



M. Heninger¹, L. Clochard², H. Mestdag², G. Mauclaire¹, P. Boissel² et J. Lemaire²

FTICR-MS transportable

RÉSUMÉ

Cet article présente de nouveaux développements instrumentaux réalisés en spectrométrie de masse à transformée de Fourier (FTICR-MS) à bas champ. Ces instruments basés sur des aimants permanents gardent les points forts de la FTICR-MS : très haute résolution en masse, technique en piège, tout en étant compacts, robustes, transportables avec un coût très inférieur.

MOTS-CLÉS

FTICR-MS, haute résolution en masse, PTRMS, aimant permanent, piège magnétique, ppb

Transportable FTICR-MS

SUMMARY

This paper illustrates new developments in Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry (FTICR-MS) at low magnetic field. With instruments based on permanent magnets the high performances characteristic of FTICR-MS (high resolution, trapping) are obtained in a compact, robust and low price instrument.

KEYWORDS

FTICR-MS, high resolution, PTRMS, permanent magnet, magnetic trap, ppb

I - Introduction

Parmi les différentes méthodes d'analyse de mélanges complexes, la spectrométrie de masse constitue d'ores et déjà une technique très usitée et sera appelée à prendre de plus en plus d'importance dans les années qui viennent. Dans ce cadre la spectrométrie de masse à transformée de Fourier aussi nommée FTICR-MS (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry) dispose de nombreux atouts :

- Elle permet d'obtenir une résolution en masse très élevée ce qui permet d'éviter les interférences entre les composés de même masse nominale.
- La détermination des masses absolues se fait avec une grande précision. Ainsi il est possible de mesurer les masses exactes des molécules ce qui est souvent essentiel pour l'identification de composés inconnus.
- Chaque acquisition fournit une mesure du spectre de masse complet. Tous les composés sont pris en compte, sur une gamme de masse large et l'utilisateur est assuré ne pas passer à côté d'une molécule inattendue.

II - Pourquoi a-t-on besoin de la haute résolution ?

La spectrométrie de masse est une technique très sensible et performante. Toutefois si la résolution en masse des spectromètres de masse transportables permet de séparer des ions moléculaires différant par leur masse nominale (par exemple N_2^+ et N_2H^+), elle ne permet pas de séparer des composés de même masse nominale et de composition chimique différente qui ont pourtant des masses exactes différentes. Ainsi pour différencier un CH_4 16,0312 u d'un atome d'oxygène 15,9949 u, il faut pouvoir détecter une différence de masse de 0,0363 u, pour différencier 2 oxygènes d'un soufre il faut 0,0178 u.

Même pour des molécules de petite masse ($m/z < 100$), il existe de nombreuses possibilités de doublets, voire de triplets (comme par exemple, N_2^+ , CO^+ , $C_2H_4^+$) d'ions possédant des masses quasi identiques. Une grande résolution et une grande précision sur la détermination des masses constitue donc un élément clé pour l'analyse de mélanges complexes.

¹ AlyXan - centre Hoche - 3, rue Condorcet - 91160 Juvisy

² LCP - UMR8000 CNRS - Université Paris Sud 11 - Bât. 350 - 91405 Orsay

REMERCIEMENTS

AlyXan et l'équipe du LCP souhaitent remercier L. Courthaudon et Nicolas Bouton (société AlyTech) ainsi que G. Bellec pour leur aide dans le développement des instruments.

III- Spectrométrie de masse FTICR-MS

1. Principe de la FTICR

La FTICR est une technique en piège magnétique (1). Les ions sont confinés dans le piège par la combinaison d'un champ magnétique et d'un champ électrostatique. Le piège peut être utilisé à la fois comme chambre de réaction et comme analyseur en masse.

