

Die *halo*-FAPA als Ionenquelle für die Massenspektrometrie gekoppelt mit verschiedenen Trennsystemen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

DOKTOR RER. NAT.

am Departement Chemie der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

Nathalie Pilger

geboren am 05.10.1989

in Groß Gerau

Mainz im September 2021

1. Berichtstatter: Anonymisiert

2. Berichtstatter: Anonymisiert

Tag der mündlichen Prüfung: 27.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Kurzzusammenfassung	X
Abstract	XII
1 Einleitung	1
2 Motivation	4
3 Zielsetzung	8
4 Theoretische Grundlagen	9
4.1 Chromatographische Trennsysteme	10
4.1.1 Gaschromatographie	10
4.1.1.1 Probeneinlasssystem	12
4.1.1.2 Stationäre Phase	13
4.1.1.3 Mobile Phase	14
4.1.1.4 Detektion in der Gaschromatographie	16
4.1.1.5 Derivatisierung für den Probeneintrag schwerflüchtiger Substanzen	17
4.1.2 Hochleistungsflüssigchromatographie	18
4.1.2.1 Auswahl der stationären Phase	19
4.1.2.2 Apparativer Aufbau der HPLC	19
4.1.2.3 Trennoptimierung	21
4.2 Massenspektrometrie	24
4.2.1 Ionenquellen	25
4.2.1.1 Ionisierung bei Atmosphärendruck - <i>Ambient Desorption Ionisation Mass Spectrometry</i>	27
4.2.1.2 Gleichstromglimmentladungen	28
4.2.1.3 <i>Flowing atmospheric pressure afterglow</i> (FAPA)	29
4.2.1.4 Elektrospray-Ionisation	36
4.2.2 Probenzuführungssysteme	39
4.2.2.1 Zerstäubung flüssiger Proben	39
4.2.2.2 Gasförmige Proben	42
4.2.3 Massenanalysatoren	46

4.2.3.1	Quadrupol	47
4.2.3.2	Ionenfalle	52
4.2.4	Detektoren	54
4.2.4.1	Sekundärelektronenvervielfacher	54
4.2.4.2	Faraday-Becher	56
4.3	Statistik und analytische Güteziffern	57
4.4	Matrixeffekte	63
4.5	Kalibrierstrategien	63
4.5.1	Externe Kalibrierung	63
4.5.2	Standardaddition	64
4.5.3	Interne Standardisierung	64
5	Experimenteller Teil	66
5.1	Aufbau	66
5.2	Probenezuführung	69
5.3	Verwendete Chemikalien	70
5.4	Verwendetes Instrumentarium	77
5.5	Verwendete Software	80
6	Ergebnisse und Diskussionen	81
6.1	Systemüberprüfung durch Testen zweier Quadrupole des verwendeten Massenspektrometers	82
6.2	Weiterführende Charakterisierung der <i>halo</i> -FAPA als eine Ionenquelle für die Massenspektrometrie	85
6.3	Kopplung der <i>halo</i> -FAPA mit der Gaschromatographie	96
6.3.1	Charakterisierung einer <i>transfer line</i> zur Überführung gasförmiger Analyten aus einem Gaschromatographen in das <i>halo</i> -FAPA-MS-System	97
6.3.2	Radialer Probeneintrag in die <i>halo</i> -FAPA mit einem Gaschromatographen	105
6.3.3	Konzept zur Erstellung einer <i>transfer line</i> für den axialen Probeneintrag in die <i>halo</i> -FAPA mit einem Gaschromatographen	109
6.3.4	Optimierung des axialen Probeneintrag in die <i>halo</i> -FAPA mit einem Gaschromatographen	116
6.3.5	Trennung verschiedener Aromastoffe mittels GC-FAPA-MS	126
6.4	Kopplung der <i>halo</i> -FAPA mit der Hochleistungsflüssigchromatographie	136
6.4.1	Erstellung einer Schnittstelle zwischen <i>halo</i> -FAPA und einem Flüssigchromatographen	136

6.4.2	Vergleich des LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-Systems mit einem konventionellen LC-MS-Systems mit einer ESI-Ionenquelle	139
6.4.3	Untersuchung verschiedener Betäubungsmittel und deren Verunreinigungen	145
6.4.4	Fazit	158
7	Zusammenfassung	160
8	Ausblick	161
9	Literaturverzeichnis	164
10	Abbildungsverzeichnis	181
11	Tabellenverzeichnis	190
12	Anhang	192
	Lebenslauf	270

Danksagung

Anonymisiert/ Gelöscht

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
ADI	<i>Ambient Desorption/Ionization</i> , dt: Desorption/Ionisation bei Umgebungsbedingungen
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionisation</i> , dt: Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
APGD	<i>atmospheric pressure glow discharge</i> , dt: Glimmentladung bei Atmosphärendruck
aero	Aerosol
c	Konzentration
CE	<i>capillary electrophoresis</i> , dt: Kapillarelektrophorese
CI	chemische Ionisation
cm	Zentimeter
DART	<i>direct analysis in real time</i> , dt: Direkte Analyse in Echtzeit
DC	<i>direct current</i> , dt: Gleichstrom
DESI	<i>desorption electrospray ionisation</i> , dt: Desorptions-Elektrospray-Ionisation
Δm	Massendifferenz
DOD	<i>drop-on-demand</i> , dt: Einzeltropfenerzeuger
dt	deutsch
e	Elementarladung
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	<i>electrospray ionization</i> , dt: Elektrospray-Ionisation
FAPA	<i>flowing atmospheric pressure afterglow</i>
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
HG	<i>hydride generation</i> , dt: Hydridbildung

HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> , dt: Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	<i>liquid chromatography mass spectrometry</i> , dt: Flüssigchromatographie
I	Stromstärke
ICP	<i>inductively coupled plasma</i> , dt: induktiv gekoppeltes Plasma
J	Joule
K	Kelvin
keV	Kiloelektronenvolt
kHz	Kilohertz
kΩ	Kiloohm
kV	Kilovolt
kW	Kilowatt
LA	Laserablation
LIMS	<i>laser ionization mass spectrometry</i> , dt: Laserionisations-Massenspektrometrie
LM	Lösungsmittel
M	molare Masse
MALDI	<i>matrix-assisted laser desorption/ionisation</i> , dt: Matrix-unterstützte Laser Desorption/Ionisation
min	<i>minute</i> , dt: Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MS	Massenspektrometrie
μL	Mikroliter
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladung-Verhältnis ^[1]
nL	Nanoliter

Abkürzungsverzeichnis

psi	pund-fource per square inch
PTFE	Polytetrafluoroethylen
R	massenspektrometrische Auflösung
ρ	Dichte
SEV	Sekundärelektronenvervielfacher
S/N	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T	Temperatur
t	Zeit
TIC	Zotal Ion Count
ToF	<i>time-of-flight</i> , dt: Flugzeit
u	atomare Masseneinheit
U	elektrische Gleichspannung
V	Volt
z	Ladungszahl

Kurzzusammenfassung

Die Desorption und Ionisation bei Atmosphärendruck hat sich als Ionisationsmethode in der organischen Massenspektrometrie bewährt. Andrade *et al.* entwickelte 2008 die *flowing atmospheric pressure afterglow* Ionenquelle (FAPA). Diese Ionenquelle arbeitet mit Helium als Arbeitsgas und erzeugt Ionen mithilfe einer Gleichstromglimmentladung. Der Ionisationsmechanismus beruht auf der Übertragung von Protonen auf den Analyten, was eine besonders schonende Art der Ionisation ist und sich insbesondere für polare und mittelpolare Analyten eignet. Dieser Ionisationsmechanismus ist bereits von anderen APCI-Quellen bekannt.^[2] Die FAPA zeichnet sich durch die Probenzufuhr als Ionenquelle aus, da die Probe im Nachglühbereich des Plasmas eingetragen wird, wodurch die Ionisation noch schonender ist.

Anfangs wurden zwei verschiedene Modifikationen dieser Quelle veröffentlicht. Zunächst die *pin-to-plate-FAPA*^[3,4] und später die *pin-to-capillary-FAPA*.^[5] Mit der Anordnung der Elektroden ist es möglich, an flüssigen und festen Grenzschichten zu desorbieren und Komponenten in der Gasphase zu ionisieren. Jedoch ist dies auf den radialen Probeneintrag begrenzt, was diese Technik in ihren Möglichkeiten einschränkt. Mit der Entwicklung der *halo-FAPA* wurde jedoch auch der axiale Probeneintrag möglich. Hier findet die Entladung zwischen zwei konzentrisch angeordneten Elektroden statt.^[6] Dies ermöglicht eine höhere Flexibilität in ihrer Anwendung und eine bessere Reproduzierbarkeit und der damit zusammenhängenden Möglichkeit der Kalibrierung.

Der Eintrag gasförmiger Proben bietet einige Vorteile im Vergleich zum Eintrag flüssiger Proben. So ist keine Energie nötig, um Probenbestandteile zu verdampfen, folglich wird die Stabilität des Plasmas kaum beeinträchtigt. Dies wird zum Beispiel in der Gaschromatographie angewendet. Diese bietet zudem den Vorteil, dass die Probe von der Matrix getrennt wird. Schwachstelle im Falle kommerzieller GC-MS-Systeme bereitet oftmals die Arbeit bei verminderten Druck, wie es zum Beispiel bei der Elektronenstoßionisation der Fall ist. Zudem ist der Gasstrom des Gaschromatographen in Bezug auf das Vakuum des Massenspektrometers problematisch. Dieses Problem kann mit der Arbeit unter Atmosphärendruck umgangen werden, wie es unter Verwendung der *halo-FAPA* im Vergleich zu anderen Ionenquellen möglich ist. Das GC-*halo-FAPA*-MS-System bietet somit den Vorteil der Komponentenauftrennung mithilfe der Trennmethode als auch eine im Vergleich zu kommerziellen Methoden geringe Fragmentierung. Je nach Aufgabenstellung bietet die *high performance liquid* Chromatographie (HPLC) Vorteile im Vergleich zu Gaschromatographie. Manche Komponenten wie beispielsweise Betäubungsmittel und Medikamente können oft nur durch Derivatisierung des Analyten in die Gasphase überführt werden, was die Möglichkeit des Probenverlust oder Kontamination mit sich bringt. In solchen Fällen wird die HPLC bevorzugt, unter

deren Verwendung jedoch die Anwendung durch die Löslichkeit des Analyten anstatt dessen Siedepunkt limitiert. Eine Ionenquelle, die sich sowohl für die Gas- als auch die Flüssigchromatographie eignet, ergäbe eine flexibel einsetzbare Ionenquelle für die Massenspektrometrie. Die *halo*-FAPA bringt die nötigen Voraussetzungen mit, als Ionenquelle in Verbindung mit beiden Trennsystemen genutzt werden zu können. Mit den Erkenntnissen dieser Arbeit sollen die Charakteristika dieser Quelle und deren Ionisationsmechanismus präsentiert werden. Zudem soll der Aufbau und die Entwicklung eines LC-*halo*-FAPA-MS-Systems beschrieben werden. Die sich ergebenden Vor- und Nachteile gegenüber kommerziellen GS-MS- und LC-MS-Systemen soll dabei kritisch untersucht und beurteilt werden.

Abstract

Desorption and ionization at atmospheric pressure is an established method for generating ions for mass spectrometry. In 2008 Andrade *et al.* developed the „flowing atmospheric pressure after glow“ (FAPA) ion source. This ion source produces a plasma by using a direct current glow discharge and Helium as working gas. The ionization mechanism is based on proton transfer which means that it is especially suitable for polar and medium polar analytes. This is also known by other APCI-sources.^[2] The FAPA is distinguished because of the sample introduction. The sample is inserted in the ionization source in the afterglow region of the plasma, which means that this is a soft kind of ionization.

At the beginning two different modifications have been published. First the *pin-to-plate-FAPA*^[3,4] and later the *pin-to-capillary-FAPA*.^[5] With this arrangement it is possible to desorb at solid and liquid sample surfaces and to ionize compounds in the gas phase. The sample introduction was realized in radial way, which limits the applications. The *halo-FAPA* enables an axial sample introduction is also possible. The setup of the *halo-FAPA* is based on two concentric capillaries. Between these two capillaries the direct current glow discharge is taking place.^[6] This is the guaranty for high flexibility and a better reproducibility coupled with an easy possibility of calibrating.

