

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022008653

化学试剂,2022,44(4),608~612

## 盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 新的合成方法研究与结构表征

刘晓佳<sup>1</sup>, 韩世磊<sup>1,2</sup>, 孔香玲<sup>1</sup>, 徐银<sup>1,2</sup>, 石静飞<sup>1,2</sup>, 佟庆龙<sup>1,2</sup>, 张磊<sup>\*1,2</sup>  
(1.天津阿尔塔科技有限公司,天津 300457;2.阿尔塔标准物质研究院,天津 300457)

**摘要:**稳定同位素内标试剂与同位素稀释质谱法相结合的检测技术,为快速准确地检测莱克多巴胺的含量提供了可能。以4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮为起始原料,经氢-氘交换、还原胺化、脱保护基反应,合成稳定同位素氘标记的盐酸莱克多巴胺。该合成路线具有路线短、操作简便、原料廉价易得等优点。合成产物经核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H NMR)和质谱(ESI-MS)表征确认,氘同位素丰度为97.7 atom% D,可作为质谱内标试剂应用于兽残检测领域。

**关键词:**稳定同位素标记;氘标记莱克多巴胺;氢-氘交换反应;质谱内标试剂

**中图分类号:** O625.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2022)04-0608-05

**Novel Synthetic Method and Characterization of Ractopamine-D<sub>6</sub> Hydrochloride** LIU Xiao-jia<sup>1</sup>, HAN Shi-lei<sup>1,2</sup>, KONG Xiang-ling<sup>1</sup>, XU Yin<sup>1,2</sup>, SHI Jing-fei<sup>1,2</sup>, TONG Qing-long<sup>1,2</sup>, ZHANG Lei<sup>\*1,2</sup> (1. Alta Scientific Co., Ltd., Tianjin 300457, China; 2. Alta Institute for Reference Materials Co., Ltd., Tianjin 300457, China), Huaxue Shiji, 2022, **44**(4), 608~612

**Abstract:** Stable isotope internal standard reagent combined with isotope dilution mass spectrometry can offer a feasible method with accuracy and precision for the detection of ractopamine. A deuterium-labeled ractopamine hydrochloride was synthesized from 4-(4-methoxyphenyl)-2-butanone via the steps of H-D isotope exchange, reduction amination, and deprotection. The novel synthetic route has the advantages of short route, easy operation, cheap, accessible starting materials, and high isotope abundance and so on. The deuterium-labeled product was confirmed by nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) and mass spectrometry (ESI-MS) characterization with more than 97 atom% D deuterium isotope abundance, which can be used as MS internal standards in the field of veterinary residues detection.

**Key words:** stable isotope labeling; deuterium-labeled ractopamine; H-D exchange reaction; MS internal standard reagent

莱克多巴胺的医学作用是治疗充血性心力衰竭症、肌肉萎缩症和支气管扩张平滑肌松弛,有减少脂肪蓄积、增长肌肉等作用,是一种人工合成的肾上腺素受体兴奋剂<sup>[1]</sup>。然而该物质却被一些养殖场作为一种新型瘦肉精非法添加在饲料中,以期减少动物体内脂肪,增强猪或火鸡等多种动物的肌肉生长<sup>[2]</sup>。世界反兴奋剂机构(World Anti-Doping Agency, WADA)在《2019年禁用清单国际标准》中已将其明确列为β<sub>2</sub>激动剂类禁用物质;2019年8月中国体育总局反兴奋剂中心印发《大型赛事食源性兴奋剂防控工作指南(暂行)》的通知中,也明确规定了要检测沙丁胺醇、莱克多巴胺、沙美特罗、克伦丙罗、去甲乌药碱和曲托唑酚等β<sub>2</sub>激动剂;中国和欧盟官方文件已明文禁止在动物饲料中使用莱克多巴胺<sup>[3]</sup>。日前,关于盐酸莱克多巴胺的检测方法主要有高效液相色谱-质谱联用法(LC-MS)、酶联免疫法检测、荧光免疫分析法等<sup>[4-10]</sup>,尽管其中的LC-MS方法灵敏度较

