离子 m/z 355.071 7、194.081 3、164.070 6、163.062 8,示于图 9b。从图 9a 可以看出,杂质 C 分子结构中含有多个卤原子,比吡唑醚菌酯的分子质量多 77.911 2 u,即1个 Br 的原子质量。因此,推测杂质 C 的结构可能为吡唑醚菌酯的1个 H 原子被 Br 原子取代。

从合成路线分析 Br 原子的位置,有2种可能性,示于图 10。一种可能性是苯基溴化的步

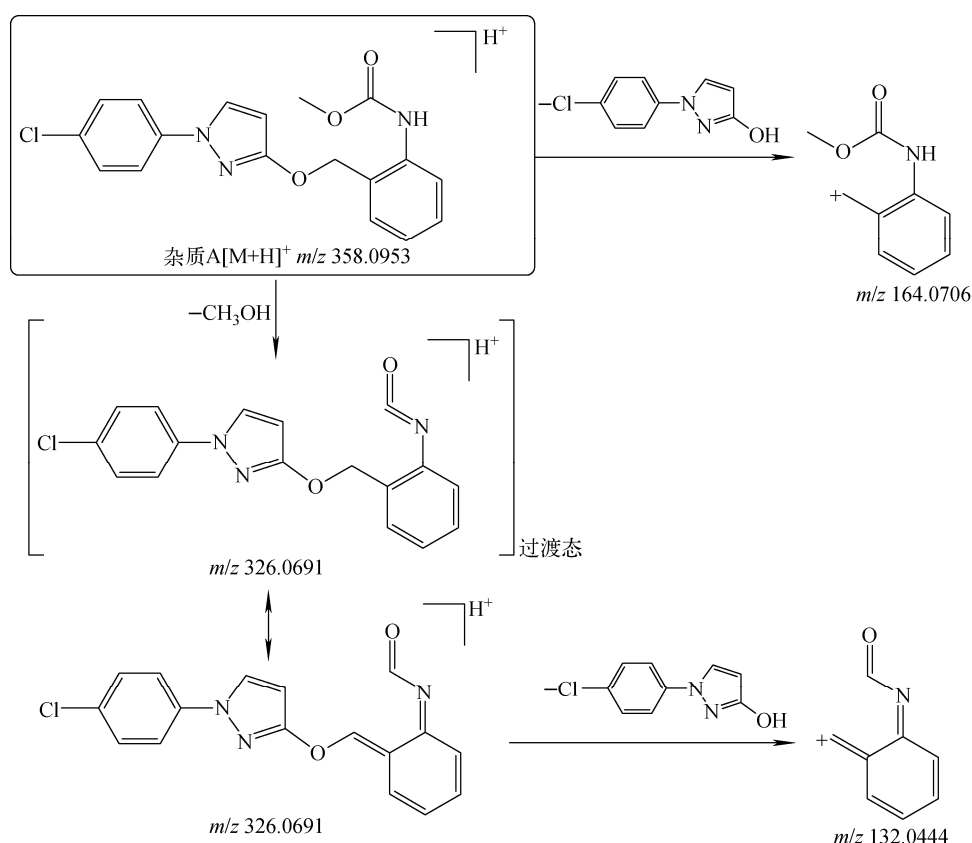


图6 杂质A可能的裂解途径

Fig. 6 Proposed fragmentation pathway of impurity A

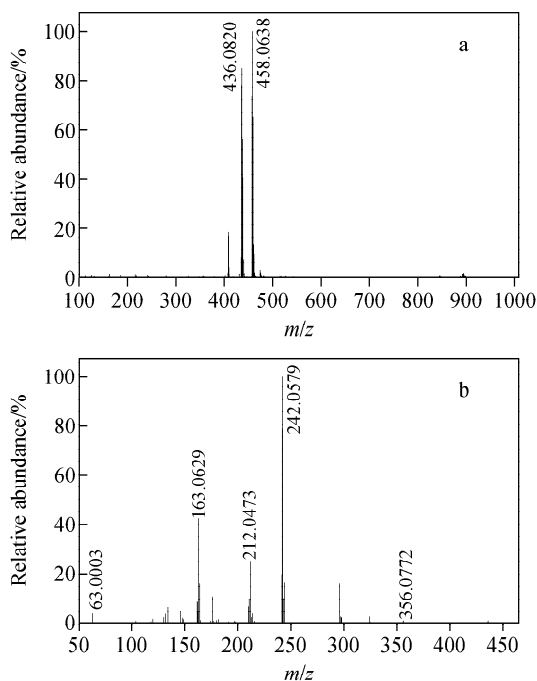


图7 杂质B的一级(a)与二级(b)质谱图

Fig. 7 MS (a) and MS/MS (b) spectra of impurity B

骤中发生了二溴化副反应, 苄基上有2个H原子被Br原子取代, 继续反应, 其中1个Br原子被1-(4-氯苯基)-1H-3-吡唑醇取代, 而另1个Br原子则保留在苄基上, 这种解释更符合合成理论的预期; 另一种可能性是Br原子取代了吡唑环上的4号位H, 其来源是苄溴化反应中过量的Br被带入了下一步反应, 直接与吡唑醚菌酯发生了溴化反应。

进一步分析杂质C的二级质谱图, 发现其含有与吡唑醚菌酯相同的主要碎片离子 m/z 194.0813、164.0706, 说明杂质C与吡唑醚菌酯分子的甲氧基氨基甲酸酯部分可能是相同的, m/z 194.0813碎片是杂质C失去1分子溴代1-(4-氯苯基)-1H-3-吡唑醇得到的, 由此推测Br原子可能位于吡唑醇片段上。综合质谱和合成路线分析的结果, 杂质C的结构可能是吡唑醚菌酯吡唑环被溴化的产物(图10中可能性2), 由此进一步推测杂质C可能的裂解途径, 示于图11。其中, m/z 355.0706是一个奇电子离子。

