

Elektrospray-Ionisation

Elektrospray: Molekulare Elefanten lernen das Fliegen (Nobel-Vortrag)**

John B. Fenn*

Stichwörter:

Analytische Chemie · Elektrospray-Ionisation ·
Massenspektrometrie · Nobel-Vortrag ·
Wissenschaftsgeschichte

Aus dem Inhalt

Die Jahre bis 1952	3999
Von Flammen und fliegenden Elefanten	4005

Die Jahre bis 1952

Mein Vater, Herbert Bennett Fenn, ältestes von drei Kindern, wurde auf einer Farm im nördlichen Delaware geboren und großgezogen. Die Farm wurde von meinem Großvater bewirtschaftet, dem sie aber nicht gehörte. Ich habe sie nie gesehen, aber aus den lebhaften Erzählungen meiner Großmutter kann ich mir den Kastanienbaum aus dem Vorgarten bestens vorstellen, der so groß und fruchtbar gewesen ist, dass die Früchte ausreichten, um die jährlich anfallende Pacht zu bezahlen. Meine Mutter war das sechste von zehn Kindern der Familie von John Clarence Dingman, einem Landarzt, dessen drei überlebende Söhne ebenfalls Ärzte wurden. Mein Vater schloss 1910 sein Studium der Elektrotechnik an der Rutgers State ab, im gleichen Jahr, in dem meine Mutter ihren Abschluss in Haushalts- und Ernährungswissenschaften an der Columbia University erreichte. Beide unterrichteten anschließend an der presbyterianischen Sheldon-Jackson-Missionsschule in Sitka, einer ursprünglich russischen Siedlung in Alaska, die zwischenzeitlich sogar Hauptstadt gewesen ist (1900 von Juneau abgelöst). Der Rektor warnte beide ausdrücklich davor, sich ineinander

zu verlieben, versprach aber, so sie es dennoch täten und heirateten, ihnen ein Haus in Sitka überlassen. Nun – sie taten, und er hielt Wort! Nach dem Tod meiner Mutter 1990 (mein Vater war bereits 1944 gestorben) stießen wir unter ihren Papieren noch auf eine Aufnahme jener Honeymoon Cottage.

Während einer Reise 1996 war ich einen Tag lang in Sitka. Aus der Missionsschule ist jetzt die Sheldon Jackson University geworden. In der

Bibliothek fand ich eine komplette Sammlung der Studentenzeitungen und darin einige Artikel über meine Eltern! Überdies wohnte der damalige Bibliothekar in besagter Honeymoon Cottage. Ihm verdanke ich eine private Führung durch das Haus, sodass ich durch die Vorderfenster jenen herrlichen Blick auf Sitka Bay genießen durfte, der schon meine Eltern ins Schwärmen gebracht hatte.

Frischvermählt waren meine Eltern sehr glücklich in Alaska und wären ohne Zweifel für immer dort geblieben, hätte sich nicht herausgestellt, dass meine Mutter nur per Kaiserschnitt Kinder zur Welt bringen konnte, eine Operation, die in Sitka damals unmöglich war. Da meine Mutter fest entschlossen war, eine Familie zu haben, überredete sie meinen Vater zur Rückkehr in die Staaten, wo er Angestellter bei Metacloth wurde, einem kleinen Unternehmen in Lodi, New Jersey. Haupterzeugnis von Metacloth war Baumwollsegeltuch (Cotton Duck), das durch Eintauchen von Cellulose in konzentrierte ammoniakalische Kupferhydroxid-Lösung und nachfolgendes Waschen mit Säure hergestellt wurde. Die tiefblaue Cuprammoniumlösung löste etwas von der Cellulose, die im Säurebad dann wieder ausfiel und so die Poren verschloss, wodurch ein „wasserabweisender“, wenn auch nicht „wasserfester“ Stoff erhalten wurde. Rückstände von Kupfer gaben dem Stoff seine charakteristische blau-grüne



[*] Prof. Dr. J. B. Fenn
Department of Chemistry
College of Humanities and Sciences, Box 2006
Virginia Commonwealth University
1001 West Main Street, Richmond VA 23284-2006 (USA)
Fax: (+1) 804-367-8599
E-mail: jbfenn@vcu.edu

[**] Copyright© The Nobel Foundation 2003. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

Farbe und machten ihn widerstandsfähig gegen Mikroorganismen und Termiten. Metacloth konnte sich deswegen auf eine ständige Nachfrage nach tropenfesten Zelten und Planen verlassen. Meinen unvermittelten Einstieg in die Welt der Chemie erlebte ich an einem der von mir so geschätzten Samstage, als mein Vater mich auf das Werksgelände mitnahm. Beim Herumstöbern lüftete ich die Abdeckung eines großen Tanks, halbvoll mit Cuprammonium-Lösung. Der bloße Gedanke an jenen ammoniakalisch-bestialischen Angriff auf meine Augen und Nase stößt mich heute noch ab. Mir wurde mit einem Male klar, warum ein Hauch Riechsalz Menschen aus einer Ohnmacht erwecken konnte.

Wir wohnten in Hackensack, der Kreisstadt von Bergen County, gleich in Nachbarschaft zu Lodi. Geboren wurde ich 1917 in New York, mein Bruder Norman kam drei Jahre später in Paterson zur Welt, wo zwei Brüder meiner Mutter als Chirurgen arbeiteten. Nach dem Verkauf von Metacloth 1926 wurde mein Vater von den neuen Eigentümern ohne größeres Aufheben gefeuert. Er war kein rachsüchtiger Mann, zog aber doch eine gewisse Genugtuung daraus, als man im Laufe der folgenden zwei Jahre zu einigen Gelegenheiten seine Hilfe in Anspruch nahm, um Fehler des neuen Managements auszubügeln. Derweil er auf die Fünzig zuging und eine gleichwertige Arbeit kaum zu finden war, bestritt er unseren Lebensunterhalt als Konstruktionszeichner für die Fokker Aircraft Company in Teterboro. Eine zweite Einkommensquelle als Reserve neben dem eigentlichen Beruf zu haben, erwies sich für mich als ein wertvolles Anschauungsbeispiel angesichts der beginnenden Großen Depression. Es gab aber ein weitaus aufregenderes Ereignis, das ich der Verbindung meines Vaters zu Fokker zu verdanken hatte. Als Lindberghs *Spirit of St. Louis* nach dessen berühmten Transatlantikflug nach Paris wieder zurücktransportiert wurde, parkte es eine zeitlang in einem Hangar des Flughafens Teterboro. Für einen zehnjährigen Jungen war es natürlich ein Riesenerlebnis, von seinem Vater mit in den Hangar genommen zu werden, in das Cockpit zu klettern und mit den Hebeln zu spielen, als wäre man selbst der Pilot des berühmten Flugzeugs.

In der Zwischenzeit ging es mit dem Schicksal unserer Familie stärker bergab, als mir und meinem Bruder gewahr wurde. Kurz bevor mein Vater entlassen wurde, hatten meine Eltern ihre gesamten Ersparnisse in ein neues Haus gesteckt, das nach jedermanns Einschätzung jeden einzelnen Cent der 15000 Dollar wert war, die es gekostet hatte. Als wir wegziehen mussten und das Haus wieder verkauft werden sollte, hatte unglücklicherweise die Große Depression schon begonnen. Kein Kaufinteressent hatte das nötige Kleingeld übrig, und so schmolzen alle Ersparnisse unter der Hypothekenlast zusammen. Unterdessen tat sich eine neue Chance auf, und zwar in Berea, Kentucky, einer kleinen Ortschaft mit 3500 Einwohnern am Rande der Bluegrassgegend etwa 40 Meilen südlich von Lexington und ungefähr auf halber Strecke zwischen Cincinnati und Knoxville. Dort gab es eine bemerkenswerte Einrichtung, die Berea College und Allied Schools, die aber landläufig nur Berea genannt wurde. Sowohl die Ortschaft wie auch die Schule haben ihre Wurzeln in einer 1848 von John G. Fee gegründeten Unionskirche. Die Landzunge, auf der die Gemeinde errichtet wurde, war eine

Schenkung von Cassius Clay, einem Bruder von Henry Clay, jenem berühmten Redner und Staatsmann aus Lexington, Kentucky.

Fee war ein Gemeindepfarrer aus Massachusetts und erbitterter Gegner der Sklaverei. Er hatte es sich zur Aufgabe gemacht, bedürftigen Schülern ohne Ansehen von Rasse und Konfession eine Ausbildungsmöglichkeit zu schaffen. Nach Jahrzehnten der Aufbauarbeit durch ihn und seine Nachfolger war eine Einrichtung entstanden, in der sich im Jahr 1928 etwa 1700 Schüler und Studenten auf vier Schulformen verteilten: 1) Die Foundation-Junior-High School mit einem zensurlosen Programm für Schüler mit zwei und weniger Schuljahren, an der die Schüler nach eigenem Tempo den Lehrstoff der 8. oder 9. Klasse erarbeiten konnten. 2) Die Academy, an der Lehrstoff für die Klassen 10–12 vermittelt wurde. 3) Die Normal School, die ein zweijähriges Programm zum Erwerb eines Lehramtsdiploms anbot. 4) Das College, das Studiengänge zum Erwerb des Bachelor of Arts in Geistes- und Naturwissenschaften und Bachelor of Science in Hauswirtschaftslehre und Agrarwissenschaften anbot. Meine Tante mütterlicherseits lehrte an jenem College und wusste, dass das Industrial Arts Department der Foundation School und der Academy nach einer Lehrkraft für den Automechaniker- und Elektriker-Unterricht suchte. Mein Vater war bestens qualifiziert und bekam den Job. Also zogen wir im Herbst 1928 nach Kentucky, gerade noch rechtzeitig für mich, um in die 8. Klasse der „Übungs-Schule“ der Berea Normal School einzuschreiben. Im Jahr darauf wechselte ich in die 9. Klasse der Foundation School und dann weiter auf die Academy und das College.

Viel Zweifel, Leid und Unsicherheit begleitete unseren Neubeginn, angefangen mit einem Unfall auf der Fahrt nach Kentucky, aber wir sollten dafür belohnt werden, und unser Leben wurde reicher und erfüllter, als wir es uns je erträumt hätten. Meine Eltern sprachen später oft davon, dass der Verlust des „guten“ Jobs in New Jersey sich letztlich als ein großer Segen für unsere Familie herausstellte. Bis heute teilen mein Bruder und ich diese Empfindung, und wir schätzen uns glücklich, in jener großartigen Gemeinschaft aufgewachsen zu sein. Die Seele des Instituts war ihr Präsident, William J. Hutchins, Vater von Robert Maynard Hutchins, dem Wunderkind der amerikanischen Bildungsszene, der im Alter von 24 Jahren in Yale Generalsekretär wurde, mit 26 Dekan der juristischen Fakultät und mit 30 Präsident der Universität Chicago! William J., wie sein Vater am Institut gerufen wurde, war ein beeindruckender Mann von natürlichem Adel, ein Mann mit Visionen und einer immensen Ausstrahlung. Sein Berea war die Bühne, auf der ein immerzu herausforderndes Stück, eines mit einer Aussage, aufgeführt wurde. Kaum ein bedeutender Literat, Künstler, Wissenschaftler oder Geistlicher jener Zeit, der nicht zu einer der Andachten vorgetragen hätte, die dreimal wöchentlich mit den Schülern aller Schulen gehalten wurden. Ihr Besuch war verpflichtend für alle und ein Ärgernis für die meisten. Bei meinem fünfzigsten Klassenjubiläum aber herrschte eine bemerkenswerte Einigkeit darüber, dass das gemeinschaftliche Erlebnis jener Andachten zu den schönsten und kostbarsten Erinnerungen an die Schulzeit zählte. Leider ist auch diese alte Tradition verschwunden – zum Opfer gefallen der Studenten-

bewegung und dem Fernsehen. Mit der zunehmenden Verbesserung des öffentlichen Schulsystems in den umliegenden Appalachen verloren die Foundation School, die Academy und die Normal School über die Jahre an Bedeutung. Übrig geblieben ist nur das Berea College, dessen Kapazität stark aufgewertet wurde.

Charakteristisch für Berea war und ist, dass Schüler und Studenten aktiv am Betrieb des Instituts mitarbeiten. Unter Anleitung des regulären Personals wurden Schlafräume, Mensen, Büros und Campus von den Studenten unterhalten und gepflegt. Zudem gab es etliche Gewerbebetriebe einschließlich einer Bäckerei, einer Besenfabrik, einer Molkerei, einem großen Gemüsegarten, Schaf- und Schweineställen, einer Weberei und einer Tischlerei, in der prächtige Möbel gefertigt wurden. In den normalerweise zwei Stunden Arbeit pro Tag, die jeder Student zu verrichten hatte, konnte mehr als die Hälfte des benötigten Taschengeldes verdient werden, das in den Dreißigern bei 250 bis 300 Dollar im Jahr lag – der Unterricht selbst war kostenlos. Nicht wenige arbeiteten gar vier Stunden und konnten so ihre gesamten Ausgaben selbst bestreiten. Ich kannte Studenten, die mit nichts als ihren Kleidern am Leib in Berea ankamen, die an anderen Schulen nach der zweiten Klasse abgebrochen hatten und die nun am Berea College erfolgreich studierten. Kaum verwunderlich daher, dass es eine scharfe Konkurrenz speziell um die Aufnahme am College gab. Um nicht zu viele Bewerber abweisen zu müssen, hatte das Auswahlkomitee einen Erlass geschaffen, demzufolge 85 % der Schüler aus den Appalachen stammen mussten, einer Region, die ca. 500 Bezirke von Virginia, West Virginia, Kentucky, Tennessee und North Carolina umfasst. Die restlichen 15 % kamen aus allen Teilen der Welt. Heute hat sich Berea allerdings stark gewandelt, da mit dem Entstehen alternativer Ausbildungsmöglichkeiten im Einzugsgebiet von Berea die Bewerberzahl stetig zurückging. Bei meinem Jubiläumstreffen 1987 erfuhr ich, dass sich nur noch zwei Kandidaten auf einen vakanten Platz am College bewarben, zu meinen Tagen waren es zwanzig bis dreißig. Ein weiterer Grund für den Rückgang der Bewerberzahl ist das gestiegene Einkommen der Bevölkerung in der Gegend, denn dadurch erfüllen nur noch wenige das Aufnahmekriterium, aus finanziellen Gründen an keinem anderen Institut studieren zu können.

Bei meinem Abschluss an der Academy 1932 war ich erst 15 und nach Ansicht meiner Eltern zu jung für das College. So verbrachte ich ein weiteres Jahr an der Academy mit Kursen in technischem Zeichnen und Stenographie. Ich setzte auch meinen Klavierunterricht fort, den ich im Jahr zuvor begonnen hatte, und übte so fleißig, dass ich im Abschlussjahr am College vortragen durfte. Leider gingen meine Fähigkeiten am Klavier, so ich denn je welche hatte, weitgehend verloren, sodass es heute nur noch für ein zweifingriges Geklimper mit meinen Enkeln reicht. Als ich 1938 aufs College wechselte, hatte ich mich noch nicht auf ein Hauptfach festgelegt, tendierte aber zu einer Naturwissenschaft, wohl beeinflusst durch das *Book of Knowledge*, eine Jugendzyklopädie, die mir meine Eltern gekauft hatten, als ich acht oder neun war, und die zu meinem ständigen Begleiter wurde. In den vielen Stunden, die ich über den Büchern verbrachte, wurden die zwanzig Bände mein fliegender Teppich zu neuen und

faszinierenden Welten. „I got through college on the *Book of Knowledge*“, war mein gerne verwendeter Spruch, eine gereimte Übertreibung, die aber wie so oft auch ein Körnchen Wahrheit enthält.

Am College musste unabhängig vom Hauptfach mindestens ein naturwissenschaftlicher Kurs belegt werden. Da ich schon auf der Academy Spaß am Chemieunterricht gefunden hatte, schrieb ich mich für mein erstes Collegejahr im Kurs „Einführung in die Chemie“ ein. Den Unterricht hielt Julian Capps, einer der beiden Professoren der Fakultät für Chemie. Er war ein wunderbarer Lehrer, der seinen Stoff auf lebendige Weise vermitteln konnte. Ich war so in den Bann geschlagen, dass ich Chemie als Hauptfach wählte, auch wenn mir im zweiten Jahr die gravimetrischen Analysen schwer zu schaffen machten. Ich wiederholte die aufwändige Phosphorbestimmung mit drei Proben von jeweils zehn Unbekannten, bis ich einen Satz von drei akzeptablen Ergebnissen erhielt. Es scheint wie Ironie, dass die Massenspektrometrie, die zwanzig Jahre lang im Mittelpunkt meiner Forschungen stand, im Grunde auch nichts weiter als eine gravimetrische Analyse ist!

In jenem zweiten Jahr am College sollte ein anderes chemisches Experiment großen Einfluss auf mein weiteres Studium haben. Ich verliebte mich in ein Mädchen aus einem der höheren Semester. Entschlossen, zu ihr aufzuschließen und gemeinsam mit ihr zu absolvieren, besuchte ich 1936 die Sommerschule an der Universität Iowa. Dort wurde ein zehnwöchiger Kursus abgeboten, der mir zwölf Semesterwochenstunden in Organischer Chemie (bei „Onkel Charlie“ Raiford) und Anorganischer Chemie (bei Jacob Cornog und Perry Bond) einbrachte. Alles in allem war es ein sehr heißer und strapaziöser Sommer. Die Romanze, die im Frühling erblüht war und mich zur Sommerschule brachte, verwelkte dann im Herbst. Wenigstens war es mir so gelungen, bis zum Ende dieses Jahres, meinem dritten am College, die Prüfungskriterien in zwei Fächern erfüllt haben und als Senior eingestuft werden. Ich wurde damit vorläufiges Mitglied der Abschlussklasse des Jahres 1937. Meine bis dahin absolvierten Chemiekurse hatten nur geringe Kenntnisse in Algebra verlangt. Da ich aus sämtlichen Mathematikursen bei Professor Peck an der Academy (Planimetrie, fortgeschrittene Algebra, Raum- und Trigonalgeometrie) Bestnoten vorweisen konnte, war ich von den Mathematikursen im ersten Collegejahr befreit.

Als ein glücklicher Zufall wurde mein Zimmernachbar, George Bent, von seinem Bruder Henry besucht, der Assistant Professor für Chemie in Harvard war. Er war bestürzt, als er mich ohne angemessene Vorbereitung über Aufgaben für Fortgeschrittene sitzen sah und opferte einige Stunden, um mich von der Bedeutung der Mathematik in der Chemie zu überzeugen. Als Folge davon verbrachte ich mein drittes und letztes Jahr am College fast ausschließlich mit Mathematik. Als günstig für mich hatte sich der neue Lehrplan am Berea College erwiesen, der vier Halbssemester à neun Wochen anstatt zwei Semester à achtzehn Wochen vorsah. So genannte Intensivkurse umfassten sechs Wochenstunden für die Dauer von neun Wochen und die normalen Kurse drei Wochenstunden für die Dauer von achtzehn Wochen. Ein Standardpensum von fünfzehn Wochenstunden

setzte sich somit aus zwei Intensiv- und einem normalen Kurs zusammen, eine Kombination, die ich jedem ans Herz legen kann. Als ein großer Vorzug dieses Stundenplanes sind anstatt der üblichen fünf immer nur drei Kurse gleichzeitig belegt, weshalb man weit weniger abgelenkt ist und sich besser auf seine Fächer konzentrieren kann. Der besondere Vorteil war, dass der Drei-Stunden-Kurs in zwei Hälften angeboten wurde, einem Grundkurs A und einem Aufbaukurs B, die in zwei neunwöchigen Halbsemestern anstatt in zwei achtzehnwöchigen Semestern stattfanden. Dies versetzte mich in meinem Abschlussjahr in die Lage, gleich vier Kurse zu absolvieren: Analytische Geometrie, Differentialrechnung, Integralrechnung und Komplexe Zahlen. Insgesamt waren diese Kurse zwar eine ziemliche Belastung für mich, aber auf diese Weise schaffte ich es, das Hauptstudium zu überstehen. Nach Lage der Dinge habe ich auch die Zeit nach meinem Studium gut überstanden, wenngleich sich meine mangelnden mathematischen Fähigkeiten über mein gesamtes Leben als Handicap erwiesen.

An den Abschlussprüfungen im Juni 1937 in Berea nahm ich zwar schon teil, musste aber noch einige Scheine sammeln, um einen akademischen Grad zu erlangen. Die Kurse absolvierte ich im Sommer an der Purdue-Universität; ich belegte dort Physikalische Chemie – mit Vorlesungen bei Roy Newton und Praktika bei Hershel Hunt – und einen Kurs in Chemischer Mikroskopie bei Ed F. Degering.

Während dieses hektischen letzten Jahres am College hatte ich mich bei einigen Universitäten für das Hauptstudium beworben. Yale und die Northwestern boten mir Assistentenstellen an, mit denen ich einen Großteil meiner Ausgaben hätte bestreiten können. Zunächst tendierte ich zur Northwestern, entschied mich aber letztlich aus Gründen, die ich hier nicht näher ausbreiten möchte, für Yale. Aufgrund dieser Entscheidung verschob sich mein Treffen mit Malcom Dole um ein halbes Jahrhundert, denn er war 1937 Assistant Professor an der Northwestern. Seine späteren Experimente Ende der 60er Jahre waren es, die meinen wissenschaftlichen Werdegang entscheidend verändern sollten.

In Yale fand ich mich in einer anderen Welt wieder. Ich war zuvor in zwei weitaus größeren Universitäten und einem weitaus kleineren College gewesen, aber den prächtigen Campusanlagen in Yale stand ich sprachlos gegenüber. Jene selbst ernannten Experten, die über die teuren Imitate europäischer Bauten die Nase rümpften, mögen diese Architektur verächtlich als „Fifth Avenue Gothik“ tituliert haben – einen staunenden Jungen aus einer Kleinstadt in Kentucky aber mussten sie in ihren Bann schlagen. Ich liebte es, durch die Gärten zu streifen, inmitten der Wasserspeier und Torbögen, die über den gesamten Campus verstreut waren, die kleinen Winkel und Innenhöfe zu erkunden und dort im Schatten eines Baumes zu sitzen, sicher abgeschirmt gegen die Kakophonie der geschäftigen, nur wenige Yards entfernten Stadt durch die dicksten und schwersten Mauern, die ich je gesehen hatte. Zu meinem Lieblingsplatz wurde die Sterling-Bibliothek, damals angeblich die weltweit größte Bibliothek mit frei zugänglichem Magazin, wo ich an den Winterwochenenden manchen Nachmittag über einem guten Buch zubrachte. Von meinem Zimmer aus hatte ich einen Blick auf einen Wald von Schornsteinen, schiefergedeckten

Dächern und gotischen Turmbauten, wie auf eine Hollywood-Version des mittelalterlichen London. Ich aß in einem eleganten Speisesaal, perfekt mit Menüs und Kellnern – einundzwanzig Gerichte die Woche für heute unglaubliche acht Dollar! Um dennoch Geld zu sparen, meldete ich meine Abendessen Freitags sowie Frühstück und Mittagessen Samstags ab. Dieses „Fasten“ ersparte mir jede Woche 1.15 \$ und war wohl außerdem gut für meine Figur. Meine Assistentenstelle brachte mir für neun Monate insgesamt 850 Dollar ein, von denen 350 Dollar für Unterricht und Gebühren abgingen. Durch solche Genügsamkeiten wie das wöchentliche Fasten kam ich mit den verbleibenden 500 Dollar gut über die Runden. Als meine Eltern später von meiner ärmlichen Existenz in Yale erfuhren, waren sie entsetzt, aber ich hatte mich entschlossen, ohne ihre Unterstützung auszukommen.

