



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

CHAMADA INTERNA PRPG 05/2022

Processo nº 23072.240263/2022-25

PROGRAMA DE PROFESSOR(A) VISITANTE NO EXTERIOR PARA PPGS DA UFMG
QUE PARTICIPAM DO PROJETO CAPES/PRINT

**NOVAS METODOLOGIAS USANDO TÉCNICAS DE IONIZAÇÃO AMBIENTE EM
ESPECTROMETRIA DE MASSAS: DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÕES**

Proponente: Rodinei Augusti

Belo Horizonte

Agosto/2022

1. Introdução e Justificativa

1.1. Espectrometria de Massas e Fontes de Ionização Ambiente

A espectrometria de massas (MS, do inglês *mass spectrometry*) é uma poderosa ferramenta analítica que tem como base fundamental a determinação da razão massa/ carga de moléculas ionizadas. A espectrometria de massas é capaz de fornecer informações precisas acerca da estrutura de moléculas.¹ Com o advento das fontes de ionização capazes de funcionar à pressão atmosférica há quase 40 anos, houve uma revolução da técnica de espectrometria de massas, que passou a ser empregada nas mais diversas áreas, ampliando o escopo de possíveis amostras e simplificando o procedimento analítico. O desenvolvimento das técnicas de ionização por dessorção via *electrospray* (DESI — do inglês, *desorption electrospray ionization*)² e análise direta em tempo real (DART — do inglês, *direct analysis in real time*)³ no início da década de 2000 marcou o nascimento das técnicas de ionização ambiente, possibilitando, pela primeira vez, que amostras fossem analisadas de forma direta, dispensando etapas de preparo e/ ou manipulação de amostras.⁴ Este tipo de ionização ganhou destaque por suas vantagens, que incluem: (1) baixos limites de detecção;⁵⁻⁷ (2) obtenção do perfil químico de amostras e confirmação qualitativa da identidade química de analitos;⁵⁻⁹ (3) por se tratar de técnicas de ionização branda, há pouca fragmentação na fonte, no entanto a fragmentação de íons selecionados ainda é possível se a configuração do equipamento permitir;^{5, 10} (4) suspende imposições sobre formato, natureza e tamanho da amostra, viabilizando a investigação da distribuição espacial de espécies químicas ionizáveis (voláteis ou não) e formação de imagens químicas;^{7, 8} (5) os sistemas podem ser miniaturizados e utilizados *in situ* e *in vivo* com amostras a distâncias de até 4 metros da entrada do espectrômetro de massas;^{7, 9} (6) a aquisição e obtenção de dados é rápida (usualmente entre 1 s e 1 min) e o procedimento analítico é descomplicado, o que favorece uma maior frequência analítica.^{5, 9}

1.2. Paper Spray Ionization Mass Spectrometry (PS-MS)

No início de 2010, os grupos de pesquisa liderados por Cooks e Ouyang propuseram a técnica de ionização por *paper spray* (PS-MS — do inglês, *paper spray ionization mass spectrometry*) como uma alternativa rápida, simples e confiável para a análise direta de analitos contidos em matrizes complexas.¹¹ Nela, três procedimentos analíticos — *i.e.* amostragem, extração/ separação dos analitos e ionização — são incorporados em uma única etapa. Em consequência de suas características e vantagens, a ionização PS-MS vem sendo extensamente estudada comprovando sua vasta aplicabilidade.^{11, 12} Uma fonte PS-MS opera utilizando um sistema simples, que pode ser manufaturado ou comprado comercialmente. O sistema consiste, basicamente, no posicionamento de um pedaço de papel cortado em formato triangular apontado diretamente para a entrada do espectrômetro de massas (Figura 1). O papel é suportado por uma plataforma capaz de se mover ao longo dos três eixos (eixos -x, -y e -z) de modo a garantir o melhor alinhamento possível entre a ponta do papel e a entrada do equipamento. A amostra é depositada diretamente sobre o papel que, em seguida, é molhado com um pequeno volume de solvente (ou mistura de solventes). Um forte campo elétrico é aplicado através de um clipe metálico em contato direto com o papel úmido promovendo a formação de um *spray*, produzindo íons em fase gasosa seguindo um mecanismo análogo ao da ionização *electrospray* (ESI). A PS-MS não necessita do uso de gases inertes como o nitrogênio para auxiliar o processo de secagem das gotas que constituem o *spray* formado. O método é eficiente na geração de íons desde pequenas moléculas orgânicas até moléculas de alto peso molecular, como proteínas e polímeros, obtendo espectros equiparáveis com os obtidos via ESI-MS.^{11, 12}