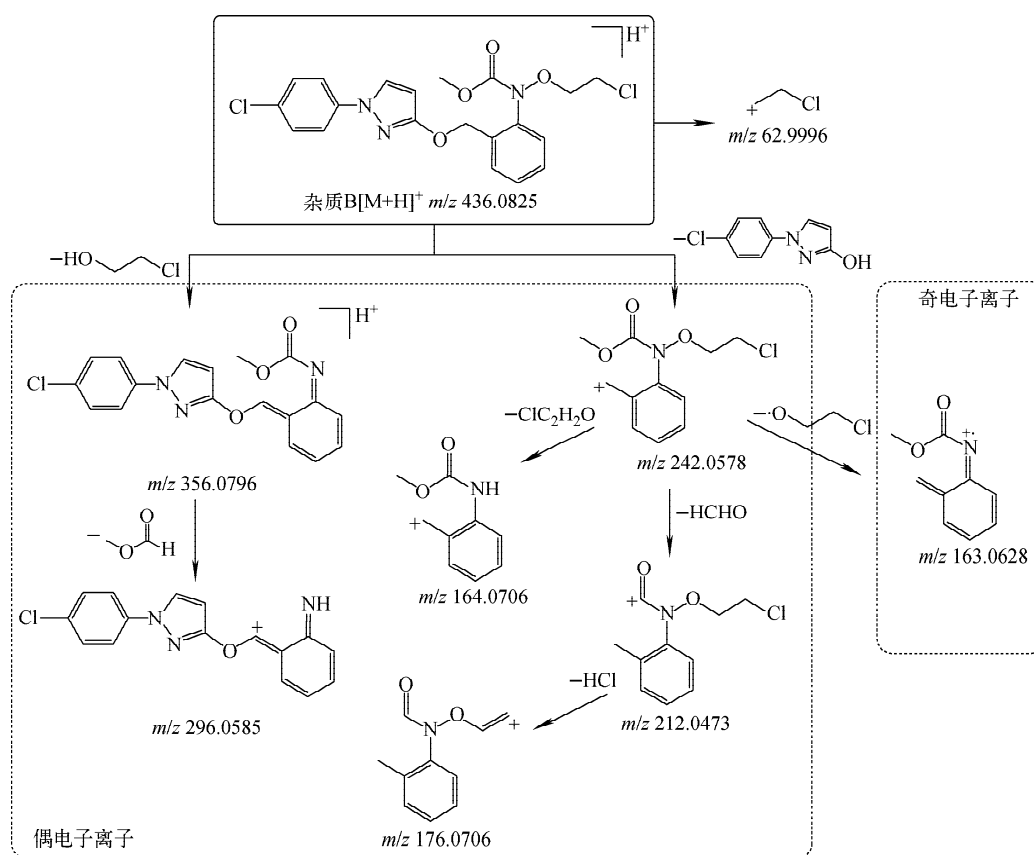


图8 杂质B可能的裂解途径

Fig. 8 Proposed fragmentation pathway of impurity B

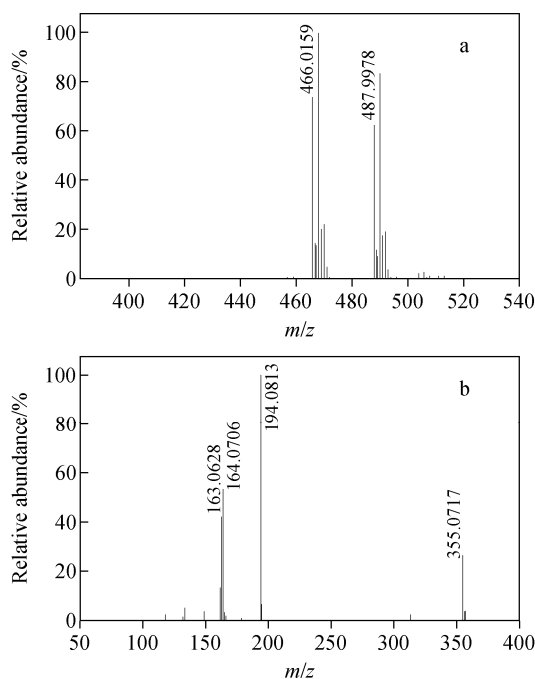


图9 杂质C的一级(a)与二级(b)质谱图

Fig. 9 MS (a) and MS/MS (b) spectra of impurity C

2.3 杂质对照品的比对与确认

根据以上由质谱和合成路线推测的杂质结构,经过实验室合成得到杂质对照品,将对照品的保留时间、质谱信息与原药中的杂质对比,结果列于表2。结果表明,合成的杂质对照品与原药中杂质的保留时间、质谱图一致,说明质谱分析结果准确可靠。

3 结论

本工作应用 UPLC-MS 和 HCD MS/MS 技术分析了实验室合成的吡唑醚菌酯原药中 3 个主要杂质。结果表明,在吡唑醚菌酯以及杂质 B、C 的 HCD 质谱中,同时存在着偶电子离子和奇电子离子。结合原药合成路线推测出 3 个杂质可能的结构:杂质 A 产生于硝基羟胺化还原步骤中;杂质 B 由羟胺中间体与二氯乙烷溶剂反应产生;杂质 C 是苯溴化反应步骤中过量的溴导致的。由此可见,在吡唑醚菌酯原药的工艺改进活动中,控制羟胺化、溴化两个步骤中的副反应,有助于提升原药的质量。