An einem verabredeten Tag im September trafen sich die sechs neuen Studenten der Physikalischen Chemie im Sterling Chemistry Laboratory mit Professor Herbert Harned, dem dienstältesten Mitglied der Fakultät, der außerdem Lars Onsager, Benton B. Owen, Rodney Smith, George Murphy, John Vance und Gosta „Gus“ Akerlof angehörten. Fast formlos wurden wir ohne Einführung und ohne die Möglichkeit, Fragen zu stellen oder Vorlieben zu äußern, einzelnen Professoren zugeteilt. „Fenn, Sie können auch zu Gus gehen“, bestimmte „Herbie“, wie er genannt, aber nicht angesprochen wurde. So begann eine enge Freundschaft mit Gus, die bis zu seinem Tod Jahre später in Princeton andauerte.

Der damalige Stundenplan für Studenten im Chemie-Hauptstudium in Yale war recht schablonenhaft. Im ersten Jahr belegten wir vier Kurse, betreuten zwölf bis vierzehn Stunden die Woche die Anfängerpraktika und unternahmen die übrige Zeit im Labor unsere ersten Gehversuche in eigenständigem Forschen. Am Ende des ersten Jahres entschied die Fakultät auf der Grundlage der in den Kursen erbrachten Leistungen und dem allgemeinen Auftreten, wer als Doktorand infrage kam. Diejenigen, bei denen sich der Daumen senkte, erhielten ihren Abschluss als Master und wurden verabschiedet. Die übrigen setzten ihr Studium fort und schlossen nach weiteren zwei Jahren fast ausnahmslos mit der Promotion ab. Das zweite Jahr ähnelte dem ersten, außer dass weniger Kurse absolviert und stattdessen mehr Zeit für die Forschungsprojekte aufgewendet wurde. Zu Beginn des dritten Jahres musste ein zweitägiges schriftliches Examen abgelegt werden. Zu meiner Zeit bestand jeder diese Prüfung, sodass ich keine Auskunft darüber geben kann, welche Konsequenzen ein Scheitern gehabt hätte. Anders als in den vorherigen Jahren konnten wir nun nicht länger als Assistenten arbeiten, da ein volles Engagement für die Forschung verlangt wurde. Sofern es nicht gelang, eines der beiden Stipendien zu erhalten, war man damit finanziell auf sich allein gestellt. Ich löste dieses Problem, indem ich heiratete – nicht meine Flamme aus dem College, sondern Margaret Wilson, die in Berea meinen studentischen Arbeitsdienst in der Registratur beaufsichtigt hatte. Sie war eine schöne Frau, der ich schon an ihrem ersten Tag in der Registratur verfallen war. Zehn Jahre älter als ich (ich war damals in der zehnten Klasse), schien sie weit jenseits meiner Reichweite, sodass ich nicht einmal davon träumte, sie könne je mehr werden als eine gute Freundin und Vertraute. Während meiner Zeit am

College und auch später noch, wenn ich von Yale zuhause war, ging ich bei einigen Gelegenheiten mit ihr aus. Unsere Romanze blühte während meiner Zeit in Yale auf, und am Ende meines zweiten Jahres nahm sie meinen Antrag an. Im dritten Jahr in Yale wurde sie zu meinem „Stipendium“, denn wir beide lebten von den 50 Cent pro Stunde, die sie mit diversen Gelegenheitsjobs verdiente. Noch heute bewundere ich den Mut, mit dem die Tochter eines konservativen Ministers die Ablehnung unserer Beziehung durch ihre Eltern ignorierte und jene hochgezogenen Augenbrauen ertrug, mit denen jedermann unser ungeheuerliches Abweichen von der sozialen Norm quittierte. Einer meiner engsten Freunde gestand uns Jahrzehnte später, dass er unserer Ehe höchstens ein Jahr gegeben hatte. Tatsächlich verbrachten wir bis 1992, als ich meine Frau bei einem Autounfall in Neuseeland verlor, 53 Ehejahre miteinander. Sie war zu diesem Zeitpunkt 85, wirkte aber um zehn Jahre jünger als ihr Ehemann.

Fakt ist, dass unsere gesellschaftlichen Normen der Eheschließung vom genetischen Standpunkt betrachtet aus den Fugen sind. Frauen leben im Schnitt zehn Jahre länger, werden aber Ehefrauen von Männern, die einige Jahre älter sind. In der Folge gibt es weitaus mehr Witwen als Witwer. Einige sagen, dass sich dieses Ungleichgewicht hinsichtlich der Lebenserwartung beheben wird, da Frauen zunehmend dem gleichen Druck am Arbeitsplatz ausgesetzt sind wie Männer. Ich glaube eher jenem Genetiker, der mir erklärte, dass die höhere Lebenserwartung der Weibchen einer Spezies auf einer fundamental höheren Widerstandskraft gegen die Folgen der Alterung beruht. Bei der Auswahl der Lebensgefährtin sollte ein Mann den Rat befolgen, den Ben Franklin einst einem jungen Mann gegeben hatte: „Sei sicher, dass sie älter ist als du!“

Lediglich durch meine Wahl des Studienortes hatte ich Einfluss auf das Thema meiner Doktorarbeit genommen, unbewusst allerdings, denn ich wusste nichts von den Forschungsinteressen der Fakultäten in Yale und an der Northwestern. Genau genommen hatte ich nur eine sehr vage Vorstellung vom Ablauf des Hauptstudiums und erst recht von der Forschung. Aus diesem Grund war ich weder erfreut noch hätte es mich gestört, dass ich kurzerhand der Arbeitsgruppe von Gus Akerlof zugeteilt wurde. Harned und seine Kollegen widmeten einen Großteil ihrer Forschungen den Eigenschaften von Elektrolytlösungen – je verdünnter desto besser! Der Rahmen war so eng gesetzt, dass ich, als ich Yale verließ, bald an das alte Klischee glaubte, die Physikalische Chemie sei die Wissenschaft von schwach kontaminiertem Wasser. Gus war ein kleiner Außenseiter, weil er sich für konzentrierte Lösungen interessierte. Im Kern bestand meine Arbeit darin, Potentialdifferenzen zwischen Halbzellen aus Silber/Silberchlorid und Platin/Wasserstoff in Salzsäure unterschiedlicher Molalität (von 0.01 bis 10.0) in Methanol-Wasser-Gemischen (in 10-Prozent-Schritten von 0 bis 90 % Methanol) bei unterschiedlichen Temperaturen von 0 bis 50 °C zu messen. Soweit ich mich entsinne, waren es ca. 3000 EMK-Messungen, die alle doppelt ausgeführt wurden. Somit bestand meine nachmittägliche Routine zwei Jahre lang darin, drei Paare von Halbzellen zu präparieren, wobei beide Zellen eines Paares stets die gleiche Lösung enthielten.

Die Zellen wurden in einem großen Wasserbad thermostatisiert und über Nacht äquilibriert, indem Wasserstoffbläschen an den Pt-Elektroden freigesetzt wurden. Falls am nächsten Morgen die EMK-Werte der drei Paare bis auf einen (inzwischen vergessenen) Bruchteil von Millivolt übereinstimmten, schleppte ich gut 80 Pfund Eis aus dem Keller herauf, um die Badtemperatur nahe 273 K zu drücken. Den restlichen Tag verbrachte ich damit, alle zehn Kelvin die EMF-Werte der sechs Zellen aufzuschreiben, die sich je nach Methanolgehalt auf 313 oder 323 K erwärmten. Alle Ergebnisse wurden ausgewertet, indem eine quadratische Funktion, die die Abhängigkeit der EMK von der Konzentration beschrieb, nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate angepasst wurde. Die Rechnungen wurden mithilfe einer Monroe-Rechenmaschine mit Handkurbel bestimmt, außer man hatte Glück und konnte die einzige elektrisch betriebene Maschine des Rechenzimmers ergattern. Dieser Einstieg in die akademische Forschung war nicht dazu angetan, meine Begeisterung zu wecken. Es waren langweilige Routineexperimente ohne jeden Ertrag. Die Ergebnisse brachten weder Überraschendes hervor, noch interessierte sich jemand dafür – am wenigsten ich. Erst Jahre später wurden ein paar der Ergebnisse in der Tabelle eines Übersichtartikels publiziert, zu dem Gus eingeladen worden war. Von der Fruchtlosigkeit der Arbeiten zeugt meine Dissertation, die bei fünfundvierzig Seiten Tabellen nur drei Seiten Text enthält. Auch wenn diese erste Berührung mit der Grundlagenforschung einiges an Illusion zerstört hat, waren meine drei Jahre in Yale eine lohnende Erfahrung. Ich schloss langwährende Freundschaften sowohl mit Kommilitonen wie auch mit Fakultätsmitgliedern. Die Physikochemiker bildeten ein kongeniales Grüppchen und Herbie Harned war ein interessanter Mann – außer in seinen Vorlesungen. Er kam beinahe jeden Tag in beinahe jedes Labor, um sich mit uns über beinahe alles zu unterhalten. Manchmal waren seine Besuche ungemütlich lang und störten den Fortgang der Experimente. Einer der älteren Studenten hatte mir erzählt, dass Herbie sogleich das Weite suchte, wenn er um Hilfe bei den Experimenten gebeten wurde, etwa ein Werkzeug oder eine Lampe zu halten. Die Masche funktionierte ausgezeichnet und sparte mir viele Stunden. Natürlich waren die Harneds sehr nette und freundliche Leute, die jeden Freitagabend zu sich nach Hause einluden. Sowohl die Studenten als auch die Fakultätsmitglieder fühlten sich verpflichtet, an diesen Treffen mehr oder weniger regelmäßig teilzunehmen. Meist endete der Abend mit gemeinschaftlichem Singen zum Klavierspiel von Roger Bates, einem damaligen Sterling-Stipendiat und begabten Musiker.

Ich lernte auch eine Menge über die Weisheiten des Lebens abseits der Chemie: zum Beispiel wie man Bridge spielte, Bier trank und, während der zumeist faden Seminare Dienstags abends, Pfeife rauchte. Ich begegnete vielen interessanten Menschen. Der Wochenkalender der Universität war gefüllt mit Veranstaltungen, die, ob Seminare oder Predigten, Konzerte oder jede erdenkliche Form von Wettbewerben, keinen Wunsch offen ließen. Ich erweiterte meinen Horizont bei unvergesslichen, manchmal abstrusen Begegnungen mit großen Denkern, darunter Linus Pauling, der eine Vorlesung über Resonanztheorie hielt, und Lars

Onsager, der zwei Pflichtkurse in Statistischer Mechanik gab (beide waren unter den Studenten als Norweger I und II bekannt). Gus' Frau Rosalie, eine Schwester von Joe Hirschfelder, kümmerte sich mit großer Fürsorge und Herzlichkeit um die Studenten, und ihr Haus wurde uns zu einem Heim in der Fremde. Rosalie nahm meine Frau unter ihre Fittiche, überschüttete uns fast mit ihrer Freundlichkeit. Ich mochte Gus und war sehr dankbar für sein jederzeit ruhiges Wesen und seine unerschütterliche Gelassenheit. Grundsätzlich war er strikt dagegen, dass Studenten im Hauptstudium heirateten, als ich ihn aber von meinen Plänen wissen ließ, hatte er keinerlei Einwände. Er und Magee, wie meine Frau später genannt wurde, mochten sich sehr, und er meinte später oft, dass diese Heirat das Gescheiteste war, das ich je getan hätte, eine Auffassung, die jeder teilte, der uns beide zusammen erlebt hatte. Alles in allem verbrachte ich in Yale eine glückliche und lohnende Zeit, verlies die Universität aber mit einem deutlich geschwundenen Interesse an „akademischer Forschung“. Ich denke oft, wie überrascht und erfreut Gus wohl gewesen wäre, hätte er erlebt, wie sechzig Jahre später seinem Sohn George Akerlof der Nobelpreis für Wirtschaftswissenschaften (2001) und seinem Schüler John Fenn der Nobelpreis für Chemie (2002) verliehen wurde!

Gleich nach meinem Abschluss in Yale bot sich mir eine aufregende berufliche Perspektive in Form einer Forschungsstelle in den Phosphatwerken bei Monsanto in Anniston, Alabama. Mein Anfangsgehalt betrug 2700 Dollar im Jahr, was die damals übliche Bezahlung für einen promovierten Chemiker war und für Magee und mich einen schwindelerregenden Sprung darstellte, hatten wir bis dato doch von etwa 1000 Dollar im Jahr gelebt. Ich konnte es gar nicht verstehen, dass meine Mutter lachen musste, als ich einmal erwähnte, wir wüssten nicht, wie wir so viel Geld ausgeben sollten!

Anniston, die Hauptstadt des Bezirks Calhoun und bekannt für seine Gussrohrindustrie, liegt auf halbem Weg zwischen Atlanta und Birmingham. Das Leben dort gab mir eine erste Vorstellung vom tiefen Süden, wo noch immer die Baumwolle wuchs und noch immer die Flagge der Konföderation wehte. Hier befand sich auch der Standort von Fort McClellan, einer alten Armeebasis, die wegen der herannahenden Beteiligung der USA am Zweiten Weltkrieg verstärkt wurde. Zwei Brüder meiner Mutter waren während des Ersten Weltkrieges in McClellan als Sanitäter stationiert, und zwei unserer engsten Freunde aus New Haven erhielten dort ihre militärische Ausbildung, nachdem sie im Gefolge des Angriffs auf Pearl Harbor eingezogen worden waren. Wir versuchten sie ein klein wenig zu entschädigen, indem wir sie gelegentlich zum Abendessen einluden. Ich blieb verschont, weil verheiratete Männer zum damaligen Zeitpunkt noch nicht eingezogen wurden.

Monsanto hatte erst kurz zuvor mit der Übernahme von Swann Chemistry das Werk in Anniston erworben. Die Swann Chemistry war von dem legendären Theodore Swann gegründet worden, der bahnbrechende Arbeiten zur Produktion von Phosphorsäure aus elementarem Phosphor geleistet hatte. Der Phosphor wurde in Tankwagen von einer Anlage in Columbia, Tennessee, angeliefert, wo er durch Schmelzen von Phosrock in einem elektrischen Ofen gewonnen wurde. In Anniston wurde der Phosphor an der Luft zum Pentoxid

verbrannt, das anschließend durch Zugabe der entsprechenden Menge Wasser in Phosphorsäure jeder gewünschten Konzentration umgewandelt wurde. Hauptabnehmer der Phosphorsäure war die Softdrink-Industrie, speziell Coca-Cola aus dem benachbarten Atlanta. Gerüchten zufolge war die erste Tankwagenladung lebensmitteltauglicher Phosphorsäure durch laborübliche Büchner-Trichter gefiltert worden, weil die Filtrationsanlage nicht rechtzeitig zum Vertragstermin fertiggestellt war. Der überwiegende Teil der Phosphorsäureproduktion in Anniston verließ das Werksgelände in Form von Natrium- oder Kaliumsalzen. Alkaliphosphate wurden unter anderem in der Seifenproduktion, zur Wasseraufbereitung und in Lebensmitteln wie Backpulver eingesetzt.

Die andere wichtige Produktlinie, die nach Meinung vieler der eigentliche Grund für die Übernahme der Swann-Werke durch Monsanto war, umfasste Biphenyl und seine als Arochlore bezeichneten chlorierten Derivate, die heutzutage berüchtigten PCBs. Biphenyl wurde durch Einleiten von Benzoldampf in geschmolzenes Blei bei Temperaturen um 800°C hergestellt. Das flüssige Metall als Heizmedium gewährleistete ein schnelles Aufheizen und eine gute Temperaturkontrolle, wodurch die Bildung von Nebenprodukten wie *ortho*-, *meta*- und *para*-Diphenylbenzol minimiert wurde. Die unterschiedlichen Arochlore wurden anhand ihres Chlorgehalts, der zwischen 10 und 60 Gewichtsprozenten lag, charakterisiert. Sie wurden hauptsächlich als Transformatoröle verwendet, da sie eine sehr hohe Wärmeleitfähigkeit aufwiesen, nicht brennbar und weitestgehend unreaktiv waren. Das Zeug war dermaßen inert und dazu noch klebrig, dass sie, einmal ins Labor gelangt, angeblich für alle Zeit einen Rückstand hinterließen. Aufgrund ihrer inerten Eigenschaften badeten wir förmlich in Arochloren, ohne dass wir je auf die Idee gekommen wären, sie könnten giftig sein. General Electric entsorgte jahrelang PCB-Abfälle im Hudson River und widersetzte sich nun beharrlich den gesetzlichen Auflagen, es wieder auszubaggern. Jüngsten Presseberichten zufolge wächst der Unmut der Bevölkerung in Anniston, nachdem neue Studien das Ausmaß der PCB-Kontamination im Erdreich und im Grundwasser in der Umgebung der Anlage aufgedeckt haben. Meine eigene erhebliche Exposition scheint jedenfalls keine bösartigen Folgen gehabt zu haben, auch wenn ich zu behaupten wage, dass die PCB-Konzentration in meinem Fettgewebe die US-Umweltbehörde in Angst und Schrecken versetzen würde! Es gibt keinen Zweifel, dass sich PCBs im Fettgewebe von Säugern und Fischen anreichern, allerdings ist der Beweis ihrer Toxizität weniger überzeugend. Ich erinnere mich an ein Paper eines australischen Chemikers, der darin behauptet, dass der einzige dokumentierte Beleg einer toxischen Wirkung von PCB auf zwei Fällen beruht, in denen PCB, das als Wärmetransportmedium in Heizschlangen von Friteusen verwendet wurde, wegen Undichtigkeiten in das Bratfett gelangt war. Die resultierenden Reaktionen führten zu hochgiftigen Benzolderivaten, deren Identität ich vergessen habe. Dafür weiß ich noch genau, dass ich vor sechzig Jahren in dem Zeug praktisch gebadet habe. Ich betrieb damals eine Pilotanlage, in der PCB in der Gasphase durch Umsetzung von Biphenyl mit HCl und Luft über einem Kupferkatalysa-

tor produziert wurde. Das Verfahren war eine Variante des alten Deacon-Prozesses zur Herstellung von Chlor durch Oxidation von HCl. Wie das übrige Bedienungspersonal der Anlage auch, bekam ich gelegentlich einen leichten Hautausschlag, habe aber nie dauerhafte Folgen festgestellt.

Nach ungefähr einem Jahr in Anniston trat James W. Mullen II, ein junger Organiker, der an der Princeton-Universität promoviert hatte, in das Unternehmen ein. Wir wurden gute Freunde und teilten eine wachsende Unzufriedenheit mit den Arbeitsbedingungen bei Monsanto. Jim hatte das feste Vorhaben, ein Forschungsunternehmen zu gründen und mich daran zu beteiligen. Darüber zu reden, was wir alles tun würden, machte Spaß, aber eigentlich erschien mir das Ganze als ein Hirnspinnst. Als wir beide über die Arbeitssituation desillusioniert genug waren, kündigten wir und verließen Anniston zum selben Tag im Jahre 1943. Jim zog es zu den Bell-Laboratorien in New Jersey. Ich ging mit meiner Familie, der jetzt unsere achtzehn Monate alte Tochter Marianne angehörte, nach Wyandotte, Michigan, wo ich in der Forschungsabteilung von Sharples Chemicals, einem relativ kleinen Produzenten von Alkoholen, Aminen, Estern und anderen Amylchlorid-Derivaten, eine Stelle gefunden hatte. Im Juni 1945 erreichte mich ein Brief von Jim, in dem er schrieb, dass er endlich seine Firma gegründet hatte und mir anbot, mit einzusteigen. Ich fuhr mit dem Zug nach Richmond, um mir die Sache etwas näher anzusehen. In den Bell-Laboratorien war er an einem großen Projekt namens „Bumblebee“ beteiligt gewesen, das die Navy zur Entwicklung einer strahlbetriebenen Flugabwehrrakete gestartet hatte. Die Funktion von Staustrahltriebwerken (ramjets) beruht auf der Wirkung des Staudrucks beim Hochgeschwindigkeitsflug. Die Luft wird dabei hinreichend stark komprimiert, sodass ihre Expansion beim Erhitzen durch Verbrennung die erforderliche Schubkraft liefert. Es war klar, dass für starke Schubkräfte Überschallfluggeschwindigkeiten benötigt wurden, da aber über das Ausmaß des Luftwiderstandes bei solchen Geschwindigkeiten praktisch keine Informationen vorlagen, konnte niemand sagen, ob die Schubkraft ausreichen würde, um den Luftwiderstand auszugleichen oder zu übertreffen. Der Projektname Bumblebee ging auf einen albernen Fliegerspruch zurück, demzufolge eine Hummel nach allen Gesetzen der Aerodynamik niemals fliegen dürfte – aber weil die Hummel von Aerodynamik nichts weiß, macht sie sich nichts draus und fliegt trotzdem!

Von Flammen und fliegenden Elefanten

Die Experiment Inc., wie Jim seine Firma getauft hatte, florierte die nächsten sieben Jahre. An ihrem Wachstum teilzuhaben und mitzuerleben, wie aus anfangs drei Angestellten bis zu meinem Weggang 1952 etwa 45 wurden, war eine mitreißende Erfahrung. Das Hauptgeschäft bildeten Forschungs- und Entwicklungsaufträge von Regierungsstellen, die zumeist Fragen zu Verbrennungsprozessen und Antriebstechniken betrafen. Mein Einsatz für die Experiment machte sich in mehrerer Hinsicht bezahlt. Zum Beispiel lernte ich ein wenig über die Dynamik und Thermodynamik von kompressiblen Strömungen, ein mit dem Aufkommen des

Düsenantriebs aufstrebendes Forschungsgebiet, das bisweilen auch als „Aerothermodynamik“ oder, falls chemische Umsetzungen beteiligt waren, „Aerothermochemie“ bezeichnet wurde. Zudem hatte ich die Gelegenheit, sowohl angewandte als auch Grundlagenforschungen zu Verbrennungsprozessen zu betreiben. Für Jim war es außerordentlich wichtig, dass wir unsere Ergebnisse auch veröffentlichten. So kam es, dass die erste wissenschaftliche Publikation meines Lebens die Zündung in Hochgeschwindigkeitsströmungen behandelte; Coautoren waren Jim und ein junger Kollege, M. R. Irby. Das Paper erschien 1949, fast ein Jahrzehnt nachdem ich die Universität verlassen hatte.^[1] Dank einiger weiterer Veröffentlichungen, Konferenzteilnahmen und Besuchen anderer Laboratorien machte ich mir einen gewissen Namen in der Combustion-Community. Überdies vollzog ich eine Kehrtwendung, was meine Einstellung zur Forschung anbelangte, sodass ich es jetzt genoss, zu forschen und über meine Ergebnisse zu berichten.

