

基于离子淌度质谱与从头算分子动力学模拟的 质子互变异构体结构研究

傅达理 王昊东 郝保康 韩晔华*

(中国石油大学(北京)化学工程与环境学院, 重质油全国重点实验室, 北京 102249)

摘 要 研究质子互变异构体的结构对于理解有机反应和生物化学过程具有重要意义。本研究提出了一种离子淌度质谱与从头算分子动力学模拟相结合的方法准确确定质子互变异构体的结构。不同的质子互变异构体先经离子淌度谱分离,再通过碰撞诱导解离,得到每个异构体结构对应的二级质谱图。通过从头算分子动力学计算模拟不同质子互变异构体的碎裂过程,得到每个异构体的理论二级质谱图。将实验结果和理论计算相互印证获得准确异构体结构,解决了质子互变异构体难以鉴定的难题,为质谱电离及碎裂机理和有机反应过程研究提供了重要参考。

关键词 离子淌度质谱; 质子互变异构体; 碰撞诱导解离; 从头算分子动力学模拟

质子互变异构体广泛存在于各类有机化学反应和生物化学过程之中,这些结构与化合物的构象变化、酶引起的催化反应过程、溶剂或添加剂对生物活性的影响等因素紧密相关。如尼古丁的成瘾特性源于其质子化形态与烟酰胺乙酰胆碱受体相互作用,光敏黄蛋白中的发色团对应于对香豆酸特定的脱质子结构^[1-5]。认识这些结构可以为复杂生物活性结构的鉴定以及相关药物设计与应用提供有价值的信息。然而,不同质子互变异构体结构的差别极小,并且易于相互转化,解析这类异构体结构充满挑战。有研究表明,在质谱电离产生准分子离子峰的过程中加氢(正模式)与减氢(负模式)的离子结构可能会产生质子互变异构体^[6-7],为研究这类结构提供了一种新的手段。有研究者通过红外多光子解离技术得到离子的红外光谱图,再通过理论计算模拟不同质子互变异构体的理论红外光谱图研究质子互变异构体结构^[8-9]。由于不同质子互变异构体离子表面电荷分布的差异会影响离子与淌度分离气体的相互作用,有研究者采用离子淌度质谱技术实现了质子互变异构体的直接分离和结构分析^[10-14]。然而,在通常情况下很难得到不同质子互变异构体结构的标准品,因此在分离的基础上,如何确定不同质子互变异构体的结构仍然充满挑战。通过对比不同质子互变异构体的实验碰撞截面(Collisional cross sections, CCS)与理论碰撞截面是一种有效的手段^[15-16]。离子淌度仪器 CCS 的实验测定需要精确的校准过程^[17],而通过量子化学计算得到理论 CCS 的过程又相当复杂^[18],导致质子互变异构体结构定性困难。在有机质谱分析过程中,碎片离子通常提供了解析化合物结构的关键信息。碰撞诱导解离(Collision-induced dissociation, CID)技术被广泛应用于各类商品化的质谱仪器中,特征的碎片离子结构在不同的仪器条件下通常具有一致性。研究表明,质子互变异构体之间由于电荷位点不同特别是质子化/去质子化位置的差异可能会导致离子的 CID 谱图具有明显差异^[10,19-21],在解析这些碎裂路径和碎片离子结构时通常需要依赖研究者的经验与直觉,这使得通过二级质谱解析质子互变异构体结构仍然存在很多困难。

2013 年,德国波恩大学的 Grimme^[22]基于从头算动力学方法建立了不依赖于实验数据而是纯粹基于物理原理的量子化学方法 QCEIMS (Quantum chemical electron impact mass spectrometry program)预测化合物的电子轰击电离源(Electron impact ionization, EI)质谱图。该方法已被用于测试各类有机和无机化合物,一些经典的重排反应(如麦氏重排过程)也能被准确预测^[23-25],采用该方法也可有效预测标准谱库中缺少的三甲基硅烷衍生代谢物的 EI 谱图^[26]。在 QCEIMS 工作的基础上, Koopman 等^[27]在 2020 年推

2023-09-05 收稿; 2023-11-24 接受

国家重点研发计划项目(No. 2021YFA1501201)资助。

* E-mail: hanyehua@cup.edu.cn

出了可预测离子 CID 谱图的 QCXMS (Quantum chemical mass spectrometry program) 软件, 该软件已被用于测试分子的加氢峰、减氢峰以及多电荷离子^[28]。Schnegotzki 等^[29]比较了一些药物分子的实验 CID 谱图与 QCXMS 得到的理论 CID 谱图。结果表明, QCXMS 能够完整阐明复杂药物分子的全部碎裂路径, 获得碎片离子、碎裂路径中的中间体乃至中性丢失碎片的结构; 此外, 还能够揭示一些低丰度解离过程的碎裂路径。在 QCXMS 的模拟研究中, 已经发现不同的质子化/脱质子化位置会显著影响分子的碎裂路径, 实验质谱图中的碎片离子可能是由多种质子化异构体离子产生。