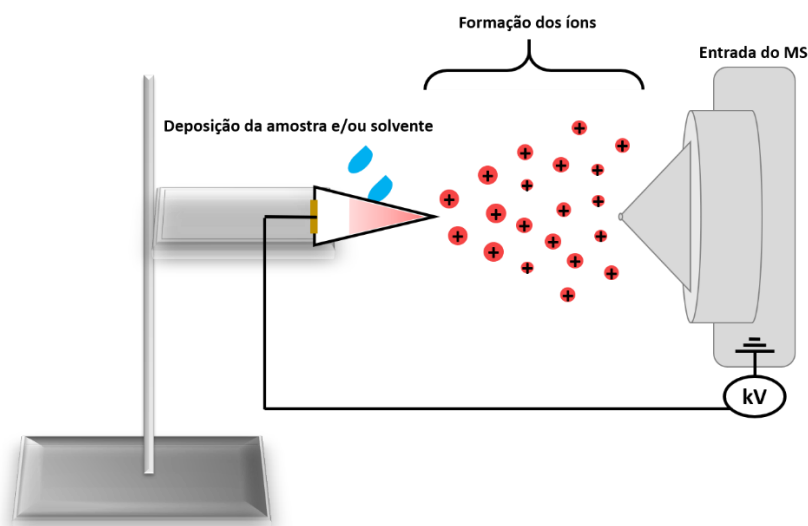


Figura 1. Diagrama simplificado de uma fonte de ionização PS-MS.

1.3. Espectroscopia Raman Intensificada por Superfície (SERS)

Em 1974, Fleischmann e colaboradores descreveram uma intensificação inesperada no sinal Raman de moléculas de piridina adsorvidas em eletrodos de prata que tiveram sua superfície tratada com sucessivos ciclos de oxidação/ redução de modo a torná-la rugosa.¹³ No entanto, o fenômeno só foi corretamente interpretado em 1977, quando Jeanmaire e Van Duyne demonstraram que o aumento da intensidade dos sinais Raman se deve a fenômenos de superfície.^{14, 15} Apesar da diminuição dos limites de detecção proporcionado pelo efeito SERS, não foi até 1997 que a técnica despertou o interesse da comunidade científica de diversas áreas da química, física e biologia, quando foi demonstrado o potencial da técnica para a detecção de uma única molécula — o padrão-ouro do limite de detecção.¹⁶ Desde então, nas últimas décadas, o uso da técnica SERS foi expandido para diversas áreas.^{14, 17-19} A SERS conserva as vantagens da espectroscopia Raman convencional, *e.g.* análise direta, não-destrutiva, seletiva e simples, adicionadas de sua alta sensibilidade, com espectros altamente informativos sobre a estrutura molecular e o ambiente local de fases condensadas. A baixa intensidade do sinal da água torna a técnica aplicável em ambientes aquosos e ocorre significativa redução da interferência devido à fluorescência das amostras. Suas maiores desvantagens, atualmente, são a limitação da escolha de substratos que apresentam processos de ressonância plasmônica de superfície localizados (limitados por nanopartículas de ouro, prata e cobre), fabricação do substrato — que afeta a reprodutibilidade das análises, e um sinal de fundo (*background*) contínuo, cuja origem ainda não foi completamente desvendada, que pode suprimir sinais Raman de menor intensidade.^{14, 20}

1.4. Espectroscopia Raman Intensificada por Superfície Associada à Espectrometria de Massas com Ionização Paper Spray (SERS-PS-MS)