In Berea hatte ich aufgrund meiner dortigen guten Erfahrungen bisweilen mit dem Gedanken gespielt, eines Tages ein College-Professor zu werden. Für gleichwohl wichtig hielt ich es, Erfahrungen in der „rauen“ Industriewelt zu sammeln. Vorbild in dieser Hinsicht war Julian Capps, mein ehemaliger Chemieprofessor in Berea, dessen effektiver Unterricht von einem solchen Werdegang profitiert hatte. Der Traum, Fakultätsmitglied an einem College zu werden, war in Yale ein wenig verblasst, lebte aber während meiner Zeit bei Experiment Inc. wieder auf. Wir erzielten einige Aufsehen erregende Ergebnisse zu Flammeneigenschaften, speziell zur Stabilisierung von Flammen in Hochgeschwindigkeitsströmungen. Sowohl Jim als auch die Geldgeber unserer Studien waren einverstanden, dass wir an Tagungen teilnahmen und unsere Ergebnisse publizierten (solange keine vertraulichen Informationen betroffen waren). Entsprechend lernte ich eine ganze Reihe von Wissenschaftlern auf diesem Gebiet kennen, und natürlich wurde man im Gegenzug auch auf mich aufmerksam. Meiner neuen „Berühmtheit“ verdankte ich unter anderem eine Offerte der Universität Princeton, die mir die Leitung eines Projekts namens SQUID anbot, eines Grundlagen- und anwendungsorientierten Forschungsprogramms, das sämtliche Aspekte des Düsenantriebs wie Verbrennung, Strömungsphänomene und Wärmetransfer einschloss. Finanziert wurde das Projekt, dessen Name auf einen ebenfalls düsenbetriebenen Meeresbewohner, einen Zehnfüßler, zurückgeht, durch das Office of Naval Research (ONR), die Schirmherrschaft oblag Princeton. Die Organisationsstruktur von SQUID beruhte auf einem Obervertrag zwischen dem ONR und Princeton und Unterverträgen zwischen Princeton und zwölf bis zwanzig Universitäts- und Industrielaboratorien. Die grundlegende Idee war, das Interesse und die Forschungsaktivitäten von Studenten, Fakultätsmitgliedern und anderen Forschern auf den Gebieten Verbrennung, Strömung und Wärmetransfer zu fördern.

Ein Grund für mein Interesse an Princeton war, dass ich endlich gelernt hatte, dass Forschung eine Menge mehr Spaß machen kann, als ich es damals in Yale erlebt hatte. Ein weiterer Grund war, dass mein früherer Mentor, Gus Akerlof, in Yale ein Laboratorium im Rahmen des neu entstandenen James Forrestal Center gegründet hatte, in dem mit Unter-

stützung der Navy (aber nicht durch SQUID) ein elektrochemisches Verfahren zur Herstellung von Hydrazin, einem attraktiven Raketentreibstoff, entwickelt werden sollte. Gus hatte meinen Namen ins Spiel gebracht, als er erfuhr, dass der damals amtierende Direktor das SQUID-Projekt verlassen würde. Unter den vielen anderen Beweggründen für meine Zusage war die Tatsache, dass Jim Mullen und viele seiner Freunde Absolventen von Princeton waren. Nach sieben Jahren Gehirnwäsche inmitten jener unerschütterlich loyalen Ex-Princetonianer hatte ich freiweg daran geglaubt, dass Old Nassau wirklich „the best old place of all“ war. Überdies war mir, wie schon gesagt, bereits in Berea klar geworden, dass mir das Leben am College und die Arbeit als Hochschullehrer Spaß machen würde.

In Princeton unterstand ich direkt Sir Hugh Taylor, langjähriger Vorsitzender der Fakultät für Chemie und nun Dekan und Vorsitzender des Forschungsausschusses. Die Position war „vom Range einer Professur“ und der Dekan versicherte mir, dass ich als ein aktives Mitglied der akademischen Gemeinschaft willkommen sei. Und so kam es, dass Magee und ich, nachdem wir tief in unsere Herzen geschaut hatten, die „Wiege der Konföderation“ Richtung Princeton, der „nördlichsten Südstaatenstadt des Landes“ verließen. Jenes Attribut verdankt Princeton den vielen Studenten, die über die Jahre von südlich der Mason-Dixon-Linie heraufgekommen waren. Vor dem Bürgerkrieg war es unter den Studenten aus dem Süden zur Gewohnheit geworden, zur Feier des Universitätsabschlusses die persönlichen Bediensteten in die Freiheit zu entlassen. Aus diesem Grund ist der schwarze Bevölkerungsanteil in Princeton weitaus größer als in Städten vergleichbarer Größe in der Gegend.

Meine neue Aufgabe erwies sich als ausnehmend interessant. Ich war oft unterwegs und begegnete bei meinen Besuchen in anderen Laboratorien vielen Wissenschaftlern aus dem ganzen Land und aus den unterschiedlichsten Disziplinen. Die Leute vom ONR lernte ich gut kennen und knüpfte außerdem Kontakte zum Army Research Office (ARO) und zum Air Force Office of Scientific Research (AFOSR), die SQUID unterstützten und im leitenden Komitee vertreten waren. Das ONR hatte eine Zweigstelle in London (ONRL), die eine turnusmäßige Gruppe von zwölf bis fünfzehn Verbindungsmännern unterhielt. Diese hatten die Aufgabe, Tagungen und Forschungsaufenthalte zu organisieren und so die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Ingenieuren aus Europa und Amerika zu fördern. Sie schlossen Bekanntschaft mit Wissenschaftlern, erfuhren von deren Forschungen, verhalfen ihnen zu Kontakten mit Kollegen in den USA, arrangierten Besuche und erledigten die Reisevorbereitungen, besorgten Teile der technischen Ausrüstung und dergleichen. Die Forschungslabors in Europa erholten sich langsam vom Trauma des Zweiten Weltkrieges, und die Verbindungen, die das ONRL herstellte, waren unter den Wissenschaftlern hoch willkommen. Unser SQUID-Büro war gelegentlich an den Reise- und Besuchsarrangements der vom ONRL vermittelten europäischen Wissenschaftler beteiligt. Nach drei Jahre in Princeton wurde ich eingeladen, als ONRL-Verbindungsmann für die Bereiche Verbrennung und Antriebstechnik zu fungieren. Meine Chefs vom ONR Washington gaben grünes Licht, und ich überredete John Scott,

der gerade in Aeronautik promoviert hatte, während meiner Abwesenheit auf SQUID aufzupassen. Somit zog ich mit Magee und den Kindern, die zu dem Zeitpunkt 9, 11 und 13 waren, 1955 für ein ganzes Jahr nach London. Und welch ein herrliches Jahr es werden sollte! Die Kinder beharren noch heute darauf, dass die Zeit in London der Gipfel des Fennschen Familienglücks war. Ich teile einige dieser Eindrücke, denn es war auch für uns Eltern ein fabelhaftes Jahr. Da die Kinder in der Schule waren, konnte Magee den gesamten Tag durch London streifen. Ich besuchte viele Labors in vielen Ländern, fand viele Freunde und lernte mehr Dinge kennen, als ich mir je erträumt hatte.

Eines dieser „Dinge“, über die ich damals stolperte, sollte den Ausschlag geben für mein weiteres wissenschaftliches Leben. Bis dahin konzentrierten sich die Forschungen zur Kinetik und zum Mechanismus von Hochtemperaturverbrennungsprozessen auf Flammen und deren Verhalten. Der allgemeine Ansatz fußte auf Versuchen zur Messung und Interpretation der Flammencharakteristik, d.h. der Ausbreitungsgeschwindigkeit, der Entzündungsgrenzen, der Zündtemperatur usw. Ich war mittlerweile zu der Überzeugung gelangt, dass Flammen wegen ihrer extrem steilen Gradienten von Temperatur und Zusammensetzung viel zu komplex waren, um zur Untersuchung solcher Reaktionen zu taugen. Dabei fiel mir oft ein Ausspruch von Philip Rudnick ein, einem Physikprofessor an der Vanderbilt University, der am Bumblebee-Projekt mitgearbeitet hatte. Er meinte, das zunehmende Wissen über Flammen habe ihn mehr und mehr zu dem Standpunkt gebracht, dass Flammen lebendige Organismen seien und ihr Studium eigentlich in den Bereich der Biologie gehöre! Ich bin sicher, dass diese Auffassung von vielen Forschern geteilt wird, die das launische Verhalten der Flammen, das ihnen scheinbar ein Eigenleben verleiht, zur Verzweiflung getrieben hat. Die Analogie kann noch weiter gefasst werden: Flammen werden wie Organismen geboren, brauchen Brennstoff und Sauerstoff zur Ernährung, sie wachsen und vermehren sich, solange ihre Bedürfnisse gestillt werden, und sterben ab, wenn sie in ihrem eigenen Abfall ersticken. Nicht nur Struktur und Verhalten von Flammen sind komplex, auch die chemischen Prozesse in Flammen umfassen Sequenzen unterschiedlicher Reaktionen, die sich auf so kurzen Strecken abspielen, dass die orts- oder zeitabhängige Bestimmung von Änderungen der Temperatur und Zusammensetzung, d.h. der Beziehung zwischen Feinstruktur und Verhalten, mit der damals verfügbaren Messtechnik nicht möglich war.

Eine geraume Zeit grübelte ich etwas naiv darüber nach, ob und wie chemische Reaktionen mit ähnlichen Ansätzen untersucht werden konnten, die Physiker zum Studium von Kernreaktionen anwendeten. Diese hatten Beschleuniger entwickelt, in denen Atomkerne mit Energien von Mega- bis Gigaelektronenvolt erzeugt werden konnten. Die Atomstrahlen wurden dann zur reaktiven Kollision auf stationäre Targets gelenkt und die Produktteilchen anhand ihrer Trajektorien mithilfe von Detektorsystemen wie Blässchen- oder Nebelkammern charakterisiert. Mit der möglichen Anwendung von Molekularstrahltechniken hatte mich Professor „Izzy“ Amdur vom Massachusetts Institute of Technology vertraut gemacht, ein Kollege von Professor Frederick Keyes,

dessen elegante Untersuchungen der Transporteigenschaften von Gasen durch das SQUID-Projekt unterstützt wurden. Amdur führte Streuexperimente zur Charakterisierung intermolekularer Wechselwirkungen von Molekülen aus. Sein Ansatz war, Ionen durch elektrostatische Beschleunigung in relativ hohe Energiezustände zu versetzen und dann durch Kollision mit Neutramolekülen unter Ladungsaustausch zu neutralisieren. Als ein entscheidender Punkt bei diesem Verfahren ist der Wirkungsquerschnitt des Ladungsaustauschs wesentlich größer als der des Impulsaustauschs. Auf diese Weise konnten Strahlen neutraler Moleküle erzeugt werden, deren Translationsenergien den Energien der auftreffenden Ionen glichen. Raumladungseffekte führen zum Childs-Langmuir-Gesetz, demzufolge die maximale Intensität (die Stromdichte) eines Ionenstrahls proportional zur Quadratwurzel der Ionenenergie ist. Um in den Streuexperimenten gute Signal-Rausch-Verhältnisse zu erhalten, mussten demzufolge die Energien der Neutramoleküle deutlich höher sein als die intermolekularen Wechselwirkungen, die Amdur messen wollte. Die technische Lösung bestand darin, den Detektor so zu platzieren, dass er ausschließlich die kollidierten Moleküle detektierte, deren Trajektorien nur geringfügig von der ursprünglichen Flugbahn abwichen. Dieser Ansatz, die so genannte Kleinwinkelstreuung, ermöglichte die Nutzung hochenergetischer Molekularstrahlen (im Laborbezugssystem) zur Erzeugung hinreichend hoher Intensitäten zur Untersuchung von niederenergetischen Molekül-Molekül-Wechselwirkungen. Leider schien der Ansatz untauglich zur Untersuchung von reaktiven Kollisionen.

Als ich Ende 1954 nach London zum ONRL kam, hatte niemand je erfolgreich reaktive Streuexperimente mit Molekularstrahlen ausgeführt, nicht einmal bei Reaktionen mit vernachlässigbar kleiner Aktivierungsenergie. Darüber hinaus betrugen die Aktivierungsenergien vieler Verbrennungsreaktionen bis zu 30 kcal mol^{-1} und mehr. Einschränkender Faktor hinsichtlich der Energien der Strahlmoleküle aus konventionellen Quellen war stets die Betriebstemperatur. Die durchschnittliche Translationsenergie eines Sauerstoffmoleküls aus einer 3000-Kelvin-Quelle betrug nur 10 kcal mol^{-1} ; zudem liegt diese Temperatur deutlich höher als der Schmelzpunkt der meisten Materialien, aus denen die Molekularstrahlquellen gefertigt waren. Jedes für die Verbrennungstechnik interessante vielatomige Molekül wird außerdem schon bei weit niedrigeren Temperaturen zersetzt. Alles in allem sind einer Steigerung der Kollisionsenergien durch einfache Temperaturerhöhung der Molekülquelle enge Grenzen gesetzt. Dennoch war seit den späten zwanziger Jahren über reaktive Molekülstöße, durch Kollision eines Reaktantenstrahls mit anderen Gasmolekülen, nachgedacht worden. Trotz einer Vielzahl von Ansätzen waren Ende 1954, als wir nach London zogen, keine überzeugenden Ergebnisse vorgelegt worden. Kurz nach unserer Rückkehr nach Princeton Anfang 1956 gelang es Datz und Taylor, in gekreuzten Strahlen aus Kaliumatomen und HBr-Molekülen kleine Mengen an KBr nachzuweisen, womit das Zeitalter der reaktiven Streuexperimente mit Molekularstrahlen eingeläutet war.^[2] Die Ergebnisse bestärkten zwar meine Überlegungen, aus prinzipiellen Gründen aber konnte die Methode nicht auf die Untersuchung von Verbrennungsvorgängen

übertragen werden: Im Unterschied zur verschwindend kleinen Aktivierungsenergie der Kalium-HBr-Reaktion liegen die Aktivierungsenergien der wichtigsten Verbrennungsreaktionen bei 0.5 bis 2 eV und damit weitaus höher. Mit der Amdurschen Ladungsaustauschmethode konnten zwar Strahlen mit weitaus höheren Energien erzeugt werden, aber wegen der Raumladungseffekte waren bei Energien von einigen eV keine brauchbaren Intensitäten möglich. Ebenso unmöglich schien es, bei einer Streuung um nur kleine Winkel reaktive Stöße zu detektieren. Und um Strahlmoleküle mit einer Energie von nur 0.5 eV zu erzeugen, waren theoretisch Quellentemperaturen von 3000 K nötig. Kein Material zur Konstruktion der Quelle und kein Reaktant (abgesehen von Atomen) würde solchen Temperaturen standhalten. Die Situation schien hoffnungslos.

Eines Tages fiel mir beim Berechnen der Austrittsgeschwindigkeiten von Raketenabgasen plötzlich auf, dass die Moleküle einiger Treibstoffsorten eine Translationsenergie von mehr als 2 eV erreichen mussten. Ich begann, über den Einsatz von Mikroraketen als Molekularstrahlquellen zu fantasieren, und ahnte damit ein Experiment voraus, das wir 30 Jahre später in einem anderen Zusammenhang ausführen sollten! Ich erinnerte mich zudem daran, dass Raumfahrtvisionäre den Wasserstoff wegen seines niedrigen Molekulargewichts häufig als idealen Treibstoff für atomgetriebene Raketen ankündigten. Die maximale Konvektionsgeschwindigkeit eines sich ins Vakuum ausdehnenden Gases ist gleich $(C_p/M T_0)^{1/2}$; C_p ist die Wärmekapazität des Gases bei konstantem Druck, M sein Molekulargewicht und T_0 die Temperatur der Strahlquelle. Somit ist die Maximalgeschwindigkeit von Helium ungefähr dreimal größer als die von Argon. Werden unter das Helium ein paar Prozente Argonatome „gesät“, die wie Staubpartikel vom Sturm mitgerissen werden, dann muss, falls beide Gase die gleiche Endgeschwindigkeit erreichen, die Translationsenergie der Argonatome nach freier Expansion des Gemischs die der Heliumatome um das zehnfache übertreffen.

Einige Tage später stieß ich in der ONRL-Bibliothek auf eine inzwischen berühmte Veröffentlichung von E. W. Becker und K. Bier über die Erzeugung von intensiven Wasserstoff-Molekularstrahlen durch Expansion des komprimierten H_2 -Gases durch eine konvergent-divergente Düse ins Vakuum.^[3] In diesem Paper war die ebenfalls klassische Arbeit von Kantrowitz und Grey in *Review of Scientific Instruments* zitiert, worin die Anwendung von konvergent-divergenten Düsen zur Erzeugung eines Strahls hochenergetischer Moleküle bei niedrigen Drücken vorgeschlagen wurde.^[4] Mithilfe eines Skimmers würde ein schmaler Kegel aus dem ursprünglichen Strahl herausgeschält werden, der nach Eintritt in ein Hochvakuum einen Molekularstrahl bildete. Die „statische“ Temperatur der Moleküle (d.h. die Temperatur, die ein Thermometer anzeigen würde, das sich innerhalb des Strahls mit der gleichen Geschwindigkeit bewegt) würde sehr niedrig sein, sodass eine niedrige Divergenz der Molekültrajektorien stromabwärts des Skimmers und eine sehr schmale Geschwindigkeitsverteilung der Moleküle resultieren würde. Im Ergebnis würde man einen hochintensiven Strahl von Molekülen mit fast einheitlicher Geschwindigkeit erhalten. In der gleichen Ausgabe des Journals fand sich zudem ein Paper von

Kistiakowsky und Schlichter, das über den nicht sonderlich erfolgreichen Versuch berichtete, den Einfall von Kantrowitz und Grey in die Praxis umzusetzen.^[5] Mir wurde erzählt, dass Kistiakowsky und Schlichter von ihren Experimenten so entnervt waren, dass sie, nachdem Schlichter genug gelitten hatte, um sich seinen Abschluss zu verdienen, die Apparatur mit einer Axt demolierten. Beide Veröffentlichungen fanden sich zufälligerweise in der ONRL-Bibliothek, und nach ihrer Lektüre begann ich, meine Gedankenspiele ernst zu nehmen.

Später erfuhr ich, dass T. H. Johnson, ein Sterling-Stipendiat aus Yale, bereits zwanzig Jahre zuvor intensive Strahlen aus Quecksilberatomen erzeugt hatte, indem er Hg-Dampf aus einem Druckkessel bei einigen hundert Torr in ein Vakuum expandieren ließ.^[6] Unglücklicherweise war dieses wirklich bemerkenswerte Resultat ignoriert worden, da es einem von Otto Stern in Hamburg geprägten Dogma widersprach, demzufolge eine Erhöhung des Drucks (d.h. der Dichte) des Quellengases zu einer Art stehender Wolke von Molekülen an der Quellenöffnung führte. Diese geheimnisvolle Wolke würde einen Großteil der austretenden Moleküle streuen und so die Bildung eines intensiven Strahls verhindern. Später am Franklin-Institut beobachtete Johnson Beugungseffekte bei der Streuung von Wasserstoff an einem Lithiumfluorid-Kristall, die eindrucksvoll den Wellencharakter von sehr viel schwereren Partikeln als Elektronen belegten, bei denen Davisson und Germer zuvor ähnliche Beugungsphänomene nachgewiesen hatten. Pech für Johnson, dass Estermann, Frisch und Stern die gleichen Ergebnisse ein paar Wochen zuvor in Göttingen gefunden hatten^[7] – so blieb Johnsons Arbeit erneut unbeachtet, während Stern den Nobelpreis in Empfang nahm! Ein fähiger Wissenschaftler, der mit dem einen bahnbrechenden Experiment fünf- und zwanzig Jahre zu früh, mit dem anderen acht Wochen zu spät war, hatte Johnson allen Grund, über die Launen des Schicksals frustriert zu sein.

Die Ergebnisse, die Kantrowitz und Grey 1951 vorher sagten, und die Johnson im Prinzip schon 1929 erhalten hatte, wurden in der genannten Arbeit von Becker und Bier 1954 bestätigt. Sie konnten zeigen, dass mit einem konvektiven Gasstrom, der durch eine Düse vom Hochdruckbereich ins Vakuum entspannt wurde, Molekularstrahlen höherer Intensität zugänglich waren als mit den von Stern und Kollegen genutzten Effusivquellen. Überdies lieferten solche Konvektionsstrahlen weitaus schmalere Geschwindigkeitsverteilungen als die Effusionsstrahlen, sodass sie die hohen Anforderungen an Molekularstrahlen – hohe Intensitäten bei schmalen Geschwindigkeitsverteilung – ausgezeichnet erfüllten. Noch nicht einmal in Betracht gezogen war zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit, schwere Moleküle durch Expansion eines leichten Trägergases, das geringe Anteile der Schwermoleküle enthält, auf suprathemische Translationsenergien zu beschleunigen.

Als ich nach meinem Jahr in London nach Princeton zurückkehrte, befand sich John Scott, der die Geschäfte von SQUID während meiner Abwesenheit geführt hatte, auf dem Sprung an die Universität Virginia, wo man ihm eine Stelle als Assistant Professor für Aeronautik angeboten hatte. Er war noch unentschlossen über seine künftige Forschungsrichtung, und ich erzählte ihm von meinen Ideen zur Erzeugung von

Molekularstrahlen aus Hochdruckquellen. Ich versprach ihm außerdem, mich um eine finanzielle Unterstützung durch SQUID zu kümmern, sollte er Vorschläge für ein entsprechendes Projekt anbieten. In Virginia fand er eine Arbeitsgruppe vor, die bereits mit Streuexperimenten zur Charakterisierung des Energie- und Impulsaustauschs zwischen Molekülen und Oberflächen vertraut war. Deren Ziel war es, den Wärmetransfer und den Luftwiderstand von aerodynamischen Objekten in sehr großen Flughöhen, bei denen der Teilchenstrom eher einem Molekularstrahl als einem Kontinuum entspricht, zu erfassen und vorauszusagen. Für die Streuexperimente an Oberflächen waren hohe Intensitäten notwendig, die mit Überschallfreistrahlen („nozzle beams“) erzeugt werden konnten. Auch die vermutlich hohen Geschwindigkeiten, die eingestreute schwere Moleküle in einem Trägergas erreichen würden, konnten die realen Verhältnisse bei Flügen in großen Höhen recht gut wiedergeben und so das Studium des Luftwiderstandes und Hitze-transfers von Objekten in Molekularstrahlexperimenten ermöglichen. Am Ende unserer Forschungen stand die erste Düsenstrahl-Apparatur von Amerika, gebaut in Charlottesville, Virginia.^[8] Ich sollte wohl sagen, die erste, seit T. H. Johnson 1929 in Yale hochintensive Strahlen von Quecksilberatomen erzeugt hatte. Heute verstehen wir, warum Johnsons Versuch erfolgreich war: Die Wände seiner Apparatur waren gut wassergekühlt, sodass die meisten der auftreffenden Hg-Atome dort kondensierten. Dadurch wurden Pumpleistungen erzielt, die um Größenordnungen höher lagen als die nominelle Leistung seiner oder jeder anderen damals verfügbaren Vakuumpumpe zur Untersuchung von Molekularstrahlen. (In seinem 1932 erschienen Buch „Molecular Rays“ nennt Ronald Fraser die Leistung einer damals neu entwickelten Pumpe von 100 Ls⁻¹ „exorbitant“.^[9] 45 Jahre später kauften wir ein Paar handelsübliche 32-Inch-Pumpen, deren Förderleistung mit je 30000 Ls⁻¹ angegeben war!) Der wirklich Grund für die beobachtete Abnahme der Strahlintensität bei steigender Quellengas-dichte war somit nicht die Bildung einer mysteriösen Molekülwolke vor der Düse, sondern eine relativ hohe Konzentration von Hintergrundgasen, die sich wegen unzureichender Pumpleistungen in der Apparatur ansammelten und Streueffekte auslösten.