The introduction of gaseous samples yields some advantages in respect to the introduction of liquid or solid samples. No energy is needed to vaporize the analyte and the solvent and the stability of the plasma is almost not affected by the introduced gas. One possibility to introduce a sample in mass spectrometry is the gas chromatography which has also the advantage of separation of the sample compounds and the matrix. A drawback of commercial GC-MS systems is the utilizing of an ion source working under reduced pressure for example the electron impact ionization. The entering gas flow of the GC is problematic in respect to the vacuum system of the mass spectrometer. Working with an ion source at atmospheric pressure can handle this problem. Utilizing the *halo-FAPA* compared to other ionization sources working under atmospheric conditions results furthermore in the possibility of using the GC as separation system as well as the low fragmentation compared for example with the electron impact ionization.

In some cases high performance liquid chromatography has some benefits compared with gas chromatography. It is not possible to analyze some compounds like narcotics and drugs. Because of high boiling points it is not possible to transfer this samples into gas phase. To realize this intention chemical modification of the analyte is necessary. But this contains the risk of contamination and the loss of the sample. In this context liquid chromatography is preferred. By utilizing liquid chromatography the analysis is limited by the solubility of the sample but not by the boiling point. An ion source

Abstract

which can be hyphenated with both GC and LC would create a flexible ion source for mass spectrometry. The *halo*-FAPA shows fulfil the qualification to be used with both seperation systems with low fragmentation.

New findings respectevily to respective to the characterization of this ion source and the ionization mechanism shall be presented with this thesis. Furthermore, the results of coupling the FAPA-MS with a gas-phase chromatograph in radial and axial way and the hyphenation of the *halo*-FAPA with a HPLC shall be debated. The difficulties and advantages and disadvantages versus commercial GC-MS- an LC-MS-systems shall be critically discussed.

1 Einleitung

Seit jeher ist die Analytische Chemie eine wichtige Disziplin in der Chemie, aber auch interdisziplinär in der Biologie, der Medizin und den Materialwissenschaften vertreten. Die analytische Chemie ermöglicht es durch verschiedene Techniken und Methoden, eine Aussage darüber treffen zu können, welche Zusammensetzung oder Strukturen verschiedene Proben aufweisen. Diese Möglichkeiten sind heutzutage in der Lebensmittelchemie, der Forensik, der Pharmaindustrie und im Bereich des Umweltschutzes unverzichtbar und dienen durch die Sicherstellung reiner Produkte und Stoffe der Sicherheit von Mensch und Umwelt.^[7-9]

Heute wird die analytische Chemie in die beiden Gruppen der nasschemischen und der instrumentellen Analytik unterteilt. Der Analyt wird bei nasschemischen Untersuchungen beispielsweise durch Fällung oder Destillation von der Probe abgetrennt und kann anschließend durch seine chemischen und physikalischen Eigenschaften, beispielsweise durch ihren Schmelzpunkt, identifiziert werden. Für eine Quantifizierung des Analyten bieten sich titrimetrische und gravimetrische Bestimmungen an. Die nasschemischen Techniken verlieren jedoch aufgrund der im Vergleich zu den instrumentellen Techniken oftmals geringen Nachweisstärke, vor allem aber wegen des Mangels an Automatisierungsmöglichkeiten zunehmend an Bedeutung.^[7]

Ein heute nicht mehr wegzudenkender Bestandteil der instrumentellen Analytik ist die Massenspektrometrie, welche ab 1913 von J. J. Thomson durch seinen Nachweis von Elementen in der Gasphase etabliert wurde. Heute ist es mit der Massenspektrometrie möglich, Strukturbestimmung und Quantifizierung fester, flüssiger und gasförmiger Proben vorzunehmen.^[10] Als herausragende Vorteile sind dabei die niedrigen Nachweisgrenzen und die isotopenspezifischen Detektionsmöglichkeiten zu nennen.^[11]

Die Identifizierung von Analyten mithilfe der Massenspektrometrie erfolgt durch die Ermittlung des Masse-zu-Ladungs-Verhältnisses. Ein Massenspektrometer besteht im Allgemeinen aus einer Ionenquelle, einem Massenanalysator und einem Detektor. Hierzu können, je nach Fragestellung, die einzelnen Bauteile variieren.^[11] Ein Teilgebiet, das in der Massenspektrometrie von zunehmendem Interesse ist, sind Ionenquellen für die Ionisation von organischen Molekülen, welche unter Atmosphärenbedingungen arbeiten. Da hierbei kein Vorvakuum in der Ionenquelle benötigt wird, ist dies technisch einfach zu realisieren. Zudem wird durch die schonende Ionisationsart eine Fragmentierung der Moleküle weitestgehend unterbunden, was die Quantifizierung begünstigt. Zudem wird somit durch kollisionsinduzierte Dissoziation die Strukturaufklärung - auch komplexer Biomoleküle - ermöglicht. Etabliert haben sich in dieser Disziplin die von Fenn^[12] *et al.* entwickelte Elektrospray-Ionisation (ESI) und die matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) beruhend auf den Entwicklungen von Tanaka

1 Einleitung

et al.^[13] und Hillenkamp *et al.*^[11,14]

Eine Alternative zur Elektrospray-Ionisation ist die chemische Ionisation bei Atmosphärendruck, mit welcher sich ebenfalls flüssige Proben untersuchen lassen. Die Probenvorbereitung ist im Vergleich zur ESI geringer.^[2] Probenvorbereitung ist mit einem erhöhten Kosten- und Zeitaufwand verbunden, weshalb das Gebiet der *ambient desorption/ionization* (ADI) Ionenquellen ein zunehmendes Interessensfeld der instrumentellen Analytik ist, da hier auf Probenvorbereitung weitestgehend verzichtet werden kann.^[15-17] Der Probeneintrag beruht auf der Desorption an festen und flüssigen Probenoberflächen oder der Beprobung von Gasen mit gleichzeitig stattfindender Ionisation. Einige dieser Ionenquellen basieren auf Plasmen als Ionenerzeuger. Bei einem Plasma handelt es sich um ein ionisiertes Gas, welches in Summe nach außen elektrisch neutral ist. Plasmabasierte Ionenquellen sind in der instrumentellen Analytik sehr verbreitet. Als Beispiel für die Ionenerzeugung mittels eines Plasmas sei die *direct analysis in real time* (DART) genannt, welche auch kommerziell erhältlich ist.^[18] Das Plasma wird bei dieser Quelle mithilfe einer Gleichstromglimmentladung erzeugt^[15,16,19] als Plasmagas dient Stickstoff oder Helium.^[19] Ein Beispiel für eine Ionenquelle, bei welcher das Plasma mit einer Wechselstromglimmentladung erzeugt wird, ist das *low temperature plasma probe*, kurz LTP.^[20]

Eine weitere Entwicklung auf dem Gebiet der plasmabasierten ADI ist die *flowing atmospheric pressure afterglow* Ionenquelle (FAPA). Diese wurde von *Andrade et al.* im Jahr 2008 zum ersten Mal vorgestellt.^[3,4] Das Plasma dieser Ionenquelle wird wie mit DART ebenfalls mithilfe einer Gleichstromglimmentladung erzeugt, die zwischen zwei Elektroden, bei der ursprünglichen Modifikation eine Nadel und eine Metallplatte (engl. *pin to plate* FAPA), in einer Heliumatmosphäre erzeugt wird. Im Laufe einer Reaktionskaskade bilden sich metastabile Heliumatome, Heliumionen und freie Elektronen, die ihrerseits im Nachglühbereich des Plasmas mit den Bestandteilen der Luft reagieren. Zunächst interagieren die im Plasma gebildeten metastabilen Heliumspezies mit in der Umgebungsluft befindlichen Stickstoffmolekülen. Die gebildeten Stickstoffcluster reagieren nun ihrerseits mit den in der Umgebungsluft befindlichen Wassermolekülen. Infolgedessen bilden sich protonierte Wassercluster, die Protonen auf den Analyt übertragen können. Mithilfe eines Massenspektrometers wird ein fragmentarmes Spektrum aufgenommen.^[3] Eine Besonderheit dieser Quelle ist der Probeneintrag. Durch die vorgegebene Richtung des Plasmagases wird das Plasma aus der Entladungszone hinaus gedrückt. Im sogenannten Nachglühbereich (engl.: *afterglow region*) sind weniger reaktive Spezies als in der Entladungszone zu finden, was die Ionisation schonender macht und Matrixeffekte reduziert.^[3,6]

Eine Weiterentwicklung der oben genannten Modifikation ist die *halo*-FAPA, bei der die Entladung die Form eines namensgebenden Heiligenscheins aufweist. Im Gegensatz

zur vorherigen Modifikation sind die Elektroden konzentrisch zueinander angeordnet, was es ermöglicht, eine Probe neben der Desorption an der Oberfläche auch koaxial einzubringen. Dadurch wird im Gegensatz zu bisherigen Ionenquellen im Bereich der ADI-MS eine Limitierung auf die Desorption und Ionisation an der Probenoberfläche, welche ebenfalls bei Bedarf noch möglich ist,^[6] umgangen und ein Probeneintrag mithilfe eines konventionellen Zerstäuber-Sprühkammer-Systems möglich wird. Durch den koaxialen Probeneintrag wird die Reproduzierbarkeit, bedingt durch den kontinuierlichen Eintrag einer homogenisierten Lösung, im Vergleich zur Desorption verbessert; zudem wird die Probe in einen Bereich der Nachglühregion eingetragen, in dem reaktive Spezies vorhanden sind, was die Ionisationseffizienz im Vergleich zu den vorherigen Modifikationen verbessert.^[6] Der Aufbau der *halo-FAPA* ist kostengünstig, simpel in ihrem Zusammenbau und bietet durch die kompakte Konstruktion ebenfalls das Potential der Miniaturisierung sowie der Kopplung mit verschiedenen Trenn- und Probenzuführungssystemen. Ein miniaturisierter Aufbau ist durch seine niedrigen absoluten Nachweisgrenzen, der Verwendung geringster Probenmenge und dem möglichen Einsatz für Feldstudien besonders attraktiv für Forschung und Wissenschaft, aber auch für mögliche mobile Kontrolleinsätze, um schnell das Vorhandensein relevanter Substanzen feststellen zu können.

2 Motivation

Die Kopplung einer Trenntechnik wie der Gaschromatographie oder Flüssigchromatographie mit der Massenspektrometrie ergeben die Vorteile einer Identifikation des Analyten anhand ihrer m/z -Werte und der Retentionszeit eines Analyten bei gleichzeitig geringem Probenbedarf und niedrigen Nachweisgrenzen. Die Entwicklung der Kopplung verschiedener Trennsysteme mit der Massenspektrometrie soll in der Motivation erläutert werden und dabei die Vorteile der *halo*-FAPA in diesem Sachzusammenhang hervorgehoben werden.

Die Kopplung eines Gaschromatographen an ein *time of flight*-Massenspektrometer¹ (kurz ToF-MS) gelang erstmals Gohlke und McLafferty im Jahr 1956.^[21-23] Dies war zuvor nicht möglich, da Substanzen mit einem zu niedrigen Gasdruck nicht in das Massenspektrometer überführt werden konnten. Durch die Entwicklung eines beheizten Einlasssystems konnte diese Einschränkung überwunden werden, sodass mithilfe des Massenspektrometers eine Identifizierung der zuvor mit einem Gaschromatographen getrennten Substanzen möglich war.^[21,24] Die Verwendung des beheizten Einlasssystems war nach der Entwicklung von Kapillarsäulen, von denen sich insbesondere jene aus Siliciumdioxid als besonders inert herausgestellt haben, nicht mehr notwendig, da diese sich in eine beheizte Röhre, einer so genannten *transfer line*, integrieren lassen, was die Kopplung weiter erleichterte.^[25]

Kommerzielle Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Systeme (GC-MS) verwenden in der Regel eine Elektronenstoß-Ionenquelle (*electron ionization*, EI).^[11] Bei dieser Ionisationsmethode wechselwirken gasförmige, elektrisch neutrale Moleküle mit hochenergetischen Elektronen, was zur Ionisation und Fragmentierung der Moleküle führt. Mithilfe von Datenbanken kann auf diese Weise ein unbekannter Analyt identifiziert werden. Dies ist möglich, da diese Ionenquelle bei identischer Beschleunigungsspannung reproduzierbare Ergebnisse hervor bringt und aufgrund dessen identische Fragmentierungen im Massenspektrum erhalten werden, welche sich vergleichen lassen. Jedoch ist dies nicht immer gewünscht, da das Spektrum durch die Vielzahl an entstehenden Signalen verkompliziert und die Quantifizierung erschwert wird. Ein weiterer Nachteil ist, dass diese Ionenquelle unter vermindertem Druck (10^{-2} bis 10^{-5} mbar^[26]) betrieben werden muss.^[11,27] Ein solches System ist aufwendiger zu betreiben, zudem wird ein Großteil der Probe direkt in das Vorvakuumssystem abgeführt, ohne dabei in den Massenanalysator zu gelangen.^[11] Seltener findet eine Ionenquelle mittels chemischer Ionisierung (*chemichal ionization*, CI) Verwendung. Bei der CI treten Moleküle in der Gasphase mit Ionen in Wechselwirkung, bei der Elektronen, Protonen oder andere

¹Bei einem ToF-MS werden die Ionen anhand ihrer Flugzeit, bestimmt durch ihre kinetische Energie, aufgetrennt.