En présence du champ magnétique les ions ont un mouvement de rotation appelé mouvement cyclotron dont la fréquence est caractéristique de leur rapport masse sur charge. Le principe de la détection consiste à mesurer ces fréquences. Pour pouvoir détecter les ions il faut préalablement les exciter à l'aide d'un champ électrique radiofréquence. L'action de ce champ donne de l'énergie au mouvement cyclotron, porte les ions sur des orbites de grand rayon et rend cohérent le mouvement de rotation des ions de même rapport masse sur charge. On mesure alors le courant image induit par les ions dans le circuit de détection. Ce signal contient l'ensemble des fréquences cyclotron des ions. Après transformation de Fourier on obtient le spectre en fréquence auquel il faut appliquer une loi de calibration pour passer du spectre en fréquence au spectre de masse.

Si la durée de détection est assez longue devant la période de rotation des ions, cette mesure sera réalisée avec une très grande précision. Typiquement une durée de détection de 1 seconde est nécessaire pour obtenir un spectre haute résolution. La résolution est définie comme le rapport de la largeur à mi-hauteur du pic sur la masse, $\Delta m/m$. Pour obtenir un spectre haute résolution, il faut :

- enregistrer le signal de la rotation des ions pendant un temps assez grand ;
- digitaliser ce signal avec suffisamment de points ;
- utiliser un champ magnétique intense et homogène.

Pour fournir une mesure absolue des masses la loi de calibration utilisée doit être précise. En présence du seul champ magnétique la fréquence cyclotron exprimée en Hz est donnée par l'équation a).

a) $\nu_{\text{cyclotron}} = ezB/2\pi m$ avec e la charge ($1,6 \cdot 10^{-19}$ C), z le nombre de charge, B l'intensité du champ magnétique, m la masse de l'ion.

En présence du champ électrostatique de piégeage il faut utiliser une loi à deux ou trois paramètres (a, b, c) telle qu'exprimée par b) :

b) $\nu = a/m + b/m^2 + c/m^3$

Et des termes supplémentaires peuvent être nécessaires pour tenir compte des interactions ion-ion.

2. Spectromètres FTICR-MS

Jusqu'à présent la FTICR-MS, bien que reconnue comme une technique extrêmement performante,

est restée limitée à des appareils très haut de gamme dont la taille, le poids et le prix sont élevés. Son domaine d'application de prédilection est la protéomique où la précision sur la mesure des masses des fragments de digestion des protéines est un facteur clé pour leur identification. La fragmentation dans le piège induite par absorption multiphotonique infrarouge (IRMPD) (2) ou par collision avec des électrons lents (ECD) est également possible et permet l'analyse de complexes non-covalents ou la localisation de modifications post-translacionnelles.

Ces performances très élevées nécessitent l'utilisation d'aimants supraconducteurs dont le poids est supérieur à la tonne. Le cryostat doit être approvisionné en fluides de refroidissement (hélium et azote liquide), et des règles de sécurité strictes doivent être respectées en raison du champ magnétique intense. L'entretien doit être régulier et son coût est élevé. Trois acteurs sont présents sur ce marché : les sociétés Bruker Daltonics, Thermo Electron et IonSpec.

Il apparaît toutefois possible aujourd'hui de concevoir des instruments plus compacts, robustes, transportables et moins coûteux mais gardant les atouts de la FTICR-MS. Ces nouveaux développements s'appuient sur un choix technologique radicalement différent au niveau du principal élément de l'instrument : l'aimant.

Les progrès réalisés dans le domaine des aimants permanents permettent aujourd'hui le développement d'une nouvelle génération de spectromètres FTICR-MS plus compacts, robustes, transportables et moins coûteux mais gardant les atouts de la FTICR-MS.

Les avantages sont nombreux : l'utilisation d'un cryostat n'est plus nécessaire, ce qui réduit de façon drastique les coûts de fonctionnement. Le transport de l'appareil devient possible : seule une prise de courant est nécessaire à son fonctionnement, avec une consommation totale de l'ordre du kilowatt. Une alimentation sur batterie, ou via un groupe électrogène, lors du transport, apparaît réaliste et ouvre la possibilité d'effectuer des mesures en pleine nature.