Mit der Zeit zogen mich die Schwierigkeiten und Möglichkeiten der Freistrahlsquellen zunehmend in ihren Bann, und ich wollte jetzt unmittelbar an den Arbeiten beteiligt sein. Inzwischen hatte ich allerdings erfahren müssen, dass ich entgegen der rosigen Versprechungen durch Dekan Taylor keine aktive Forschung betreiben konnte, solange ich nicht einem Fachbereich angegliedert war. SQUID unterstützte damals die Forschungen eines jungen Maschinenbauprofessors namens Shao Lee „Charlie“ Soo, der sich mit Zweiphasenströmungen beschäftigte. Bei einem Besuch in Soos Labor begegnete ich Robert Drake, dem neuen Chairman, der das Image des Fachbereichs durch Stärkung der Forschungsaktivitäten gehörig aufpolieren sollte. Ich beschrieb ihm meine wilden Ideen über Freistrahlen und machte einen Vorschlag: „Wenn ich einen Antrag dazu schreibe und einige Mittel erhalte, würde Ihr Fachbereich den Platz zur Verfügung stellen?“ Bob hatte in Berkeley über die Dynamik

verdünnter Gase promoviert. Er war mit einer molekularen Sichtweise auf die Gasphasendynamik bestens vertraut und deshalb sofort einverstanden. In dem Forschungsantrag, den ich aufsetzte, zählte ich mich als „Berater“ auf, denn als Nichtmitglied der Fakultät mir war nach den Statuten der Universität die wissenschaftliche Leitung eines Projekts verwehrt. Diese Rolle hatte ich formal Bob Drake und meinem Zimmernachbarn und engen Freund Michel Boudart zugedacht, der sich für Kinetik und Katalyse interessierte und Mitglied der chemotechnischen Fakultät war. Ich hatte meine Ideen mit ihm diskutiert, und auch er fand sie faszinierend. Der Antrag ging an die National Science Foundation (NSF), die ihn zur Begutachtung an Immanuel Estermann weiterleitete. Estermann war Coautor des bahnbrechenden Papers von Frisch und Stern über die Streuung von Wasserstoffmolekülen an LiF-Kristallen, eine der beiden bei Bekanntgabe des Nobelpreises an Stern 1943 zitierten Veröffentlichungen. Er war außerdem als Direktor der Abteilung für Materialforschung beim ONR für das SQUID-Programm verantwortlich und somit mein oberster Dienstherr. Er nahm die Beurteilung meines Antrages sehr ernst, und wir diskutierten in Princeton einen ganzen Tag lang über das Projekt. (Dass seine Tochter damals in Princeton lebte, war ohne Zweifel ein weiterer Anreiz für seine Anreise aus Washington.) Estermann hatte Becker in Marburg besucht und war damit Zeuge der technischen Schwierigkeiten bei der Fertigung der von Kantrowitz und Grey beschriebenen konvergent-divergenten Miniaturdüsen. Bei seiner Abreise versprach er: „John, ich fürchte, dass diese Forschungen einen Doktoranden überfordern werden, aber ich halte sie für wichtig. Ich werde eine Unterstützung empfehlen.“ Auf ihn war Verlass, denn wir erhielten die beantragten Gelder von der NSF, sodass wir im Herbst 1960 mit den Arbeiten beginnen konnten. Wie sich später herausstellte, waren Estermanns Befürchtungen über die Schwierigkeiten bei der Fertigung der Laval-Miniaturdüsen unbegründet. In empirischen Messreihen fanden Becker und Mitarbeiter heraus, dass die Intensitäten der Strahlen stiegen, wenn der divergierende Querschnitt der Düsen abgetrennt wurde.^[10] Die niedrigeren Intensitäten beim Arbeiten mit divergenten Düsen können auf Viskositätseffekte zurückgeführt werden, die Kantrowitz und Grey übersehen hatten. Die Arbeitsgruppe um Dave Miller in San Diego konnte später experimentell zeigen, dass die Strahlen aus einer Blende, einer einfachen konvergenten Düse oder einer langen Röhre nahezu identische Eigenschaften hatten (d.h. am Austritt Schallgeschwindigkeit erreichten), solange für einen gedrosselten Fluss gesorgt wurde.^[11]

Michel Boudart hatte zu der Zeit einen jungen Postdoc namens Jacques Deckers zu Gast, der bei Van Tiggelen an der Universität Louvain über die Bildung von Ionen in Flammen promoviert hatte. Jacques hatte Erfahrungen mit Vakuumapparaturen gesammelt und war von unserem Molekularstrahlprojekt sehr angetan, sodass Michel ihn in meine Obhut übergab (oder mich in seine, ich bin mir nicht sicher). Gemeinsam begannen wir mit dem Aufbau einer Apparatur, während uns Bob und Michel dabei über die Schulter schauten. Aus den Experimenten von Kistiakowsky und Becker hatten wir das wichtige Fazit gezogen hatten, dass hohe Pumpgeschwindigkeiten unerlässlich waren. Als uns der

Verkäufer von NRC die Betriebsdaten der 32-Inch-Öl-Diffusionspumpen präsentierte, reagierte Jacques begeistert, sodass auch ich meine abwartende Haltung einem möglichen Kauf gegenüber ablegte. Die Hauptkammer unserer Apparatur bestand bald aus einem großen horizontalen Vakuumtank, der auf zwei dieser großen Pumpen ruhte. Dass wir jene beiden Pumpen als das Herzstück unserer Apparatur gewählt hatten, zeugt in der Rückbetrachtung davon, dass wir entweder mehr Weitsicht oder mehr Glück hatten, als uns damals bewusst war. Wer mit Vakuumsystemen arbeitet weiß, dass nichts über eine hohe Pumpleistung geht, denn früher oder später ergibt sich immer ein größerer Bedarf. Es ist höchst angenehm, sich nicht um den Dampfdruck von Fingerabdrücken sorgen zu müssen – noch angenehmer ist es, wenn eine Apparatur ein echtes Desaster verkraftet: An einem Montagmorgen fanden wir unser Instrument mit 700 Gallonen Wasser aus einer zerborstenen Kühlschlange vollgelaufen. Wir ließen das Wasser ab und dekantierten es vom Siliconöl der Pumpen. Nach dem Säubern der Innenräume von Pumpen, Rohren und Kammern, die alle aus unlegiertem Stahl angefertigt waren, mussten wir einen einheitlichen beigen Rostüberzug feststellen. Wir verschlossen das System, setzten die Vorpumpen in Gang und ließen sie einige Tage mit einem geringen Luftstrom laufen, um Reste von Feuchtigkeit zu entfernen. Daumendrückend warfen wir die Diffusionspumpen an und erhielten das beste Vakuum, das wir je erzielt hatten! Abbildung 1 zeigt eine Aufnahme dieser Apparatur nach ihrem Umzug nach Yale.



Abbildung 1. Unser „großes“ Molekularstrahlinstrument mit zwei 32“-Diffusionspumpen und einer 16“-Jet-Booster-Pumpe nach seinem Umzug von Princeton nach Yale. Mit im Bild sind S. P. Venkateshan (sitzend) und S. B. Ryali (Mitte stehend), zwei Postdocs aus Indien.

In der Zwischenzeit hatte mir das Schicksal noch auf andere Weise zugelächelt. Professor Soo, der die Thermodynamikvorlesung für Maschinenbauer gehalten hatte, kündigte relativ plötzlich seinen Abschied zum Ende des ersten Semesters an. Bob Drake, nicht wissend, dass ich meinen einzigen Kurs in diesem Fach nur mit Mühe bestanden hatte, fragte mich, ob ich übergangsweise die Vorlesung von Professor Soo im zweiten Semester übernehmen wolle. Ich holte einmal tief Luft, sprach ein Stoßgebet und sagte Ja! Meine Vorlesung muss gut angekommen sein, denn am Ende des Semesters wurde mir eine unbefristete Position in der

Fakultät angeboten. Mit einem Mal bot sich mir die Chance, das zu verwirklichen, wovon ich immer geträumt hatte: ein Mitglied erster Klasse der akademischen Gemeinschaft zu werden. Wegen meiner Berufung zum Leiter des SQUID-Projekts war mein Status „vom Range einer Professur“, weshalb ich darüber hinaus gleich zum Ordinarius für Maschinenbau ernannt wurde, ein Wechsel, der sich heute weitaus schwieriger gestalten würde. Ich setzte meine Tätigkeit für das SQUID-Projekt bis 1962 fort, dann wurde die Zentrale mit alloseitigem Einverständnis an die Universität Virginia verlegt, und John Scott übernahm den Direktorenposten.

Mit einem gewaltigen Aufwand schafften wir es schließlich, unsere Molekularstrahlapparatur zusammenzubauen und zum Laufen zu bringen. Die ersten aussagefähigen Ergebnisse erzielte Bob Koros, einer von Michel Boudarts Doktoranden, der die Haftkoeffizienten von Wassermolekülen auf Eis bei der Temperatur von flüssigem Stickstoff bestimmte. Der schlichte experimentelle Ansatz und der erfolgreiche Verlauf der Experimente waren ein Beleg für die Anwendbarkeit der hohen Intensitäten, die unsere Freistrahlequelle erzielen konnte. Bob hängte ein kleines Target an eine gradierte helicale Feder aus Glas und bestimmte die zeitabhängige Auslenkung der Feder mit einem Kathetometer, indem er das Target durch ein Fenster im Vakuumsystem beobachtete. Ein mit flüssigem Stickstoff befülltes Kühlsystem sorgte für eine ausreichende Thermostatisierung des Targets bei tiefen Temperaturen. Der in der Quelle herrschende Wasserdampfdruck von einigen Torr reichte aus, um einen intensiven Strahl an Wassermolekülen zu erzeugen, der innerhalb weniger Stunden genügend Eis auf dem Target deponierte, um die Feder messbar auszulenken. In einem analogen Folgeexperiment konnte ein anderer Doktorand von Boudart, Jim Anderson, nachweisen, dass Sauerstoffmoleküle beim Auftreffen auf die beheizte Oberfläche eines Germanium-Wafers flüchtiges Germaniumoxid bilden. Oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes betrug die Reaktionswahrscheinlichkeit konstant 0.04, unabhängig von der Temperatur des Targets und der Intensität des Strahls. In diesem Fall nutzten wir eine Federwaage, um den Gewichtsverlust des Germanium-Wafers zu messen. Diese ersten Experimente demonstrierten eindeutig die Leistungsfähigkeit unseres Instruments, dessen Aufbau und Kenndaten 1963 in einer Veröffentlichung beschrieben wurden.^[12]

In den nächsten vier Jahren in Princeton und in weiteren zwanzig in Yale schlugen sich die Ergebnisse von Experimenten mit diesem Instrument in etwa 65 Veröffentlichungen nieder. Unter anderem gelang es uns, die von Kantrowitz und Grey vorausgesagten und zuerst von Becker und Bier realisierten hohen Intensitäten der Partikel in Molekularstrahlen experimentell zu belegen. Zudem führte die Anwendung der Seeding-Technik zur Erzeugung von Molekülen mit suprathemischen Translationsenergien durch uns und andere Arbeitsgruppen zu ausgezeichneten Resultaten.^[13a]

Ein ursprünglich nicht erwarteter Vorzug der Expansion von Freistrahlen war deren Eigenschaft, Moleküle in einen stationären Nichtgleichgewichtszustand zu überführen, den einige Forscher als einen „neuen Zustand der Materie“ charakterisierten.^[14] Für die weitere Diskussion ist es hilf-

reich, die Zustandsverteilung von Gasmolekülen nach freier Expansion aus einer einfachen Blende in ein Vakuum zu betrachten. Solche Expansionen sind „selbstähnlich“, da sie sich stets proportional zum Blendendurchmesser ausbreiten. So findet man an einer spezifischen Stelle entlang der Flugachse des Molekularstrahls (im Abstand n mal dem Blendendurchmesser) unabhängig vom Strahldurchmesser identische Gleichgewichtszustände des untersuchten Gases. Das heißt, 5 mm stromabwärts einer Blende mit 1 mm Durchmesser entspricht der Gleichgewichtszustand eines Freistrahls exakt dem eines Strahls 5 m stromabwärts einer Blende von 1 m Durchmesser. Bei sehr kleinen Durchmessern aber ist die Expansionsgeschwindigkeit hinter der Blende so hoch, dass die kollisionsinduzierten Prozesse und Reaktionen zu langsam verlaufen, um eine vollständige Gleichgewichtseinstellung zu bewirken, bevor die Gasdichte so stark abnimmt, dass Kollisionsprozesse keine Rolle mehr spielen. Im Ergebnis kann sich ein stationärer Zustand von Molekülen ausbilden, der vom Gleichgewichtszustand weit entfernt ist. Die Eigenschaft von Freistrahlen aus Miniaturdüsen, Nichtgleichgewichtszustände zu populieren, trug entscheidend zu ihrer Bedeutung in der Forschung bei.

Abbildung 2 zeigt die axiale Verteilung der Dichte (n/n_0) und der Temperatur (T/T_0) in einem Überschallfreistrahle eines monoatomigen und eines diatomigen Gases; der Index „0“ kennzeichnet den Wert des ruhenden Gases in der Quelle. Dargestellt sind die erstmalig von Owen und Thornhill aus der Lösung der Eulerschen Gleichung für einatomige Spezies ($C_p/C_v = 5/3$) sowie für zweiatomige Gase mit Berücksichtigung von ausschließlich Rotationsfreiheitsgraden ($C_p/C_v = 7/3$) erhaltenen Kurven.^[15] Wir hatten keine Möglichkeit, die Gasdichte n zu messen, konnten aber Daten über die

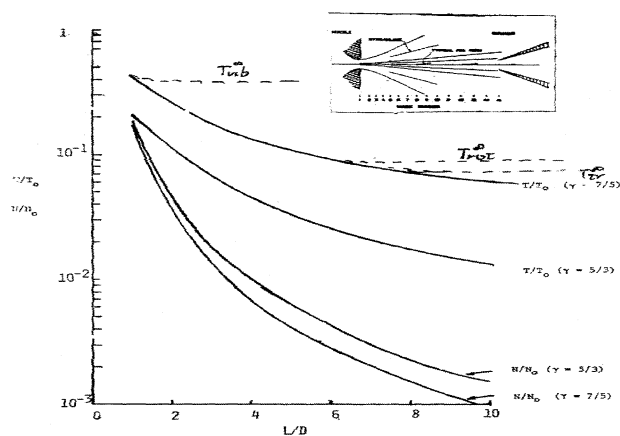


Abbildung 2. Axiale Verteilung von Gaseigenschaften, normiert auf die entsprechenden Ruhewerte in der Quelle. Der auf der Abszisse aufgetragene Abstand L vom Düsenausgang ist auf den Düsendurchmesser D bezogen. Die beiden oberen durchgezogenen Kurven zeigen die Temperaturverteilung im Gleichgewicht für ein ein- und ein zweiatomiges Gas (Rotations- und Schwingungsfreiheitsgrade eingeschlossen). Da der Austausch zwischen Translations- und Schwingungsenergie sehr langsam ist, d. h. eine hohe Zahl an Stößen benötigt, wird die Schwingungstemperatur bei einem zweiatomigen Gas wie N_2 früher „eingefroren“ als die Rotationstemperatur. Die beiden unteren Kurven zeigen die axiale Verteilung der Gasdichte für ein ein- und ein zweiatomiges Gas.

Temperatur im Zentrum des Strahls an jeder Stelle in Bewegungsrichtung erhalten. Dazu wurde an der entsprechenden Stelle ein Skimmer platziert und der extrahierte Strahl mit einem rotierenden Shutter zerhackt. Aus den Signal-Zeit-Werten, die von einem exakt positionierten Detektor stromabwärts des Shutters ausgegeben wurden, konnte direkt eine Geschwindigkeitsverteilung und daraus die Translationsenergie der Strahlmoleküle am Skimmer eingang berechnet werden. Mit den Geschwindigkeitsverteilungen bei unterschiedlichen Düse-Skimmer-Abständen konnte die Verteilung der Translationsenergien der Strahlmoleküle in Bewegungsrichtung bestimmt werden. Bei einatomigen und zweiatomigen Gasen wie Argon und Stickstoff stimmten die experimentellen Werte bei nicht zu großen Düse-Skimmer-Abständen gut mit den Rechnungen überein. Bei größeren Abständen wird die Gasdichte so niedrig, dass die Stoßfrequenz nicht zur Einstellung des Gleichgewichtszustandes ausreicht. Da die Expansion adiabatisch verläuft und die charakteristische Zeit für die Schwingungsrelaxation der Moleküle weitaus länger ist als ihre Aufenthaltsdauer im Strahl, bleiben die Schwingungsenergien auf den Ruhewerten innerhalb der Quelle eingefroren. Mithilfe einer Energiebilanz der Moleküle im Strahl können die Relaxationsgeschwindigkeiten der Rotationsfreiheitsgrade in polyatomigen Molekülen bestimmt werden.^[16] Wie sich gezeigt hat, können mit diesem Ansatz Relaxationsgeschwindigkeiten bei weitaus höheren Gastemperaturen bestimmt werden als mit den weit verbreiteten Instrumenten, deren Funktion auf der Messung der Schallgeschwindigkeit beruht. Als ein wichtiges Ergebnis der Freistrahstudien konnten die von Owen und Thornhill berechneten Translationsenergieverteilungen (Abbildung 2) experimentell bestätigt werden. Wie im Folgenden deutlich wird, waren diese Resultate entscheidend für die Entwicklung der Elektrospray-Massenspektrometrie.

Nachdem wir in der Lage waren, an jeder Stelle des Molekularstrahls die Geschwindigkeitsverteilungen zu messen, gelang es uns (und nachfolgend anderen), das Postulat zu verifizieren, dass schwere Moleküle, die in geringen Konzentrationen in einen Strom aus leichten Trägergasen eingestreut werden, auf hohe Geschwindigkeiten und damit hohe kinetische Energien beschleunigt werden.^[13a] Abbildung 3 zeigt einige der ersten Messungen der Beschleunigung und der Translationsenergien. Compargue und Mitarbeiter erreichten später Translationsenergien von bis zu 45 eV.^[13b] Dank dieser Technik gelang es letztlich, Studien von Molekül-Molekül- und Molekül-Oberflächen-Wechselwirkungen auf vormals unzugängliche Energiebereiche auszudehnen und auf höchstem technischem Niveau auszuführen.

Die Freistrahntechnik hat auch die optische Spektroskopie von vielatomigen Molekülen revolutioniert. Unsere Studien zeigten, dass ein solcher Strahl spezifisch Rotationsfreiheitsgrade abkühlen kann, ohne die Schwingungsmoden zu beeinflussen. Damit ist es möglich, durch Emissions- oder Absorptionsspektroskopie von vielatomigen Molekülen in einem Freistrah die Rotationsverbreiterung der Schwingungsbanden auszuschalten. Leider fehlten uns die nötigen Sachkenntnisse, um die Bedeutung der Rotationskühlung für spektroskopische Anwendungen zu erkennen, sodass die erste

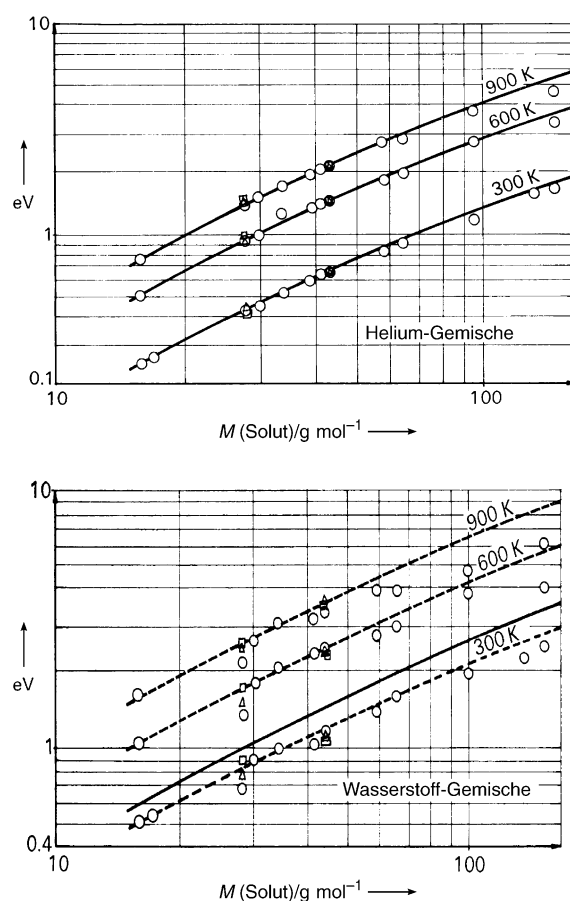


Abbildung 3. Beschleunigung von schweren Molekülen im Trägergas Helium (oben) und Wasserstoff (unten). Insbesondere aus den Wasserstoff-Experimenten geht hervor, dass bei ansteigender Differenz zwischen den Molekülmassen des Trägergases und der Solutmoleküle die Geschwindigkeiten niedriger sind als bei Spezies im Energiegleichgewicht zu erwarten wäre. Die gestrichelten Linien in (b) markieren den Verlauf ohne Relaxation der Rotationsenergie des Wasserstoffs. Die durchgezogene Linie bei 300 K zeigt den hypothetischen Fall, bei dem Rotations- und Translationsenergie ihren Gleichgewichtswert behalten. In den Doleschen Experimenten war die Differenz der Molekülmassen des Trägergases und der Solutmoleküle weitaus größer als bei den hier abgebildeten Fällen. Unseren Schätzungen zufolge waren die effektiven Geschwindigkeiten seiner Polymermoleküle um mehr als 40% niedriger als der von Dole angenommene Wert.

Demonstration dieses Effekts Wharton, Smalley und Levy vorbehalten war, die durch Ausschalten der Rotationsverbreiterung das erste hochaufgelöste, eindeutig identifizierbare Schwingungsspektrum von NO₂ erhielten.^[17] Heute werden Freistrahlen in der optischen Spektroskopie weit öfter angewendet als in Streuexperimenten!

Da Freistrahlen sehr tiefe Temperaturen bei hohen Gasdichten erzeugen, kann für sehr kurze Zeiträume fast jede beliebige Gasmischung in einen übersättigten Zustand überführt werden. Die Technik wurde daher zur Erzeugung von ungewöhnlichen Spezies wie HeBr und ArI sowie reinen und gemischten Aggregaten (selbst mit Helium) genutzt. Damit begann die Freistrahntechnik ab Anfang der 80er Jahre eine letztlich entscheidende Rolle bei der rasanten Entwicklung der Clusterforschung zu spielen.^[18] Zum Beispiel wiesen die

Arbeitsgruppen um Scole in Princeton^[19] und Toennies in Göttingen^[20] bemerkenswerte Effekte in den Emissionsspektren von Spezies in Clustern aus supraflüssigem Helium nach. Da in diesem Medium keinerlei Viskosität auftritt, können die Moleküle völlig frei rotieren!