本研究采用离子淌度质谱结合从头算分子动力学模拟 QCXMS 的方法解析质子互变异构体结构, 整个流程如图 1 所示。通过离子淌度谱分离质子互变异构体, 再通过 CID 得到不同质子互变异构体的二级质谱实验谱图; 同时, 基于 QCXMS 得到不同质子互变异构体的二级质谱模拟谱图。通过对比实验谱图和理论谱图解析质子互变异构体的结构, 并考察不同异构体之间的碎裂路径差异。

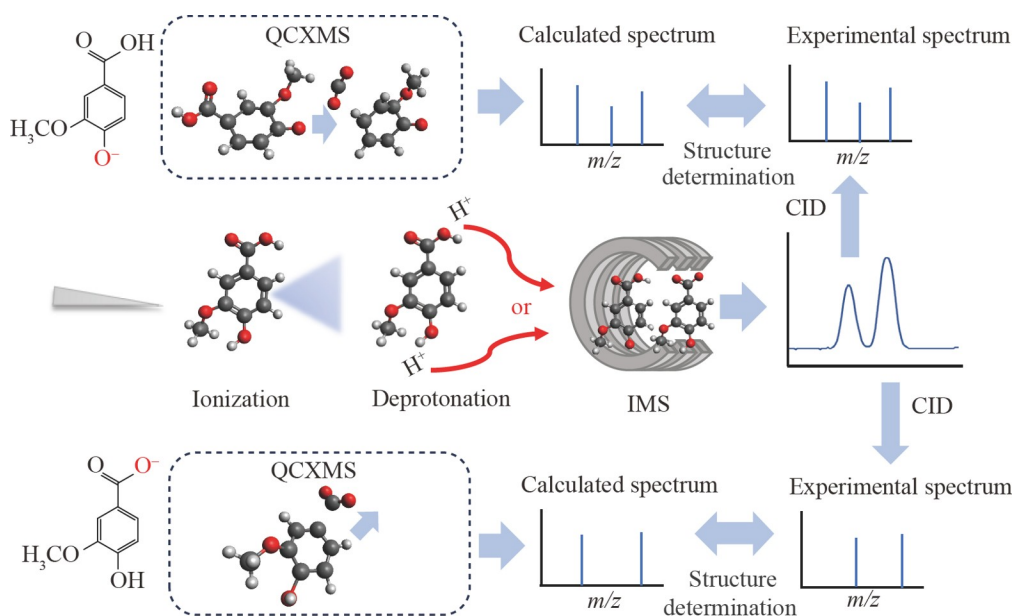


图1 结合离子淌度质谱与从头算分子动力学模拟研究质子互变异构体结构的分析流程

Fig.1 Workflow combining ion mobility mass spectrometry and ab initio molecular dynamics simulation to study the structure of proton tautomers

IMS, 离子淌度谱 (Ion mobility spectrometry); CID, 碰撞诱导解离 (Collision-induced dissociation)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker timsTOF 捕集离子淌度飞行时间质谱仪 (美国 Bruker 公司), 配有电喷雾电离源 (Electrospray ionization, ESI) 和 DataAnalysis 5.0 数据处理系统; 碰撞诱导解离谱图计算软件 QCxMS v5.2.1 (Grimme 研究组)。甲醇 (色谱纯, 美国 Thermo Fisher 公司); 丁香酸标准品 (纯度 $\geq 98\%$, 上海阿拉丁生化科技有限公司); ESI 低浓度调谐液 Tunemix (美国安捷伦公司)。

1.2 样品制备

称取丁香酸标准品 10 mg (精确至 0.1 mg), 用甲醇溶解并定容, 配制成 1 mg/mL 的标准储备溶液, 再用 90% 甲醇溶液逐级稀释至适宜浓度, 取 1 mL 待分析。

1.3 质谱条件

ESI 源, 负离子模式; 毛细管电压 3500 V; 雾化器气体压力 30 kPa; 反吹气流速 3.0 L/min; 反吹气温度 200 $^{\circ}\text{C}$; 进样速度为 5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。TIMS 条件设置: $1/K_0$ 范围 0.1~0.8 $\text{V}\cdot\text{s}/\text{cm}^2$; 斜坡分离时间 (Ramp time) 为 100 ms; 累积时间 (Accumulation time) 为 20 ms; 一级质谱扫描范围 m/z 50~500; 二级质谱扫描