高、通用性较强,也广泛应用于运动员的血样、尿样以及各类保健品和食品的分析中,但其依然具有一定的局限性,当浓度低于检测阈值时,就无法满足要求。而且,常规检测方法同样无法克服样品基质复杂、干扰物质多、代谢物多样等问题。而同位素稀释质谱法(Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS)很好的解决了这一问题,其采用稳定性同位素标记化合物作为内标试剂,很好地结合了色谱的分离能力和质谱的定性能力,可以同时减少前处理和基质效应带来的差异,是唯一

收稿日期:2021-09-09;网络首发日期:2022-01-30

基金项目:国家重点研发计划项目(2019YFC1604804)。

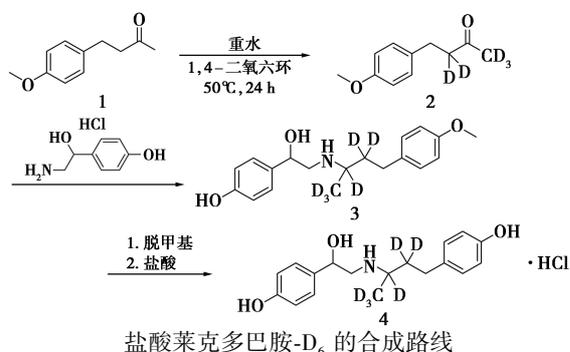
作者简介:刘晓佳(1989-),男,山西朔州人,学士,主要从事有机合成研究。

通讯作者:张磊, E-mail: lei.zhang@altasci.com.cn。

引用本文:刘晓佳,韩世磊,孔香玲,等.盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub>新的合成方法研究与结构表征[J].化学试剂,2022,44(4):608-612。

一种可用于微量、痕量和超痕量元素权威的测量方法<sup>[11]</sup>。

当前,关于稳定同位素标记的莱克多巴胺的合成方法已有报道。李杰等<sup>[12]</sup>通过氘标记或无标记对羟基苯甲醛和氘标记或无标记丙酮发生羟醛缩合反应生成氘标记覆盆子酮,再经过还原胺化、氘标记或无标记的溴代对羟基苯乙酮发生亲核取代反应,再经还原得到氘标记莱克多巴胺。该路线可合成多种氘标记化合物,但路线较长,操作复杂,且烷基化反应收率较低,副产物较多。汪忠华等<sup>[13]</sup>以酮为原料,经还原、保护、取代、偶联、脱保护等反应得到氘代莱克多巴胺。该方法仅标记了 1 个氘,标记产物与天然丰度的莱克多巴胺仅相差一个质量数,而稳定同位素标记试剂作为内标试剂应用于同位素稀释质谱法时,一般要求有至少 3 个质量数的差异,所以该方法所制备的标记化合物在实际应用方面有明显的不足,且反应步骤多达 7 步以上。卢伟京等<sup>[14]</sup>通过氘标记的奥克巴胺与氘标记的覆盆子酮反应,经脱水还原得到氘代莱克多巴胺。该方法氘标记原料昂贵不易得,路线也相对较长,反应条件较为剧烈,且烷基化合成收率较低。本文针对现有合成方法存在的不足,设计了一条全新的合成路线,以廉价易得的 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮(1)作为原料,经过氢-氘交换反应,高效的合成了关键的氘标记中间体,进而经过还原胺化、脱保护基等反应得到氘代莱克多巴胺-D<sub>6</sub>。与文献方法相比,此方法路线简短、条件温和、操作简便、收率较高,可以制备较高同位素丰度的产物,具有大批量制备生产的前景。



Synthesis route of ractopamine-D<sub>6</sub> hydrochloride

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

IKA-RCT 加热型磁力搅拌器、HB10 型旋转

蒸发仪(德国 IKA 集团);Bruker 400 MHz 型核磁共振波谱仪(德国布鲁克公司);1260+6120 型高效液相色谱-质谱联用仪(配自动进样器与 DAD 检测器,美国安捷伦科技公司);CHEETAH MP200 型快速柱纯化仪(天津博纳艾杰尔科技有限公司)。