Aus einer Reihe von Gründen entschied ich mich 1967, ein Angebot des neu gegründeten Fachbereichs für Ingenieurs- und angewandte Wissenschaften in Yale anzunehmen und in das dortige chemotechnische Institut zu wechseln. Unsere „Strahlenmaschine“ wurde in Princeton demontiert und in Yale mit leicht geänderter Konfiguration wieder aufgebaut. Die Aufnahme in Abbildung 1 stammt aus jener Zeit in Yale. Die riesigen Ausmaße des Instruments sollten einen unerwarteten Bonus abwerfen. Da unsere Arbeiten sehr vielversprechende Perspektiven für die Chemie lieferten, erhielten wir in Princeton und New Haven häufig Besuch von interessierten Chemikern. Oftmals eingeschüchtert von der schieren Größe des Instruments lautete ihr Fazit meist: „Sehr schön, aber nichts für uns.“ Somit konnten wir eine relativ lange Zeit ohne Konkurrenz in Ruhe unseren Forschungen nachgehen. Natürlich gelang es uns und anderen mit der Zeit, ähnliche Ergebnisse mit weitaus kleineren und kompakteren Geräten zu erzielen, sodass Freistrahlanlagen mittlerweile zur gewöhnlichen Ausstattung von chemischen, physikalischen und ingenieurwissenschaftlichen Instituten gehören. Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass Überschall-Freistrahlen eine wichtige Rolle bei Forschungsarbeiten gespielt haben, die in zumindest fünf Fällen mit dem Nobelpreis für Chemie belohnt wurden.^[21]

1968, ein Jahr nachdem ich in Yale angekommen war, veröffentlichte Malcom Dole sein berühmtes Paper, in dem er den Versuch beschreibt, die Molekülmassen von synthetischen Polymeren mithilfe der Elektrospray-Ionisation zu bestimmen.^[22] Als Substrat wählte er Polystyrol, das in Form relativ monodisperser Proben über einen breiten Bereich von Molekülmassen verfügbar war. Das Paper stieß auf das Interesse von Professor Seymour (Sandy) Lipsky an der medizinischen Fakultät in Yale. Mit dem ihm eigenen Enthusiasmus zeigte Sandy das Manuskript Csaba Horvath, einem meiner neuen Kollegen am chemotechnischen Institut, der mit Sandy an einem HPLC-Projekt arbeitete. Sandy, der massenspektrometrische Methoden für seine Forschungen nutzte, war begeistert, weil er dachte, dass Doles Ansatz die massenspektrometrische Analyse von Proteinen und anderen komplexen biochemischen Molekülen ermöglichen könnte. Dieses stolze Ziel schien lange Zeit ein unerreichbarer Traum zu bleiben, denn alle bis dahin bekannten Ionisationsmethoden beruhten auf einem energetisch „passenden“ Zusammenstoß eines Neutramoleküls mit einem Photon, Elektron oder Ion eines anderen Moleküls. Große polyatomige Moleküle, insbesondere die komplexen und empfindlichen biologisch relevanten Spezies, ließen sich aber nicht Verdampfen, ohne dabei zu fragmentieren. Csaba, dem die Literaturverweise zu unseren Arbeiten in Princeton auffielen, erzählte Sandy, dass jener gewisse John Fenn erst kürzlich nach Yale gewechselt war, sodass Sandy mit dem Paper zu mir kam. Immer auf der Suche nach neuen Anwendungen unserer Freistrahntechnik, war ich von Doles Ergebnissen und Sandys Enthusiasmus sofort mitgerissen. So begann eine Freund-

schaft mit Sandy, die bis zu seinem Tod andauerte, und eine romantische Verbindung zur Massenspektrometrie, die ohne Zweifel auch bis zu meinem Ende andauern wird. Aus dieser Romanze ging die Elektrospray-Ionisation (ESI) hervor, die ungefähr zur selben Zeit populär wurde wie die zweite heute weit verbreitete Methode zur Ionisation von großen nichtflüchtigen Molekülen, die matrixunterstützte Laser-Desorption/ionisation (MALDI). Beide Techniken werden im Folgenden in einem kurzen historischen Diskurs vorgestellt. Die MALDI-Story soll zuerst erzählt werden, wenngleich die Geschichte eigentlich mit der ESI begann.

Ionisation durch „plötzliche“ Energieübertragung (Energy-Sudden Methods)

Eine Klasse von Ionisationsmethoden, mit denen intakte Ionen von komplexen und nichtflüchtigen Molekülen erzeugt werden können, beruht auf dem so genannten Energy-Sudden-Ansatz, der ursprünglich auf eine Idee von Beuhler et al. aus dem Jahr 1974 zurückgeht.^[23] Auf der Basis der kinetischen Theorie unimolekularer Zerfallsprozesse wurde argumentiert, dass die Moleküle durch hinreichend schnelles Erhitzen verdampft werden können, bevor sie sich thermisch zersetzen. In einigen Pilotexperimenten zur Verdampfung von kleinen Peptiden wurde nachgewiesen, dass sich der Zerfall tatsächlich mit zunehmender Aufheizgeschwindigkeit abschwächte, wenngleich die damals erzielten Aufheizgeschwindigkeiten generell zu niedrig waren, um eine substantielle Fragmentierung zu verhindern. Unter den vielen Ionisationsmethoden, die auf diesem Prinzip beruhen, finden sich die Pyrolyse-Massenspektrometrie (PMS),^[24] frühe Varianten der Laserdesorption (LD),^[25] Fast-Atom-Bombardment (FAB)^[26] und Fast-Ion-Bombardment (gewöhnlich als SIMS (Sekundärionen-Massenspektrometrie) bezeichnet),^[27] bei denen energiereiche Primärpartikel wie Atome, Ionen oder Photonen auf die Probe auftreffen, sowie die Plasmadesorption (PD),^[28] bei der die plötzliche Energieübertragung auf dem Zerfall radioaktiver Isotope, meist ²⁵²Cf, beruht. Als erste dieser Techniken fand die Plasmadesorption, die von Macfarlane und Torgerson et al. eingeführt worden war, breitere Anwendung.^[28] Die Bezeichnung geht auf die Vorstellung zurück, dass die beim Kernzerfall freigesetzte Energie auf der Probenoberfläche einen kleinen Plasmatrophen bildet. Wenn die Probe in einer geeigneten Matrix, meist Nitrocellulose, eingebettet ist, stößt das Plasma bis zu 30 oder mehr Analyt-Ionen aus. Die Ionen werden beschleunigt und ihr Masse-Ladungs-Verhältnis anhand ihrer Flugzeiten (TOF) bestimmt. Zur einfachen Markierung von $t = 0$ werden rückstreuende Zerfallsprodukte des Californiums genutzt.

Sämtliche Energy-Sudden-Methoden beruhen auf dem gemeinsamen Prinzip, dass in einem extrem kurzen Zeitintervall eine möglichst hohe Energiedichte erzeugt werden muss. Die Probe, auf die die Energie übertragen wird, ist entweder im Inneren oder auf der Oberfläche eines Feststoffs oder einer Flüssigkeit verteilt. Im Grunde können alle Methoden als Erweiterung des ursprünglichen Ansatzes von Beuhler et al. aufgefasst werden. Damit war es möglich

gewesen, intakte Ionen aus einer Vielzahl von komplexen Molekülen wie Peptiden und kleinen Proteinen zu erzeugen. Als nachteilig hatten sich allerdings die komplexen und schwierig auszuführenden experimentellen Prozeduren erwiesen, außerdem wurden aufgrund der irreversiblen Prozesse nur geringe Ausbeuten an intakten Ionen erhalten. Trotz dieser Schwierigkeiten wurden in den 70er und 80er Jahren massenspektrometrische Daten einer Fülle von komplexen nichtflüchtigen Molekülen gesammelt.

Die bei weitem wichtigste der hier beschriebenen Methoden ist die matrixunterstützte Laser-Desorption/ionisation (MALDI), die 1987 von Tanaka^[29] vorgestellt und 1988 von Karas und Hillenkamp^[30] erweitert wurde. Beim MALDI-Prozess werden die Analytmoleküle in einer Matrix (gewöhnlich aus einer organischen Säure bestehend) gelöst, die als dünne Schicht auf eine Oberfläche aufgebracht wird. Die Photonenenergie eines auftreffenden Laserpulses wird überwiegend von der Matrix absorbiert, wodurch ein Strahl verdampfter Matrixmoleküle entsteht, der Analytmoleküle in die Gasphase mitreißt. Dabei werden durch einen bis heute nicht vollständig verstandenen Mechanismus einige der neutralen Analytmoleküle in meist einfach geladene Ionen umgewandelt. Da die Ionen räumlich definiert und in einer außerordentlich kurzen Zeit erzeugt werden, bietet sich aus ähnlichen Gründen wie bei PD die Massenanalyse durch Flugzeitmessungen an. MALDI ist eine von zwei Ionisationsmethoden für Biomoleküle, die bis in absehbare Zukunft die Massenspektrometrie beherrschen werden. Kürzlich wurde zusätzlich zur MALDI-TOF-Technik im Vakuum auch eine MALDI-Technik bei Atmosphärendruck entwickelt, die mit einer Vielfalt von Masseanalysatoren kombiniert werden kann.

Ionisation durch starke elektrische Felder

1966, als Dole seine ersten Ideen entwickelte, die zu seiner 1968er Veröffentlichung führten, existierten kaum Ansatzpunkte, wie das Problem der Verdampfung polarer Moleküle gelöst werden könnte. Allerdings war bereits 1951 ein erster Schritt auf einem der beiden Wege unternommen worden, die letztlich zu „sanften“ Ionisationsmethoden für komplexe Moleküle führten – wenngleich zu jener Zeit kaum jemand Notiz davon genommen hatte. Mueller hatte damals entdeckt, dass eine scharfe Metallspitze, an die eine hohe Spannung angelegt war, im Vakuum ein elektrisches Feld entwickelte, das hinreichend stark war, um ein Elektron eines in der Nähe befindlichen Atoms oder Moleküls unter Erzeugung eines positiv geladenen Ions zu entfernen.^[31] Diese Entdeckung führte zur Entwicklung des Feldionenmikroskops.^[32] Über die erste Anwendung dieser Methode als Ionenquelle zur Massenanalyse von gasförmigen Molekülen berichteten drei Jahre später Ingram und Gomer.^[33] Die Ionenströme waren einerseits zu gering, um großes Interesse zu entfachen, andererseits aber zu groß, um durch einen simplen Transport von Molekülen aus dem Hintergrundgas in die Umgebung der Metallspitze erklärbar zu sein. Beckey schlug vor, dass diese überschüssigen Ionen entstanden, wenn Moleküle in einiger Entfernung von der Spitze auf die Oberfläche des Metalls trafen und dann durch Oberflächen-

diffusion zur Spitze transportiert wurden. 1963 konnte er nachweisen, dass Metallnadeln, auf denen feine kristalline Härchen (Whiskers) angeordnet waren, deutlich höhere Ströme erzeugten als einzelne Nadeln und dass nichtflüchtige Substanzen auf der Oberfläche dieser Whiskers zur Spitze diffundierten und dort in Form intakter Ionen desorbierten. Beckey entwickelte ausgehend von dieser Entdeckung die Feld-Desorptions-Ionisations-Massenspektrometrie (FDI-MS), über die er 1977 ein umfangreiches Buch veröffentlichte.^[34] Emitter-Elektroden mit dichten Anordnungen von Whiskers werden heute preisgünstig angeboten, allerdings ist die Probenbeladung und die Positionierung im Vakuumsystem nach wie vor eine zeitraubende Übung. Überdies hängen die Ionenströme sehr empfindlich von der Temperatur des Emitters und von der angelegten Spannung ab, sodass die Einstellung der für eine bestimmte Probe optimalen Parameter auch ein gewisses manuelles Geschick erfordert. Der Einsatz von Computern macht die Justierung zwar mittlerweile einfacher, ein ganz anderes Problem der FDI-MS lässt sich aber auch damit nicht lösen: Bei der Felddesorption werden Ionen aus einem Hochspannungsbereich in einen Hochvakuumbereich freigesetzt. Damit sind ihre kinetischen Energien so hoch, dass zur Massenanalyse relativ große und teure Sektorfeldgeräte notwendig sind, ein Grund, weshalb FDI-Experimente nach dem Beckey-Ansatz nie sonderlich populär wurden. Rückblickend ließe sich durchaus diskutieren, ob die Erzeugung intensiver Felder auf der Oberfläche kleiner Tröpfchen – der entscheidende Punkt der Doleschen ESI-Experimente – lediglich eine Erweiterung der Muellerschen und Beckeyschen Entdeckungen zur Ionisation an einer Metallspitze ist, denn schließlich ist in beiden Fällen eine gekrümmte Oberfläche mit kleinem Radius beteiligt. Aber selbst wenn dem so wäre, bleibt die Tatsache, dass niemand diese Möglichkeit damals in Betracht gezogen hatte, und Dole, indem er seinen ESI-Ansatz formulierte, in keiner Weise auf die Ideen von Mueller und Beckey zurückgriff. Mit anderen Worten war Dole ein echter Pionier, der mit seinen Ideen zur ESI absolutes Neuland betrat.

Hinreichend intensive Felder, um Ionen mit brauchbaren Geschwindigkeiten aus einer kondensierten Phase zu desorbieren, können auch auf anderem Wege als mit den von Beckey vorgeschlagenen Whiskers erzeugt werden. 1972 berichteten Evans und Hendricks, dass ein scharf ausgebildeter Kegel entsteht, wenn eine Hochspannung an die Oberfläche einer nichtflüchtigen Flüssigkeit im Vakuum angelegt wird.^[35] Das Feld an der Spitze eines solchen Kegels erwies sich als hinreichend stark, um geladene Moleküle und Cluster aus der Flüssigkeit zu desorbieren. Handelte es sich bei der Flüssigkeit um eine Lösung, so wurden auch gelöste Spezies desorbiert. Diese Beobachtungen führten zur so genannten elektrohydrodynamischen Ionisation (EHI), deren Implementierung in massenspektrometrischen Anwendungen Simons et al. 1974 beschrieben.^[36] Bei der EHI wird eine Lösung des Analyten aus einer Röhre mit kleiner Bohrung, die gegenüber der Umgebung auf hohem Potential liegt, versprüht. Der Versuchsaufbau ähnelt dem von Zeleny vorgeschlagenen und später von Dole aufgegriffenen Ansatz. Der grundlegende Unterschied zwischen beiden Ansätzen ist, dass bei der EHI die Lösung in ein

Vakuum versprüht wird, wohingegen die ESI-Quelle von Dole bei nahezu Atmosphärendruck arbeitet. Wenn in ein Vakuum versprüht wird, muss das Lösungsmittel einen sehr niedrigen Dampfdruck haben, um ein Gefriertrocknen zu vermeiden. Dole erkannte, dass die Verdampfung des Lösungsmittels die zwingende Voraussetzung für die Freisetzung von Solut-Ionen aus geladenen Tropfen ist und schloss folgerichtig, dass hierfür eine Energiequelle zur Verfügung stehen muss. Dieses Problem konnte nie vollständig gelöst werden, denn es wurde kein Weg gefunden, wie die zur Verdampfung des Lösungsmittels nötige Energie im Vakuum auf den Tropfen übertragen werden konnte. Überdies haben die mit EHI erzeugten Ionen, ähnlich wie bei FD, eine sehr hohe kinetische Energie, sodass zur Massenspektrometrie ausschließlich magnetische Sektorfeldgeräte infrage kommen, die groß, schwer und teuer sind. Aus den genannten Gründen konnte sich die EHI-MS trotz relativ umfangreicher Forschungsarbeiten, die von Cook zusammengefasst wurden,^[37] nie richtig durchsetzen.

Knapp zusammengefasst bildete Malcom Doles 68er Veröffentlichung die Saat, die nach einer längeren Zeit des Keimens schließlich in Form der Elektrospray-Ionisation (ESI) aufging. Die ESI ist eine von zwei „sanften“ Ionisationsmethoden, die die Präzision und Empfindlichkeit der Massenspektrometrie auf ein Niveau geführt haben, das die Untersuchung von Biomolekülen und deren Reaktionen ermöglicht. Die Entwicklung des Doleschen ESI-Ansatzes wird im Folgenden kurz skizziert.

Elektrospray-Ionisation

Die zweite der beiden vorherrschenden Methoden zur Ionisierung großer Moleküle ist die Elektrospray-Ionisation, die in besagtem 68er Paper von Dole et al.^[22] thematisiert wurde, das mir Sandy Lipsky gezeigt hatte. Tatsächlich hatte Dole seine Ideen zur Elektrospray-Ionisation schon zwei Jahre vorher (1966) auf dem International Symposium on Macromolecular Chemistry in Tokyo vorgestellt. Beide Mitteilungen bezeugen Doles wissenschaftlichen Scharfsinn, der ihn erkennen ließ, dass die Bildung und das Verhalten hochgeladener Tropfen aus Lösungen nichtflüchtiger Substanzen in flüchtigen Lösungsmitteln die Möglichkeit bot, intakte Ionen der betreffenden Spezies in der Gasphase zu erzeugen. Vielleicht noch bemerkenswerter war sein fundamentales Verständnis der unterschiedlichen Einzelprozesse bei der ESI. Zum Beispiel erkannte er, dass die geladenen Tropfen bei relativ hohem Druck (Atmosphärendruck) versprüht werden müssen, da nur so die nötige Enthalpie zur Verdampfung des Lösungsmittels bereitgestellt werden konnte. Ein weiterer zentraler Punkt war, dass die hochenergetischen Ionen durch Kollisionen mit den Molekülen des Hintergrundgases auf deutlich niedrigere kinetische Energien abgebremst wurden, weshalb zur Massenspektrometrie keine Sektorfeldgeräte erforderlich waren, sondern auf einfachere Analysatoren zurückgegriffen werden konnte.

Heute wissen wir, dass Doles Idee im Grunde darauf beruhte, die Prozesse beim Verdampfen des Lösungsmittels aus einem elektrisch geladenen Tropfen zu nutzen. Schon

Rayleigh hatte 1882 das Verhalten solcher Tropfen erforscht und erkannt, dass mit der Verdampfung des Lösungsmittels die Ladungsdichte auf der Tropfenoberfläche bis zu einem kritischen Wert ansteigt. Ab diesem als „Rayleigh-Grenze“ bezeichneten Punkt übersteigt die Coulomb-Abstoßung der Ladungen die Oberflächenspannung. Die daraus resultierende Destabilisierung des Tropfens führt zu seinem Auseinanderbrechen und der Bildung von vielen kleinen Tropfen.^[38] Dreißig Jahre später gelang John Zeleny in bahnbrechenden Studien zur Bildung und zum Verhalten von geladenen Tropfen der erste experimentelle Nachweis der Rayleigh-Instabilität.^[39] Er ließ dazu eine leitfähige und flüchtige Flüssigkeit durch die Bohrung eines dünnwandigen Rohres, ähnlich einer Injektionsnadel strömen, an die ein hohes Potential relativ zu einer Gegenelektrode angelegt war. Das resultierende starke elektrische Feld an der Spitze der Nadel zerstäubte die auströmende Flüssigkeit in einen feinen Spray von geladenen Tröpfchen. Zeleny konnte deutlich das Aufbrechen der Tropfen bei der Lösungsmittelverdampfung sehen, so wie Rayleigh es vorhergesagt hatte. Die einzelnen Vorgänge bei der Tropfenbildung sind in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Die aus der Kapillare ausströmende Flüssigkeit bildet einen Meniskus, den „Taylor-Kegel“ (nach G. I. Taylor, der dessen Bildung 1964 postuliert hatte).^[41] Genau genommen hatte Taylor allerdings nichtleitende Lösungen neutraler Moleküle mit niedrigen Dipolmomenten betrachtet – ein elektrischer Strom fließt in einer solchen Lösung nicht. Dennoch wird sein Name mit der Beschreibung von ESI in Zusammenhang gebracht, obwohl hier die Flüssigkeit wegen der vorhandenen Anionen und Kationen ein Leiter ist. Bei ESI tritt aus der Spitze des Kegels ein dünner Strahl aus. Aufgrund einer anderen Instabilität, die wiederum zuerst von Rayleigh für nichtgeladene Flüssigkeiten beschrieben wurde,^[42] entstehen durch das Wechselspiel von Viskosität und Oberflächenspannung so genannte variköse Wellen auf der Oberfläche des Strahls. Die Amplituden dieser Wellen steigen solange an, bis der Strahl abreißt und eine Serie einheitlich großer Tropfen bildet (Abbildung 4, oben links). (Die gleiche Instabilität ist übrigens auch für das Abreißen des Wasserstrahls aus einem Gartenschlauch oder für das Austreten eines feinen Wasserstrahls aus einem nicht vollständig geschlossenen Hahn maßgeblich.) Beim Elektrospray hängt das Vorzeichen der Ladung der Tropfen von der Polarität der an die ESI-Kapillare angelegten Hochspannung ab, d. h., bei einer negativen Spannung tragen die Tropfen einen Überschuss an Anionen und bei einer positiven Spannung einen Überschuss an Kationen. Die Coulomb-Abstoßung der gleichsinnig geladenen Tropfen führt zu einer konischen Ausbreitung des Elektrosprays. Die in Abbildung 4, oben rechts, gezeigte Serie von Photographien^[40] illustriert von links nach rechts den ungestörten Strahl, das Auftreten und Wachsen der varikösen Wellen, die resultierenden Tropfen und die beginnende Divergenz der Tropfen-Trajektorien. Die beiden in Abbildungen 4 unten dargestellten Aufnahmen sind von historischer Bedeutung; sie zeigen erstmals den Moment der Rayleigh-Instabilität von Tropfen, die dann auftritt, wenn die Abstoßung der Überschussladungen die Oberflächenspannung, die den Tropfen in seiner Kugelform hält, übertrifft.