3. Un aimant au design particulier

Les performances de l'appareil sont fortement liées aux caractéristiques de l'aimant. Les deux paramètres clés sont l'intensité et l'homogénéité du champ magnétique. Pour obtenir de bons résultats l'intensité du champ magnétique doit être supérieure à 1 Tesla, avec une homogénéité inférieure à 10^{-3} dans le volume parcouru par les ions lors de la détection. Avec une cellule cubique de 2 cm de côté le champ magnétique doit être optimisé dans un volume de l'ordre de 8 cm³.

Un champ magnétique répondant à ces critères peut être obtenu en utilisant des alliages à base de terres rares qui permettent d'obtenir des aimants permanents de très bonne qualité. Parmi ces matériaux les alliages à base de Néodyme-Fer-Bore

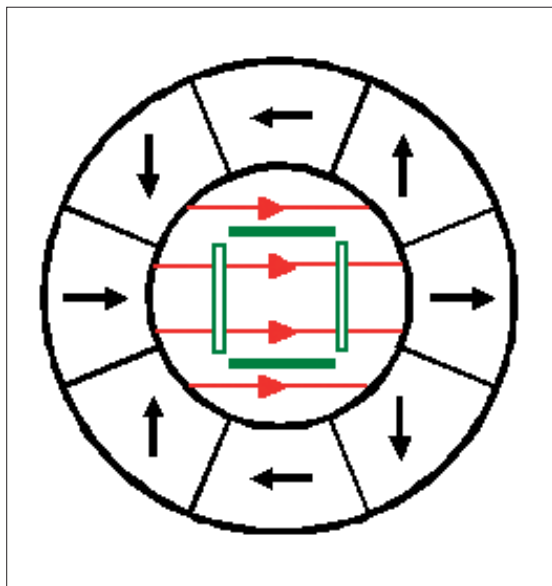
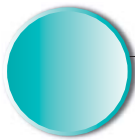


Figure 1

Cylindre de Halbach, les directions d'aimantation des différents éléments sont indiqués par les flèches noires. Les lignes de champ magnétique (en rouge) sont perpendiculaires à l'axe du cylindre. Le champ magnétique doit être très homogène dans le volume de la cellule (en vert) puisque les fréquences d'ions mesurées dépendent directement de la valeur de B.

peuvent être fortement magnétisés.

La production d'un champ intense et homogène dans le volume de la cellule d'analyse peut s'appuyer sur l'utilisation de segments magnétisés organisés suivant une structure de Halbach (3), dans laquelle l'aimantation tourne régulièrement d'un segment à l'autre. (voir *figure 1*). Cet assemblage qui se présente sous la forme d'un cylindre produit un champ homogène et intense dans le cylindre et un champ résiduel très faible à l'extérieur du cylindre.

4. Instruments compacts et transportables.

Deux sociétés proposent aujourd'hui des spectromètres FTICR compacts :

- La société Siemens commercialise depuis le début des années 2000 le Quantra, un spectromètre FTICR basé sur un aimant permanent d'un Tesla et une pompe ionique.

- Plus récemment, la société AlyXan, toute jeune société française d'instrumentation, propose le BTrap 1000 (voir *figure 2*), un appareil issu des développements réalisés au Laboratoire de Chimie Physique à Orsay, basé sur l'utilisation d'aimants permanents en structure de Halbach où l'enceinte est pompée par une pompe turbomoléculaire (4).

Ces appareils sont dédiés à l'analyse de gaz, sur une gamme de masse allant de 2 à 1000. L'ionisation est réalisée par impact électronique ou par réaction ion-molécule dans le piège. Les résolutions obtenues sont supérieures à 20000 à la masse 100.



Figure 2

Prototype du BTrap1000.