范围 m/z 50~300, 碰撞诱导解离能量 10~30 eV。

1.4 从头算动力学CID谱图的模拟计算

通过 Avogadro 软件进行分子结构建模, 再通过 CREST 软件^[30]确定分子内不同的质子互变异构体结构。通过 QCXMS v5.2.1 对得到的结构模拟产生 CID 谱图。QCXMS 基于以下流程进行 CID 过程模拟: 首先通过一段 600 K 以下 15 ps 的分子动力学模拟得到不同构象的初始结构; 初始结构通过设置初始速度接近惰性气体, 发生碰撞后获得相应能量, 再通过一段平均自由程分子动力学模拟产生相应的碎片; 对不同的初始结构进行并行计算; 在完成所有的计算任务后, 通过电荷分配 (Charge assignment) 算法将所有任务中的带电碎片结构集合在一张理论 CID 谱图中。QCXMS 软件中参数选择: CID 模式; 采用 xtb 6.4.1 中的 GFN2-xTB^[31]方法计算力和能量; 最大的分子动力学时间 (Maximum MD time-sampling) 设置为 10 ps; 参考此前的相关研究并考虑计算耗时, 其他参数均为软件默认参数。采用自写的 Python 程序绘制理论谱图, 并与实验谱图对比。QCXMS 计算得到的每条轨迹均可通过 Avogadro 软件可视化。

2 结果与讨论

2.1 质子互变异构体的离子淌度分离与二级质谱分析

香草酸分子具有两个可能的脱质子位点, 即羧基与其对位上的羟基。香草酸广泛存在于各类蔬菜水果中, 被认为具有特殊的抗氧化活性, 因此研究其质子互变异构体结构尤为重要。这类结构在以质子活性溶剂 (如甲醇) 作为 ESI 溶液时, 会产生两种不同的脱质子结构, 形成一对互变异构体, 即羟基位脱质子离子 (酚氧离子) 与羧基位脱质子结构 (羧酸离子)。如图 2 所示, 在香草酸溶于甲醇溶液后, 经过 ESI 电离后的香草酸在捕集离子淌度谱分离过程中可得到 A 与 B 两个峰, 这两个峰被认为分别对应香草酸在羟基和羧基位点的脱质子结构。两个峰对应的二级质谱图呈现明显差异, 主要表现为 m/z 152.0088 [$M-CH_3$]⁻ 与 m/z 123.0427 [$M-CO_2$]⁻ 的丰度差异。

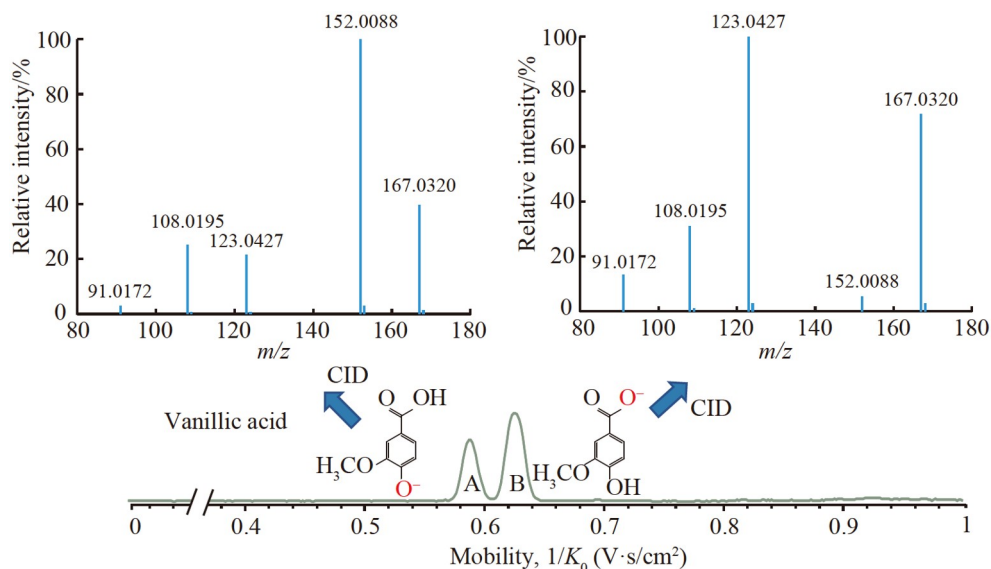


图2 通过 IMS 分离香草酸脱质子离子后得到的二级质谱图

Fig.2 Secondary mass spectra (MS/MS) of vanillic acid deprotonated ions after separation by IMS