4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮、盐酸奥克巴胺(98%,萨恩化学技术(上海)有限公司);重水(98 atom% D)、氰基硼氘化钠(化学纯度 97%,98 atom% D)、氘氧化钠(40% D<sub>2</sub>O 溶液,98 atom% D)(美国剑桥稳定同位素公司);其他试剂与药品均为市售分析纯,除特别说明外,可直接使用。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮-1,1,1,3,3,3-D<sub>6</sub>(2)的合成

室温下将 5.0 g (28.1 mmol) 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮(1)溶于 50 mL 的干燥 1,4-二氧六环中,氮气保护下加入 17.3 g (40% D<sub>2</sub>O 溶液,168.5 mmol) NaOD 和 100 mL D<sub>2</sub>O,升温至 50 °C 搅拌反应过夜。将反应液用氘盐酸(20%重水溶液)调节至 pH 6,然后用干燥的甲基叔丁基醚进行萃取,合并有机相,干燥,减压浓缩得到 5 g 化合物 2,产率以化合物 1 计为 95.0%,以氘氧化钠计为 81.5%,无需纯化,直接用于下一步反应。

#### 1.2.2 1-苯酚基-2-((4-(4-甲氧基苯基)丁基)氨基)乙醇(3)的合成

室温下将 4.0 g (21.8 mmol) 化合物 2 溶解于 50 mL 的 CH<sub>3</sub>OD 中,再加入 4.14 g (21.8 mmol) 盐酸奥克巴胺、0.26 g (4.4 mmol) 乙酸,N<sub>2</sub> 保护下冷却至 0 °C,该温度下,分批加入 2.2 g (32.7 mmol) 氰基硼氘化钠,恢复至室温搅拌过夜。TLC (V(DCM):V(MeOH)=10:1) 监控反应。反应结束后将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭,再用乙酸乙酯萃取,合并有机相,干燥、过滤、浓缩得到 7 g 油状物,将其进行 Flash 色谱柱纯化得到 6 g 化合物 3,以化合物 2 计产率为 85.0%。<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD,400 MHz), $\delta$ :7.32~7.11(m,4H);6.84(dd,4H, $J$ =21.6,8.5 Hz);3.77(d,3H, $J$ =0.8 Hz);3.16~3.00(m,2H);2.74(dd,1H, $J$ =13.9,4.4 Hz);2.60(dd,1H, $J$ =13.9,8.8 Hz);1.42~1.22(m,1H)。

#### 1.2.3 盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub>(4)的合成

室温下将 4.5 g (14.0 mmol) 化合物 3 溶解于 60 mL 二氯甲烷中,搅拌均匀,氮气保护,降温至

0 °C,加入 5.3 g(21.2 mmol)三溴化硼,室温搅拌过夜。反应结束后用碳酸氢钠水溶液淬灭反应,减压浓缩蒸去溶剂,残渣用甲醇溶解,过滤,浓缩得到粗品,再进行反相色谱柱层析纯化( $V(\text{乙腈}):V(\text{水}(1\% \text{盐酸}))=0\% \sim 100\%$ )得到 2.4 g 白色固体,以化合物 3 计产率为 55.0%,化学纯度 99.8%,经 ESI-MS 检测,氘同位素丰度 97.7 atom% D。 $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400 \text{ MHz}), \delta: 7.27(\text{dd}, 2\text{H}, J=8.4, 6.1 \text{ Hz}); 7.17(\text{d}, 2\text{H}, J=8.4 \text{ Hz}); 6.92(\text{d}, 2\text{H}, J=8.6 \text{ Hz}); 6.85(\text{d}, 2\text{H}, J=7.6 \text{ Hz}); 4.91 \sim 4.82(\text{m}, 1\text{H}); 3.25 \sim 3.16(\text{m}, 2\text{H}); 2.73(\text{dd}, 1\text{H}, J=14.0, 4.0 \text{ Hz}); 2.55(\text{dd}, 1\text{H}, J=14.0, 6.9 \text{ Hz})$ 。ESI-MS,  $m/z: 308.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成工艺研究