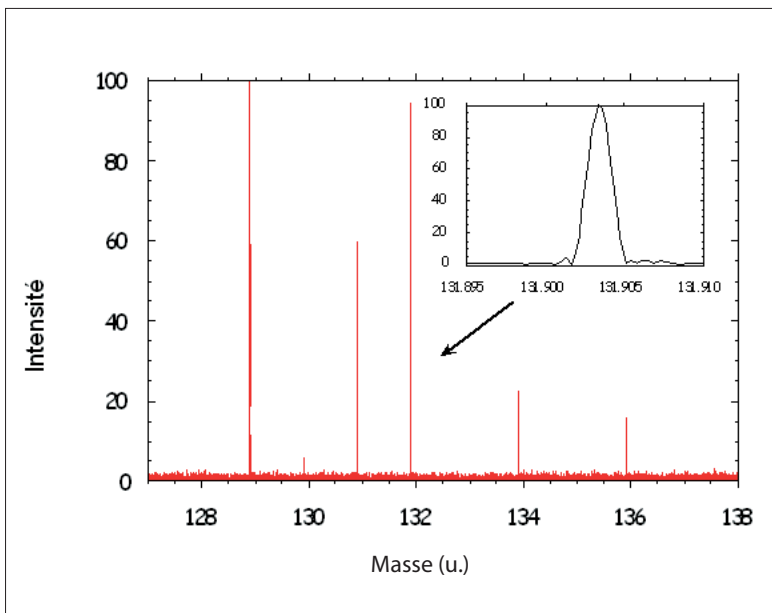


Figure 3

Spectre de masse des différents isotopes du Xe. Le spectre en encadré est un agrandissement du pic 132 et montre un pouvoir de résolution de 73000.

5. Exemples de spectres haute résolution

La figure 3 donne un exemple de spectre obtenu avec le spectromètre BTrap 1000 en introduisant du Xenon, qui joue le rôle de standard pour mesurer les performances des spectromètres de masse en analyse de gaz. Le spectre obtenu après ionisation par impact électronique à 70 eV reflète la distribution isotopique naturelle du Xenon. La résolution observée pour l'isotope de masse 131 est supérieure à 70000.

Le spectre de la figure 4 est obtenu à partir d'un mélange de diméthylsulfure et d'éthanol. Il montre comment la haute résolution permet de séparer deux ions de masses exactes très proches.