2.2 互变异构体的QCXMS模拟结果及实验对比

为了判断这两个淌度峰分别对应的结构, 通过 QCXMS 分别获取两种离子结构的二级质谱模拟谱图。图 3 为不同异构体实验谱图与理论谱图的对比结果。图 3A 的结果表明, 酚氧离子模拟二级质谱的谱图与 A 峰对应的结果较一致, 其中最重要的是作为主要碎片离子的 m/z 152.0088 [$M-CH_3$]⁻ 在丰度上也得到了较好体现。羧酸离子的模拟二级质谱谱图与 B 峰对应的结果差异较小, 在图 3B 中, B 峰对应的主要碎片离子 m/z 123.0427 [$M-CO_2$]⁻ 和 m/z 108.0195 [$M-CO_2-CH_3$]⁻ 均得到有效重现, 这两个关

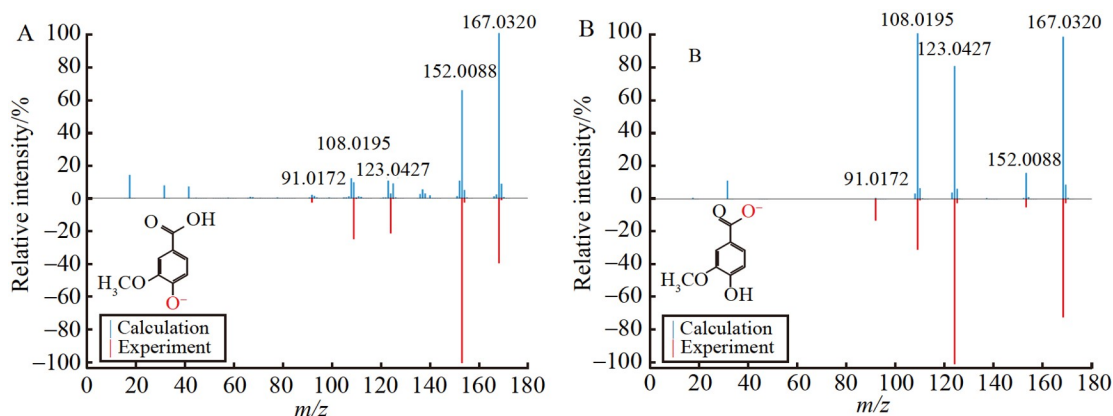


图3 QCXMS 软件得到的模拟 CID 质谱图与实验质谱图的对照

Fig.3 Comparison of calculated CID spectra by QCXMS software with experimental mass spectra

键碎片离子对应的丰度也与实验结果较一致。同时,在羧酸离子的模拟谱图中也出现了丰度较低的 m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 离子。在类似香草酸结构的相关研究^[11]中,羟基位脱质子的酚氧离子结构产生的 CCS 远小于羧基位脱质子产生的羧酸离子结构,由于 $1/K_0$ 与 CCS 成正比,因而从 CCS 的角度也可以证明 A 峰对应的结构为酚氧离子, B 峰对应的结构为羧酸离子。

2.3 互变异构体碎片结构的差异及其原因

推测化合物在 CID 过程中产生的碎裂路径以及碎片离子结构是一个极复杂的过程, CID 过程施加的能量可使共价键断裂,同时还可能导致质子在分子的不同原子之间流动,即质子的流动模型。更复杂的是分子可能发生重排反应,如碳骨架成环或开环^[32-34]。推测化合物的碎片离子结构通常需要研究者具有丰富的经验。QCXMS 软件能够保留模拟 CID 过程中离子的每条碎裂轨迹,实现碎裂过程的可视化,同时得到对应的碎片结构,因此可以进一步研究互变异构体结构产生的二级谱图差异。图 4 为 QCXMS 中得到的不同脱质子结构脱羧过程以及对 m/z 91.0172 碎片离子结构的推测,香草酸脱质子离子的碎裂路径主要有两条:甲氧基均裂产生 m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 离子以及脱羧产生 m/z 123.0427 $[M-CO_2]^-$ 离子。两种互变异构体 CID 谱图的丰度差异可能来自不同结构,从而影响了两条碎裂路径之间的竞争。图 4A 展示了两类脱质子结构的不同脱羧过程。酚氧离子结构由于存在羧基位的氢原子,在脱羧过程中需要有一个羧基官能团旋转,产生氢处于羧基氧与碳原子之间的过渡态结构,这使得脱羧过程需要更高的能量,并导致酚氧离子的两条碎裂路径中甲氧基均裂路径更容易发生,从而导致 m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 离子的丰度更高。羧酸离子结构可直接实现脱羧,其脱羧路径能量低于酚氧离子的脱羧路径能量,与甲氧基均裂路径能量接近。这导致羧酸离子脱羧和甲氧基均裂同时发生,即 m/z 123.0427 $[M-CO_2]^-$ 和 108.0195 $[M-CO_2-CH_3]^-$ 离子是羧基位脱质子结构基峰碎片离子的主要原因。