#### 2.1.1 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮-1,1,1,3,3,3-D<sub>5</sub>(2)的合成

在氢-氘交换反应合成化合物 2 的研究中,针对不同的氘源及碱对反应的影响进行研究,结果列于表 1。从表中可以看出,当使用碳酸钾作为碱来催化氢-氘交换反应时,得到产物的氘同位素丰度小于 98 atom% D,而当使用氘氧化钠、甲醇钠这类碱性强的碱时,产物丰度均明显提高,且使用甲醇-D 和甲醇-D<sub>4</sub> 这两种溶剂效果一致。值得注意的是,在氢氧化钠体系中,合成产物的同位素丰度较低是由于分子中非标记的氢氧根离子与体系中氘质子作用,造成整个体系氘丰度降低所致。鉴于重水(D<sub>2</sub>O)的成本较低,且后处理简便,最终本文选择氘氧化钠/1,4-二氧六环-D<sub>2</sub>O 体系进行交换反应。

表 1 化合物 2 合成的反应条件筛选

Tab.1 Reaction condition screening for the synthesis of compound 2

序号	碱	氘源	溶剂/试剂	反应温度/°C	产率/%	丰度/atom% D
1	碳酸钾	D <sub>2</sub> O	THF/D <sub>2</sub> O	25	96.0	96.5
2	氢氧化钠	D <sub>2</sub> O	1,4-二氧六环/D <sub>2</sub> O	50	95.5	97.5
3	氘氧化钠	D <sub>2</sub> O	1,4-二氧六环/D <sub>2</sub> O	50	95.2	100
4	甲醇钠	CD <sub>3</sub> OD	CD <sub>3</sub> OD	25	94.0	99.0
5	甲醇钠	CH <sub>3</sub> OD	CH <sub>3</sub> OD	25	94.5	99.0

此外,针对表 1 反应条件 3 中的碱和重水的

使用量、反应温度及反应时间对反应产率和同位素丰度的影响进行了进一步研究,结果列于表 2。从表中可知,反应温度对同位素丰度影响较小,对反应时间影响较大,随着温度的升高,反应速率更快,但是在较高温度下反应产率有降低的趋势;同时,增加重水的使用量在一定程度上有利于提高产物的同位素丰度。

表 2 化合物 2 合成工艺优化

Tab.2 Optimization of synthesis process of compound 2

序号	$n(\text{NaOD}):n(\text{化合物 1})$	$V(\text{D}_2\text{O}):m(\text{化合物 1})/(\text{mL}\cdot\text{g}^{-1})$	反应温度/°C	反应时间/h	产率/%	丰度/atom% D
1	1:1	~40:1	25	24	96.1	98.0
2	2:1	~40:1	25	24	96.0	98.0
3	4:1	~40:1	25	24	95.6	99.0
4	6:1	~40:1	25	24	94.3	100
5	6:1	~40:1	50	10	95.0	100
6	6:1	~100:1	50	10	95.2	100
7	6:1	~40:1	70	10	90.5	100
8	6:1	~100:1	70	10	88.6	100

#### 2.1.2 1-苯酚基-2-((4-(4-甲氧苯基)丁基)氨基)乙醇(3)的合成

本实验针对不同还原剂和溶剂对化合物 3 合成反应的影响进行研究,反应均是在 0 °C 左右分批加入还原剂,室温下进行反应,结果列于表 3。鉴于四氢铝锂作还原剂时,淬灭过程中产生的铝盐对产物的包裹会导致产率降低,本文没有将其列为研究对象,而仅以硼氘化钠和氰基硼氘化钠这两种较为常用的还原剂作为考察对象。使用硼氘化钠时,先将化合物 2 和盐酸奥克巴胺于溶剂中反应 2 h 左右,再将硼氘化钠加入到反应体系中;氰基硼氘化钠作为还原剂时,进行“一锅法”投料。实验结果表明,使用氰基硼氘化钠条件下,在乙酸催化作用下产率较高,且使用氘标记的甲醇作溶剂可极大地提高产物的同位素丰度值。