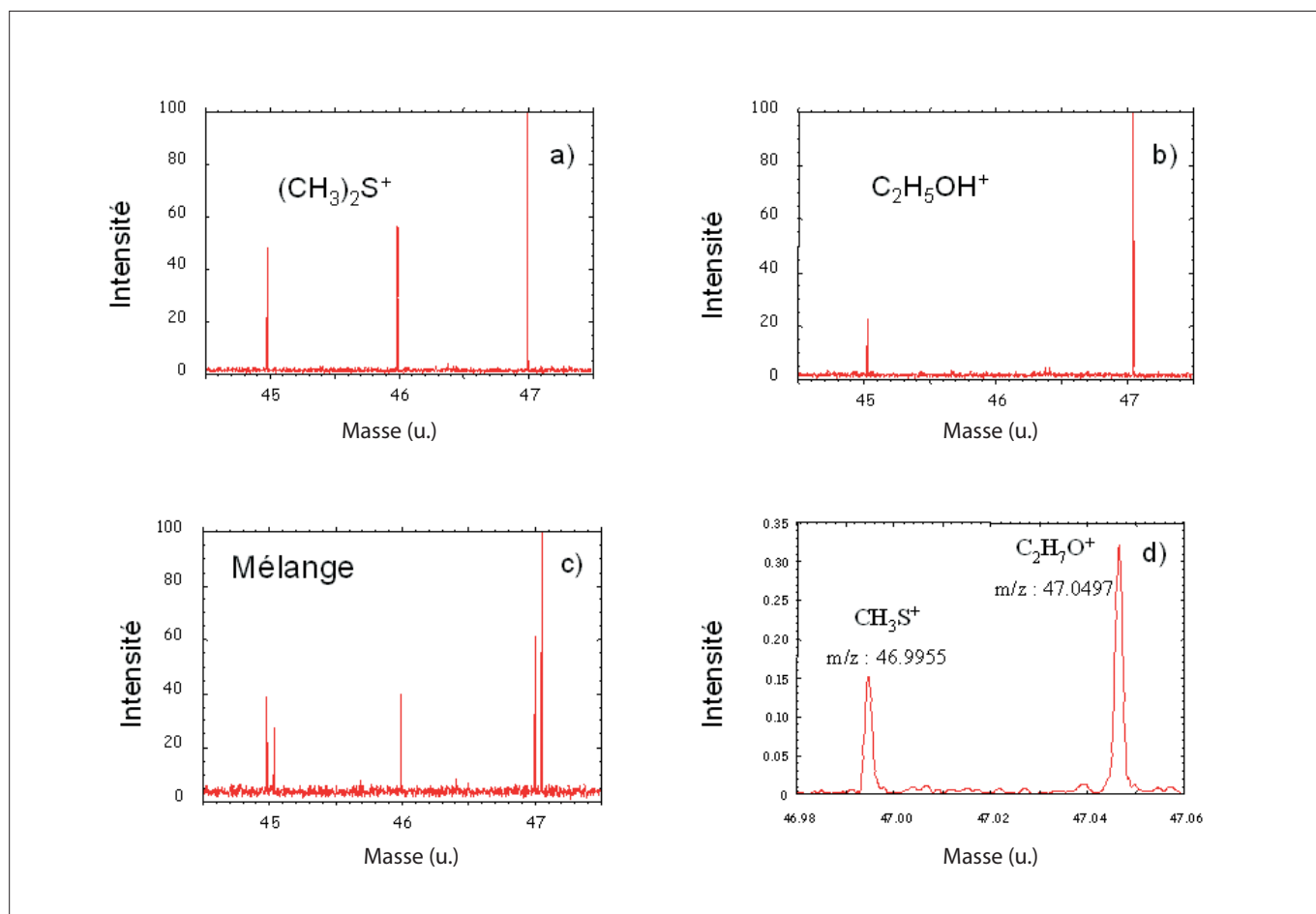


Figure 4

Spectres de masse dans la gamme de masse m/z 44–48 (a) de $(\text{CH}_3)_2\text{S}$, (b) de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gazeux. Le spectre (c) est obtenu en introduisant simultanément les 2 produits et le spectre (d) montre le pouvoir de séparation à la masse m/z 47 ; SCH_3^+ (46,9955) et $\text{C}_2\text{H}_7\text{O}^+$ (47,0497) sont parfaitement séparés.

IV - Mesures sur site en temps réel

1. Avantages de la spectrométrie de masse

Dans le domaine des mesures en ligne et sur site, la spectrométrie de masse devrait s'imposer dans les prochaines années comme une alternative concurrentielle à des techniques comme la spectroscopie proche infrarouge ou la chromatographie.

Dans ce contexte la FTICR-MS, cantonnée jusqu'à présent dans les laboratoires, devrait jouer un rôle important grâce aux nouveaux appareils compacts basés sur des aimants permanents. En effet cette technique se révèle bien adaptée aux mesures en temps réel pour les raisons suivantes:

- Les masses des différents constituants sont mesurées simultanément sur une large gamme, avec un temps d'acquisition typique de l'ordre de la seconde. Moyenner différents spectres temporels permet d'améliorer le rapport signal/bruit et en conséquence de détecter des constituants présents en faible concentration. En effet, seul le signal dû aux ions est en phase d'une séquence à l'autre alors

que les divers bruits radioélectriques ont des phases aléatoires et s'annulent.

- Le temps d'acquisition d'un spectre, de l'ordre de la seconde, est bien adapté à un fonctionnement pulsé de l'introduction des gaz dans l'appareil. Le prélèvement du gaz à analyser se fait à l'aide de vannes pulsées et le temps caractéristique de retour à un vide poussé dans l'enceinte est inférieur à la seconde, ce qui est nécessaire pour la détection FTICR qui peut être perturbée par les collisions avec le gaz résiduel. Ceci facilite également l'analyse en parallèle de différents mélanges en utilisant plusieurs lignes de prélèvement d'échantillons.

- La haute résolution en masse permet de mesurer la masse des molécules détectées avec une grande précision et donc d'obtenir leur formule moléculaire brute.