As técnicas SERS e PS-MS possuem vantagens individuais características que corroboram com sua extensa aplicação em diversas áreas. Substratos de papel são comumente usados para análises SERS, sendo obtidos comercialmente ou fabricados de acordo com as características necessárias.^{21, 22} Desta forma, existe compatibilidade entre os sistemas SERS e PS-MS, favorecendo o acoplamento das duas técnicas. A técnica acoplada SERS-PS-MS é uma poderosa ferramenta analítica capaz de identificar e confirmar a presença de inúmeros analitos em amostras de diferentes naturezas. Conservando as vantagens e limitações, a metodologia SERS-PS-MS é composta por dois passos analíticos, *i.e.* SERS e PS-MS, que podem ser realizados em um mesmo substrato utilizando quantidade reduzida de amostra e obtendo resultados sensíveis

que atendem às demandas de laboratórios forenses, por exemplo.^{23, 24} Nos últimos anos o potencial deste acoplamento começou a ser explorado por grupos de pesquisa, no entanto o número de publicações ainda é reduzido, sendo, portanto, um campo de crescente interesse. Por exemplo, a integração das técnicas foi aplicada por Burr e colaboradores na análise de cinco drogas de abuso utilizando papel fabricado com nanopartículas de ouro. Os limites de detecção obtidos foram satisfatórios (1 a 100 ng de material) e o sistema integrado foi capaz de identificar corretamente essas substâncias com acurácia de 99,8% para um conjunto de 500 amostras.²⁵

1.5. Modificações da Técnica PS-MS

A técnica PS-MS, devido sua simplicidade e versatilidade, possibilita a realização de modificações a fim de se obter resultados melhores pela redução de alguns problemas relacionados. Assim sendo, algumas dessas modificações já foram descritas na literatura e ainda há a busca por novas alterações. Por exemplo, Bambauer e colaboradores modificaram a superfície do papel com diferentes organosilanos. Tais substratos modificados foram utilizados para analisar toxinas, e mostraram uma excelente performance, especialmente para algumas das toxinas, como a orelanina.²⁶

2. Objetivos

2.1. Objetivos Gerais

O presente trabalho tem como objetivo geral desenvolver novas metodologias utilizando a técnica acoplada SERS-PS-MS, propondo aplicações práticas, especialmente na área forense. Além disso, o presente trabalho propõe utilizar novos materiais (por exemplo, lixa de parede comercial) para a realização de análises análogas a PS-MS, porém com muitas vantagens, e aplicando as técnicas modificadas na solução de problemas em diversas áreas.

2.2. Objetivos Específicos

Neste projeto, os seguintes objetivos específicos são listados: (1) desenvolver um substrato único para integração do preparo de amostra para as técnicas de PS-MS e SERS; (2) estudar os efeitos das nanopartículas de ouro presentes nos substratos comerciais para SERS na ionização de analitos selecionados utilizando a técnica PS-MS; (3) avaliar o desempenho dos substratos de nanopartículas de ouro suportadas em papel utilizando as técnicas SERS e PS-MS dos analitos selecionados; (4) desenvolver metodologias para aplicações forenses práticas da integração das técnicas SERS e PS-MS usando substrato único; (5) propor o uso de uma nova técnica de ionização ambiente usando lixa de parede como suporte, a *sandpaper spray mass spectrometry*, SPS-MS; (6) otimizar as condições instrumentais para o uso do espectrômetro de massas com a técnica SPS-MS para obtenção de *fingerprints* e sua aplicabilidade; (7) avaliar a eficiência das técnicas SPS-MS na identificação de matrizes sólidas, tais como madeira, comprimidos, alimentos, organismos transgênicos, dentre outras matrizes; (8) verificar a adulteração de amostras sólidas através da comparação de *fingerprints*.