表 3 化合物 3 合成工艺优化

Tab.3 Optimization of synthesis process of compound 3

序号	还原剂	催化剂	溶剂	反应时间/h	产率/%	丰度/atom% D
1	NaBD <sub>4</sub>	—	THF	14	35.0	97.0
2	NaBD <sub>4</sub>	—	MeOH	14	50.0	85.5
3	NaBD <sub>4</sub>	—	MeOD	14	65.0	97.0
4	NaBD <sub>3</sub> CN	—	MeOH	14	微量产物	—
5	NaBD <sub>3</sub> CN	乙酸	MeOH	14	85.3	86.5
6	NaBD <sub>3</sub> CN	乙酸	MeOD	14	85.0	97.5

### 2.1.3 盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub>(4)的合成

本文对合成化合物 4 的脱甲基化反应的影响因素进行了研究,结果如表 4 所示。结果表明,盐酸、氢溴酸条件仅检测到微量产物,有大量的苯位脱羟基副产物生成。BBr<sub>3</sub> 作为脱甲基试剂效果较好,但其投料量对反应影响比较明显,因此本文进一步对 BBr<sub>3</sub> 的使用量进行了优化,当  $n(\text{三溴化硼}) : n(\text{化合物 3}) = 1.5 : 1$  时,产物产率为 55.0%,进一步提高三溴化硼的使用量,由于后处理过程中大量的硼酸盐生成,乳化现象较为严重,导致产率有一定降低。

表 4 化合物 4 的合成工艺优化

Tab.4 Optimization of synthesis process of compound 4

序号	试剂	溶剂	$n(\text{试剂}) : n(\text{化合物 3})$	温度/ ℃	反应 时间/h	产品 产率/%
1	37% HCl	H <sub>2</sub> O	作溶剂	回流	4	微量产物
2	48% HBr	H <sub>2</sub> O	作溶剂	回流	4	微量产物
3	BBr <sub>3</sub>	DCM	1.2 : 1	0~25	16	20.5
4	BBr <sub>3</sub>	DCM	1.5 : 1	0~25	16	55.0
5	BBr <sub>3</sub>	DCM	4 : 1	0~25	16	50.5

## 2.2 盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 的鉴定与表征

### 2.2.1 <sup>1</sup>HNMR 确证

本文中盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 的 <sup>1</sup>HNMR 谱图见图 1。位于氢谱低场区的一组双二重峰和三组二重峰分别为化合物分子中两个苯环上的氢信号,即  $\delta$  7.27 (dd)、 $\delta$  7.17 (dd)、 $\delta$  6.92 (dd)、 $\delta$  6.85 (dd);  $\delta$  4.92~4.81 的一组峰是与羟基相连的一个次甲基氢信号,其受到邻位羟基氢和邻位亚甲基氢的耦合作用,故而表现为多重峰信号;  $\delta$  3.27~3.14 的一组峰为苯位亚甲基的两个氢信号,其同时受到邻位两个标记原子 D 的耦合裂分作用,根据  $2In+1$  规则,又叠加分子结构的非对映体混合物特性,最终表现为一组多重峰信号;由于分子结构中,与羟基相连的碳为手性碳,因此与氨基相连的亚甲基中的两个 H 质子化学不等价,在核磁谱图中表现为不同化学位移的两组信号峰,两个 H 质子同时受到同碳氢和邻碳氢以及氨基氢的综合影响,最终表现为两组双二重峰,即  $\delta$  2.73 (dd) 和  $\delta$  2.55 (dd)。此外,莱克多巴胺分子结构中的甲基氢、与氨基相连的次甲基氢和  $\beta$  位的两个亚甲基氢由于被 D 所取代,因而在核磁谱图上不会呈现出相关信号峰,与预期结果一致。综上所述,化合物的氢谱数据与天然丰度的莱克