Ionen zwischen den Reaktanden übertragen werden.^[28] Diese Art der Ionisation ist schonender als die EI, muss jedoch ebenfalls im Vakuum betrieben werden, da durch das einströmende Reaktandgas ein höherer Druck entsteht, um einen akzeptablen Anzahl an Stößen zwischen Teilchen zu erhalten,^[29] und zum Ausgleich eine ausreichende Saugleistung gewährleistet sein muss.^[30] Dieser Nachteil konnte erst durch die Verwendung einer APCI-Ionenquelle (*atmospheric pressure chemical ionization*) überwunden werden,^[31] welche bei Atmosphärendruck betrieben wird. Dieses sogenannte APGC-System (*atmospheric pressure gas chromatography*) ist flexibler als ein GC-MS-System mit einer EI- oder CI-Quelle, da diese Quelle unter Atmosphärendruck arbeitet und deshalb kein aufwendiges Vakuumsystem benötigt wird. Diese Quelle kann darüber hinaus als Ionenquelle für die Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (kurz LC-MS) dienen.

Die Kopplung der Hochleistungsflüssigchromatographie (*high performance liquid chromatography*, kurz HPLC) mit der Massenspektrometrie war lange bezüglich der Schnittstelle der beiden Systeme nicht möglich, da ein Großteil des Proben- und Lösungsmittelvolumens entfernt werden musste, bevor es zur Ionisation in die Gasphase überführt wurde. Aufgrund dessen ist eine direkte Kopplung mit der Massenspektrometrie verglichen mit der Gaschromatographie nicht möglich, sodass ein Interface benötigt wird.^[32]

Als geeignete Ionenquellen haben sich die Elektrospray-Ionisation, seltener ebenfalls die EI und CI sowie die APCI herausgestellt. Die ESI hat sich im Laufe der Jahre als robust und zuverlässig erwiesen, weshalb sie heutzutage eine breite Anwendung findet. Es handelt sich um eine sanfte Ionisationsmethode, mit der es ebenfalls möglich ist, mehrfach geladenen Ionen zu erzeugen und so der m/z -Wert zu reduzieren, was insbesondere für große Moleküle von Vorteil ist.^[11] Jedoch muss der Analyt aufgrund des noch immer nicht restlos geklärten Ionisationsmechanismus, welcher im Laufe dieser Arbeit noch ausführlicher beschrieben werden soll, schon geladen in der Lösung vorliegen. Des Weiteren bilden sich Addukte zwischen dem Analyten mit Lösungsmittelbestandteilen wie beispielsweise Natrium, welches in vergleichsweise großen Mengen in der Umgebung zu finden ist.^[11] Die große Anzahl an Signalen ergibt ein kompliziertes Spektrum, wodurch eine Quantifizierung erschwert wird.

Da die oben genannten Ionisationsmethode die genannten Nachteile aufweisen, soll sich diese Arbeit mit der *halo*-FAPA, welche die genannten Nachteile durch ihren Aufbau und ihrer Funktionsweise umgehen kann, als Ionenquelle für Massenspektrometrie in Verbindung mit verschiedenen Trenntechniken beschäftigen. Die konzentrisch angeordneten Kapillaren der *halo*-FAPA ermöglichen es, flüssige und gasförmige Proben koaxial in den Nachglühbereich einzuführen.^[6] Die Variation der Betriebsparameter ermöglichen die Untersuchung sowohl polare als auch unpolare Substanzen.^[33] Im Vergleich zur EI als konventionelle Ionenquelle für die GC-MS werden unter Verwendung der

halo-FAPA als Ionenquelle fragmentarme Spektren erhalten, zudem wird die Quelle nicht aufwendig im Vakuum betrieben. Ebenfalls können flüssige Proben mithilfe eines Sprühkammer-Zerstäuber-Systems in die *halo*-FAPA eingebracht werden, was die Quelle auch interessant für den Einsatz in einem LC-MS-System macht. Die erhaltenen Spektren sind aufgrund der fehlenden Mehrfachladung der Analyten im Vergleich zur ESI einfacher zu interpretieren. Zudem werden die Ionen, anders als bei der ESI, durch die Quelle ionisiert und müssen nicht bereits in der Lösung geladen vorliegen. Die *halo*-FAPA ist aufgrund ihrer Bauweise für den Einsatz in der GC-MS und LC-MS interessant und in ihrer Vielfältigkeit und einfachen Bedienung vergleichbar mit der APCI-Quelle. Dabei ist die *halo*-FAPA im Vergleich zur APCI kompakter und günstiger in ihrer Bauweise und bietet so die Möglichkeit der Miniaturisierung. Schon in den späten 80er Jahren wurde die nano-HPLC entwickelt, die sich durch ein geringes Probenvolumen im nL-Bereich und kurze Säulen mit Durchmessern von unter 50 μm auszeichnet und mit deren Hilfe sich auch geringste Probenmengen untersuchen lassen.^[34,35] Diese Technik hat seither eine verbreitete Anwendung in der Wissenschaft gefunden. Auch Gaschromatographen wurden im Jahr 1979 von Terry *et al.* erstmals in vergleichsweise kompakten Größe entwickelt.^[36] Dies ermöglicht eine kurze Analysenzeit bei reduziertem Gasverbrauch,^[37,38] sodass sogar Untersuchungen *in situ* möglich sind.^[38] Moderne chip-basierte Gaschromatographen können in einem Temperaturbereich bis zu 220 °C betrieben werden und in nur wenige Zentimeter groß sein.^[37] Die *halo*-FAPA bietet durch ihre Größe das Potential, auch mit diesen miniaturisierten System gekoppelt und als kompaktes, feldgängiges Analysensystem eingesetzt werden zu können.

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Quellen bietet die *halo*-FAPA noch weitere Anwendungsbeispiele und hat das Potential einer universell einsetzbaren Ionenquellen für verschiedenste Fragestellungen. So haben Untersuchungen ergeben, dass die *halo*-FAPA auch als unspezifische Anregungsquelle für die optische Emissionsspektroskopie (engl.: *optical emission spectroscopy*, kurz OES) unter Verwendung organischer Substanzen als Analyten geeignet ist.^[39] Zudem haben erste Messungen bereits gezeigt, dass die *halo*-FAPA auch als Ionenquelle für Quecksilber anwendbar ist.^[40] Darüber hinaus kann durch einfache Variation des Aufbaus eine Anregungs- und Ionenquelle für die Elementanalytik geschaffen werden, wie erst Studien belegen.^[40,41] Hierzu wird die Probe nicht mehr in den Nachglühbereich, sondern direkt durch den äußeren Kanal in das Plasma, in der mehr reaktive Spezies zu finden sind, eingetragen. Durch die Möglichkeit des Flüssigkeitseintrags durch den inneren Kanal in Kombination mit einem Sprühkammer-Zerstäuber-System, die Möglichkeit der Desorption an Probenoberflächen, die Anwendung als Anregungsquelle für die Molekül- und Elementanalytik und die Möglichkeit der Kopplung mit verschiedenen Trennsystemen ergibt sich das

Bild einer Ionenquelle mit einem breiten Anwendungsspektrum, die universell für viele Aufgabenstellung durch geringfügige Veränderungen eingesetzt werden kann.

3 Zielsetzung

Durch diese Arbeit soll die Eignung der *halo*-FAPA als Ionenquelle in einem GC-MS- und LC-MS-System untersucht und erprobt werden. Es soll untersucht werden, inwiefern die theoretischen Vorteile der *halo*-FAPA wie dem reproduzierbaren Eintrag flüssiger Proben, des schonenden Ionisationsmechanismus und der miniaturisierten Bauweise gegenüber den kommerziell eingesetzten Ionenquellen bezüglich der Trennleistung, der Handhabung und der Quantifizierung Bestand haben.

Herausfordernd an der Kopplung der *halo*-FAPA mit einem Gas- oder Flüssigchromatographen ist in beiden Fällen das Konzept zur Schnittstelle zwischen Trennsystem und Ionenquelle. Im Falle der Gaschromatographie muss ein Konzept entwickelt werden, bei dem es möglich ist, den Analyt ohne vorangehende Kondensation in die Ionenquelle und anschließend in das Massenspektrometer zu überführen. In der Vergangenheit hat sich bei kommerziellen Ionenquellen hierfür die sogenannte *transfer line* als zuverlässig erwiesen. Auf diese Konzept soll auch im Rahmen dieser Arbeit zurückgegriffen werden, wobei die Geometrie dieser Ionenquelle berücksichtigt werden muss. Da der Probeneintrag aufgrund besserer Reproduzierbarkeit bevorzugt in axialer Ausrichtung stattfinden soll, muss dabei insbesondere das Halterungssystem der *halo*-FAPA möglichst kompakt und temperaturisierend gehalten werden. Dies soll modifiziert werden, um die bestmöglichen Signal-zu-Untergrund-Verhältnisse zu erhalten und daraus eine Trennmethode verschiedener Aromastoff zu entwickeln.

Bei der Kopplung mit der Flüssigchromatographie soll hingegen auf ein geeignetes Zerstäuber-Sprühkammer-System geachtet werden. Durch die verwendeten Flussraten kommerzieller Flüssigchromatographen ist es möglich, dass die Ionenquelle aufgrund des erhöhten Probeneintrag destabilisiert wird. Daher soll ein System gewählt werden, dass entweder im *total consumption* Modus oder mit niedrigen Flussraten arbeitet. Dies soll anhand der Analyse verschiedener Pharmazeutika und Betäubungsmittel und dem Vergleich mit einem kommerziellen LC-MS-Systems mit einer ESI-Ionenquelle überprüft und optimiert werden.

4 Theoretische Grundlagen

Im Folgenden werden die wichtigsten theoretischen Grundlagen zum Verständnis verschiedener Trennsysteme, der Massenspektrometrie und Ionenquellen wie die Ionisation bei Atmosphärendruck und die *flowing atmospheric pressure glow discharge* erläutert, wobei aufgrund ihrer Verwendung in dieser Arbeit auf letztere der Schwerpunkt gelegt werden soll. Hierzu unterteilt sich das vorliegende Kapitel zunächst in die Grundlagen der Gas- und Flüssigchromatographie, gefolgt vom Abschnitt zur Massenspektrometrie, welcher in mehrere Teile unterteilt ist. Zu Beginn wird die Massenspektrometrie näher erklärt und danach die im Rahmen dieser Dissertation verwendeten Ionenquellen, Massenanalytoren, Probenzuführungssysteme und Detektoren erläutert.

Im dritten Abschnitt werden die analytischen Güteziffern vorgestellt, die dazu notwendig sind, um die Ergebnisse hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der verwendeten Methoden und Instrumente beurteilen zu können.

Zuletzt werden verschiedene erarbeitete Kalibrierstrategien der *halo*-FAPA-MS vorgestellt.

4.1 Chromatographische Trennsysteme

Der Begriff Chromatographie setzt sich aus den Wörtern chroma (griech.: $X\rho\omega\mu\alpha$) und graphein (griech: $\gamma\rho\alpha\phi\epsilon\iota\nu$) zusammen und bedeutet sinngemäß übersetzt soviel wie Farbenschreiben.^[42] Dieser Begriff beschreibt sämtliche physikalisch-chemische Trennverfahren, bei denen es aufgrund der Verteilung verschiedener Stoffe zwischen einer mobilen und einer stationären Phase zur Trennung kommt. Dieses Verfahren wurde erstmals 1901 von Michail S. Tswett beschrieben, die dazugehörigen Arbeiten veröffentlichte er ab 1903.^[43] Eine Probe kann im gasförmigen oder flüssigen Zustand injiziert werden. Diese werden von der mobilen Phase, je nach Trennverfahren ein Trägergas oder eine Flüssigkeit, durch die Säule transportiert. Je nach physikalischen und chemischen Eigenschaften wechselwirken die Komponenten der Probe unterschiedlich lange mit der Oberfläche der Innenseite der Säule, der sogenannten stationären Phase. Der Transport durch die stationäre Phase wird Elution genannt. Nach einem Durchlauf durch die Trennsäule wird ein Chromatogramm erhalten, in dem das Detektorsignal als Funktion der Eluationszeit dargestellt wird. Jede Substanz benötigt eine individuelle Zeit zum Durchlaufen der Säule. Diese Zeit zwischen Injektion und Detektion wird Retentionszeit genannt. Je nach Methode ergibt sich eine charakteristische Retentionszeit für eine Substanz, die sich so zuordnen lässt.^[9]

Die Effizienz einer Trennung mithilfe einer chromatographischen Technik wird durch das Auflösungsvermögen (Definition siehe Kapitel 3.3.10) beeinflusst, welches seinerseits vom Abstand der jeweiligen Signale im Chromatogramm und deren Breite abhängt. Die Verbreiterung der Signale wird durch die Diffusion und der Fließgeschwindigkeit durch die Säule hervorgerufen. Die Effizienz der Trennung hängt weiterhin davon ab, wie viel Zeit der Analyt in beliebig vielen, diskreten Abschnitten innerhalb der Säule, dem Höhenäquivalent einer theoretischen Stufenhöhe, verweilt. Je geringer dabei die Stufenhöhe ist, desto effizienter ist die Trennung, wobei sich bei verschiedenen Substanzen die Höhe der theoretischen Trennstufen unterscheidet.^[9] Eine detailliertere Erklärung der Höhe der theoretischen Trennstufen sowie die Beschreibung der Gaschromatographie und der Hochleistungsflüssigchromatographie findet sich in den folgenden Kapiteln.