3) Metodologia

3.1. Análises SERS-PS-MS

Inicialmente, será avaliada a capacidade de integração das técnicas SERS e PS-MS, utilizando um substrato comercial impresso com nanopartículas de ouro (Gold P-SERS substrate, Metrohm — Part Number: 607506170). Como exemplo de aplicação, pretende-se utilizar a metodologia SERS-PS-MS na análise de bebidas dopadas com substâncias utilizadas em crimes facilitados pelo uso de drogas, *i.e.*, hemitartrato de zolpidem, clonazepam, diazepam e cetamina. Basicamente, serão preparadas bebidas e misturas (cerveja, catuaba, coca cola zero com vodka e gin tônica) que serão dopadas com as substâncias escolhidas. Os analitos selecionados são de fácil obtenção e possuem características farmacológicas que os tornam

atrativos para criminosos que desejam dopar suas vítimas para que se tornem mais susceptíveis e vulneráveis. Uma solução padrão dos analitos solubilizados em acetonitrila grau HPLC será analisada de modo a obter-se espectros de massas padrões dos analitos e de seus perfis de fragmentação. A solução padrão e todas as amostras obtidas serão analisadas utilizando o substrato comercial impresso com nanopartículas de ouro. O substrato é vendido em forma de fita, um retângulo cuja metade inferior possui a nanoestrutura metálica impressa e a metade superior não possui cobertura. A fim de verificar o aumento de sensibilidade promovido pelo uso do substrato tratado, a fita será cortada de forma que será possível realizar comparação entre os espectros de massas obtidos para análises em ambas as seções (tratada e não tratada). Para a realização de análises PS-MS os papéis utilizados serão cortados em formato triangular para criar uma ponta macroscopicamente afiada, essencial para a formação do *spray*. Adicionalmente, será avaliada a possibilidade de realizar ambas as análises no mesmo substrato de forma sequencial (Figura 2).

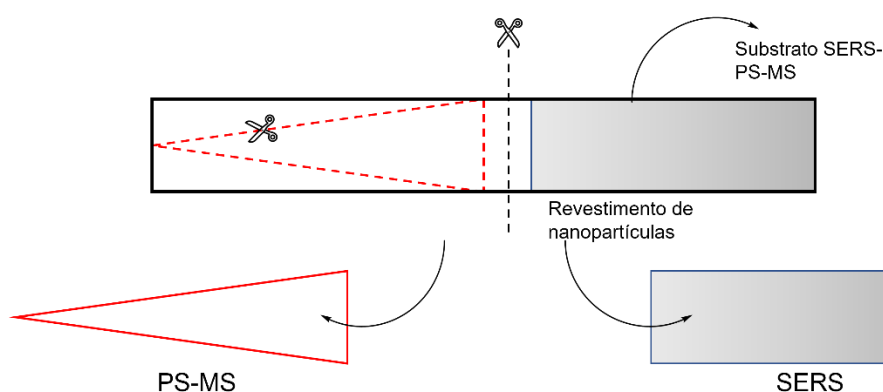


Figura 2. Esquema simplificado do procedimento adotado para o uso de um único substrato comercial para realizar as análises PS-MS (triângulo vermelho) e SERS (retângulo cinza).

A realização das análises por SERS e PS-MS estão representadas na Figura 2. O substrato retangular comercial será cortado ao meio, separando a metade contendo as nanopartículas de ouro (cinza) da outra (branca). A metade cinza será utilizada para as análises SERS e, posteriormente, para as análises PS-MS. Para as análises por PS-MS, a metade cinza será cortada num formato triangular. A metade branca também será cortada em formato triangular para a condução das análises por PS-MS. Os resultados advindos das análises por PS-MS nas porções cinza e branca serão comparados visando-se verificar se as nanopartículas de ouro apresentam alguma influência na geração de íons. As análises por espectroscopia Raman serão realizadas num equipamento disponível na infraestrutura da Universidade de York.