多巴胺氢谱数据一致<sup>[15]</sup>,结构正确。

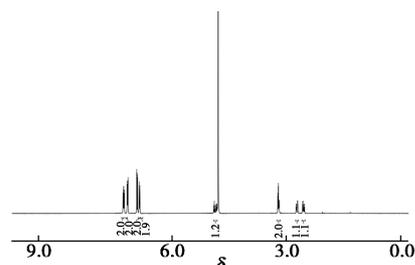
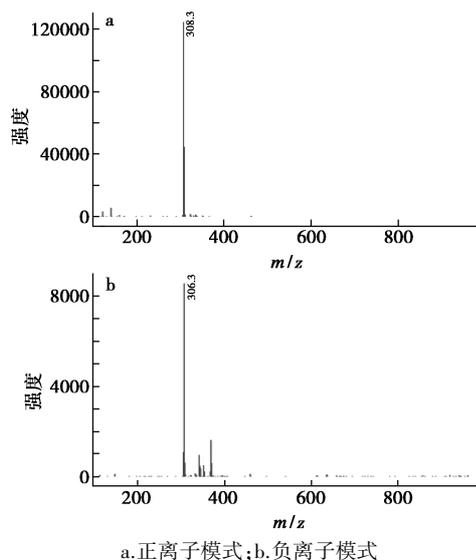


图 1 盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 的 <sup>1</sup>HNMR 谱图

Fig.1 <sup>1</sup>HNMR spectra of ractopamine-D<sub>6</sub> hydrochloride

### 2.2.2 ESI-MS 检测和产物同位素丰度确认

化合物盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 经 ESI-MS 检测,其正离子模式和负离子模式的质谱图如图 2 所示。目标化合物的分子离子峰实测值  $[M+H]^+ = 308.3$ 、 $[M-H]^- = 306.3$ ,分别与理论计算结果  $308.2 (C_{18}H_{18}D_6NO_3^+)$  和  $306.2 (C_{18}H_{16}D_6NO_3^-)$  相符。



a.正离子模式;b.负离子模式

图 2 盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 的 ESI-MS 谱图

Fig.2 ESI-MS spectra of ractopamine-D<sub>6</sub> hydrochloride

同时,产物经质谱分析,用“质量簇分类法”<sup>[16]</sup>计算,盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 同位素氘的丰度为 97.7 atom% D。具体计算过程如下:

盐酸莱克多巴胺-D<sub>6</sub> 的质谱峰簇为:  $m/z = 302 \sim 310$ ,非氘标记的化合物天然丰度分布的占比(归一化后)应为  $A_{302} : A_{303} : A_{304} : A_{305} = 0.813 : 0.164 : 0.021 : 0.002$ 。将所采集到的质谱图中  $m/z = 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310$  的峰强度数据归一化后分别记为  $A_0, A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6$  代入方程组(1)计算,解  $x_j (j = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6)$ 。

$$\begin{aligned}
 A_0 &= 0.813x_0 = 0 \\
 A_1 &= 0.164x_0 + 0.813x_1 = 0 \\
 A_2 &= 0.021x_0 + 0.164x_1 + 0.813x_2 = 0 \\
 A_3 &= 0.021x_1 + 0.164x_2 + 0.813x_3 = 0 \\
 A_4 &= 0.021x_2 + 0.164x_3 + 0.813x_4 = 0.8 \\
 A_5 &= 0.021x_3 + 0.164x_4 + 0.813x_5 = 8.2 \\
 A_6 &= 0.021x_4 + 0.164x_5 + 0.813x_6 = 62.9
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

从上述方程组中求得  $x_0=0$ 、 $x_1=0$ 、 $x_2=0$ 、 $x_3=0$ 、 $x_4=0.984$ 、 $x_5=9.90$ 、 $x_6=75.4$ ，进一步归一化后即标记了 0~6 个氘的盐酸莱克多巴胺的分子百分比，列于表 4。

**表 4** 不同氘标记个数的盐酸莱克多巴胺的分子百分比  
**Tab.4** Molecular percentage of ractopamine hydrochloride for different number of deuterium labeling

$m/z$	$X_0$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$	$X_5$	$X_6$
分子百分比/%	0	0	0	0	1.14	11.5	87.4

盐酸莱克多巴胺- $D_6$  的同位素丰度值以  $E$  表示，按式 (2) 计算得到同位素丰度，即  $E = 97.7$  atom% D。

$$E = \left( \sum_{j=0}^6 jX_j \right) / \left( 6 \sum_{j=0}^6 X_j \right) \tag{2}$$