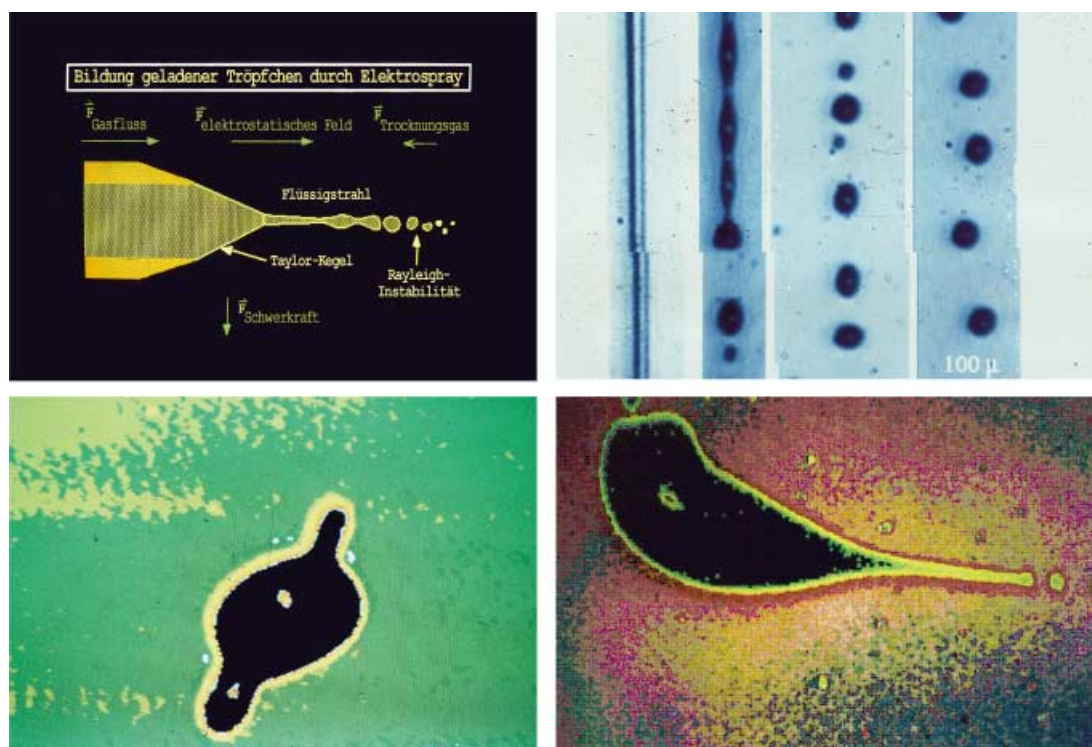


Abbildung 4. Ein Fluss einer leitfähigen polaren Flüssigkeit wird durch das starke elektrische Feld am Ausgang einer Kapillare in geladene Tropfen zerstäubt. Oben links: Wegen der entgegengesetzt wirkenden Oberflächenspannung und der Wechselwirkung der Dipole in der Flüssigkeit mit dem elektrischen Feld bildet die Flüssigkeit beim Austreten aus der Kapillare einen konischen Meniskus, den Taylor-Kegel.^[41] Wenn die Flüssigkeit den elektrischen Strom leitet, bildet sich ausgehend von der Kegelspitze ein dünner Flüssigkeitsstrahl. Durch Wechselwirkungen der Oberflächenspannung und der Viskosität entstehen so genannte variköse Wellen, deren Amplitude stetig ansteigt, bis der Strahl letztlich unterbrochen wird. Es bilden sich Segmente gleicher Länge, die unter der Wirkung der Oberflächenspannung zu nahezu einheitlichen Primärtropfen aggregieren.^[42] Da die Tropfen je nach Polarität der angelegten Hochspannung einen Überschuss an Anionen oder Kationen auf ihrer Oberfläche tragen, stoßen sie sich gegenseitig ab, sodass ihre Trajektorien eine Kegelform beschreiben. Eine solche Sequenz wurde von Gomez und Tang aufgenommen (rechts oben). Durch die Verdampfung des Lösungsmittels aus den geladenen Tropfen wird deren Radius kleiner, und die Ladungen rücken auf der Oberfläche näher zusammen. Übersteigt die Coulomb-Abstoßung die Oberflächenspannung, wird der Tropfen so stark destabilisiert, dass er unter Bildung von vielen kleinen geladenen Tropfen auseinanderbricht (Rayleigh-Grenze). Mehr als einhundert Jahre später gelang es Gomez und Tang, einen solchen geladenen Tropfen im Augenblick seines Zerfalls (der Rayleigh-Instabilität oder auch Coulomb-Explosion) zu photographieren (untere Reihe).

In Doles Szenario war vorgesehen, dass die Tochtertröpfchen, die aus der ersten Rayleigh-Instabilität resultieren, durch weiteres Verdampfen ebenfalls die Rayleigh-Grenze erreichen und ihrerseits in noch kleinere Tröpfchen auseinanderbrechen. Bei einer hinreichend verdünnten Stammlösung könnte sich der Prozess solange wiederholen, bis schließlich Tropfen entstehen, die nur noch ein Molekül der gelösten Substanz enthalten. Aus diesem isolierten Molekül würde bei vollständiger Verdampfung des Lösungsmittels schließlich ein Ion in der Gasphase resultieren, das einen Teil der Tröpfchenladung behält. Die obere Sequenz von Bildern in Abbildung 5 illustriert diesen Prozess. Die untere Sequenz zeigt einen alternativen Verlauf nach Iribarne und Thomson (siehe unten).

Neben der Beschreibung dieses Szenarios präsentierte Dole in seiner 68er Veröffentlichung bereits erste experimentelle Ergebnisse, um die Möglichkeit einer praktischen Umsetzung seiner Ideen zu belegen. Einem Vorschlag von Zeleny folgend, leitete Dole eine Lösung von Polystyrol durch eine Kanüle, an die eine Hochspannung angelegt war. Dole war stets sehr gewissenhaft, wenn es um die Würdigung

des Beitrages eines Kollegen ging, daher ist es sonderbar, dass er zwar Rayleighs Analyse der Instabilitäten geladener Tropfen zitiert, aber Zeleny in keinem seiner Paper erwähnt – schließlich scheint sich Doles Methode zur Erzeugung geladener Tropfen direkt aus Zelenys Experimenten abzuleiten. In seiner Autobiographie beschränkt sich die Darstellung der Elektrospray-Experimente auf die knappe Aussage: „I got this from learning about the electrospraying of paint on to automobile bodies while working as a consultant for a paint company in Chicago.“^[43] Eine solche Elektrospray-Lackierung beruht auf der Einstellung einer Potentialdifferenz zwischen Farbdüse und dem zu lackierenden Objekt, wobei geladene Farbtropfen entstehen, die vom Werkstück angezogen werden. Der Verlust an Farbe durch Konvektion wird dabei erheblich gesenkt. Ein ähnliches Verfahren wurde auch beim Ausbringen von Pflanzenschutzmitteln durch Flugzeuge angewendet, um die Aggregation herabzusetzen und die Haftung der Insektizide an den Pflanzen zu erhöhen.

Aber Dole hatte noch ein anderes Problem zu lösen. Die damals verfügbaren Massenspektrometer, selbst die teuersten Sektorfeldinstrumente, waren nicht in der Lage, einfach

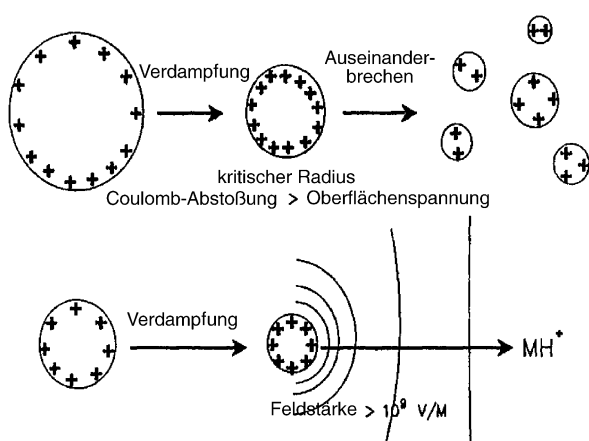


Abbildung 5. Oben: Mechanismus der Bildung gelöster Ionen beim Elektrospray-Prozess (nach Dole). Es wird angenommen, dass die Tröpfchen, die in einer ersten Rayleigh-Instabilität gebildet werden, durch Verdampfung von Lösungsmittel weiter schrumpfen und eine zweite Rayleigh-Instabilität erreichen, die ihrerseits zur Bildung noch kleinerer geladener Tröpfchen führt. Wenn stark verdünnte Lösungen des Analyten verwendet werden, sollte der wiederholte Prozess von Verdampfung, Rayleigh-Instabilität, Bildung von Mikrotröpfchen letztlich sehr kleine Tropfen erzeugen, die nur noch ein gelöstes Analytmolekül enthalten. Mit dem Verdampfen der letzten Lösungsmittelmoleküle werden Ladungsträger von der Oberfläche auf das Analytmolekül übertragen, wobei ein gasförmiges ein- oder mehrfach geladenes Analyt-Ion entsteht. Diese Abfolge von Einzelschritten der Ionenbildung beim Elektrospray-Prozess wird als „Modell des geladenen Rückstands“ (Charged Residue Model; CRM) bezeichnet. Unten: Das von Iribarne und Thomson als Alternative vorgestellte Ionen-Verdampfungsmodell (Ion Evaporation Model).^[46] Es beruht auf der Annahme, dass das elektrische Feld der Tropfenoberfläche hinreichend stark ist, um im Tropfen gelöste Ionen von der Tropfenoberfläche in die Gasphase zu befördern.

geladene Ionen mit Molekülmassen größer als ungefähr zehntausend Dalton zu „wiegen“. Die Oligomere, für die sich Dole interessierte, konnten Molekülmassen von bis zu einer Million und mehr haben, und die mögliche Bildung von mehrfach geladenen Ionen wurde damals überhaupt nicht in Betracht gezogen. Zudem, so schreibt er in seiner Autobiographie, sprach der magnetische Elektronenvervielfacher (MEM) seines Bendix-Massenspektrometers nicht auf seine ES-Ionen an: „Although these ions had the same kinetic energy as light ions their velocity decreased in the ratio of the square root of their mass. We proved the mass limitation of the MEM in a separate experiment.“^[44] Diese Bemerkung deutet stark darauf hin, dass die Ionen, die Dole aus den Polystyrol-Oligomeren erzeugt hatte, keine ausgeprägte Mehrfachladung aufwiesen und ihr Masse-Ladungs-Verhältnis deshalb zu groß für die verfügbaren Analysatoren war. Es musste somit eine andere Methode zum „Wiegen“ der Ionen gefunden werden. Das ist der Moment, an dem unsere Freistrahlstudien auf den Plan treten.

Wie schon beschrieben, konnten wir zeigen, dass in frei expandierenden Strahlen von Mischungen eines leichten Trägergases mit einem sehr kleinen Anteil schwerer Moleküle, z.B. Argon in Helium, die schweren Moleküle wie Staubpartikel im Wind auf ähnliche Geschwindigkeiten beschleunigt werden, die das leichte Gas alleine erreichen würde.^[13] Folglich erreichen die Argon-Atome eine kinetische Energie, die etwa um den Faktor des Verhältnisses der Molekülmassen der beiden Spezies (hier: Ar/He ≈ 10) größer ist als bei der Expansion von reinem Argon. Diesem Effekt maß Dole eine große Bedeutung bei, denn er schien eine Methode aufzuzeigen, mit der schwere Ionen gewogen werden konnten. Abbildung 6 zeigt einen Entwurf seiner Apparatur aus dem 68er Paper. Der ionentragende Strahl aus der Freistrahlsquelle wird durch einen Skimmer moduliert, tritt in ein Vakuum ein, gelangt an ein Gitter mit variablem Potential und schließlich in einen Faraday-Käfig, der von einem empfindlichen Galvanometer überwacht wird. Bei diesem Aufbau treten ausschließlich Ionen durch das Gitter, deren kinetische Energie ($mv^2/2$) das Produkt aus Ionenladung und Gitterpotential übersteigt. Die Translationsgeschwindigkeit v der gestoppten Ionen war gleich der berechneten Geschwindigkeit des Trägergases im Freistrahls. Durch Variieren der am Gitter angelegten Bremsspannung kann somit eine Strom-Spannungs-Kurve erhalten werden, die bei jedem Spannungswert, der der Energie einer ionischen Spezies entspricht, am Galvanometer einen Rückgang des Stroms anzeigen müsste. Abbildung 7 zeigt die von Dole aufgezeichnete Messung einer fraktionierten Polystyrol-Probe mit einer Molekülmasse von $M_r = 51000$ und einer Konzentration von 0.01 Gew.-% in Benzol/Aceton (60:40 v/v). Ebenfalls präsentiert wurde eine Analyse von Polystyrol der Molekülmasse $M_r = 411000$ und einer Mischung beider Proben. Die Daten stimmten zwar mit den erwarteten Ergebnissen bis zu einem gewissen Grad überein, waren aber nicht überzeugend genug, um das Interesse anderer Arbeitsgruppen zu wecken.

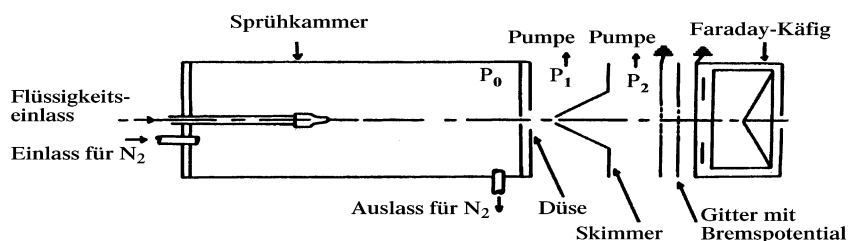


Abbildung 6. Schema der von Dole entworfenen ESI-Apparatur. Der Elektrospray wird an der Spitze der Kapillare in einer Sprühkammer gebildet, in die parallel zur Kapillare auch das Badgas (Stickstoff) eingeleitet wird. Der überwiegende Teil des Stickstoffs tritt in der Nähe der Düse aus der Sprühkammer aus. Ein kleiner Anteil des Badgas/Ionen-Gemischs erreicht durch die Öffnung der Düse das Vakuumssystem und bildet einen Überschall-Freistrahls. Ein sehr kleiner Anteil dieses ionentragenden Gasstrahls gelangt durch einen Skimmer in die zweite Vakuumstufe. Dahinter treffen die Ionen auf ein Gitter mit variablem Bremspotential und einen Faraday-Käfig, der mit einem Galvanometer verbunden ist.

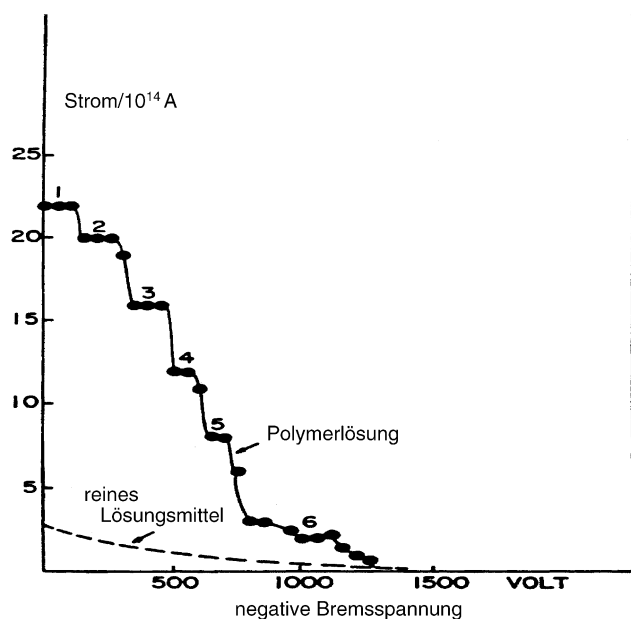


Abbildung 7. Strom-Spannungs-Kurve einer ESI-MS-Messung mit dem Doleschen Instrument (siehe Abbildung 6). Analysiert wurde eine Lösung von 0.005 Gew.-% Polystyrol ($M_r = 51\,000$) in Benzol/Aceton (3:2 v/v). Der Abstand von der ESI-Kapillare zur ersten Blende, von der ersten zur zweiten Blende und von der zweiten Blende zur Düse beträgt 2, 3 bzw. 3 Inch.

Elektrospray-Ionisation: Studien in Yale

Etwa ein Jahr, nachdem mir Sandy das Paper von Dole gezeigt hatte, überredete ich Mike Labowsky, einen neuen Doktoranden, die Doleschen Experimente in unserem größeren Vakuumsystem mit den stärkeren Pumpen zu wiederholen. Wir hatten zu dem Zeitpunkt bereits einige Erfahrungen mit Freistrahlen gesammelt und begriffen, dass Dole zwei wichtige Punkte übersehen hatte, die für den Ausgang seiner Experimente entscheidend waren: 1) Wegen der sehr großen Differenzen zwischen den Molekülmassen des Trärgases und der gelösten Spezies muss mit einer erheblichen Abweichung der Geschwindigkeiten nach unten gerechnet werden (siehe Abbildung 3). Die effektive Geschwindigkeit der schwersten Ionen konnte um bis zu 50 % niedriger sein, als von Dole erwartet. 2) Während der adiabatischen Ausdehnung, die in einem Freistrahle auftritt, fällt die Temperatur des Gases. Im Fall von Stickstoff etwa ist die absolute Temperatur beim zehnfachen Abstand des Düsendurchmessers (in Doles Experiment ca. 1 mm) stromabwärts der Austrittsöffnung auf 5 % der Ausgangstemperatur des Gases in der Quelle abgefallen! Das expandierende Gas wird somit rasch durch Lösungsmitteldampf, der aus der Verdampfung der ES-Tröpfchen vor der Expansion stammt, übersättigt. Ionen sind bekanntermaßen hervorragende Kondensationskeime, sodass die Ionen in Doles Experiment zu einem erheblichen Ausmaß resolvasiert werden mussten. Folglich muss die Masse der nichtsolvasierten Ionen weitaus geringer gewesen sein, als die Messungen angezeigt hatten. Um diesen Resolvatationseffekt zu vermeiden, modifizierte Mike den experimentellen Aufbau so, dass der Strom von trockenem

Stickstoff, das Badgas, an demjenigen Ende der Sprühkammer, an dem sich die Austrittsdüse befindet, eingespeist wurde. Das trockene Stickstoffgas strömte nun in Gegenrichtung zu dem Strahl geladener Tropfen aus der Spraykapillare, und verließ die Sprühkammer durch einen Auslass am „Eintrittsende“, d.h. gegenüber der Seite mit der Düse zum Vakuumsystem. Der Lösungsmitteldampf wurde dabei aus dem System geschleust, sodass das expandierende Gas frei von Solvens und anderem nichtionisiertem Material ist. Dieser Gegenstromansatz, der in viele ESI-MS-Systeme implementiert wurde, löste das Problem der Resolvatisierung während der Freistrahlexpansion und verhinderte außerdem die Bildung von Ablagerungen im Gerät.

Eine andere Möglichkeit, die Resolvatisierung der Ionen zu verhindern, ist die Erhöhung der Temperatur der Ionen-Gas-Mischung auf einen hinreichend hohen Wert, sodass die Gastemperatur nach der Expansion oberhalb des „Taupunkts“ des Gases verbleibt. Das Prinzip wurde von Chowdhury et al. experimentell überprüft und ist in einigen kommerziellen Geräten implementiert worden.^[45] Anders als die Gegenstrom-Apparaturen verhindern diese Geräte allerdings nicht, dass ungeladenes Material in das Vakuumsystem eindringt, sodass sehr viel häufigere Reinigungsprozeduren notwendig sind.

Wie schon erwähnt, konnte Doles Paper offenbar keine anderen Forscher zur Wiederholung seiner Experimente animieren, deren praktische Umsetzung deutlich schwieriger war als es das einfache Prinzip vermuten ließ. Unter anderem ist problematisch, dass große Makroionen nur dann auf der ersten Dynode von Sekundärelektronenvervielfachern Elektronen erzeugen, wenn ihre Auftreffgeschwindigkeiten sehr hoch sind (zu erreichen entweder durch hohe Ladungen oder hohe Beschleunigungsspannungen). Wie aus Lit. [44] allerdings hervorgeht, ist anzunehmen, dass Doles Ionen nur wenige Ladungen getragen haben. In späteren Experimenten nutzte er konsequenterweise Messungen der Ionenbeweglichkeit zur Charakterisierung der Makroionen.

1969, zwei Jahre vor der drohenden Emeritierung an der Northwestern, nahm Dole 66-jährig ein Angebot der Baylor University in Waco auf eine Welch-Professur an. Von dort hatte er die Zusage, über die an der Northwestern festgelegte Altersgrenze hinaus forschen zu können. In Waco führte er seine Elektrospray-Experimente fort, wobei er jetzt auf Ionenbeweglichkeiten anstelle von Massenanalysatoren zur Charakterisierung der Ionen zurückgriff. Auf dem 33. Treffen der amerikanischen Gesellschaft für Massenspektrometrie 1985 in San Diego präsentierte er ein Paper über diese Arbeiten. Auch ich nahm an dieser Tagung mit einem Paper teil, in dem ich die Frage der adiabatischen Abkühlung in expandierenden Gasstrahlen und der damit verbundenen Resolvatation diskutierte. Dole sprach mich nach meinem Vortrag an und drückte seinen Dank darüber aus, dass er nun endlich verstanden habe, warum in seinen Experimenten keine vernünftige Übereinstimmung zwischen der Größe der Moleküle und der Beweglichkeit der entsprechenden Ionen vorlag: „Jetzt wird mir klar, dass wir die ganze Zeit die Beweglichkeiten von hoch solvasierten Ionen gemessen haben!“, räumte er ein. Es war unsere einzige direkte Begegnung, aber wir tauschten etliche Briefe aus und hatten

ein herzliches Verhältnis. Mich hat es gefreut, als ich hörte, dass er am ersten ASMS-Workshop über ESI-MS in Chicago teilnahm. Die „Elektrospray-Revolution“ war damals schon absehbar, sodass er mit Zufriedenheit miterleben konnte, wie seine Ideen Früchte trugen, bevor er wenige Monate später starb. Er wäre verblüfft, wenn er wüsste, dass heute jährlich um die 1500 Paper zum Thema EDI veröffentlicht werden, mit steigender Tendenz.

Unsere ESI-Studien in Yale wurden nach 1975 unterbrochen, denn Mike Labowsky war mittlerweile aus verständlichen Gründen entmutigt. Die Bestimmung der Ionenmasse mithilfe von Bremspotentialen entwickelte sich zu einer leidigen Angelegenheit. Das einzige verfügbare Instrument zur Messung der winzigen Ionenströme war ein Vibrationselektrometer, das auch an guten Tagen launischer war als ein Ford T! Mike begann sich für das Verdampfungsverhalten der Wolke aus ES-Tröpfchen zu interessieren und arbeitete an einer Studie zur Verdampfung und Verbrennung von wechselwirkenden Treibstofftropfen, einem praktischen Problem, das auch meine Kollegen am chemotechnischen Institut beschäftigte. Er entwickelte einige wertvolle rechnergestützte Verfahren, die zusammen mit einigen wichtigen Veröffentlichungen zu diesem klassischen Problem den Inhalt seiner Dissertation bildeten.

1982 schloss sich Masamichi Yamashita, ein junger Wissenschaftler, den ich auf einer Reise nach Japan kennengelernt hatte, als Postdoc unserem Laboratorium an. Bei seiner Ankunft bat mich Gado, wie er genannt werden wollte, um Vorschläge für seine Forschungen. Ich erwähnte, dass ein weiterer Blick auf die ESI-Technik interessant sein könnte, aber diesmal nicht mit der Absicht, Ionen aus großen Molekülen zu erzeugen, sondern um zu untersuchen, ob Doles Ansatz mit Molekülen funktionierte, deren Masse hinreichend niedrig war, um mit einem Quadrupol-Massenspektrometer erfasst werden zu können, den wir in einigen unserer Molekularstrahlexperimente eingesetzt hatten. Die Obergrenze von m/z , die damit detektiert werden konnte, lag allerdings nur bei 450. Gado gefiel die Idee, und er machte sich gleich an die Arbeit. Er hatte nicht nur ein außerordentlich gutes Händchen für experimentelles Arbeiten, sondern wusste darüber hinaus in allen Bereichen Bescheid, von der Biologie des Seeigels bis zur digitalen Elektronik – das schon 1982! In einer relativ kurzen Zeit baute er das wahrhaftig erste ESI-Massenspektrometer aus Teilen und Resten einer alten Molekularstrahlapparatur zusammen, die wir in unserem Schrottlager aufbewahrt hatten. (Meine schottische Abstammung macht es mir getreu dem Motto „spare in der Zeit, so hast du in der Not“ schwer, Dinge wegzuerwerfen, die vielleicht noch einmal von Nutzen sein könnten.)