4.1.1 Gaschromatographie

Bei der Gaschromatographie handelt es sich um eine verbreitete Trenntechnik, bei der die zu trennenden Substanzen zwischen einer stationären und einer mobilen Phase verteilt sind. Diese Technik wurde 1951 von Martin *et al.* entwickelt und sechs Jahre später von Golay optimiert.^[44–46] Im Gegensatz zu anderen Trennsystemen stellt bei der Gaschromatographie ein Gas die mobile Phase dar. Während der Trennung wandert

die mobile Phase an der stationären Phase vorbei. Die Moleküle der zu trennenden Substanzen verteilen sich sowohl in der mobilen als auch in der stationären Phase. Je nach funktionellen Gruppen der untersuchten Analyten verweilen diese unterschiedlich lange an der stationären Phase, was zu einer Trennung des Stoffgemischs führt. Folglich basiert die Trennung auf verschiedenen Adsorptions-, Desorptions- und Elutionsvorgängen, nach denen sich ein Gleichgewicht immer wieder neu einstellt. Dieser Vorgang wird mit dem Verteilungskoeffizienten K_c beschrieben. Zur Erklärung dieses Vorgangs muss ein kleiner Abschnitt der Säule betrachtet werden, welcher einen Trennboden repräsentiert. Unter der Annahme, dass sich das Trägergas in Ruhe befindet, stellt sich das Verteilungsgleichgewicht des jeweiligen flüchtigen Analyten (i) ein, was durch den Molenbruch der beiden Phasen ausgedrückt wird. Die Konzentrationen in der Gasphase lassen sich dabei durch das Verhältnis von Partialdruck des flüchtigen Analyten p'_i zum Gesamtdruck ausdrücken. Der Partialdruck über der Lösung der stationären Phase wird dabei durch das Raoult'sche Gesetz beschrieben, welche in Gleichung 4.1 zu sehen ist. Das Gesetz ergibt sich aus dem Dampfdruck des reinen Stoffes p_i bei einer gegebenen Temperatur und der Konzentration des Reinstoffes, was jedoch nur für ideale Lösungen gilt.^[47]

$$p'_i = x_{i(s)} \cdot p_i \quad (4.1)$$

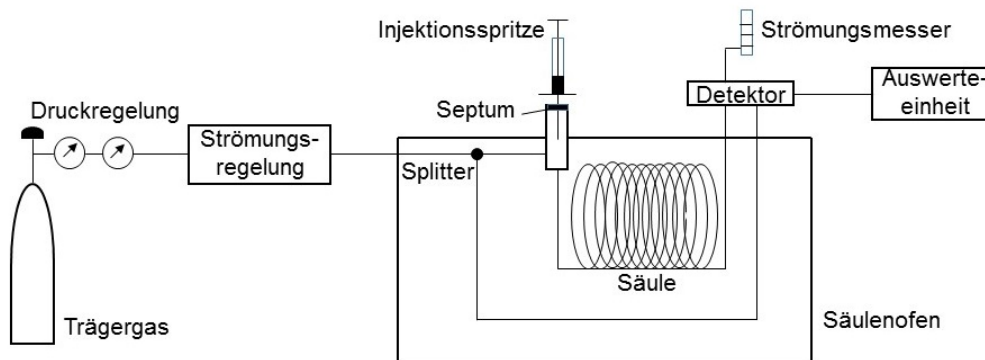


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung eines Gaschromatographens. Reproduziert nach [48].

Bei der Gaschromatographie ist es erforderlich, dass sich der Analyt nicht zersetzt, wenn dieser in die Gasphase überführt wird. Hierzu darf bis etwa 400°C keine Zersetzung des Analyten stattfinden oder der Analyt muss einen entsprechend hohen Dampfdruck

besitzen². Auch schwerflüchtige Analyten lassen sich mithilfe von Derivatisierungen in die Gasphase überführen und sind so ebenfalls für die Gaschromatographie zugänglich. Der schematische Aufbau eines Gaschromatographens ist in Abbildung 4.1 dargestellt.^[48] Zu Beginn des Aufbaus befindet sich die Zuleitung des Trägergases mit einem Druck- und Strömungsregler. Es folgt das Einlasssystem, auf das im folgenden Kapitel näher eingegangen werden soll. Anschließend ist ein beheizter Säulenofen zu finden, der die Trennsäule enthält. Zuletzt befindet sich der Detektor mit einem Auswertesystem.

4.1.1.1 Probeneinlasssystem

Das Einlasssystem ist von entscheidender Wichtigkeit, da es ermöglicht, den Analyten in den Gaschromatographen zu überführen. Das Einlasssystem kann sich je nach Fragestellung und Aggregatzustand der Probe unterscheiden. Für flüssige Proben werden bevorzugt *on-column*- oder *split/splitless*-Systeme verwendet, während für gasförmige Proben die *headspace*-Technik verwendet wird. Entscheidend für alle Einlasssysteme ist, dass die Probe vollständig auf die GC-Säule überführt wird, ohne dabei deren Zusammensetzung zu beeinflussen. Problematisch können dabei Substanzen sein, die sich deutlich in ihrem Dampfdruck unterscheiden. Es ist möglich, dass ein höher siedender Analyt nur unvollständig auf die Säule überführt wird, was zu einer Fraktionierung verschiedener Substanzen führen kann, welche sich in zu geringen Signalhöhen bemerkbar macht, was fälschlicher Weise auf eine zu geringe Konzentration schließen lässt.^[49]

Da nur das *split/splitless*-System für die hier vorliegende Arbeit von Relevanz ist, soll sich hier auf dieses Einlasssystem beschränkt werden. Um die oben genannte Gefahr der Fraktionierung zu minimieren, sollte das Insertionsröhrchen, welches in Abbildung 4.2 zu sehen ist, höher beheizt sein als die Säule selbst, sodass dies zu einer schnellen und nicht zersetzten Verdampfung des Analyten führt. Für die Injektion wird eine gasdichte Spritze zur Injektion verwendet, welche durch ein Septum gestochen wird. Die Probe wird schlagartig verdampft und anschließend vom Trägerstrom mitgetragen. Bei Bedarf wird mithilfe des *split*-Ventils ein Teil der Probe entfernt, bevor diese auf die Kapillarsäule überführt wird.

Die Signalbreite sollte idealerweise nur von der Bandenverbreiterung der Säule abhängen. Um dies zu gewährleisten, muss die Probe innerhalb kurzer Zeit auf die Säule überführt werden. Aufgrund des hohen Gasvolumen injizierter Flüssigkeiten, ist dies jedoch mit Kapillarsäulen nur schwer zu realisieren. Des Weiteren kann sich der Dampf des Lösungsmittels mit dem Trägergas vermischen, sodass schon zu Beginn ein Teil der Probe in die Gasleitung des Trägergases gelangt und dort kondensiert. Zudem würde

²Die Modifikation der meisten GC-Säulen zersetzen sich ab dieser Temperatur, sodass eine Untersuchung bei höheren Temperaturen mittels GC keine Anwendung findet.

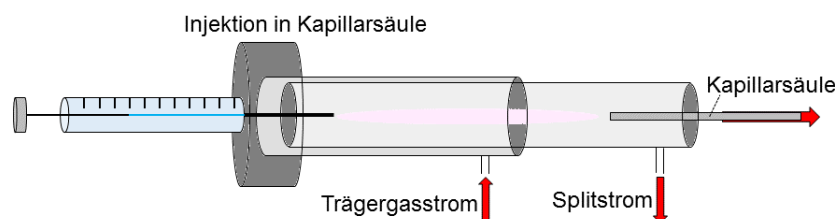


Abbildung 4.2: *split*-Injektion in der Gaschromatographie. Reproduziert nach [49].

sich die Probe über einen längeren Zeitraum auf der Säule verteilen. Diese Faktoren würden bei einer *splitless*-Injektion zu einem sogenannten *tailing*, einer verzerrten Signalform führen.^[45] Um diese Probleme zu umgehen, ist es möglich, mithilfe des *split*-Ventils nur einen Teil der Probe auf die Säule zu überführen. Der Trägergasstrom wird so verwendet, dass nur ein geringer Teil der Probe auf die Säule gelangen kann. Das System selbst besteht neben dem beheizten Insertionsröhrchen weiterhin aus einem *split*-Stromausgang, der sich vor dem Eingang zur Säule befindet. So wird nur eine schmale Bande auf den Probenkopf übertragen. Die *split*-Verhältnisse kommerzieller Geräte reichen von 1:20 bis 1:100.^[49]

4.1.1.2 Stationäre Phase

Zur Einstellung des zuvor erwähnten Gleichgewichtes zwischen stationärer und mobiler Phase müssen die beiden Phasen über eine große Fläche miteinander im Kontakt stehen. Es werden hierfür hauptsächlich drei verschiedene Säulentypen verwendet, die gepackte, die Dünnschicht- und die Filmkapillarsäule sowie die trägerbelegte Kapillarsäule, wie in Abbildung 4.3 mit den üblichen Dimensionen bzgl. Durchmesser und Filmdicke dargestellt ist. Je nach stationärer Phase des Füllmaterials der Säule wird zwischen Gas-flüssig und Gas-fest-Chromatographie unterschieden.

Gepackte Säulen ermöglichen eine im Vergleich zu den der Dünnschicht- und Dünnschichtkapillarsäulen geringe Trennleistung und werden heutzutage nur noch selten verwendet.^[45] Heute verwendete Kapillarsäulen sind Quarzkapillaren, deren Füllmaterial oberflächenfunktionalisiert ist und so eine Verteilungsgleichgewichtseinstellung der Probenbestandteile relativ zur mobilen Phase ermöglicht.^[49] Der Innendurchmesser kommerzieller Säulen beträgt 0,1 bis 0,5 mm die Längen variieren zwischen 10 und 150 Metern.^[49]

Am verbreitetsten sind stationäre Phasen basierend auf einem Polysiloxan-Gerüst mit

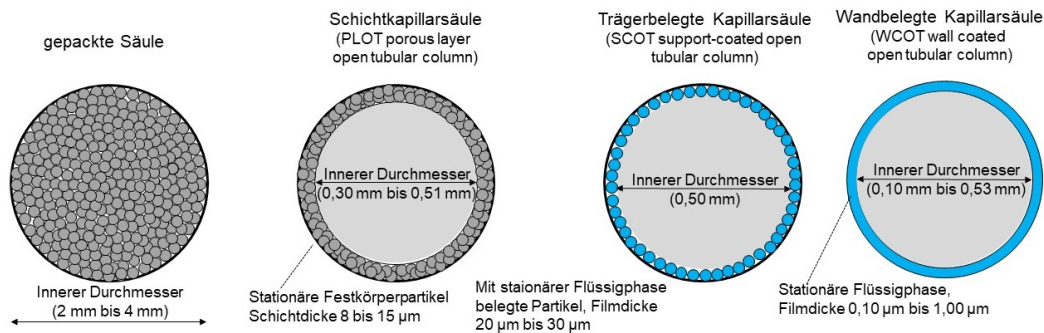


Abbildung 4.3: Gepackte, Dünnschicht- und Dünnschichtsäule. Reproduziert nach [9, 50].

organischen Seitenketten, welche je nach Fragestellung gewählt werden muss. Als Beispiele seien hier unpolare Phasen wie eine 100 % Dimethylpolysiloxanschicht, polare Phasen wie 50 % Phenyl- und 50 % Methylpolysiloxan oder stark polare Phasen wie Cyanopolysiloxan zu nennen. Im chromatographischen Arbeitsbereich liegen die Phasen flüssig vor, sodass von Gas-flüssig-Chromatographie gesprochen wird, wobei die Flüssigkeiten häufig in Verbindung mit der Wand der Kapillarsäule stehen.^[45] Ein geringer Durchmesser der Kapillarsäule bewirkt einen effektiven Austausch der stationären und mobilen Phase.