式中： $X_j$  表示标记  $j$  个 D 原子的盐酸莱克多巴胺- $D_j$  分子的摩尔分数，其中  $j = (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6)$ 。

### 3 结论

本文首次以 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮为起始原料，以廉价易得的重水为稳定同位素标记源，经氢-氘交换反应得到关键中间体 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮- $D_5$ ，再经还原胺化、脱保护基反应合成目标产物，这是一条全新的盐酸莱克多巴胺- $D_6$  的合成路线，其中最关键之处是氢-氘交换和氘代还原胺化两个过程对化合物同位素丰度的控制，并达到了较好的预期，且后续反应并未有明显的同位素丰度稀释现象，终产品氘同位素丰度达到 97.7 atom% D。本文所设计的合成路线短、原料廉价、反应条件温和、操作简单、工艺易控，总收率以 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮计达到了 44%，以关键标记中间体 4-(4-甲氧苯基)-2-丁酮- $D_5$  计为 47%，该合成路线较为方便地引入 6 个标记原子，为食品安全检测领域的内标研发提供新的合成思路。

### 参考文献:

- [1] CHENG T Y D, SHELVER W L, HONG C C, et al. Urinary excretion of the  $\beta$ -adrenergic feed additives ractopamine and zilpaterol in breast and lung cancer patients [J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2016, **64**(40): 7 632-7 639.
- [2] ZHUANG Z, ZHAO Y, WU Q, et al. Adverse effects from clenbuterol and ractopamine on nematode *caenorhabditis elegans* and the underlying mechanism [J]. *Plos One*, 2014, **9**(1): 1-11.
- [3] WALLING M A, NOVAK J A, SHEPARD J R E, et al. Quantum dots for live cell and in vivo imaging [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2009, **10**(2): 441-491.
- [4] 金力超, 范玉明, 侯晓蓉, 等. 色谱联用技术在药物分析中的应用特点和新趋势 [J]. *药物分析杂志*, 2015, **35**(9): 1 520-1 527.
- [5] 王重洋. 基质固相分散-色谱法分析食品中磺胺类兽药残留、苏丹红染料及挥发性成分 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [6] 王伟, 尤翠萍. 高效液相色谱-串联质谱法测定羊肉中的 4 种  $\beta$ -受体激动剂 [J]. *河北科技师范学院学报*, 2018, **32**(4): 32-35.
- [7] 邢磊, 王仁华. 酶联免疫法测定饲料中的莱克多巴胺 [J]. *饲料与畜牧*, 2015, (8): 56-60.
- [8] 刘秋蕊. 基于量子点标记仿生免疫分析检测有机磷农药的方法研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2018.
- [9] 宋健. 荧光免疫分析仪的分析与设计 [D]. 天津: 天津理工大学, 2019.
- [10] 潘明飞, 王俊平, 方国臻, 等. 食品中农兽药残留检测新技术研究进展 [J]. *食品科学*, 2014, **35**(15): 277-282.
- [11] GEORGE B, JOHN F, EDWARD W, et al. Isotope dilution mass spectrometry and the national reference system [J]. *Anal. Chem.*, 1993, **65**(12): 475-479.
- [12] 李杰, 许卓妮, 于瑞祥, 等. 一种氘标记的莱克多巴胺的合成方法: CN104 311 436B [P]. 2015-01-28.
- [13] 汪忠华, 吴范宏, 苏飞飞, 等. 一种氘代莱克多巴胺的制备方法: CN104 387 282A [P]. 2015-03-04.
- [14] 卢伟京, 徐仲杰, 卢浩, 等. 一种稳定同位素标记莱克多巴胺的合成方法: 102 786 426A [P]. 2012-11-21.
- [15] SMITH D J, GIDDINGS J M, FEIL V J, et al. Identification of ractopamine hydrochloride metabolites excreted in rat bile [J]. *Xenobiotica*, 1995, **25**(5): 511-520.
- [16] 中华人民共和国工业和信息化部. 化工行业标准: HG/T 5170—2017 [S]. 北京: 化学工业出版社, 2017-11-07.