3.2. Análises SPS-MS (lixa de parede)

Metanol grau HPLC (J.T. Baker Chemicals) será utilizado como solvente nas análises. Lixas de parede dos tipos A257 (massa) da marca Norton com diferentes granulometrias (100, 120, 150 e 180) serão recortadas de forma triangular com dimensões de 1,0 cm e utilizadas como substrato nas análises envolvendo SPS-MS. Amostras sólidas (por exemplo comprimidos, castanha de caju, avelã, nozes, macadâmia, amêndoa, amendoim, castanha de caju, castanha do Pará, pistache, grãos de feijão preto, milho e café verde, canela, sementes de noz moscada, coentro, pimenta do reino, damasco, madeiras, dentre outras) serão lixadas diretamente com a lixa de parede, a qual será previamente cortada em formato triangular (com medidas iguais a 1,0 cm). As lixas serão então colocadas sobre o clipe metálico do aparato e posicionadas a uma distância de 0,5 cm do espectrômetro de massas (disponível na infraestrutura da Universidade de York). Em seguida, um volume de 2,0 μL de metanol será aplicado sobre a lixa, com a

consequente aplicação do potencial otimizado na base do triângulo e a aquisição dos espectros de massas.

4. Cronograma das Atividades

Atividades	Bimestre					
	1	2	3	4	5	6
Revisão bibliográfica						
Otimização dos parâmetros da plataforma SERS-PS-MS						
Aplicações da plataforma plataforma SERS-PS-MS						
Otimização dos parâmetros da técnica SPS-MS						
Aplicações da técnica SPS-MS						
Análise dos resultados obtidos						
Redação de artigos científicos						
Divulgação de trabalho em eventos						

5. Contribuição do Plano de Estudos para a Promoção do Ensino, Formação e Aprendizagem

A execução do projeto permitirá a formação de recursos humanos, níveis de mestrado e doutorado, altamente capacitados com uma visão multidisciplinar. Isso porque o tema é muito relevante e permite a atração de estudantes de pós-graduação após o retorno do autor da proposta. Também devido seu caráter inovador e ao tema atual e atraente aqui descritos, acredita-se que o presente projeto mostre grande potencial na promoção do ensino, com fortes reflexos na formação e aprendizagem dos alunos, especialmente alunos de ensino médio e graduação.

6. Potencial para o Aumento da Colaboração de Médio a Longo Prazo entre o Grupo de Pesquisa na UFMG e no Exterior

O desenvolvimento do presente projeto, como parte integrante das atividades de cooperação que envolvem a pesquisa do professor visitante, irá incentivar uma parceria entre a UFMG e a York University (Canadá), permitindo uma sólida e duradoura interação e relacionamento técnico-científico entre os grupos de pesquisa na UFMG e no exterior. Essa parceria contribuirá para o estabelecimento dos intercâmbios científicos por meio do contínuo aperfeiçoamento dos docentes e alunos inseridos no projeto. Não há dúvidas de que isso irá contribuir para o desenvolvimento dos centros de ensino e pesquisa da UFMG, após o retorno do docente e alunos envolvidos. O aumento no nível de colaboração irá impactar positivamente o número e a qualidade das publicações conjuntas oriundas da parceria estabelecida. Há a possibilidade real, após a parceria ser estabelecida, da execução de outros projetos conjuntos, ampliando o acesso do docente da UFMG a centros internacionais de excelência, proporcionando, como consequência, uma maior visibilidade internacional à produção científica e tecnológica da UFMG.

7. Relevância para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Área no Brasil nos Médio e Longo Prazos

Atualmente a busca por métodos analíticos que sejam rápidos, envolvam um menor preparo de amostras, forneçam muitas informações com uma única análise, apresentem limites de detecção suficientemente adequados e possibilidade de análise em campo tem sido muito atrativa. Métodos com essas características são de grande interesse na área de química forense

e de controle de qualidade de alimentos, por exemplo. A proposta desse projeto é o desenvolvimento de ferramentas analíticas que contemplam tais necessidades e demonstram, portanto, um evidente caráter de inovação científica e tecnológica. Além de possíveis patentes, os resultados obtidos poderão ser publicados em revistas de alto impacto científico, além de serem passíveis de serem patenteados. As propostas apresentadas apresentam um grande potencial para análise de diferentes analitos com rapidez, baixo custo e simplicidade, em matrizes diversas como aquelas de interesse forense e na área de alimentos. A técnica SERS-OS-MS também tem potencial para ser aplicada na análise de analitos-alvo em fluídos biológicos, com a possibilidade de desenvolvimento de testes clínicos rápidos e seguros. As técnicas propostas neste projeto podem ser utilizadas por não-especialistas, o que caracteriza uma grande vantagem, por exemplo, para uso nas unidades de perícia e em emergência de hospitais. Dessa forma, as fontes de ionização ambiente que serão implantadas, que geram dados analíticos seguros e confiáveis, poderão ser aplicadas em diversas áreas (segurança pública, controle de qualidade de alimentos e testes clínicos, por exemplo), por órgãos fiscalizadores e outros trabalhos de interesse para pesquisadores com os mais variados interesses.