Ein Schema dieser ersten ESI-MS-Apparatur ist in Abbildung 8 dargestellt, in der auch das Gegenstromprinzip verdeutlicht ist. Wir untersuchten zuerst Methanol/Wasser-Gemische und erhielten Spektren, deren Signale von Protonen stammten, die durch Wasser- und Methanolkoleküle in unterschiedlicher Zahl und Zusammensetzung solvatisiert waren. Die Zusammensetzung konnte einfach über die Strömungsgeschwindigkeit und die Temperatur des Badgases beeinflusst werden. Wir lösten dann unterschiedliche Sub-

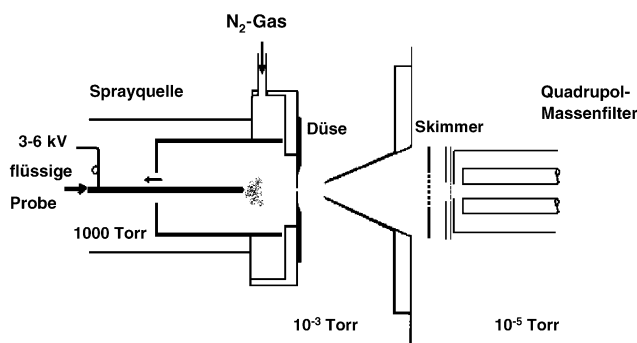


Abbildung 8. Das erste in Yale gebaute ESI-Massenspektrometer. Die Probenlösung wurde aus der ESI-Kapillare in einen in Gegenrichtung geführten Badgasstrom (trockenes N_2) gesprüht. An die ESI-Kapillare war eine Hochspannung relativ zu einer zylindrischen Gegenelektrode und zur Abschlussplatte mit der Bohrung zum Vakuumsystem angelegt. Nach Passieren eines Skimmers tritt der Kern des Freistrahls in eine zweite Vakuumkammer mit einem Quadrupol-Analysator ein.

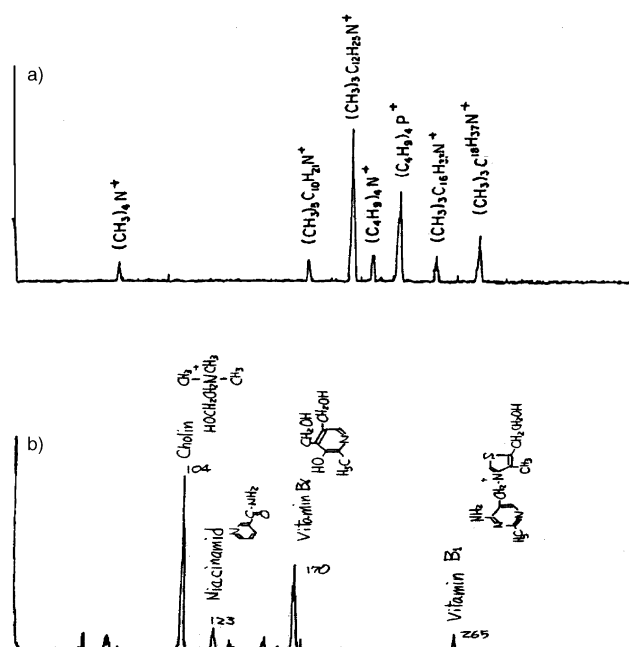


Abbildung 9. a) ESI-Massenspektrum einer verdünnten Lösung (ppm) von Ammoniumhalogeniden und einem Phosphoniumhalogenid in Methanol/Wasser (50:50, v/v), aufgenommen mit der in Abbildung 8 skizzierten Apparatur. b) ESI-Massenspektrum einer Vitamin-B-Tablette in Methanol/Wasser (50:50, v/v).

stanzen in diesem Lösungsmittel und erhielten unter anderem das in Abbildung 9a gezeigte Spektrum, das von einer Lösung von mehreren Tetraalkylammoniumhalogeniden (plus einem Phosphoniumhalogenid) in Konzentrationen im ppm-Bereich aufgezeichnet wurde. Diese Ergebnisse waren insbesondere deswegen so erfreulich, weil diese Substanzen nicht ohne beträchtliche Zersetzung verdampft werden können. Ermutigt von diesen ersten Erfolgen, löste Gado eine Vitamin-B-Tablette in Methanol/Wasser und erhielt das in Abbildung 9b gezeigte Spektrum, das klar definierte Signale von intakten Ionen der Inhaltsstoffe der Tablette zeigt.

Die Spektren in den Abbildungen 9a und b waren hochinteressant, denn sie erbrachten den Nachweis, dass mit ESI aus verdünnten Lösungen unterschiedlicher Einzelsubstanzen oder von Substanzgemischen intakte Ionen ohne gegenseitige Beeinflussung fragmentierungsfrei erzeugt werden konnten. Die Spektren führten dann auch zu Überlegungen über den Mechanismus der Ionisation. Wir waren stillschweigend davon ausgegangen, dass Doles Charged Residue Model (CRM), mit dem er die Ionisation seiner großen Polymermoleküle beschrieb, auch zur Erklärung der Ionisation unserer kleinen Moleküle herangezogen werden konnte. Bei unseren ersten Versuchen waren, ähnlich wie bei den Doleschen Experimenten, stets mehr gelöste Moleküle als Ladungen im ES-Fluss vorhanden. Mit zunehmender Zahl an Experimenten wurden unsere Bedenken hinsichtlich der Gültigkeit des CR-Modells immer größer. Die Spektren in Abbildung 9 verstärkten diese Zweifel, denn wir konnten nicht begreifen, wie aus einer Sequenz von Rayleigh-Instabilitäten bei unterschiedlichen Spezies in Lösung jeweils einfach geladene Tropfen mit nur einem Molekül dieser Spezies hervorgehen konnten. Zudem musste das CR-Modell zu dem Schluss führen, dass die relative Zahl der Tropfen jeder Spezies proportional zu ihrer Konzentration in der Lösung ist. Wie aber sollte ein Tropfen die Serie von Rayleigh-Instabilitäten so „programmieren“ können, damit eine Verteilung von Ein-Molekül-Tropfen der Spezies X resultiert, die proportional zur Konzentration der Komponente X im Ausgangsgemisch ist? Das wäre nur dann möglich, wenn sich die Tropfenzerteilung solange fortsetzen würde, bis alle Tropfen nur ein einziges Analytmolekül enthielten. Dieses Szenario scheint jedoch zumindest unwahrscheinlich, insbesondere wenn gleich zu Beginn der Prozedur eine schnelle Verdampfung einsetzt. Überdies müsste, falls der Zerteilungsprozess Ein-Molekül-Tropfen *jeder* ionisierbaren Spezies erzeugt, ein charakteristisches Signal jeder dieser Spezies im Spektrum auftauchen – dies entspricht jedoch nicht dem experimentellen Befund.

Die Lösung dieser konzeptuellen Schwierigkeiten schien in greifbare Nähe zu rücken, als wir auf Arbeiten von Iribarne und Thomson, zwei Meteorologen der Universität Toronto, stießen.^[46] Sie befassten sich mit der Frage, ob geladene Meerwassertröpfchen als Quelle für einige der in der Atmosphäre vorkommenden Ionen infrage kämen. Ihre Experimente zeigten, dass durch Verdampfung geladener Tröpfchen tatsächlich Gasphasenionen der in den Tröpfchen gelösten Spezies entstanden. Die geladenen Tropfen erzeugten sie durch pneumatische Vernebelung einer leitfähigen Lösung. Bei diesem Prozess erhalten die Tropfen ihre Ladung infolge statistischer Fluktuationen in der Verteilung von Anionen und Kationen zwischen den Tröpfchen, sodass ungefähr gleich viele Tropfen mit positiver und negativer Überschussladungen entstehen. In ihren ersten Experimenten hatten sie, ähnlich wie in einem Parfum-Zerstäuber, die Flüssigkeit nur mit Luftdruck vernebelt. Dann fanden sie heraus, dass mithilfe einer 1 cm vor der Vernebelungszone befindlichen Induktionselektrode, an die eine Spannung von 3.5 kV angelegt war, Überschussladungen auf den Tropfen und die dementsprechenden Gasphasenionen ausschließlich mit dem Vorzeichen der angelegten Spannung erzeugt

wurden. Iribarne und Thomson taufte ihre Technik „Atmospheric Pressure Ion Evaporation“ (APIE), wobei der Name weniger die Bildung der geladenen Tropfen als vielmehr den Mechanismus der Ionenbildung aus den Tropfen beschreibt. Die zuvor beschriebene Elektrospray-Ionisation (ESI) nach Dole sowie die später von Marvin Vestal entwickelte Thermospray-Ionisation (TSI)^[47] beruhen ebenfalls auf der Verdampfung von geladenen Tropfen, ihre Namen weisen aber nicht auf den Bildungsmechanismus der gasförmigen Ionen hin. Der entscheidende Unterschied dieser drei Spraymethoden beruht hauptsächlich auf der Art, nach der die geladenen Tröpfchen erzeugt werden. Aus diesem Grund macht es mehr Sinn, die Techniken anhand dieser charakteristischen Merkmale zu benennen, in denen sie sich unterscheiden, d.h. Elektrospray-Ionisation (ESI), Aerospray-Ionisation (ASI) und Thermospray-Ionisation (TSI). Diese Bezeichnungen leiten sich von der jeweiligen Energieform ab, durch die die geladenen Tropfen erzeugt werden, d.h. durch elektrische, aerodynamische oder thermische Energie.

Die ASI-Technik von Iribarne und Thomson hat keine so breite Anwendung gefunden wie ESI, aber ihr Mechanismusvorschlag zur Beschreibung der Ionenbildung aus geladenen Tropfen (Ion Evaporation Mechanism, IEM) war ein außerordentlich hilfreicher und wichtiger Beitrag zum Verständnis der ESI-Prozesse. Mit dem IE-Mechanismus und dem CR-Modell von Dole stehen nun zwei gleichberechtigte Ionenbildungsmechanismen für ESI zur Verfügung, die beide ihre Stärken haben. Beide Modelle gehen davon aus, dass eine Serie von Verdampfungsschritten mit anschließenden Rayleigh-Instabilitäten zur Bildung von zunehmend kleineren Tröpfchen führt. Diese Sequenz setzt sich nach dem CR-Modell bis zur Bildung von sehr kleinen Tröpfchen mit nur einem Analytmolekül fort, wobei eine oder einige der Ladungen auf der Oberfläche beim vollständigen Verdampfen der letzten Lösungsmittelmoleküle zur Bildung von Analytionen in der Gasphase herangezogen werden. Diese Schritte sind in Abbildung 5 oben illustriert. Der IE-Mechanismus postuliert hingegen, dass die Feldstärke der Ladungen auf der Oberfläche der Tropfen hinreichend stark werden kann, um Ionen von der Tropfenoberfläche in den Gasraum abzuheben. Dieser Prozess findet schon bei Tropfenradien statt, die deutlich größer sind als die der Ein-Molekül-Tropfen im CR-Modell (Abbildung 5, unten). Es gibt keine einhellige Meinung darüber, welche der beiden Modelle den ESI-Prozess „richtig“ beschreibt. Nach unserem Eindruck ist der IE-Mechanismus mit den meisten Experimenten besser in Einklang zu bringen. In manchen Fällen allerdings hat sich das CR-Modell zur Beschreibung der ESI-Prozesse sehr gut bewährt, insbesondere bei der Ionisation sehr großer Moleküle.

An dieser Stelle soll etwas näher auf die 1978 von Marvin Vestal und Mitarbeitern eingeführte Thermospray-Ionisation (TSI) eingegangen werden. Die TSI wurde als letzte der Methoden zur Erzeugung von geladenen Tröpfchen eingeführt, fand aber als erste größere Verbreitung. Diese Popularität ist zum einen auf die Effektivität der TSI und zum anderen auf eine schnelle Kommerzialisierung zurückzuführen, wodurch bald schon TSI-Quellen an vielen gewöhnlichen Massenspektrometern implementiert wurden. Hierzu pas-

send erscheint ein Bibelwort, das da besagt: „Die Letzten werden die Ersten sein.“ (Der Passus geht übrigens weiter mit: „und die Ersten werden die Letzten sein“, eine Aussage, die wohl auf die ESI zutrifft, denn es war die erste Methode, die eingeführt wurde, und es wird vermutlich die letzte sein, die – wenn überhaupt jemals – wieder aufgegeben wird.)

Beim TSI-Prozess wird die Lösung des Analyten durch eine Kapillare geleitet, deren Wände so stark beheizt sind, dass 90 % des Lösungsmittels sofort verdampft. Die resultierende Expansion übt ähnliche Schub- und Beschleunigungskräfte auf die verbliebene Flüssigkeit aus, wie sie bei einer aerodynamischen Vernebelung, z.B. bei ASI oder einem pneumatischen Parfum-Zerstäuber, auftreten. Im Ergebnis entstehen im Dampf dispergierte Tröpfchen, die aus der Kapillare in Form eines Überschallstrahls austreten und in eine Kammer mit Solvensdampf unter 10–15 Torr Druck gelangen. Die Wände dieser Kammer sind hinreichend heiß, um den Dampf in einem überhitzten Zustand zu halten. Statistische Fluktuationen der Verteilungen von Anionen und Kationen führen auch beim TSI-Prozess, ähnlich wie bei ASI, zu einer gleichen Zahl an positiv und negativ geladenen Tröpfchen. Die Verdampfung dieser Tröpfchen hat auch bei TSI eine charakteristische Serie von Rayleigh-Instabilitäten zur Folge, die allen Spraymethoden gemein ist. Die Sequenz führt somit, entweder durch CRM oder IEM, zur Bildung von Ionen in der Gasphase. Die Ionen mit der gewünschten Polarität werden schließlich mit einem entsprechenden elektrostatischen Potential durch eine Aperturblende in das Vakuumsystem des Massenspektrometers geleitet und analysiert. In den 80er Jahren wurden TSI-Quellen zu den bevorzugten Links für LC-MS, sind mittlerweile aber fast vollständig von ESI-Quellen verdrängt.

In der Zwischenzeit erhielten wir stetig bessere Ergebnisse in unseren ESI-Studien, wobei Sandy Lipsky in ständigem Kontakt mit uns blieb. Er war eng befreundet mit Brian Green von VG Analytics, einem britischen Hersteller von Massenspektrometern, jetzt unter dem Namen Micromass bekannt. Brian besuchte Sandy alle paar Monate in New Haven, und beide kamen oft in unser Labor. Als unsere Ergebnisse mit kleinen Molekülen stetig besser wurden, begann Brian hellhörig zu werden, und er wollte wissen, ob die Technik auch zur Ionisation großer Moleküle genutzt werden könne. Wir nahmen das zwar an, waren aber nicht sicher, weil unser Quadrupolanalysator eine Obergrenze von m/z 450 hatte. Auf Brians Initiative hin erhielten wir von VG einen gebrauchten Quadrupolanalysator als Leihgabe, der einen größeren Messbereich bis etwa m/z 1500 hatte. Dieses Instrument wurde Bestandteil eines neuen ESI-MS-Systems, das unter der Regie von Craig Whitehouse entworfen und gebaut wurde. Craig hatte nach dem Collegeabschluss in Sandys Labor gearbeitet und Sandy empfahl ihn mir als Doktoranden. Der Aufbau des Systems (Abbildung 10) enthielt einige wichtige Neuerungen, die hier nicht unerwähnt bleiben sollen.

Angesichts der ermutigenden Ergebnisse mit Gados Apparat und der Unterstützung durch Csaba und Sandy betrachteten wir die ESI zunehmend als die bessere Alternative zur Kopplung mit LC-MS als die damals weit verbreitete TSI. Ein elektrisches Feld, das hinreichend stark

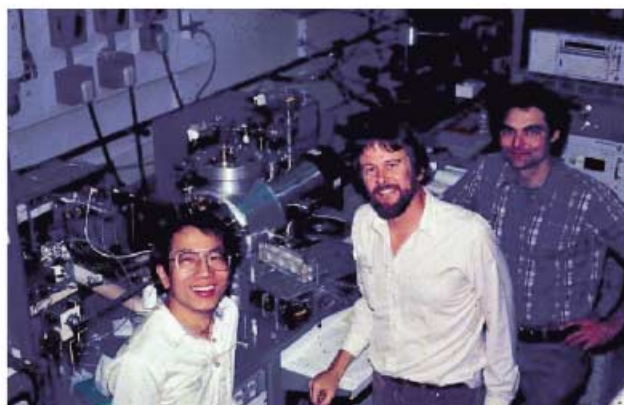
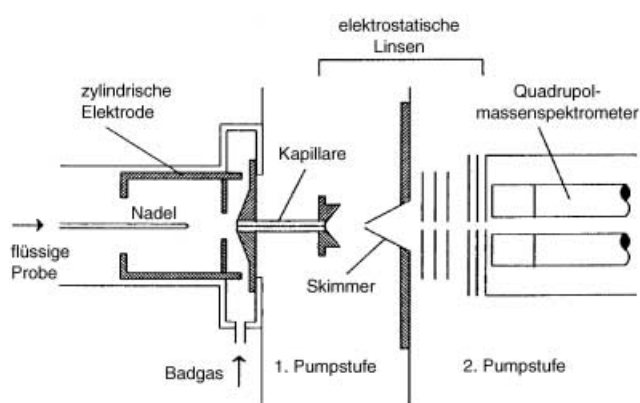


Abbildung 10. Oben: Schema des zweiten ESI-MS-Instruments. Zentrales Merkmal ist erneut die Gegenstromführung des Badgases (ähnlich wie in Abbildung 8), die eine weitgehende Abtrennung des Lösungsmitteldampfes aus dem Ionen/Gas-Gemisch ermöglicht. Neu ist die Glaskapillare, durch deren Ausgang das Ionen/Gas-Gemisch als expandierender Freistrahle in das Vakuum eintritt. Die Enden der Glaskapillare sind mit Metallkontakten beschichtet, an denen das gewünschte Potential angelegt wird. Damit ist es möglich, die ESI-Kapillare auf Grundpotential und den Eintritt der Glaskapillare um den gewünschten Spannungsbetrag unter das Grundpotential zu legen, womit die für einen stabilen Elektrospray einer Probenlösung nötige Potentialdifferenz erzeugt werden kann. Die Ionen gelangen in der Glaskapillare in eine Potentialsenke. Aufgrund des Druckgefälles zieht der schnelle Gasstrom die Ionen durch die Kapillare auf jedes am vakuumseitigen Ende der Glaskapillare angelegte Potential. Damit können alle externen Teile der ESI-MS-Apparatur auf Grundpotential gehalten werden, was eine gefahrlose Bedienung gewährleistet. Unten: Aufnahme des Instruments und seiner „Mannschaft“. Von links nach rechts: Chin Kai Meng (Doktorand), Robert Dreyer (Chromatographie-Spezialist der Medizinischen Fakultät) und Craig Whitehouse (Doktorand), der an Entwurf und Aufbau des Geräts maßgeblich beteiligt war.

ist, um die aus der Kapillare austretende Analytlösung zu zerstäuben, erfordert eine Potentialdifferenz von einigen kV zwischen dem Ende der Kapillare und der Gegenelektrode, in diesem Fall der Öffnung zum Vakuumsystem. Damit standen wir hinsichtlich einer Anwendung von ESI in der LC-MS gar vor einem Trilemma: Entweder musste 1) das LC-System auf einigen kV über dem Massepotential oder 2) das Massenspektrometer bei einigen kV unter dem Massepotential gehalten werden oder 3) die Spannungsversorgung musste genügend Kapazität bereitstellen, um die benötigte Potentialdifferenz auch gegen den Stromfluss zur Masse durch die leitende Verbindung der Flüssigkeit aus der LC zu kompen-

sieren. Die Optionen 1 und 2 waren nicht realisierbar, aber Option 3 wurde in einigen Systemen umgesetzt. Dabei kamen wir auf eine verwegene Idee, die letztlich zu einer effektiven Lösung des Problems führte. Wir ersetzten die einfache Öffnung des Vakuumsystems durch ein Glasrohr (siehe Abbildung 10) mit metallisch beschichteten Enden, an denen der elektrische Kontakt hergestellt werden sollte. An den Einlass der Kapillare wurde ein entsprechendes Potential unter Massenniveau angelegt, sodass die Ionen im Glasrohr in eine Potentialsenke gerieten. Wir vermuteten – wie sich herausstellte zurecht –, dass der relativ starke Gasstrom die Ionen aus der Potentialsenke zum vakuumseitigen Ende der (dielektrischen) Glasröhre mitreißen würde, gleich wie hoch das Potential am Ausgang der Kapillare eingestellt war. Es klappte fantastisch! Der Gasstrom transportierte die Ionen selbst gegen Austrittspotentiale von einigen zehn kV, die benötigt wurden, um die Ionen in die Sektorfeldgeräte zu beschleunigen. Zudem konnten alle externen Teile und Oberflächen auf Grundpotential gehalten werden, was eine gefahrlose Bedienung der Apparatur sicherstellte.

Um mit dem neuen Gerät ein wenig die Muskeln spielen zu lassen, versuchten wir uns nun an einigen Cyclopeptidproben von Bekannten aus der Medizinischen Fakultät, nämlich Cyclosporin A und Gramicidin S mit Molekülmassen von 1184 und 1142 g mol⁻¹. Abbildung 11a zeigt ein ESI-Spektrum von Cyclosporin A in einer Konzentration von 1 g L⁻¹ in Acetonitril/Wasser (85:15, v/v). Das Spektrum wird von einem Signal bei *m/z* 1203 dominiert, das einem einfach protonierten Muttermolekül *M* von Cyclosporin A mit einem Molekül Kristallwasser entspricht ([*M*+H+H₂O]⁺). Die mit geringer Intensität auf beiden Seiten des Basisions vorhandenen Satellitensignale entsprechen dem protonierten Quasimolekül und einem Addukt-Ion mit zwei Molekülen Wasser. Das kleine Triplettsignal in der Nähe von *m/z* 600 entspricht dem doppelt protonierten Molekülion [*M*+2H]²⁺. Die ungewöhnliche, von rechts nach links ansteigende Massenskala beruht auf einer Eigenheit des damals benutzten Datenschreibers. Abbildung 11b zeigt das ESI-Spektrum einer Lösung von Gramicidin S (1 g L⁻¹) in Methanol/Wasser (50:50, v/v). Hier tritt das doppelt protonierte Molekülion mit deutlich höherer Intensität auf als das einfach protonierte. Diese Unterschiede können mit dem IE-Mechanismus und der höheren Hydrophobie des Cyclosporins in Einklang gebracht werden. Ein hydrophobes Molekül wird leichter aus einer wässrigen Umgebung entfernt als ein hydrophileres. Demnach genügt schon ein Proton, um ein hydrophobes Molekül als einfach geladenes Quasimolekülion in die Gasphase zu überführen. Diese experimentellen Befunde sind mit dem IE-Mechanismus von Iribarne und Thomson gut erklärbar. Mit kleiner werdenden Tropfen rücken die Ladungen auf der Oberfläche näher zusammen, sodass zwei Protonen auf ein Gramicidin-Molekül übertragen werden können. Die Ablösung eines hydrophilen Moleküls ist bei zweifacher Protonierung offenbar leichter, weil in diesem Fall stärkere Abstoßungskräfte aufgrund einer größeren Oberflächenladungsdichte und des daraus resultierenden stärkeren elektrischen Feldes wirken.