Zusammenfassend hängt die jeweilige Trennleistung von der verwendeten Phase, der Länge der Säule und deren Innendurchmesser sowie der Schichtdicke der stationären Phase ab. Der resultierende Verteilungskoeffizient ist dabei temperaturabhängig. Die Temperatur sollte bei der Trennung eines Stoffgemisches so gewählt werden, dass sich die einzelnen Verteilungskoeffizienten am deutlichsten voneinander unterscheiden, um so die optimale Trennleistung zu erzielen. In der Praxis wird dies meist durch Temperaturgradienten mithilfe eines programmierbaren Säulenofens gewährleistet.

4.1.1.3 Mobile Phase

Die mobile Phase ermöglicht den Transport des zur untersuchenden Gemischs durch die GC-Säule. Dieses Trägergas muss eine hohe Reinheit aufweisen und darf nicht mit der Probe reagieren, zudem sollte es durch dieses nicht zu Störungen bei der Detektion kommen. Diese Voraussetzungen erfüllen Wasserstoff, Helium und Stickstoff. Die Auswahl des Trägergases erfolgt dabei im Bezug auf die jeweilige analytische Fragestellung.^[49] Während des Trennprozesses kommt es viele Male zu Adsorptions- und Desorptionschritten. Bei der Adsorption kommt es zur Wechselwirkung zwischen dem Analyten und der stationären Phase, die Desorption stellt wiederum die Wechselwirkung zwischen Ersterem und der mobilen Phase dar.^[49] Dies hat eine ständige Gleichgewicht-

seinstellung zwischen stationärer und mobiler Phase zur Folge. Der Säulenabschnitt, in dem sich ein solches Gleichgewicht einstellt, wird als theoretische Trennstufenhöhe H bezeichnet. Das Verteilungsgleichgewicht kann sich nicht beliebig schnell einstellen, sodass verschiedene Diffusionseffekte, wie die Molekulardiffusion in Richtung der Trennstrecke, wirken. Dies wird als Longitudinaldiffusion bezeichnet. Des Weiteren müssen unterschiedliche Wegstrecken der Partikel der stationären Phase durch die mobile Phase, die sogenannte Eddy-Diffusion, berücksichtigt werden.^[49] Diese Effekte werden in der Van-Deemter-Gleichung berücksichtigt, wie in Gleichung 4.4 zu sehen.

$$H = A + \frac{B}{u} + C \cdot u \quad (4.2)$$

H entspricht der theoretischen Trennstufenhöhe [mm], A der Eddy-Diffusion, B der Longitudinaldiffusion, C dem Massentransfer und u der Fließgeschwindigkeit [cm s^{-1}]. Die Eddy-Diffusion spielt in der Gaschromatographie eine untergeordnete Rolle, da, wie bereits erwähnt, gepackte Trennsäulen heute nur noch selten verwendet werden, sodass es zu keinem Umströmen von in der Säule enthaltenen Partikeln kommt. Die van-Deemter-Gleichung ist in Abbildung 4.4 verdeutlicht.

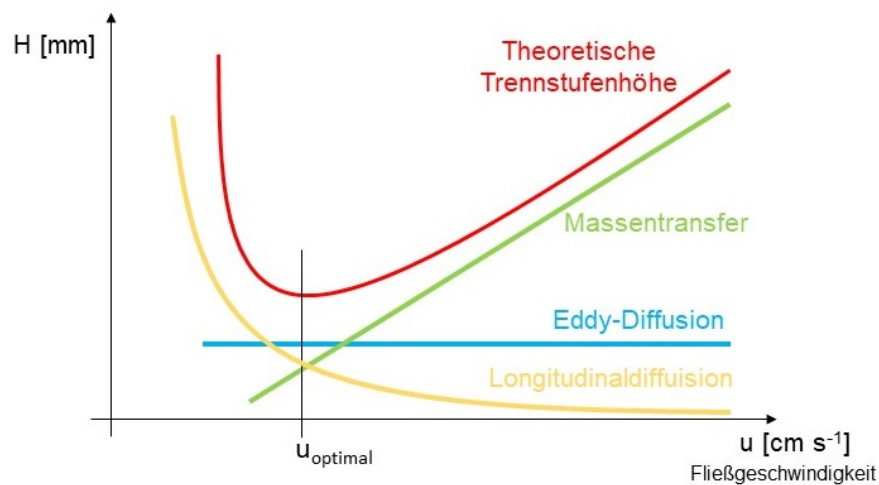


Abbildung 4.4: Graphische Darstellung der van-Deemter-Gleichung, welche die Eddy-Diffusion (blau), die Longitudinaldiffusion (gelb), den Massentransfer (grün) enthält und in der Höhe der theoretischen Trennböden (rot) resultiert. Reproduziert nach [51].

Für die verschiedenen Trägergase ergeben sich, abhängig von den verschiedenen Fließgeschwindigkeiten, unterschiedliche Trennstufenhöhen. Dies ist in Abbildung 4.5 verdeutlicht.

Wird das Minimum der Lösung der Van-Deemter-Gleichung für Stickstoff betrachtet, wird deutlich, dass die Longitudinaldiffusion und Bandverbreiterung für Stickstoff ge-

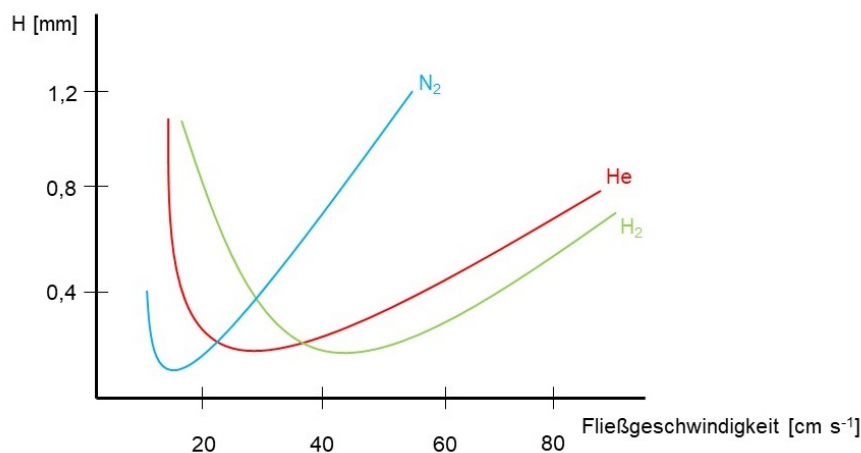


Abbildung 4.5: Einfluss verschiedener Trägergase in der Gaschromatographie. Reproduziert nach [47].

ringer sind als für Helium oder Wasserstoff als Trägergas. Dies ist bedingt durch die im Vergleich höhere Viskosität von Stickstoff. Dies hat eine geringere Höhe des theoretischen Trennbodens und eine bessere Auflösung zur Folge. Jedoch ist dies nur für einen geringen Teil der Trägergeschwindigkeit zutreffend, was zur Folge hat, dass die Trennbodenhöhe schnell ansteigt und eine schlechtere Auflösung mit sich bringt. Unter Verwendung von Wasserstoff als mobile Phase hingegen nimmt die Höhe der theoretischen Trennböden mit zunehmender Fließgeschwindigkeit deutlich langsamer zu, was eine konstante Auflösung in einem weiten Temperaturbereich ermöglicht. Jedoch ist Wasserstoff aufgrund seiner leichten Entzündbarkeit schwierig zu handhaben. Wird Helium als mobile Phase verwendet, liegt dessen Kurve zwischen den van-Deemter-Kurven von Stickstoff und Wasserstoff. Helium lässt sich jedoch einfacher handhaben als Wasserstoff und erzielt eine bessere Trennleistung im Vergleich zu Stickstoff, weshalb häufig Helium als Trägergas verwendet wird.^[49]

4.1.1.4 Detektion in der Gaschromatographie

Heutzutage gibt es eine Vielzahl an Detektoren, die in Verbindung mit der Gaschromatographie verwendet werden können. Eine verbreitete Detektionsmöglichkeit ist der Flammenionisationsdetektor, kurz FID. Das Eluat wird hierzu in einem Gemisch aus Wasserstoff und Luft verbrannt, wobei CH-Radikale entstehen, die in der Flamme zu CHO^+ umgesetzt werden, wobei nur 0,00005% der vorhandenen Kohlenstoffatome ein Ionen erzeugen. Die Bildung der Ionen ist jedoch proportional zur Anzahl der reaktionsfähigen Kohlenstoffatome, welche sich in der Flamme befinden. Die Ionen werden an einer Kathode gesammelt. Das so erzeugte Signal ist der Masse der Analyten direkt

proportional. Die Nachweisgrenze ist jedoch geringer als im Vergleich zu einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor, kurz WLD.^[9] Hier strömt das aus dem Gaschromatograph austretende Gas über einen Wolfram-Rhenium-Glühfaden, wobei sich die Wärmeleitfähigkeit des Gasstroms verringert, was wiederum dazu führt, dass sich der Glühfaden aufheizt und dessen elektrischer Widerstand ansteigt. Dies führt zu einem Spannungsabfall, der durch den Vergleich mit einem Referenzsystem detektiert werden kann. Die Empfindlichkeit ist dabei umgekehrt proportional zur Fließgeschwindigkeit.^[9]

Eine Alternative zu den hier genannten Detektionsmöglichkeiten in der Gaschromatographie ist die Massenspektrometrie. Diese bietet durch ihre niedrigen Nachweisgrenzen und den massenspezifischen Signalen in Kombination mit der Gaschromatographie eine weitere Identifikation der Analyten. Dieses Thema soll im Kapitel 3.2 ausführlich erläutert werden.

4.1.1.5 Derivatisierung für den Probeneintrag schwerflüchtiger Substanzen

Eine Derivatisierung ist eine Reaktion, bei der der Analyt chemisch so verändert wird, dass eine Trennung und Detektion durch eine chromatographische Methode erleichtert bzw. zugänglich gemacht wird.^[9] So können auch schwerflüchtige Analyten, die einen hohen Siedepunkt aufweisen oder sich bei höheren Temperaturen zersetzen, mit der Gaschromatographie analysiert werden.^[52] Bei einer Derivatisierung werden die entsprechenden funktionellen Gruppen schwerflüchtiger Analyten mithilfe einer chemischen Reaktion durch andere funktionelle Gruppen ersetzt, sodass diese nach der Reaktion einen deutlich geringeren Siedepunkt aufweisen.^[9] Dies geschieht klassischer Weise mithilfe einer Festphasen-Extraktion,^[53] durch die Methylierung von Säuregruppen^[54], es sind aber auch *in situ*-Reaktionen^[52] möglich. Eine Derivatisierung ist notwendig, um beispielsweise Betäubungsmittel oder Pharmazeutika für eine gaschromatographische Untersuchung zugänglich zu machen.^[52-54]

4.1.2 Hochleistungsflüssigchromatographie

Die Hochdruckflüssigchromatographie, alternativ auch Hochauflösende- oder Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) genannt, zählt wie die Gaschromatographie zu den chromatographischen Trennmethode, unterscheidet sich aber gegenüber der Gaschromatographie, da hier eine Flüssigkeit anstelle eines Gases als mobile Phase dient.