在实验谱图中, m/z 91.0172 的碎片离子结构也较明显。特别是当实验过程中 CID 能量增大时,两种脱质子结构的 CID 谱图中都能得到 m/z 91.0172 离子。相比其它碎片离子的结构,基于经验推测 m/z 91.0172 离子的结构较困难。在 QCXMS 两种脱质子化异构体的碎裂过程中, QCXMS 均得到了 m/z 91.0172 的碎片离子。这些轨迹表明 m/z 91.0172 碎片离子是一个固定的结构。图 4B 展示了其中一条碎裂轨迹,首先酚氧离子脱去羧基上的氢,再脱去 CO_2 中性分子,产生羟基对位为自由基位点羟基带负电的自由基阴离子;然后碳氧键均裂,产生分子式为 $C_6H_3O_1$ (理论 m/z 91.0178) 的碎片离子。高分辨质谱得到的元素组成与 QCXMS 得到的碎片结构一致,证明该分子结构可能是图 4B 中 QCXMS 得到的结果。 m/z 91.0172 碎片独特的电子结构可通过后续更精确的计算化学方法进行考察。

2.4 模拟谱图与实验谱图的差异

值得注意的是,实验谱图与理论谱图还有一些不符合之处。首先,低质量端的碎片离子在实验中无法出现,这可能是仪器参数设置的结果导致;另外,在模拟得到的谱图中应用的碰撞能量通常大于实际电压,这主要是因为不同仪器之间碰撞诱导解离仪器部分的设置有所差异,这会影响碰撞时给予离子的

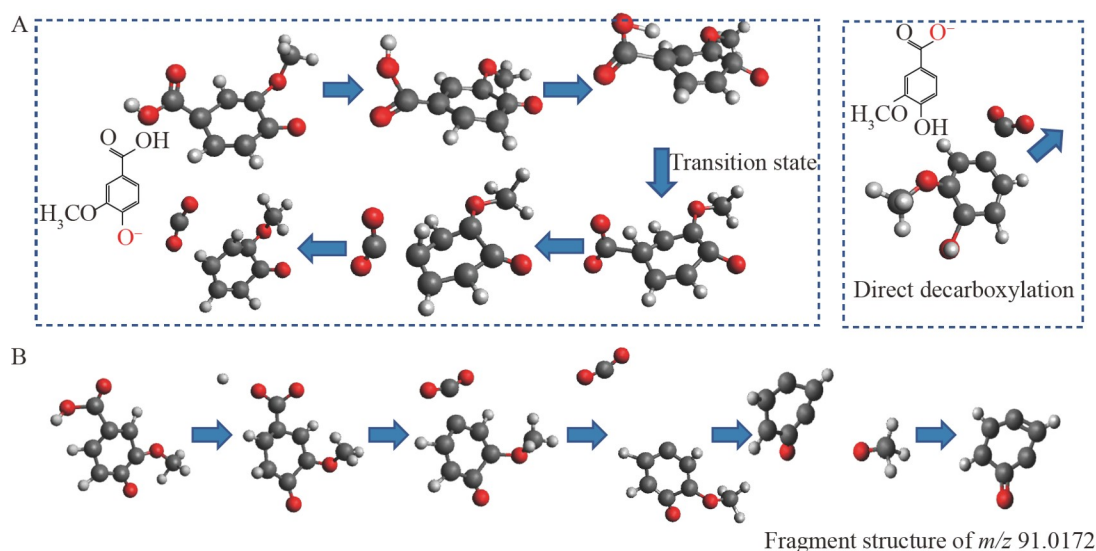


图4 (A) QCXMS 软件得到的两种香草酸的脱质子异构体不同的碎裂路径; (B) QCXMS 软件得到的碎片离子 m/z 91.0172 结构

Fig.4 (A) Different fragmentation paths of two vanillic acid deprotonated isomers; (B) Fragment ion m/z 91.0172 structure calculated by QCXMS software