Die Signale von doppelt geladenen Quasimolekülionen dominieren auch die ESI-Spektren der Peptide Bleomycin

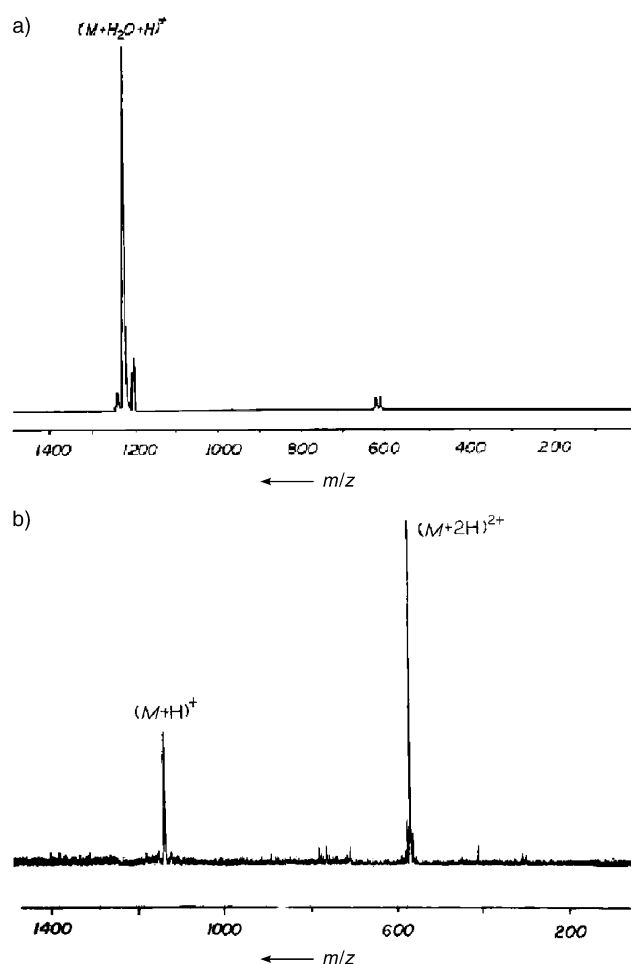


Abbildung 11. a) Massenspektrum von Cyclosporin A in Methanol/Wasser (50:50). Das Basisignal des Spektrums entspricht dem einfach protonierten Wasseraddukt des Moleküls [*M*+H+H₂O]⁺. Das kleine Signal auf der rechten Seite entspricht dem einfach protonierten Quasimolekülion [*M*+H]⁺. Auf der linken Seite des Basisignals tritt das Signal eines einfach protonierten Addukt-Ions mit zwei Molekülen Wasser auf ([*M*+H+2H₂O]⁺). b) ESI-MS-Spektrum von Gramicidin S.

und Substanz P. In den Spektren des Renin-Substrats und der Insulin-B-Kette fanden wir Hinweise auf dreifach protonierte Ionen. Diese Tendenz zur Erzeugung von mehrfach geladenen Ionen war hochinteressant, da sich der effektive Massenbereich jedes Analysators um einen Faktor gleich der Zahl der Mehrfachladungen auf den Ionen vergrößert. Um das Ausmaß der Bildung von mehrfach geladenen Ionen zu untersuchen und die relevanten experimentellen Parameter kennenzulernen, unternahmen wir ausführliche ESI-Studien der Ionenbildung mit Polyethylenglycol(PEG)-Oligomeren. Eine Serie von Proben mit unterschiedlichen Molekülmassen wurde uns freundlicherweise von Union Carbide und der Chemical Corp. bereitgestellt. Jede PEG-Probe umfasste eine Mischung von Oligomeren mit einer Gauß-Verteilung der *M_r*-Werte. Die Halbwertsbreite (FWHM) war etwa 15 % des *M_r*-Wertes des häufigsten Oligomers. Die PEG-Oligomere zeichnen sich durch chemische und strukturelle Ähnlichkeit über einen sehr breiten *M_r*-Bereich aus. Zudem ist bekannt, dass Natriumionen an die Sauerstoffatome der Oligomerkette mit

einer Energie von 2.5 eV binden. Da beim Herstellungsprozess der Oligomere stets Spuren von Natriumionen zugegen sind, enthielten die Spektren Signale von Oligomeren mit unterschiedlicher Na^+ -Beladung, die mit der Molekülmasse anstieg. Die Na^+ -Beladung kann außerdem durch Zusätze von KOH oder KCl eingestellt werden. Abbildung 12 zeigt Massenspektren von PEG-Proben mit M_r -Werten zwischen 400 und 3500. Die individuellen Signale sind in den Originalspektren klar aufgelöst und entsprechen PEG-Oligomer-Addukten einer variierenden Zahl an Na^+ -Ionen. In Abbildung 13 sind Spektren von Proben in einem Molekülmassenbereich zwischen 8000 und 17500 gezeigt, wobei die Signale zu nahe beieinander liegen, um mit unserem Analysator

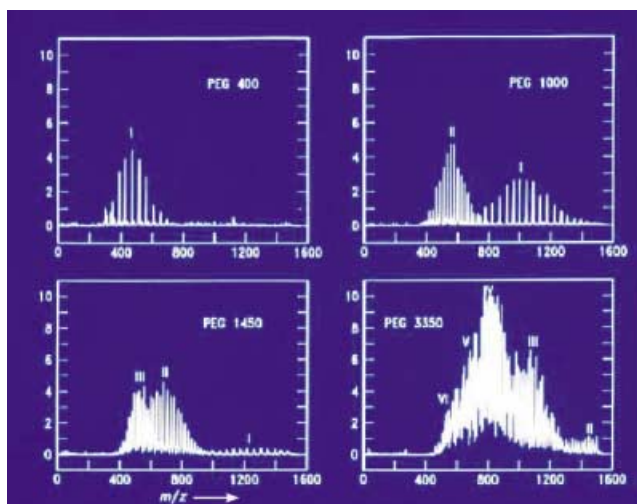


Abbildung 12. ESI-MS-Spektren, die mit dem in Abbildung 10 gezeigten Instrument aufgenommen wurden. Es handelt sich um Proben von Polyethylenglycol-Oligomeren mit Molekülmassen von $M_r=400$, 1000, 1450 und 3350.

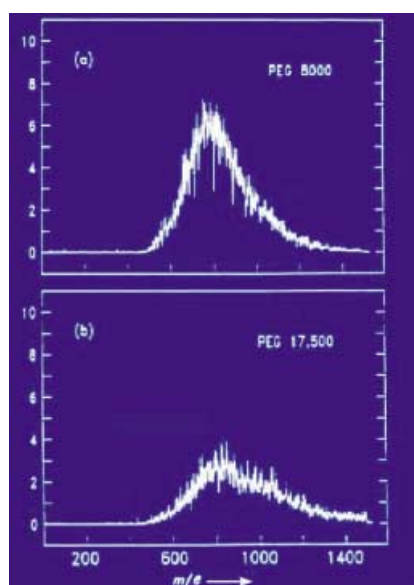


Abbildung 13. ESI-MS-Spektren von Polyethylenglycol-Proben mit Molekülmassen von $M_r=8000$ (a) und 17500 (b).

ausreichend aufgelöst zu werden. Die breite Verteilung der unterschiedlich großen Oligomere überlagert hier mit der breiten Verteilung der Ladungszustände jedes einzelnen Oligomers.^[48] Ein Gutachter der ersten Veröffentlichung dieser Ergebnisse lehnte das Manuskript übrigens ohne Umschweife ab. Nach seiner Auffassung waren die in Abbildung 13 dargestellten Spektren „keine Massenspektren, sondern das Ergebnis von Dreck im System!“ Über die Jahre führten wir dann viele ESI-Messungen an solchen Polymeren durch und stellten fest, dass der m/z -Wert am Intensitätsmaximum der Umhüllenden zuverlässig auf den wahrscheinlichsten m/z -Wert des häufigsten Oligomers in der Probe hinweist. Dieser Schluss hat sich in einer späteren Studie an PEG-Oligomeren als außerordentlich hilfreich erwiesen, in der wir zeigen konnten, dass mit ESI intakte Ionen von Molekülen mit $M_r > 5000000$ erzeugt werden können.^[49] Anderen Arbeitsgruppen gelang es inzwischen, mit ESI intakte Ionen von Polymeren mit Molekülmassen von über 100 Millionen zu erhalten.^[50]

Die Botschaft aus diesen PEG-Experimenten war eindeutig: Um das Verhalten von großen Molekülen bei der Elektrospray-Ionisation zu untersuchen, waren reine Substanzproben von Oligomeren gleicher Molekülmasse nötig. Naheliegende Kandidaten waren natürliche Proteine und Peptide, deren Analyse naturgemäß interessanter und lohnender ist als das Studium von synthetischen Polymeren. Ende 1987 erhielten wir erste vielversprechende Ergebnisse, die wir auf der 36. ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics in San Francisco präsentierten. In den Spektren unterschied sich jedes Signal einer Spezies vom benachbarten Signal um einen Ladungsträger – meist Protonen im Falle der Proteine und Peptide. Der erste Gutachter eines rasch eingereichten Papers über diese Ergebnisse erklärte, dass zwei Tatsachen als Beweis für die Nutzlosigkeit dieser Methode angeführt werden können: 1) Der Gesamtionenstrom verteile sich auf so viele Signale, dass unweigerlich ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis resultiere. 2) Die Multiplizität der Signale mache die Spektren unweigerlich kompliziert und verhindere eine sinnvolle Interpretation.

Jener Gutachter hatte aber die Möglichkeiten der Computertechnik massiv unterschätzt, worin er sich zugegebenermaßen kaum von mir unterschied. Zu einem meiner Studenten, Matthias Mann, bemerkte ich, dass jedes einzelne dieser Signale innerhalb des Multisignalspektrums ein unabhängiges Maß für die Masse des Mutterions darstellt. Deshalb müsse es doch einen Weg geben, diese unabhängigen Werte zu mitteln, um so einen verlässlicheren und genaueren Wert für die Molekülmasse der betrachteten Spezies zu erhalten, als ein Einzelsignalspektrum liefern könne. Zwei Tage später hatte Matthias Mann einen Algorithmus ausgearbeitet, der die multiplen Signale in ein Einzelsignal umrechnete, das theoretisch entstünde, wenn alle Ionen eine einzelne masselose Ladung hätten. Der m/z -Wert dieses Signals entspricht folglich der Molekülmasse M_r der ionischen Spezies. In Abbildung 14 ist als ein Beispiel das ESI-Spektrum von Cytochrom C dargestellt. Der Einschub zeigt das Resultat der Dekonvolution nach dem von Matthias Mann entwickelten Algorithmus, d.h. das Signal, das man erhielte, wenn alle Ionen eine einzelne masselose Ladung tragen würden. Der

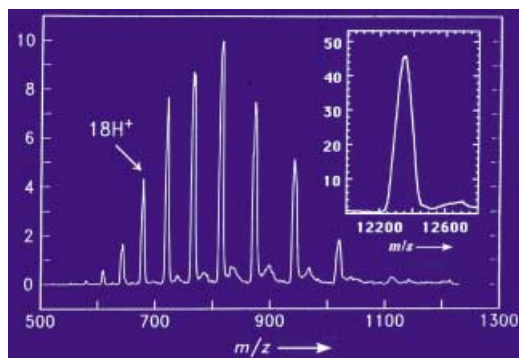


Abbildung 14. ESI-MS-Spektrum von Cytochrom C. Der Einschub zeigt das Resultat der Dekonvolution nach Matthias Mann.

m/z -Wert am Scheitelpunkt des Signals liefert somit den wahren Wert der Molekülmasse der neutralen Stammverbindung. Es ist bemerkenswert, dass die relative Signalintensität auf der y-Achse des berechneten Spektrums im Einschub die gleiche Skalierung hat wie das reale Multisignalspektrum. Natürlich sind die absolute Intensität und das Signal-Rausch-Verhältnis im dekonvolvierten Spektrum deutlich höher als in den unbehandelten Spektren. Heute sind wir es gewohnt, dass mithilfe von Computern und entsprechenden Dekonvolutionsalgorithmen auch aus scheinbar hoffnungslos komplexen Massenspektren präzise und genaue Molekülmassen sehr großer Moleküle in Gemischen ermittelt werden können.

Auf Seiten der Finanzierungsstellen reagierte man allerdings etwas zurückhaltender auf unsere Ansätze. Ein Antrag auf Geldmittel, mit dem wir die in Abbildung 9 dargestellten Forschungen weiterzuführen hofften, wurde von einem Gutachter glatt abgeschmettert: „Es ist für diesen Mann unmöglich, diese Ergebnisse mit dieser Ausrüstung zu erzielen!“ Das erinnerte mich an einen Slogan aus der Werbung: „Schwieriges erledigen wir sofort, Wunder dauern etwas länger!“

Bei der Präsentation unserer Ergebnisse auf der ASMS-Konferenz war nur ein Handvoll Zuhörer im Plenum, und auch Kommentare und Fragen kamen nur spärlich. Das Paper aber, in dem wir die Resultate 1989 veröffentlichten (es ist die mit Abstand am häufigsten zitierte Veröffentlichung aus unserem Labor),^[51] löste eine Flut von Arbeiten aus, und entfachte das, was später einmal als die „Elektrospray-Revolution“ bezeichnet werden sollte. Einen Eindruck von

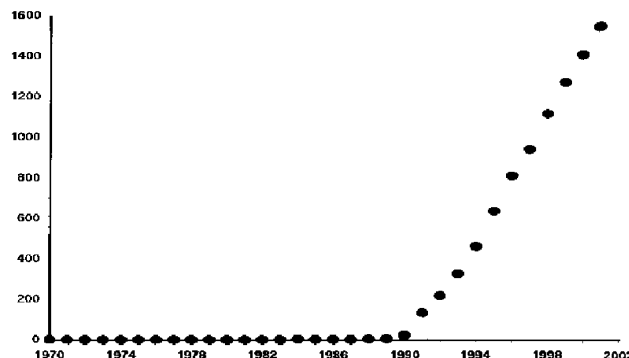


Abbildung 15. Zahl der Publikationen zum Thema ESI-MS.

dieser Flut kann man anhand von Abbildung 15 gewinnen, die Professor Juan de la Mora, mein guter Freund und früherer Kollege in Yale, erstellt hat. Sie verdeutlicht, wie die Zahl der Publikationen zum Thema ESI-MS mit der Zeit angewachsen ist. Der Beginn der Entwicklung datiert auf 1990, ein Jahr nach der Veröffentlichung unserer Proteinanalysen, und im Jahr 2001 war eine Zahl von über 1500 Publikationen erreicht. Zu bedenken ist außerdem, dass diese Zahlen nur einen Bruchteil der Forschung mit ESI-MS wiedergeben, da die vielen Studien pharmazeutischer Firmen meist nicht publiziert werden.

Mit Blick auf die schiere Zahl der Publikationen zu ESI-MS würde selbst eine rudimentäre Zusammenfassung der Arbeiten den zur Verfügung stehenden Rahmen sprengen. Deswegen will ich es an dieser Stelle damit bewenden lassen und ein letztes Wort des Dankes an diejenigen richten, die es mir erst ermöglicht haben, diesen Aufsatz zu schreiben. Meinen Dank möchte ich insbesondere all meinen eifrigen und tüchtigen Mitarbeitern aussprechen, ohne deren Einsatz ich nichts erreicht hätte (siehe Abbildung 10 und 16). Gleiches gilt für unsere zahlreichen Geldgeber und Sponsoren, die uns über die Jahre unterstützt haben; zu nennen sind: das Department of Energy, die National Science Foundation, die National Institutes of Health, das Army Research Office, die American Cancer Society, die Firma DuPont und die Jeffress Foundation. Ewiger Dank gilt schließlich der Nobel-Stiftung und ihren fabelhaft hilfsbereiten und freundlichen Mitarbeitern. All meine Wegbegleiter sowie die großmütige Unterstützung durch Gutachter und Kollegen innerhalb der



Abbildung 16. Einige meiner Mitarbeiter, die maßgeblich an der Entwicklung der Elektrospray-Massenspektrometrie mitgewirkt haben. Von links: Mike Labowsky, Masamichi Yamashita, Matthias Mann, Shek Fu Wong.

wissenschaftlichen Gemeinschaft haben dazu beigetragen, meine kühnsten Träume zu verwirklichen, Träume, die phantasievoller und unvorstellbarer waren als fliegende Elefanten!

Eingegangen am 5. Mai 2003 [A605]

- [1] J. W. Mullen, M. R. Irby, J. B. Fenn, *3rd International Symposium on Combustion, Flames, and Explosive Phenomena*, Williams and Wilkins, Baltimore, **1949**.
- [2] S. Datz, E. H. Taylor, *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 395.
- [3] E. W. Becker, K. Bier, *Z. Naturforsch. A* **1954**, 9, 975.
- [4] A. Kantrowitz, J. Grey, *Rev. Sci. Instrum.* **1951**, 22, 328.
- [5] G. B. Kistiakowsky, P. Schlichter, *Rev. Sci. Instrum.* **1951**, 22, 333.
- [6] T. H. Johnson, *Nature* **1928**, 31, 103.
- [7] I. Estermann, O. Frisch, O. Stern, *Z. Phys.* **1931**, 73, 348.
- [8] J. E. Scott, Jr., J. E. Drewry, *Proceedings of the 3rd International Symposium on Rarefied Gas Dynamics, Vol. I* (Paris), Academic Press, New York, **1963**, S. 516.
- [9] R. G. J. Fraser, *Molecular Rays*, Macmillan, New York, **1931**.
- [10] E. W. Becker, K. Bier, H. Berghoff, *Z. Naturforsch. A* **1955**, 10, 565.
- [11] H. R. Murphy, D. R. Miller, *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4474.
- [12] J. Deckers, J. B. Fenn, *Rev. Sci. Instrum.* **1963**, 34, 96.
- [13] a) N. Abuaf, J. B. Anderson, R. P. Andres, J. B. Fenn, *Science* **1967**, 18, 314; b) R. Campargue, J. B. Anderson, J. B. Fenn, B. B. Hamel, E. F. Muntz, J. R. White in *Nuclear Energy Maturity* (Hrsg.: P. Zaleski), Pergamon, Oxford, **1975**, S. 5.
- [14] E. Kolb, D. R. Herschbach, *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4488.
- [15] P. L. Owen, C. K. Thornhill, *Aeronautical Research Council Reports and Memoranda*, No. 2616.
- [16] R. J. Gallagher, *J. Chem. Phys.* **1974**, 60, 3487.
- [17] R. E. Smalley, L. Wharton, D. H. Levy, *J. Chem. Phys.* **1975**, 63, 4977.
- [18] S. B. Ryali, J. B. Fenn, *Ber. Bunsen-Ges.* **1984**, 88, 245.
- [19] S. Goyal, D. L. Schutt, G. Scoles, *Phys. Rev. Lett.* **1992**, 69, 933.
- [20] M. Hartmann, R. E. Miller, J. P. Toennies, A. Vilesov, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, 75, 1566.
- [21] Dudley Herschbach, Yuan Lee, John Polanyi (1986); Richard Smalley (1996); Ahmed Zewail (1999).
- [22] M. Dole, L. L. Mach, R. L. Hines, R. C. Mobley, R. C. Ferguson, M. B. Alice, *J. Chem. Phys.* **1968**, 49, 2240.
- [23] R. J. Beuhler, E. Flanigan, L. J. Green, L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3990.
- [24] H. L. C. Meuzelaar, M. A. Posthumus, P. G. Kistemaker, J. Kistemaker, *Anal. Chem.* **1973**, 45, 1546.
- [25] a) E. Unsoeld, F. Hillenkamp, R. Nitsche, *Analysis* **1976**, 4, 115; b) M. A. Posthumus, P. G. Kistemaker, M. C. Ten Nover de Brauw, *Anal. Chem.* **1978**, 50, 985.
- [26] M. Barber, R. S. Baordolli, G. J. Elliot, R. D. Sedgwick, A. N. Tyler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 325.
- [27] A. Benninghoven, D. Jaspers, W. Sichter, *Appl. Phys.* **1976**, 11, 35.
- [28] a) D. F. Torgerson, A. R. P. Skowronski, R. D. Macfarlane, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, 60, 616; b) B. U. R. Sundquist, R. D. Macfarlane, *Mass Spectrom. Rev.* **1985**, 4, 421.
- [29] K. H. Tanaka, H. Wake, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, I. Yoshida, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1988**, 2, 2.
- [30] M. Karas, F. Hillenkamp, *Anal. Chem.* **1988**, 60, 2299.
- [31] E. W. Mueller, *Z. Phys.* **1951**, 131, 136.
- [32] E. W. Mueller, *Electronics and Electron Physics, Vol. 13*, Academic Press, New York, **1960**, S. 83.
- [33] M. Ingram, R. Gomer, *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1279.
- [34] H. D. Beckey in *Principles of Field Ionization and Field Desorption Mass Spectrometry*, Pergamon, Oxford, **1977**.
- [35] C. A. Evans, Jr., C. D. Hendricks, *Rev. Sci. Instrum.* **1972**, 43, 1527.
- [36] D. W. Simons, B. N. Colby, C. A. Evans, Jr., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1974**, 15, 291.
- [37] K. D. Cook, *Mass Spectrom. Rev.* **1986**, 5, 467.
- [38] J. W. Strutt (Lord Rayleigh), *Philos. Mag.* **1882**, 14, 184.
- [39] J. Zeleny, *Phys. Rev.* **1917**, 10, 1.
- [40] A. Gomez, K. Tang, *Phys. Fluids* **1994**, 6, 404.
- [41] G. I. Taylor, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1964**, 280, 383.
- [42] J. W. Strutt (Lord Rayleigh), *The Theory of Sound*, Dover, New York, **1945**, Kap. 20.
- [43] M. Dole, *My Life in the Golden Age of America*, Vantage, New York, **1989**, S. 169.
- [44] M. Dole, *My Life in the Golden Age of America*, Vantage, New York, **1989**, S. 167.
- [45] S. K. Chowdhury, V. Katta, B. T. Chait, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1990**, 4, 53.
- [46] J. V. Iribarne, B. A. Thomson, *J. Chem. Phys.* **1976**, 64, 2287.
- [47] a) C. R. Blakley, M. J. McAdams, M. L. Vestal, *J. Chromatogr.* **1980**, 102, 5931.
- [48] S. F. Wong, C. K. Meng, J. B. Fenn, *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 546.
- [49] T. Nohmi, J. B. Fenn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3241.
- [50] S. F. Fuerstenau, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.* **2003**, 51, 50.
- [51] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* **1989**, 246, 64.