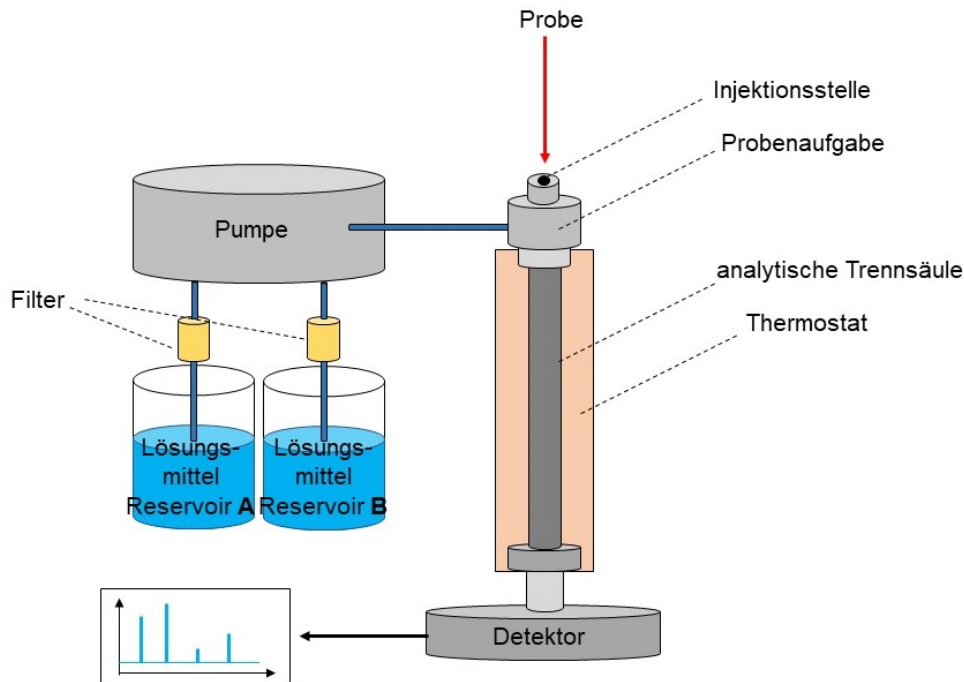


Abbildung 4.6: Schematischer Aufbau eines HPLC-Systems, bestehend aus den Lösungsmittelreservoirs, der Pumpe, der Injektionsstelle, der Trennsäule und dem Detektor. Reproduziert nach [8].

Die Trennwirkung beruht auf der Wechselwirkung eines Analyten mit der Säule, der stationären Phase, und dem Laufmittel, der mobilen Phase sowie der Bewegung der mobilen Phase relativ zur stationären Phase. Der komplette Aufbau ist in Abbildung 4.6 zu sehen und beinhaltet ein oder mehrere Reservoire für die Lösungsmittel, eine Pumpe, die Injektionsstelle gefolgt von der Trennsäule in einem Thermostat und einem Detektor mit Verbindung zur Datenauswertung.

Im Laufe dieses Kapitels soll insbesondere die Wahl der stationären Phase erläutert werden, zudem soll näher auf die Pumpe, das Injektionsventil und die möglichen Detektoren eingegangen werden. Zuletzt werden die Parameter näher erklärt, die eine Trennung in der Flüssigchromatographie beeinflussen.

4.1.2.1 Auswahl der stationären Phase

Die Trennsäule ist das Herzstück des Systems. Die Säulenmaterial entspricht der stationären Phase, sodass die Auswahl der Säule entscheidend für die Güte der Trennung ist. Der Innendurchmesser der Säule und deren Länge beeinflussen die Trennung zusätzlich. Das Füllmaterial wird abhängig von der analytischen Fragestellung gewählt, am gebräuchlichsten werden mikroporöse Teilchen aus Silikamaterialien gewählt. Für die am häufigsten verwendete Umkehrphasenchromatographie³ werden standardmäßig C8- und C18-Säulen gewählt. Die Zahlen geben die Länge Kohlenstoffkette an, welche durch Modifikation der Silanolgruppen des Säulenmaterials erhalten werden. Das Füllmaterial einer Trennsäule kann neben dem pH-Wert auch durch zu hohe Temperaturen, eine zu hohe Pufferkonzentration oder die falsche Wahl des Puffers beschädigt werden.^[57-59] Als Partikelgröße des Füllmaterials wird meist zwischen 5 und 10 µm gewählt, damit die Diffusionswege durch die Säule gering bleibt und so eine bessere Trennung ermöglicht wird.^[7,57] Verunreinigungen in der Probe und im Lösungsmittel führen zu Adsorptionen am Säulenmaterial, was dieser langfristig schadet. Um die Lebenszeit einer Trennsäule zu verlängern, wird oft eine Schutzsäule mit gleicher Modifikation vor der eigentliche Trennsäule installiert.^[9,57]

4.1.2.2 Apparativer Aufbau der HPLC

Neben der Trennsäule beeinflusst die Qualität der verwendeten Pumpe in der HPLC maßgeblich die Trennung, da diese einen gleichmäßigen und reproduzierbaren Fluss durch die Säule ermöglicht.^[9] Hierfür muss ein vergleichsweise hoher Gegendruck aufgrund des geringen Teilchendurchmesser des Packmaterials und des geringen Durchmessers der Säule überwunden werden.^[8] Sollte ein gleichmäßiger Probenfluss nicht gegeben sein, bewirkt dies in Dektorrauschen und damit verbunden eine Auslöschung schwächerer Signale.^[9] Der am häufigsten verwendete Pumpentyp ist die Kurzhub-Kolbenpumpe.^[57] Ein Kugelventil gewährleistet, dass die mobile Phase, welche durch einen Kolben gefördert wird, nur in die vorgegebene Flussrichtung geleitet wird. Eine zusätzliche Glättung des Flusses wird durch einen zweiten Kolben erreicht, welcher in umgekehrte Richtung arbeitet. Durch in die Kolben eingebaute Dämpfer werden Druckwellen weiter reduziert.^[9,57]

Des Weiteren soll die Injektion in der HPLC an dieser Stelle erklärt werden. Für die Injektion wird mit der HPLC bevorzugt eine Dosierschleife verwendet. Dabei wird die

³In der Umkehrphasenchromatographie wird eine schwach-polares Säulenmaterial in Kombination mit einem polaren Laufmittel verwendet. Durch Zugabe eines schwächer polaren Lösungsmittels wird die Eluentenstärke im Laufe der Trennung gesteigert.^[9,55,56]

Schleife mit Probenlösung befüllt, anschließend wird das Sechs-Wege-Ventil so gedreht, dass die Probe in den Eluentenstrom gelangt. Dies geschieht mithilfe eines Sechs-Wege-Ventils, welches in Abbildung 4.7 zu sehen ist.

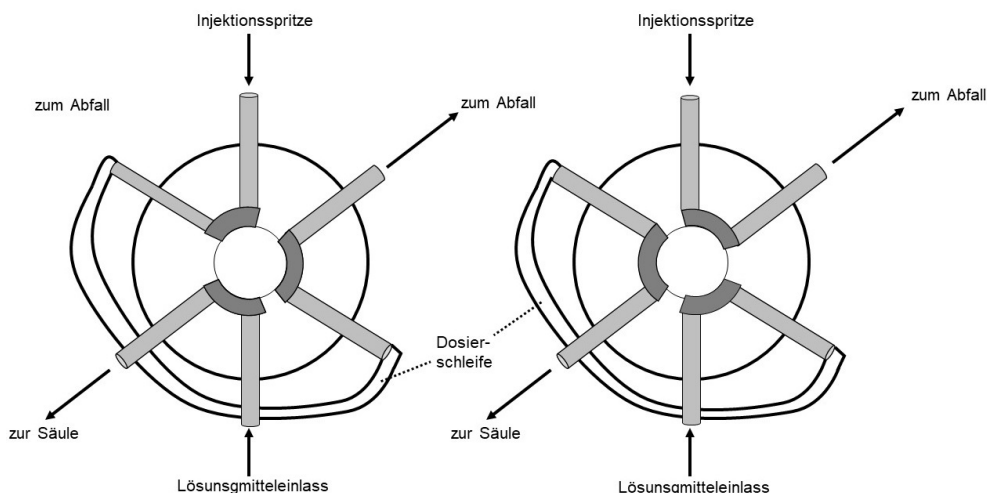


Abbildung 4.7: Darstellung eines Sechs-Wege-Ventils. Reproduziert nach [8].

Wie in Abbildung 4.7 zu erkennen, wird nacheinander in definierten Mengen zunächst das Lösungsmittel und anschließend die Probe mithilfe der Dosierschleife auf die Säule aufgetragen.^[9]

Als letztes Bauteil sollen mögliche Detektoren erläutert werden. Ein Detektor, der in Verbindung mit der HPLC eingesetzt wird, sollte idealerweise eine hohe Empfindlichkeit, ein geringes Rauschen und eine geringe Veränderung der Basislinie mitbringen.^[8,9] Am häufigsten wird der UV-Detektor verwendet, da viele Analyten ultravioletten Licht absorbieren, wobei das Lösungsmittel selbst nicht-absorbierend sein muss.^[9] Die Detektion beruht auf dem Lambert-Beerschen-Gesetz, wie es in Gleichung 4.3 zu sehen ist.

$$E(\lambda) = \frac{I_0}{I} = \epsilon_\lambda \cdot c \cdot d \quad (4.3)$$

$E(\lambda)$ entspricht der dekadischen Absorbanz, der Intensität I_0 des Strahlengangs ohne Probe und I mit der Probe ϵ_λ dem Extinktionskoeffizienten, c der Konzentration der Lösung und d der Weglänge des Lichts.^[8,61] Die durch den Analyten eintreffende UV-Strahlung ergibt die Absorption, welche sich aus dem dekadisch logarithmieren Quotienten ergibt. Dieser besteht aus der Intensität der Strahlung mit und ohne Probe. Der UV-Detektor eignet sich aufgrund seines großen linear-dynamischen Bereiches und der Möglichkeit der selektiven und unselektiven Detektion, jedoch kann durch Sauerstoff im Eluenten falsche Ergebnisse produziert werden, da Sauerstoff selbst stark UV-Strahlung absorbiert.^[61] Eine alternative Detektionsmöglichkeit ist die Massen-

spektrometrie, welche neben einer hohen Empfindlichkeit den weiteren Vorteil bietet, den Analyten neben seiner Retentionszeit in der HPLC ebenfalls anhand seines m/z -Werts zu identifizieren. Diese Methode ist jedoch aufgrund des Vakuumsystems des Massenspektrometers schwierig zu verwirklichen und vergleichsweise kostenintensiv.^[8] Die in dieser Kopplungstechnik hauptsächlich verwendete Ionenquelle ist die Elektronensprayionisation, welche in Kapitel 3.2.1.4 näher erläutert werden soll. Da im Rahmen dieser Arbeit mit der Massenspektrometrie als Detektionsmöglichkeit gearbeitet wurde, soll dieses Thema in Kapitel 3.2 näher erläutert werden.

4.1.2.3 Trennoptimierung

Für flüchtige Stoffe wird meist die Gaschromatographie verwendet, bei Molekülen mit höheren Siedepunkten oder Zersetzung wird jedoch HPLC als Trennmethode herangezogen. Wie auch die Gaschromatographie hängt die Trennleistung bei der HPLC von verschiedenen Einflussparametern ab, welche für jede Probe individuell sind, weshalb Methoden problemorientiert optimiert und anschließend validiert werden müssen. Dazu gehört die Auswahl der stationären und mobilen Phase, wobei die Zusammensetzung der mobilen Phase zur besseren Trennleistung einem Lösungsmittelgradienten unterzogen werden kann. Zudem muss der Analyt gegebenenfalls aufgrund von zu geringer Löslichkeit derivatisiert werden, um einer Untersuchung mit der HPLC unterzogen werden zu können. Kleine, nicht ionische Moleküle mit einem Molekulargewicht von unter 2000 u werden durch Adsorption, Umkehrphasen oder chemisch gebundene Phasen getrennt.^[9,57] Größere Moleküle können mithilfe der Größenausschluss-Chromatographie getrennt werden, wobei ionische Moleküle mit Ionenaustausch- oder Ionenchromatographie getrennt werden, ionische Moleküle mit der Ionenaustausch- oder Ionenchromatographie.^[9,57,62]

Neben der für die Fragestellung optimalen Säule ist die Wahl des Lösungsmittels, der mobilen Phase, von entscheidender Wichtigkeit. Zunächst ist es wichtig, dass das Lösungsmittel eine hohe Reinheit aufweist, da sonst die Modifikation der Säule durch Zersetzungen oder chemische Reaktionen mit den Verunreinigungen des Laufmittels zerstört werden könnte. Zudem wird die HPLC oft in Verbindung mit einem UV-Detektor verwendet, sodass das ultraviolette Untergrundsignal der mobilen Phase gering sein sollte, was ebenfalls durch eine hohe Reinheit des Lösungsmittels erzielt werden kann.^[9] Zur Trennung werden meisten Mischungen aus mehreren Lösungsmitteln verwendet.