能量,在 QCXMS 模拟过程中,采用的模拟条件特别是模拟的碰撞空间与实际的仪器条件会有所差异。

尽管实验能量与理论能量存在差异,但是增大能量对于离子的碎裂行为的影响是一致的。图 5 与图 6 分别显示了酚氧离子与羧酸离子在 QCXMS 设置不同能量条件下得到的模拟谱图以及主要离子碎片丰度变化图。由酚氧离子的实验 CID 谱图(图 5B)可见,当碰撞能量在 15 eV 时左右时,母离子(m/z 167.0320)的丰度与 m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 离子的丰度出现交叉;当碰撞能量达到 25 eV 时, m/z 108.0195 $[M-CO_2-CH_3]^-$ 离子丰度再超过 m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 离子,而 m/z 123.0427 $[M-CO_2]^-$ 离子丰度始终处于较低的水平。由羧酸离子的实验 CID 谱图(图 6B)可见,当碰撞能量为 15 eV 时,母离子(m/z 167.0320)的丰度与 m/z 123.0427 $[M-CO_2]^-$ 离子丰度出现交叉;在 20 eV 处, m/z 108.0195 $[M-CO_2-CH_3]^-$ 离子丰度成为基峰, m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 离子丰度始终处于较低的水平。

利用 QCXMS 模拟不同能量下酚氧离子结构离子丰度的变化,结果如图 5A 所示。随着模拟能量增加, m/z 152.0088 $[M-CH_3]^-$ 的强度逐渐增强;在能量最高(50 eV)的模拟谱图中, m/z 108.0195 $[M-CO_2-CH_3]^-$ 的强度也明显增强,这与图 5B 的实验结果一致。图 6A 中羧酸离子结构的模拟 CID 结果与图 6B 的实验

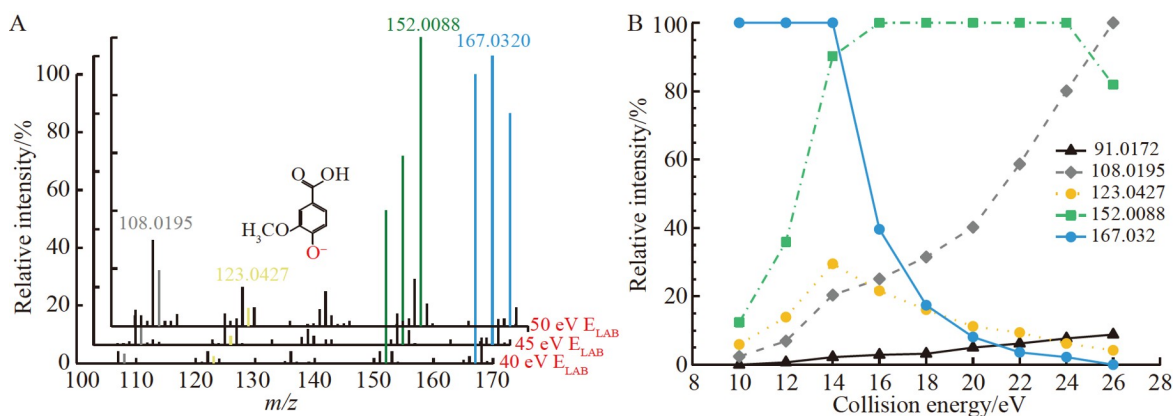


图5 (A) QCXMS 软件得到的酚氧结构的碎片离子丰度随碰撞能量强度变化图; (B) 实验得到的酚氧结构碎片离子丰度随能量强度变化图

Fig.5 (A) MS/MS spectra of phenoxide structure with different collision energy by QCXMS; (B) Variation of fragment ion abundance of phenoxide structure with different collision energy obtained by experiment