8. Relevância Para o Desenvolvimento Econômico e de Bem-Estar Social do Brasil nos Médio e Longo Prazos

Espera-se desenvolver uma plataforma analítica capaz de aumentar a sensibilidade e seletividade dos espectros Raman e dos espectros de massas de matrizes complexas. O uso da técnica SERS-PS-MS possibilitará análises rápidas e identificação de analitos em um único substrato (papel), com sensibilidade e seletividade. Desse modo, tal metodologia poderá ser aplicada em diversas áreas, possibilitando uma solução simples e rápida para vários problemas enfrentados rotineiramente em vários tipos de laboratório. É muito importante frisar que: (1) a técnica SERS-PS-MS atende às recomendações internacionais para análise de drogas no contexto forense; (2) tal plataforma SERS-PS-MS tem imenso potencial para ser usada em várias matrizes biológicas, como saliva, suor e urina, que permitem uma coleta não invasiva e apresentam menos interferentes. Além da aplicação qualitativa, a técnica SERS-PS-MS apresenta, também, potencial para análises quantitativas. A plataforma poderá, futuramente, ser usada em equipamentos portáteis Raman e de espectrometria de massas, os quais já são disponíveis comercialmente, podendo ser aplicada em análises *in situ*. Por exemplo, é possível vislumbrar que a técnica SERS-PS-MS poderá ser utilizada diretamente em festas ou bares para se detectar a presença de substâncias dopantes deliberadamente adicionadas às bebidas dos frequentadores de tais locais. Com relação à técnica SPS-MS, pretende-se aplicá-la para identificação de adulteração de fármacos e da presença de novas substâncias psicotrópicas (NSPs) comercializadas de maneira ilegal por traficantes. Além disso, pretende-se emprega-la na comparação de perfis químicos de sementes de vegetais normais e transgênicos, na caracterização de diferentes matrizes sólidas, tais como castanha de caju, avelã, nozes, macadâmia, amêndoa, amendoim, castanha de caju, castanha do Pará, pistache, grãos de feijão preto, milho e café verde, canela, sementes de noz moscada, coentro, pimenta do reino e damasco, além de se propor uma nova metodologia para se diferenciar tipos distintos de madeira, uma importante aplicação, especialmente na região amazônica. Também é importante mencionar que o projeto amplia ainda a integração entre a academia e órgãos governamentais de fiscalização, o que traz vantagens evidentes para a sociedade como um todo.

9. Atendimento do Plano de Estudos às Normas Éticas Nacionais e Internacionais

O presente projeto atende totalmente a todas as normas éticas vigentes nos âmbitos nacional e internacional.

10. Justificativa para a Escolha da IES de Destino e Supervisor(a) no Exterior

A York University apresenta todas as condições de infraestrutura para o desenvolvimento do projeto. O Prof. Demian Ifa possui vasta experiência na área de espectrometria de massas e tem trabalhado de modo consistente no desenvolvimento de metodologias baseadas em técnicas de ionização ambiente para espectrometria de massas. O referido pesquisador possui trabalhos publicados em revistas de elevado índice de impacto (por exemplo, Science), o que atesta sua competência. O autor da presente proposta tem mantido contato com o Prof. Demian Ifa por um longo tempo, tendo, inclusive, desenvolvido alguns trabalhos em parceria. Em virtude do que foi exposto, há totais possibilidades de que o presente projeto venha trazer muitos benefícios para a UFMG e, conseqüentemente, para a ciência brasileira.