Bei einer isokratischen Elution⁴ kann es bei komplexeren Stoffmischungen dazu führen,

⁴Unter konstanten Trennbedingungen, in diesem Fall wird die Lösungsmittelzusammensetzung nicht verändert

dass Probenbestandteile nur schlecht getrennt werden und die Signalbreite spät eluierender Substanzen zunimmt und damit ebenfalls das Auflösungsvermögen abnimmt.^[57]

Unter Verwendung eines schwachen, unpolaren Lösungsmittels kann möglicherweise eine bessere Auflösung erzielt werden, dafür aber die breiten und flachen Peaks gar nicht mehr detektiert werden, da sie im Detektorrauschen untergehen. Bei einem stärker polaren, Lösungsmittel tritt der umgekehrte Fall ein. Für eine optimale Trennung wird daher oft ein Lösungsmittelgradient verwendet. Bei noch nicht optimierten Trennbedingungen wird daher zunächst ein Testgradientenverlauf durchgeführt. Dabei wird der Anteil des stärkeren Lösungsmittels von 10 bis 100 % variiert⁵. Sollte mehr als 25 % der Gradientenlaufzeit mit Peaks besetzt sein, so empfiehlt sich eine Trennung mit einem Lösungsmittelgradienten, bei weniger als 25 % sollte isokratisch gearbeitet werden, wobei der optimale Anteil des starken Lösungsmittels ermittelt werden muss.^[57,63]

Bei Verwendung eines Gradienten muss dieser so gewählt werden, dass zu Beginn der Trennung nur die schnellsten Bestandteile eluieren können. Danach muss die Lösungsmittelzusammensetzung über die Zeit so geändert werden, dass auch die verzögerten Komponenten eluieren.

Bei einem großen Unterschied bezüglich der Polarität der verschiedenen Lösungsmittel können sogenannte Geisterpeaks auftreten, wobei eine Lösungsmittelfront innerhalb der Säule gebildet wird. Diese sollten vor der Trennung ermittelt werden.

Wird eine Trennung mit einem Lösungsmittelgradient gewählt, so kann dies auf verschiedene Weisen erfolgen. Die Veränderung der Lösungsmittelzusammensetzungen kann linear, zusammengesetzt linear, konkav und konvex geschehen. Der Verlauf der verschiedenen Gradienten ist in Abbildung 4.8 zu sehen.

Ein konkaver Gradient bietet sich beispielsweise an, sobald eine Komponente deutlich schneller eluiert als die zweite, sodass ein geringer Zusatz des starken Lösungsmittels B die Elutionskraft erheblich verändert. Je nach Komplexität der Probenzusammensetzung bietet es sich auch an, eine Mischung mit mehr als zwei Lösungsmitteln zu verwenden.^[57] Die Wahl des Gradienten ergibt sich meistens empirisch, jedoch können auch bestimmte Regeln und computerbasierte Berechnungen hinzu gezogen werden.^[57,64] Wird ein Gradient verwendet, ist es notwendig, dass die Säule anschließend regeneriert wird. Nicht verwendet werden sollte ein Gradient bei einer Adsorptionssäule und bei Verwendung von Brechungsindex- und Leitfähigkeitsdetektoren.^[57]

Sollten diese Detektoren verwendet werden, können auch mehrere Säulen hintereinander geschaltet werden, um eine optimale Trennung zu erzielen, sodass die verschiedenen Bestandteile über mehrere Säulen hinweg getrennt werden.^[57]

⁵Mit 100 % des schwachen Lösungsmittels zu arbeiten ist bei der oft verwendeten Umkehrphasenchromatographie nicht empfehlenswert, da ansonsten die Alkylketten der Phase kollabieren und nur schwer ein Gleichgewicht mit der mobilen Phase herzustellen ist.

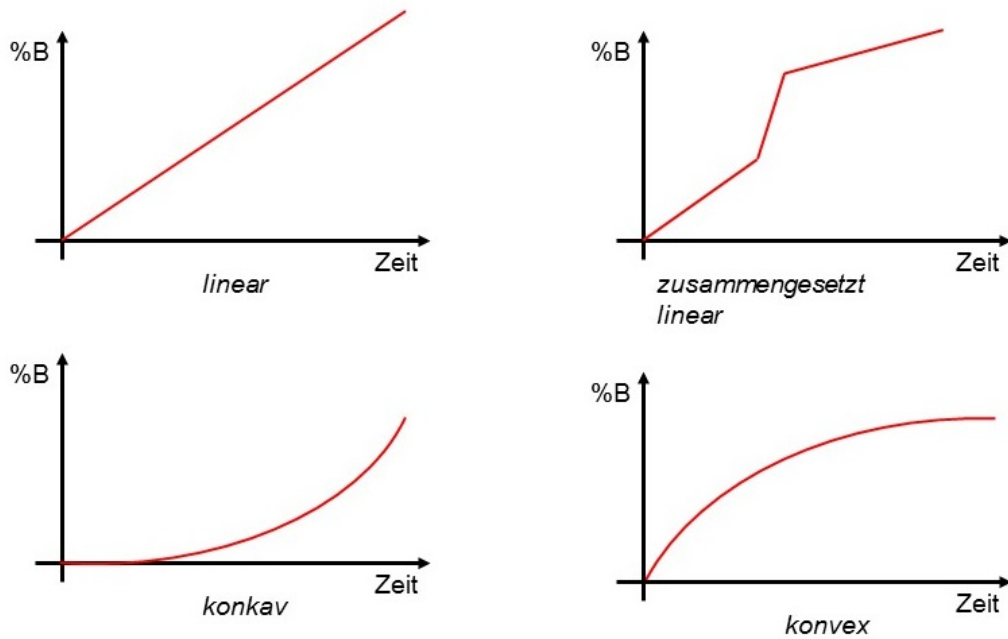


Abbildung 4.8: Verlauf verschiedener Gradientenelutionen. Eluent B entspricht dabei dem starken Lösungsmittel. Reproduziert nach [57].

Sollte Ionenaustausch- oder Umkehrphasen-Chromatographie verwendet werden, werden Puffer in der mobilen Phase verwendet. Je nach Methode müssen die Analyten in einem undissoziierten oder ionischen Zustand gehalten werden. Der Puffer muss dabei zwei pKa-Einheiten von dem des zu untersuchten Stoffes entfernt liegen, da ein entsprechende Puffer in diesem Bereich am effektivsten ist und einen starken Anstieg oder Abfall des pH-Wertes verhindert. Zu gering gewählte Pufferkapazitäten ergeben eine zu geringe Wirkung, eine zu hohe Pufferkapazität ergibt möglicherweise Löslichkeitsprobleme bei der Verwendung organischer Lösungsmittel. Ebenfalls muss der Puffer durchgehend in der mobilen Phase mischbar sein.^[57]

4.2 Massenspektrometrie

Die Grundlage für die Massenspektrometrie führte J. J. Thomson 1913 in seinem Beitrag „Strahl positiver Elektrizität“ näher aus.^[10] Heute zählt die Massenspektrometrie zu den leistungsstärksten und vielseitigsten Techniken zur qualitativen und quantitativen Bestimmung organischer als auch anorganischer Analyten.^[7] Mit ihrer Hilfe lassen sich für beinahe alle Stoffklassen hohe Empfindlichkeiten und niedrige Nachweisgrenzen erreichen.^[65] Um eine Probe mithilfe der Massenspektrometrie untersuchen zu können, muss diese erst in die Gasphase überführt werden, in der, je nach Art der Ionenquelle, Ionen gebildet werden, die dann nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis aufgetrennt werden.^[11]

Der Aufbau eines Massenspektrometers ist in Abbildung 4.9 zu finden. Zunächst wird die Probe über ein Eintragungssystem in die Ionenquelle eingebracht, in der die Probe in die Gasform überführt und durch Beschuss mit Elektronen, Ionen oder Photonen bzw. durch thermische oder elektrische Energie ionisiert wird. Daran schließt sich der Massenanalysator an, welcher die Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis auftrennt. Es folgt der Detektor, der ein zur Anzahl der auf ihn treffenden Ionen proportionales elektronisches Signal erzeugt, welches zur Datenverarbeitung weitergeleitet und dort verarbeitet wird.^[7,65,66]

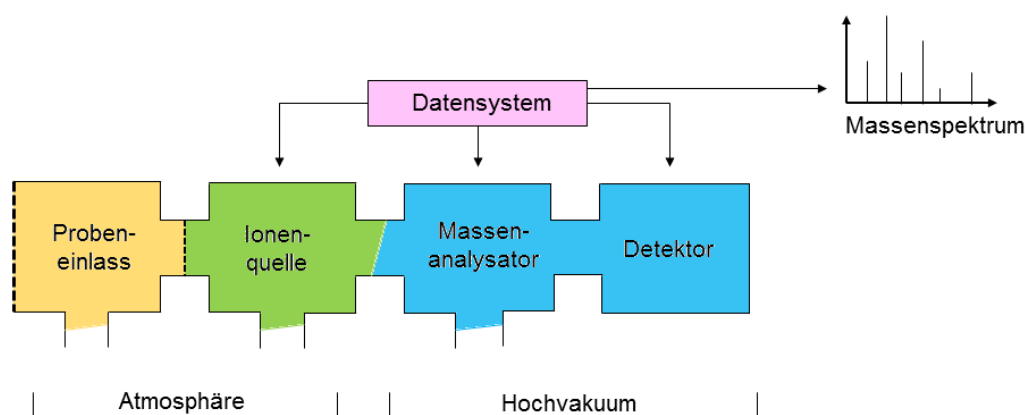


Abbildung 4.9: Schematische Darstellung eines Massenspektrometers. Reproduziert nach [67].

Es ist essentiell, dass alle Massenanalysatoren im Vakuum bzw. Hochvakuum betrieben werden.^[7] So werden Zusammenstöße und Rekombination der Ionen vermieden, durch die diese nicht mehr zum Detektor gelangen würden. Dies würde sich negativ auf die Empfindlichkeit und die Nachweisgrenze auswirken.^[65] Je nach Art der Probe und der analytischen Fragestellung müssen die einzelnen Bestandteile eines Massenspektrometers aufeinander abgestimmt werden.

4.2.1 Ionenquellen

Wie bereits erwähnt, werden in der Massenspektrometrie Analyten anhand ihres Masse-zu-Ladung-Verhältnisses untersucht. Neutrale Analyten müssen daher vor Eintritt in das Massenspektrometer ionisiert werden. Die Art der Ionisation kann durch Elektronen-, Ionen- oder Photonenbeschuss und auch durch thermische oder elektrische Energie erfolgen und muss gemäß der Eigenschaften des Analyten und der Probenmatrix gewählt werden. Im folgenden Kapitel werden daher die wichtigsten und für diese Arbeit relevanten Ionisationsmethoden vorgestellt.

Da sich diese Arbeit mit der Untersuchung von organischen Molekülen beschäftigt, werden in diesem Kapitel Ionenquellen aufgeführt, die für diese Probenart geeignet sind. Schon 1968 entwickelte Dole die Elektrospray-Ionisation (ESI), welche für die Ionisation von biologischen Makromolekülen bei Atmosphärendruck geeignet ist.^[68] Ein weiterer Vorteil dieser Ionisationsart ist die mögliche Kopplung mit chromatographischen und elektrophoretischen Trennmethode.^[69] Für diese Studien wurde eine ESI-Quelle an den verwendeten Massenanalysator gekoppelt.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt jedoch auf der *flowing atmospheric pressure after-glow* Ionenquelle (FAPA). Dabei handelt es sich um ein miniaturisiertes Niedrigenergieplasma, welches mithilfe einer Gleichstromglimmentladung erzeugt wird, weshalb diese ebenfalls näher erläutert wird.^[66]

Plasmaeigenschaften

Bei einem Plasma handelt es sich um ein Gemisch aus geladenen Teilchen, welches nach außen elektrisch neutral ist. In einem Plasma liegen Atome sowohl im elektronischen Grundzustand als auch in angeregten Zuständen vor. Ein Übergang zwischen den einzelnen Zuständen wird durch Energieübertragung möglich. Hierbei müssen Stoßprozesse, Absorption und Emission der Teilchen berücksichtigt werden. Ein thermisches Gleichgewicht innerhalb des Plasmas wird möglich, sobald sich Energieabgabe und -aufnahme im Gleichgewicht befinden. Es lassen sich durch Verteilungsfunktionen einzelner Komponenten die Vorgänge im Plasma beschreiben.