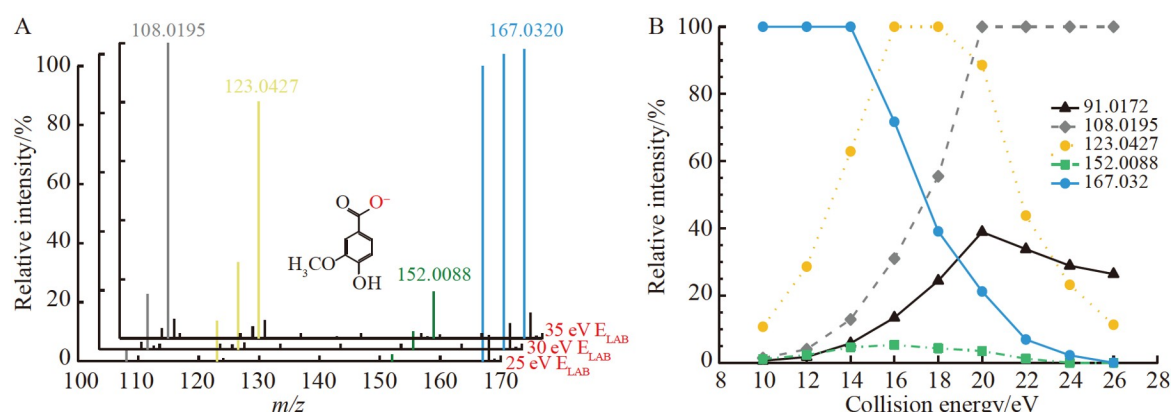


图6 (A)QCXMS 软件得到的羧酸结构的碎片离子丰度随碰撞能量强度变化图; (B)实验得到的羧酸结构碎片离子丰度随能量强度变化图

Fig.6 (A) MS/MS spectra of carboxylate structure with different collision energy obtained by QCXMS; (B) Variation of fragment ion abundance of carboxylate structure with different collision energy obtained by experiment

结果一致,这主要体现在随着实验能量增强, m/z 123.0427 $[M-CO_2]^-$ 离子丰度增加,当模拟能量为 35 eV 时, m/z 108.0195 $[M-CO_2-CH_3]^-$ 成为基峰,这与实验中离子碎片丰度的变化一致。此外, QCXMS 的模拟结果也很好地重现了 m/z 108.0195 $[M-CO_2-CH_3]^-$ 离子在不同结构中何时成为基峰离子。在图 5A 中, 50 eV 时, m/z 108.0195 离子尚未成为基峰离子; 在图 6A 中, 35 eV 能量已经使得 m/z 108.0195 离子成为基峰离子,这与实验结果一致。

3 结论

通过离子淌度质谱分离质子互变异构体,得到每个异构体对应的 CID 谱图;通过 QCXMS 方法模拟了不同脱质子结构的 CID 谱图,实现了对实验中得到的不同结构的确认。采用 QCXMS 方法还可得到不同质子互变异构体结构的碎裂路径,进而分析出一些关键碎片离子的结构,极大地降低了 CID 过程中推测碎裂路径和碎裂离子结构的难度。本方法应用一种全新的手段揭示质子互变异构体的结构,促进了对异构体产生不同碎裂路径的理解,有助于对互变异构体体系的认识。本方法也可用于更复杂的实际体系的物质结构鉴定,为关键化合物结构定性分析提供了一种新的有效手段。

References

- [1] ALHAJJI E, BOULGHOBRA A, BONOSE M, BERTHIAS F, MOUSSA F, MAÎTRE P. *Anal. Chem.*, 2022, 94(37): 12578-12585.
- [2] SANTIS G D, TAKEDA N, HIRATA K, TSURUTA K, ISHIUCHI S, XANTHEAS S S, FUJII M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144(37): 16698-16702.
- [3] FU D, HABTEGABIR S G, WANG H, FENG S, HAN Y. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2023, 415(18): 3847-3862.
- [4] SEPMAN H, TSHEPELEVITSH S, HUPATZ H, KRUEVE A. *Anal. Chem.*, 2022, 94(30): 10601-10609.
- [5] WARNKE S, SEO J, BOSCHMANS J, SOBOTT F, SCRIVENS J H, BLEIHOLDER C, BOWERS M T, GEWINNER S, SCHÖLLKOPF W, PAGEL K, VON HELDEN G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, 137(12): 4236-4242.
- [6] TIAN Z, KASS S R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(33): 10842-10843.
- [7] TIAN Z, KASS S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48(7): 1321-1323.
- [8] SCHMIDT J, MEYER M M, SPECTOR I, KASS S R. *J. Phys. Chem. A*, 2011, 115(26): 7625-7632.
- [9] CHANG T M, PRELL J S, WARRICK E R, WILLIAMS E R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134(38): 15805-15813.
- [10] LALLI P M, IGLESIAS B A, TOMA H E, DE SA G F, DARODA R J, SILVA J C, SZULEJKO J E, ARAKI K, EBERLIN M N. *J. Mass Spectrom.*, 2012, 47(6): 712-719.
- [11] SCHRÖDER D, BUDĚŠÍNSKÝ M, ROITHOVÁ J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134(38): 15897-15905.
- [12] CAMPBELL J L, LE BLANC J C Y, SCHNEIDER B B. *Anal. Chem.*, 2012, 84(18): 7857-7864.
- [13] XIA H, ATTYGALLE A B. *Anal. Chem.*, 2016, 88(11): 6035-6043.