De plus, un spectromètre de masse FTICR est aussi un piège à ions performant dans lequel les espèces chargées peuvent être manipulées et caractérisées dans une même mesure. Ceci est un avantage clé pour des applications analytiques. En effet, il est possible d'isoler un type d'ions de masse donnée puis de faire réagir ces ions avec une impulsion de gaz neutre. L'analyse des produits permet alors une caractérisation non ambiguë de l'espèce sélectionnée, notamment dans le cas d'isomères.



Figure 5

Spectre de masse obtenu en faisant réagir sur l'ion H_3O^+ de l'air contenant des traces de toluène.

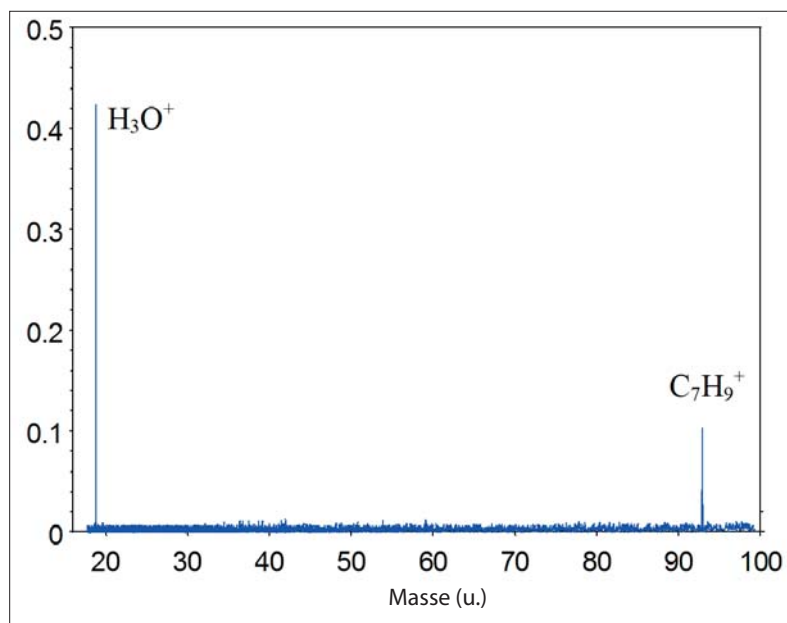
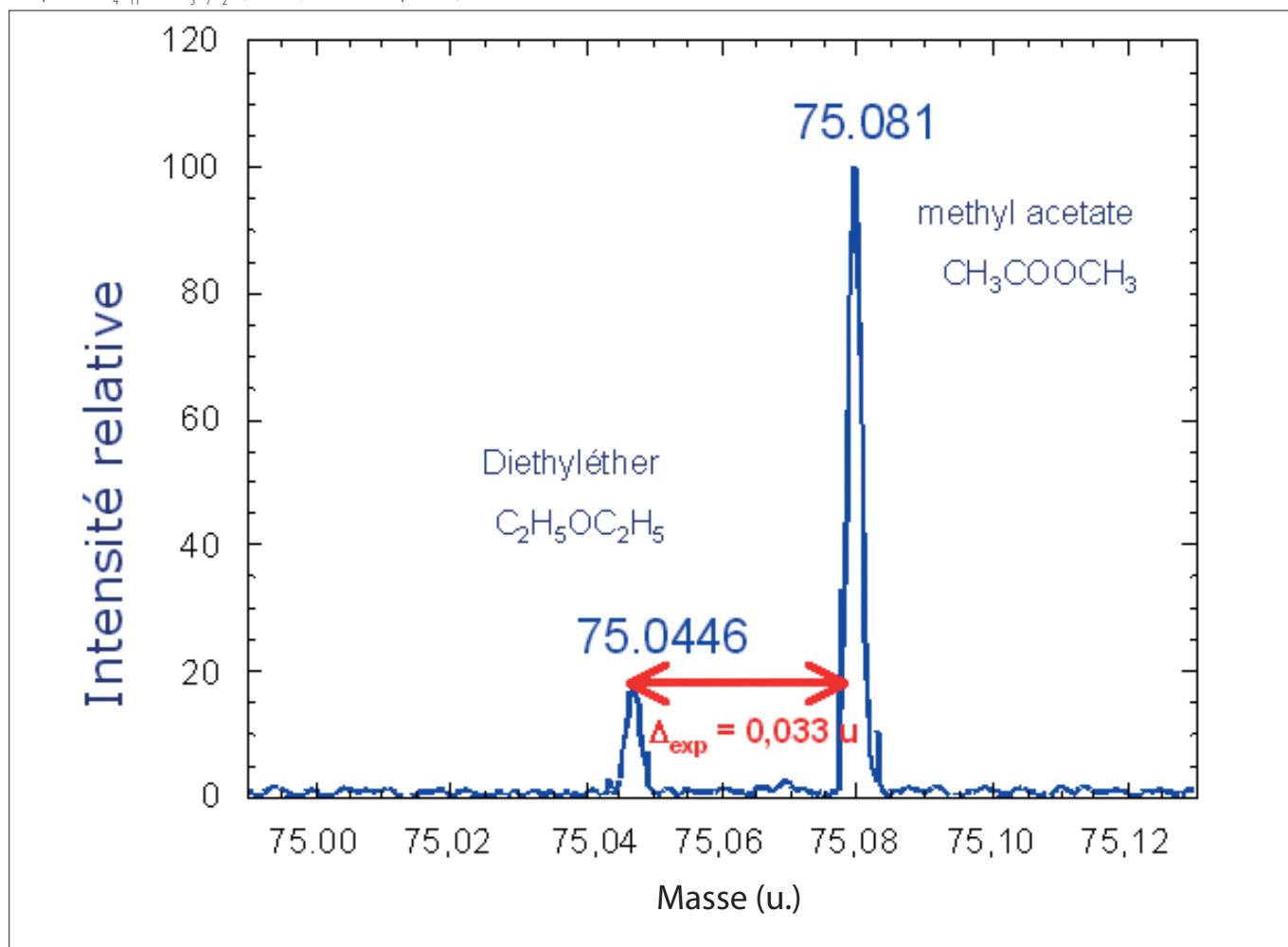