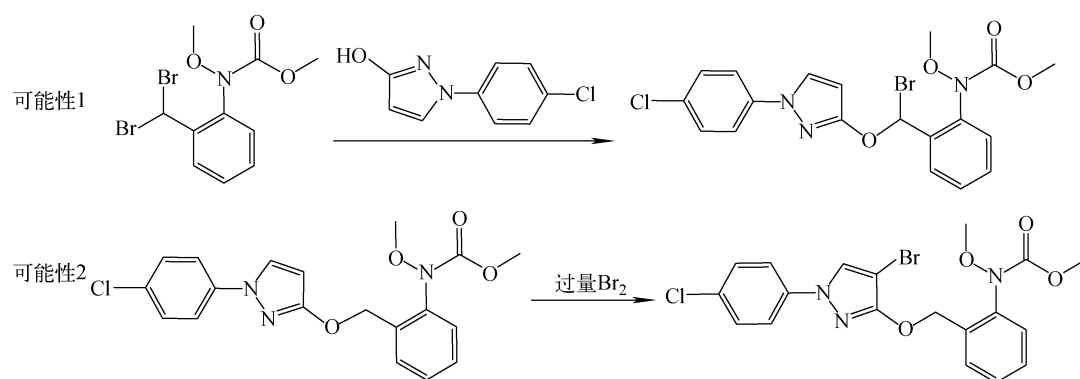


Fig. 10 Two possible formation pathways of impurity C

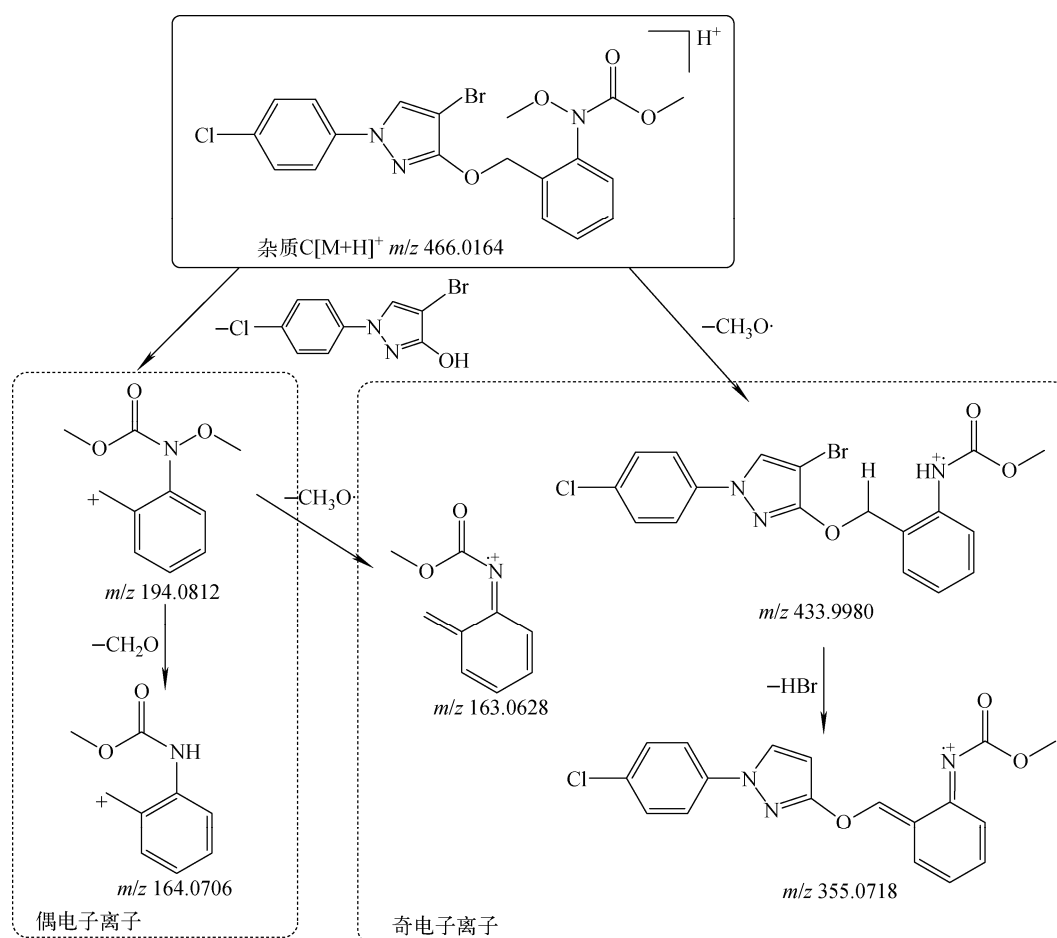


图 11 杂质 C 可能的裂解途径

Fig. 11 Proposed fragmentation pathway of impurity C

表 2 原药中杂质与合成杂质对照品保留时间、质谱数据的比对

Table 2 Comparison of the retention time, mass data between the impurity in technical concentrate and the impurity standard

	保留时间 t_R/min	一级质谱 MS (m/z)	二级质谱 MS/MS (m/z)
原药中杂质 A	10.65	358.0946	326.0691, 164.0706, 132.0445
杂质 A 对照品	10.67	358.0941	326.0690, 164.0706, 132.0445
原药中杂质 B	12.80	436.0820	296.0585, 242.0579, 212.0473, 163.0629
杂质 B 对照品	12.88	436.0812	296.0587, 242.0576, 212.0471, 163.0627
原药中杂质 C	14.26	466.0159	355.0717, 194.0813, 164.0706, 163.0628
杂质 C 对照品	14.31	466.0152	355.0708, 194.0808, 164.0702, 163.0624

参考文献:

- [1] 陈雨, 张爱芳, 夏本勇, 等. 吡唑醚菌酯对大豆炭疽病防效及保健增产作用[J]. 农药, 2011, 50(9): 697-699.
CHEN Yu, ZHANG Aifang, XIA Benyong, et al. Efficacy of pyraclostrobin in controlling soybean anthracnose and their effects on the health protection and yield increase[J]. Agrochemicals, 2011, 50(9): 697-699(in Chinese).
- [2] 张梅凤, 吕秀亭. 2011 年-2015 年专利到期的农药品种之吡唑醚菌酯[J]. 今日农药, 2012, (8): 36-38.
ZHANG Meifeng, LV Xiuting. Patent expired pesticide during 2011-2015: pyraclostrobin[J]. Current Pesticide, 2012, (8): 36-38(in Chinese).
- [3] 陶贤鉴, 罗亮明, 黄超群, 等. 吡唑醚菌酯的合成研究[J]. 农药研究与应用, 2009, 13(1): 16-21.
TAO Xianjian, LUO Liangming, HUANG Chaogun, et al. Synthesis of pyraclostrobin[J]. Agrochemicals Research & Application, 2009, 13(1): 16-21(in Chinese).
- [4] 李清, 李巍, 刘东志, 等. 吡唑醚菌酯的合成研究[J]. 化学工业与工程, 2016, 33(1): 45-50.
LI Qing, LI Wei, LIU Dongzhi, et al. Synthesis of pyraclostrobin[J]. Chemical Industry and Engineering, 2016, 33(1): 45-50(in Chinese).
- [5] 马海军, 曹庆亮, 马亚芳, 等. 吡唑醚菌酯的合成和初步生物活性[J]. 农药, 2013, 52(6): 408-410.
MA Haijun, CAO Qingliang, MA Yafang, et al. Synthesis and biological activities of pyraclostrobin[J]. Agrochemicals, 2013, 52(6): 408-410(in Chinese).
- [6] 杨丽娟, 柏亚罗. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂-吡唑醚菌酯[J]. 现代农药, 2012, 11(4): 46-50.
YANG Lijuan, BAI Yaluo. Strobilurin fungicide-pyraclostrobin[J]. Modern Agrochemicals, 2012, 11(4): 46-50(in Chinese).
- [7] 陈海燕, 陶文波, 丁克鸿. 液质联用分析噁菌酯合成中的副反应[J]. 农药, 2016, (10): 725-728.
CHEN Haiyan, TAO Wenbo, DING Kehong. Analysis of side reactions in the synthesis of azoxystrobin by LC/MS[J]. Agrochemicals, 2016, (10): 725-728(in Chinese).
- [8] 王金秋, 马建民, 夏曦, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定猪肌肉中 13 种喹诺酮类药物残留[J]. 质谱学报, 2014, 35(2): 185-192.
WANG Jinqiu, MA Jianmin, XIA Xi, et al. Determination of 13 quinolone antibiotic residues in swine muscle by UPLC MS/MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2014, 35(2): 185-192(in Chinese).
- [9] 周建良, 周哲, 陈碧莲, 等. UHPLC/LTQ Orbitrap MS 法解析一种未知西地那非衍生物[J]. 质谱学报, 2016, 37(5): 422-430.
ZHOU Jianliang, ZHOU Zhe, CHEN Bilian, et al. Identification of an unknown derivative of sildenafil by UHPLC/LTQ Orbitrap MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2016, 37(5): 422-430(in Chinese).
- [10] 王子健, 刘颖, 刘思焱, 等. UPLC-HRMSⁿ 结合高能诱导裂解快速鉴定麦冬中高异黄酮类成分[J]. 质谱学报, 2016, 37(6): 481-491.
WANG Zijian, LIU Ying, LIU Siyi, et al. Rapid identification of homoisoflavonoids in ophiopogon japonicas based on UPLC-HRMSⁿ combined HCD method[J]. Journal of Chinese Mass Spec-

- trometry Society, 2016, 37(6): 481-491(in Chinese).
- [11] 王敏,张海燕,杨金良,等. 磺胺类药物电喷雾质谱高能裂解规律[J]. 温州医学院学报,2013,43(10):642-646.
- WANG Min, ZHANG Haiyan, YANG Jinliang, et al. Research on fragmentation pathways of sulfonamide by ESI high energy collision induced dissociation technique[J]. Journal of Wenzhou Medical College, 2013, 43(10): 642-646(in Chinese).
- [12] GODFREY A R, WILLIAMS C M, DUDLEY E, et al. Investigation of uremic analytes in hemodialysate and their structural elucidation from accurate mass maps generated by a multi-dimensional liquid chromatography mass spectrometry approach[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2009, 23(19): 3 194-3 204.
- [13] HOSSEINI S E, SAEIDIAN H, AMOZADEH A, et al. Fragmentation pathways and structural characterization of organophosphorus compounds related to the chemical weapons convention by electron ionization and electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2016, 30(24): 2 585-2 593.
- [14] KARNI M, MANDELBAUM A. The even electron rule[J]. Organic Mass Spectrometry, 1980, 15(2): 53-64.
- [15] 丁友超,杨安南,蔡建和,等. 官能团对染料在电喷雾串联质谱中的离子化和裂解行为的影响[J]. 质谱学报,2009,30(6):340-345.
- DING Youchao, YANG Annan, CAI Jianhe, et al. Effects of functional groups on ionization and fragmentation of dyestuffs by ESI-MS/MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2009, 30(6): 340-345(in Chinese).