- [14] SEO J, WARNKE S, GEWINNER S, SCHÖLLKOPF W, BOWERS M T, PAGEL K, VON HELDEN G. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, 18(36): 25474-25482.
- [15] BOSCHMANS J, JACOBS S, WILLIAMS J P, PALMER M, RICHARDSON K, GILES K, LAPTHORN C, HERREBOUT W A, LEMIERE F, SOBOTT F. *Analyst*, 2016, 141(13): 4044-4054.
- [16] LEE J W, LEE H H L, DAVIDSON K L, BUSH M F, KIM H I. *Analyst*, 2018, 143(8): 1786-1796.
- [17] ZHOU Z, TU J, ZHU Z J. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2018, 42: 34-41.
- [18] LARRIBA-ANDALUZ C, PRELL J S. *Int. Rev. Phys. Chem.*, 2020, 39(4): 569-623.
- [19] KOVAČEVIĆ B, SCHORR P, QI Y, VOLMER D A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2014, 25(11): 1974-1986.
- [20] GROSSERT J S, BOSCHI D, LOLLI M L, WHITE R L. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2018, 32(16): 1403-1413.
- [21] CHANDRAN J, ZHENG Z, THOMAS V I, RAJALAKSHMI C, ATTYGALLE A B. *Analyst*, 2020, 145(15): 5333-5344.
- [22] GRIMME S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52(24): 6306-6312.
- [23] BAUER C A, GRIMME S. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12(43): 8737-8744.
- [24] ÁSCEIRSSON V, BAUER C A, GRIMME S. *Chem. Sci.*, 2017, 8(7): 4879-4895.
- [25] KOOPMAN J, GRIMME S. *ACS Omega*, 2019, 4(12): 15120-15133.
- [26] WANG S, KIND T, BREMER P L, TANTILLO D J, FIEHN O. *Anal. Chem.*, 2022, 94(3): 1559-1566.
- [27] KOOPMAN J, GRIMME S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2021, 32(7): 1735-1751.
- [28] KOOPMAN J, GRIMME S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2022, 33(12): 2226-2242.
- [29] SCHNEGOTZKI R, KOOPMAN J, GRIMME S, SÜSSMUTH R. *Chem. -Eur. J.*, 2022, 28(27): e202200318.
- [30] PRACHT P, BOHLE F, GRIMME S. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, 22(14): 7169-7192.
- [31] BANNWARTH C, EHLERT S, GRIMME S. *J. Chem. Theor. Comput.*, 2019, 15(3): 1652-1671.
- [32] DEMARQUE D P, CROTTI A E M, VESSECCI R, LOPES J L C, LOPES N P. *Nat. Prod. Rep.*, 2016, 33(3): 432-455.
- [33] CAI T, GUO Z Q, XU X Y, WU Z J. *Mass Spectrom. Rev.*, 2018, 37(2): 202-216.
- [34] LIANG Y, SIMÓN-MANSO Y, NETA P, YANG X, STEIN S E. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2021, 32(3): 806-814.

Structure Study of Proton Tautomers Based on Ion Mobility Mass Spectrometry and Ab Initio Molecular Dynamics Calculations

FU Da-Li, WANG Hao-Dong, HAO Bao-Kang, HAN Ye-Hua*

(State Key Laboratory of Heavy Oil Processing, College of Chemical Engineering and Environment,
China University of Petroleum (Beijing), Beijing 102249, China)

Abstract Investigating the structural characteristics of proton tautomers is of great significance for understanding organic reactions and biochemical processes. In this study, a method based on ion mobility mass spectrometry combined with ab initio molecular dynamics calculations was proposed. The structures of proton tautomers were determined by comparing the experimental and theoretical collision-induced dissociation (CID) mass spectrograms of different proton tautomers. Ion mobility mass spectrometry was used to separate proton tautomerism produced during ionization. The CID mass spectra of each isomer could be obtained after mobility separation. The quantum chemical mass spectrometry (QCXMS) program based on ab initio molecular dynamics calculations was used to calculate the fragmentation process and obtain the theoretical CID mass spectra. The results of experiment and calculation showed that this method effectively solved the issue of difficult identification of proton tautomers. This method was also of great significance for the study of ionization mechanism and organic reaction process using mass spectrometry.

Keywords Ion mobility mass spectrometry; Proton tautomer; Collision-induced dissociation; Ab initio molecular dynamics calculations

(Received 2023-09-05; accepted 2023-11-24)

Supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFA1501201).