Figure 6

Séparation en masse du diéthyl éther $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ et de l'acétate de méthyle $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$ dissous à environ 20 mg/L dans l'eau et ionisés par réaction de transfert de proton à partir d'ions H_3O^+ . Les masses des ions produits $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}^+$ et $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2^+$ (à droite) ne diffèrent que de 0,036 Dalton.



2. Détection de COV dans l'air

La dynamique d'un spectromètre de masse FTICR, c'est à dire le rapport entre le plus grand et le plus petit pic présent sur un spectre est de l'ordre de 10^4 . Cette limitation est liée au fait que les ions doivent être piégés avant d'être détectés. En effet, le nombre maximum d'ions que peut contenir le piège est de l'ordre de 10^6 et le plus petit nombre d'ions détectables est de l'ordre de quelques centaines.

La détection de composés présents en très petite quantité dans un mélange est toutefois possible en utilisant une méthode d'ionisation sélective.

La réaction de transfert de proton à partir d'ions H_3O^+ (5) est utilisée pour identifier et quantifier les composés organiques volatils (COV) dans l'air. L'affinité protonique de la molécule d'eau est supérieure à celle des constituants majoritaires de l'air (N_2 , O_2 , Ar, CO_2) et inférieure à celle de la plupart des molécules organiques. En conséquence H_3O^+ transfère son proton seulement sur les COV. L'intérêt de cette méthode est qu'elle est douce, l'ionisation se fait généralement sans fragmentation et seul l'ion $(\text{COV})\text{H}^+$ est observé. La mesure précise

de la masse permet alors une identification simple.

La concentration du COV dans l'échantillon est proportionnelle à l'intensité relative du signal (rapport $(COV)H^+$ formés sur le nombre initial d'ions H_3O^+), à la constante de vitesse de la réaction de transfert de proton, à la pression de l'air lors de la réaction, et au temps de réaction.