11. Referências Bibliográficas.

1. R. M. Silverstein, F. X. Webster and D. J. Kiemle, *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 7th edn., 2005.
2. Z. Takats, J. M. Wiseman and R. G. Cooks, *Journal of Mass Spectrometry*, 2005, **40**, 1261-1275.
3. R. B. Cody, J. A. Laramee and H. D. Durst, *Analytical Chemistry*, 2005, **77**, 2297-2302.
4. A. Venter, M. Nefliu and R. G. Cooks, *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 2008, **27**, 284-290.
5. G. A. Harris, L. Nyadong and F. M. Fernandez, *Analyst*, 2008, **133**, 1297-1301.
6. D. R. Ifa, A. U. Jackson, G. Paglia and R. G. Cooks, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2009, **394**, 1995-2008.
7. X. X. Ma and Z. Ouyang, *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 2016, **85**, 10-19.
8. D. R. Ifa, J. M. Wiseman, Q. Y. Song and R. G. Cooks, *International Journal of Mass Spectrometry*, 2007, **259**, 8-15.
9. A. T. Lebedev, *Russian Chemical Reviews*, 2015, **84**, 665-692.
10. R. M. Alberici, R. C. Simas, G. B. Sanvido, W. Romao, P. M. Lalli, M. Benassi, I. B. S. Cunha and M. N. Eberlin, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, **398**, 265-294.
11. H. Wang, J. Liu, R. G. Cooks and Z. Ouyang, *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, **49**, 877-880.
12. C. W. Klampfl and M. Himmelsbach, *Analytica Chimica Acta*, 2015, **890**, 44-59.
13. M. Fleischmann, P. J. Hendra and A. J. McQuillan, *Chemical Physics Letters*, 1974, **26**, 163-166.
14. C. L. Haynes, A. D. McFarland and R. P. Van Duyne, *Analytical Chemistry*, 2005, **77**, 338a-346a.
15. S. Schlucker, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2014, **53**, 4756-4795.
16. K. Kneipp, Y. Wang, H. Kneipp, L. T. Perelman, I. Itzkan, R. Dasari and M. S. Feld, *Physical Review Letters*, 1997, **78**, 1667-1670.
17. M. Moskovits, *Journal of Raman Spectroscopy*, 2005, **36**, 485-496.
18. A. I. Perez-Jimenez, D. Lyu, Z. X. Lu, G. K. Liu and R. B. Ren, *Chemical Science*, 2020, **11**, 4563-4577.
19. P. L. Stiles, J. A. Dieringer, N. C. Shah and R. R. Van Duyne, *Annual Review of Analytical Chemistry*, 2008, **1**, 601-626.
20. S. Mahajan, R. M. Cole, J. D. Speed, S. H. Pelfrey, A. E. Russell, P. N. Bartlett, S. M. Barnett and J. J. Baumberg, *Journal of Physical Chemistry C*, 2010, **114**, 7242-7250.
21. A. K. Meher and Y. C. Chen, *Analytical Chemistry*, 2016, **88**, 9151-9157.
22. B. Nie, Q. H. Zhou, J. M. He and F. M. Yang, *Journal of Raman Spectroscopy*, 2015, **46**, 211-216.
23. P. W. Fedick, B. J. Bills, N. E. Manicke and R. G. Cooks, *Analytical Chemistry*, 2017, **89**, 10973-10979.
24. P. W. Fedick, N. M. Morato, F. Pu and R. G. Cooks, *International Journal of Mass Spectrometry*, 2020, **452**.
25. D. S. Burr, W. L. Fatigante, J. A. Lartey, W. G. Jang, A. R. Stelmack, N. W. McClurg, J. M. Standard, J. R. Wieland, J. H. Kim, C. C. Mulligan and J. D. Driskell, *Analytical Chemistry*, 2020, **92**, 6676-6683.
26. T. P. Bambauer, H. H. Maurer, A. A. Weber, M. Hannig, N. Putz, M. Koch, S. K. Manier, M. Schneider and M. R. Meyer, *Talanta*, 2019, **204**, 677-684.