Les constantes de vitesses sont connues pour de nombreux COV et, lorsque ce n'est pas le cas, elles peuvent être évaluées avec une assez bonne précision. Les autres paramètres sont mesurés avec le spectromètre de masse. Cette méthode permet donc une analyse quantitative de l'échantillon.

La figure 5 donne un exemple de spectre de masse obtenu en faisant réagir des ions H_3O^+ sur de l'air contenant quelques dizaines de ppm de toluène. L'ion H_3O^+ (m/z 19) ainsi que l'ion $C_7H_9^+$ (m/z 93) sont les seuls ions présents sur ce spectre.

3. Détection de composés présents à l'état de trace dans l'eau

Pour détecter des composés présents à l'état de trace dans l'eau le spectromètre de masse Btrap1000 a été couplé à un système d'introduction par membrane. Les membranes semi-perméables ont la propriété de laisser passer les composés organiques dissous dans l'eau. Elles jouent un rôle de séparation et de concentration mais contrairement aux méthodes chromatographiques, les composés sont extraits et introduits dans l'appareil simultanément ce qui en fait une méthode de concentration adaptée aux mesures en temps réel. Les molécules sont ionisées par réaction de transfert de proton à partir de l'ion H_3O^+ puis détectées. En travaillant sur des solutions de benzène dilué nous avons montré que l'appareil était susceptible de détecter des molécules en très faible quantité avec des concentrations dans la gamme des ppb. La figure 6 montre la séparation obtenue pour deux pics de même masse nominale observés à partir d'un mélange de deux composés fortement dilués

dans l'eau. Cet exemple illustre la puissance de la FTICR pour la détermination des masses exactes même lorsque la concentration est très faible et montre que l'on distingue bien des molécules dont la formule chimique est différente.

V - Applications industrielles potentielles

La spectrométrie de masse haute résolution en temps réel a de nombreuses applications potentielles pour le contrôle en continu de processus industriels ou de rejets gazeux, parmi lesquelles nous pouvons citer :

- Environnement : contrôle de qualité de l'air et de l'eau, contrôle des rejets industriels en pétrochimie, industrie automobile...
- Industrie pharmaceutique : suivi des procédés de fermentation, contrôle qualité des médicaments.
- Electronique : optimisation des gaz utilisés dans le processus de fabrication des semi-conducteurs.
- Militaire/protection civile : analyseur de terrain pour l'air, l'eau et les sols.
- Industrie agroalimentaire : processus de cuisson, contrôle de qualité.

VI – Conclusion

La fabrication de spectromètres de masse FTICR performants basés sur des aimants permanents est aujourd'hui possible. Ces instruments compacts robustes et bon marché trouveront leur place aussi bien au laboratoire que dans l'industrie pour le contrôle de processus industriels. Avec un spectromètre de masse FTICR une surveillance simple et directe des principaux constituants d'un mélange peut ainsi être réalisée avec une résolution en masse bien supérieure à celle d'un analyseur quadripolaire.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MARSHALL A. G., Milestones in Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry technique development. *Int. J. Mass Spectrom.*, 2000, 200, 331-356.
- (2) FRIDGEN T. D., MACALEESE L., MAITRE P., MCMAHON T. B., BOISSEL P. & LEMAIRE J., Infrared spectra of homogeneous and heterogeneous proton-bound dimers in the gas phase, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7(14), 2747.
- (3) HALBACH K., Design of Permanent Multipole Magnets With Oriented Rare Earth Cobalt Materials, *Nuclear Instruments and Methods*, 1980, 169, 1.
- (4) MAUCLAIRE G., LEMAIRE J., BOISSEL, P., BELLEC, G. & HENINGER M. MICRA : A compact permanent magnet Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance mass spectrometer, *Eur. J. Mass Spectrom.*, 2004, 10, 155-162.
- (5) International Journal of Mass Spectrometry, Volume 239, Issues 2-3, Pages 77-254 (15 December 2004), Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry, Edited by A. Hansel & T. Mark.