Die Geschwindigkeit der im Plasma befindlichen Teilchen wird unter Einbezug ihrer Masse und kinetischen Energie mithilfe der Maxwell'schen Gleichung 4.4 beschrieben.

$$f(x) = 4\pi v^2 \left(\frac{m}{2\pi k T_{kin}} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{mv^2}{2k T_{kin}}\right) \quad (4.4)$$

$f(x)$ entspricht der Geschwindigkeitsverteilungsfunktion, v der Teilchengeschwindigkeit, m der Teilchenmasse, k der Boltzmann-Konstante und T_{kin} der kinetischen Gastemperatur. Für einen Zusammenhang zwischen der Besetzungsdichte im Grund- und angeregtem Zustand bezüglich der Anregungstemperatur wird die Boltzmann-Verteilung 4.5 betrachtet.

$$\frac{n_i}{n_0} = \frac{Z_i}{Z_0} \exp\left(-\frac{E_p - E_q}{kT_{exc}}\right) \quad (4.5)$$

n_i und n_0 sind die Besetzungsdichten des jeweiligen Zustands, Z_i und Z_0 das statistischen Gewichte, E_i und E_0 die Anregungsenergien und T_{exc} die Anregungstemperatur. Um einen Zusammenhang zwischen Ionisationsgleichgewicht, Ionisierungstemperatur und Ionisationsenergie herstellen zu können, wird die Saha-Eggert-Gleichung 4.6 verwendet.^[70]

$$K_i = \frac{n_i \cdot n_e}{n_0} = \frac{2Z_i}{Z_0} \left(\frac{2\Pi m_e kT_i}{h^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{E_i}{kT}\right) \quad (4.6)$$

K_i entspricht der Saha-Eggert-Konstanten, n_i und n_0 der Teilchendichte, Z_i und Z_0 dem statistischen Gleichgewicht beider Ionisationszustände, n_e der Elektronendichte, m_e der Elektronenmasse, h der Planck-Konstanten, E_i der Energiedifferenz der Zustände i und 0 und T der Ionisationstemperatur. Die Saha-Eggert-Gleichung lässt sich jedoch nur auf Plasmen anwenden, welche im lokalen thermischen Gleichgewicht stehen. Parallel dazu befinden sich alle Prozesse und deren Umkehrprozesse im Gleichgewicht. Ein vollständiges thermisches Gleichgewicht innerhalb eines Plasmas liegt nur dann vor, wenn die kinetische, die Anregungs-, die Ionisations- und die Dissoziationsenergie aller Spezies gleich sind. Bei einem analytischen Plasma ist dies jedoch nicht der Fall, da hier starke Temperaturgradienten, bedingt durch ihre räumliche Ausdehnung, vorhanden sind und diese optisch dünn sind. Dies hat einen Energieverlust durch Strahlungsemission zur Folge, da Absorption von Strahlung nicht im Gleichgewicht mit der Emission steht. Wird angenommen, dass der Energieverlust durch Strahlung vernachlässigt werden kann und die Temperaturen innerhalb eines begrenzten Volumens identisch sind, wird für den infinitesimalen Bereich eines Plasmas ein lokales thermisches Gleichgewicht angenommen.^[70–72]

Auch bei der in dieser Arbeit verwendeten *halo*-FAPA handelt es sich um ein Plasma, welches bei Atmosphärendruck betrieben wird. Der theoretische Hintergrund zu diesem Plasma soll in den folgenden Unterkapiteln erläutert werden.

4.2.1.1 Ionisierung bei Atmosphärendruck - *Ambient Desorption Ionisation Mass Spectrometry*

Ein limitierender Faktor bei der Massenspektrometrie ist die Tatsache, dass die Ionen oft bei reduziertem Druck gebildet werden müssen. Dies kann eine Untersuchung der Probe etwa durch Fragmentierung verkomplizieren, aufgrund geringerer Bindungsenergien organischer Analyten im Vergleich zu vielen anorganischen Substanzen wie etwa Metallen.^[15,73] Alternativ zur Ionenerzeugung im Vakuum kann eine Probe bei Atmosphärendruck ionisiert und im Anschluss effizient in das Vakuumsystem eines Massenanalysators überführt werden.^[15]

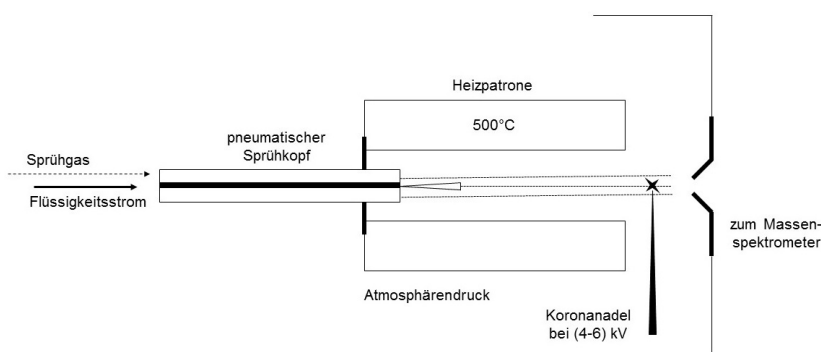


Abbildung 4.10: Schematische Darstellung einer APCI-Ionenquelle. Reproduziert nach [11].

Daher sind Ionisierungsarten, die unter Atmosphärenbedingungen arbeiten, von zunehmendem Interesse. Dieses Feld unterteilt sich vor allem in die Bereiche der spray- und plasmabasierten Ionenquellen,^[15,16] sowie laserbasierten Techniken.^[16] Als Beispiel für die spraybasierten Techniken sei an dieser Stelle die Desorptions-Elektrospray-Ionisation (DESI) und für die plasmabasierten Techniken *direct analysis in real time* (DART) erwähnt. Sowohl DESI, die im Kapitel 3.2.1.4 erläutert werden wird, als auch DART waren im Jahr 2004 bzw. 2005 die Wegbereiter für die *Ambient Desorption Ionisation* MS, aus denen sich mehr als 40 Weiterentwicklungen ergeben haben.^[15,16,74] Sie zeichnet sich vor allem durch den Verzicht auf Probenvorbereitung aus. Die Ionisation erfolgt unter Atmosphärenbedingungen direkt an der Oberfläche von Feststoffen oder Flüssigkeiten.^[15] Eine ebenfalls weit verbreitete Methode ist die *Ambient Desorption Ionization*-Massenspektrometrie, die in Abbildung 4.10 zu sehen ist.

Im Gegensatz zur ESI arbeitet die APCI nicht mit einer Sprühspannung, die Probe wird pneumatisch zerstäubt. Die anschließende Heizpatrone sorgt dafür, dass das entstandene Aerosol in einen aus Lösungsmittel und hochverdünnter Probe bestehenden Dampf überführt wird. Diese Ionenquelle ist schonender als die ähnliche chemische

Ionisation, da die Probe nicht im thermischen Gleichgewicht mit Heizpatrone stehen muss. Vorteilhaft gegenüber der ESI, die wie die APCI bevorzugt für die Flüssigchromatographie eingesetzt wird, erzeugt die APCI aktiv aus Neutralteilchen Ionen.^[11] Der Schwerpunkt dieser Arbeit soll jedoch auf die plasmabasierten Ionenquellen, zu welchen im Gegensatz zur APCI und ESI ebenfalls die FAPA gezählt wird, gelegt werden. Diese Plasmen werden oft mithilfe einer Gleich- oder Wechselstromglimmentladung erzeugt, wobei Helium, aber auch Argon oder Stickstoff als Plasmagas dienen können.^[15,66]

4.2.1.2 Gleichstromglimmentladungen

Um ein Plasma zu erzeugen, muss eine ausreichende Spannung zwischen zwei Elektroden angelegt werden, die durch einen Raum getrennt sind, der mit einem Gas wie beispielsweise Helium gefüllt ist. Dieses Gas wird im Folgeschritt ionisiert, sodass sich freie Ladungsträger im Raum bilden.^[18]

Eine Möglichkeit zur Plasmaerzeugung ist die Glimmentladung. Diese lässt sich in Gleich- und Wechselstromglimmentladung unterteilen. Da für die hier vorliegende Arbeit lediglich eine Gleichstromglimmentladung verwendet wurde, soll nur diese näher erläutert werden.

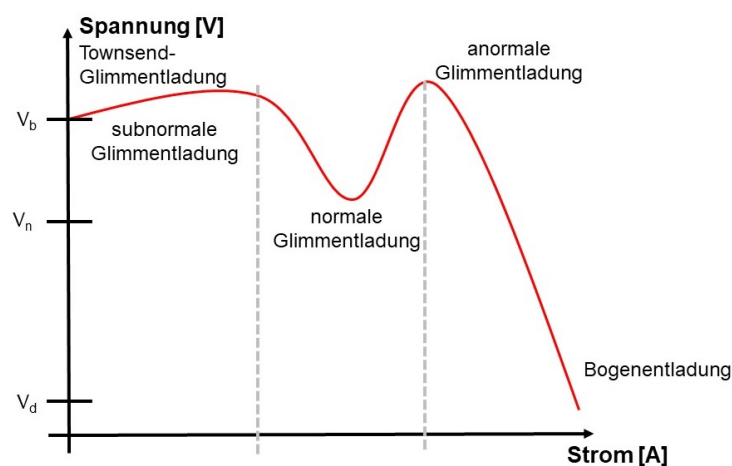


Abbildung 4.11: Strom-Spannungs-Kennlinie der Gasentladung. Je nach Stärke des Stroms und der Spannung wird in die Bereiche Townsend-, Glimm- und Bogenentladung sowie die Übergänge zwischen diesen Bereiche unterteilt. Reproduziert nach [75].

Um eine Glimmentladung charakterisieren zu können, werden Strom-Spannungs-Kennlinien verwendet. Eine solche ist in Abbildung 4.11 zu sehen, in der die Spannung gegen den Strom aufgetragen wird.

Zunächst ist die Townsend-Entladung zu erkennen, bei der nur ein geringer Strom fließt.

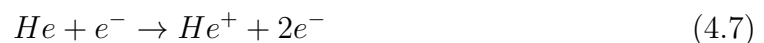
Anschließend steigt die Stromstärke, wohingegen die Spannung sinkt. Dieser Übergang wird als subnormale Glimmentladung bezeichnet. Im nächsten Schritt schließt sich die normale Glimmentladung an, in der Strom und Spannung unabhängig voneinander sind. Wird der Stromfluss weiter erhöht, steigt die Stromdichte so weit an, dass die gesamte Elektrodenoberfläche mit der Entladung bedeckt ist. Dies wird als anormale Glimmentladung bezeichnet. Steigt der Strom anschließend noch weiter an, nimmt ebenfalls die Spannung zu, bis eine Bogenentladung erreicht wird, ab der die Spannung rapide abnimmt.^[75-77]

Lange Zeit war eine Glimmentladung bei Atmosphärendruck aufgrund des Übergangs zwischen normaler Glimmentladung und Bogenentladung nicht möglich. Heer gelang es 1932, den Stromfluss, der zu einer Bogenentladung führt, durch einen Lastwiderstand zu begrenzen und so eine normale Glimmentladung bei Atmosphärendruck zu erzeugen.^[78] Aufgrund dieser Vorarbeit ist es möglich, Plasmen in Form einer Glimmentladung zu erzeugen und gleichzeitig unter Atmosphärendruck zu arbeiten. Dieses Arbeitsprinzip machen sich Ionenquellen wie die FAPA oder DART zunutze.^[66,73]

4.2.1.3 *Flowing atmospheric pressure afterglow (FAPA)*

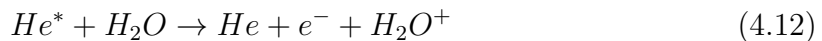
Grundlage einer Ionenquelle auf Basis einer Glimmentladung bei Atmosphärendruck (*atmospheric pressure glow discharge*) ist die Ionisierung eines Arbeitsgases, beispielsweise Helium, die durch eine zwischen zwei Elektroden angelegte Gleichspannung im Kilovolt-Bereich erreicht werden kann, wobei der Stromfluss durch einen Lastwiderstand begrenzt wird. Diese Art von Entladung wird als Gleichstromglimmentladung bezeichnet.^[3]

Unter der Verwendung von Helium als Plasmagas bilden sich zunächst metastabile Heliumatome und Heliumionen.^[3] Der Prozess der Ionisation beginnt zunächst mit der Wechselwirkung zwischen Heliumionen und angeregten Heliumatomen mit den in der Umgebung der Ionenquelle befindlichen Molekülen, wobei es sich insbesondere um Stickstoff, Sauerstoff und Wasser handelt.^[2,79,80] Dabei ionisieren zunächst die im Plasma befindlichen Elektronen den Stickstoff. Die Stickstoffionen reagieren nun mit weiteren Stickstoffatomen zu Clustern.

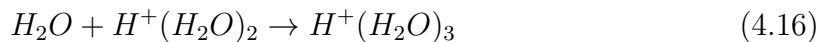
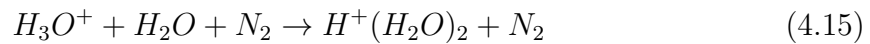
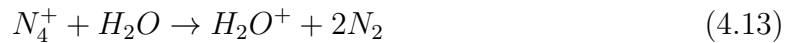




Auch Penning-Ionisationen lassen sich im Heliumplasma bei Atmosphärendruck beobachten. Dabei stoßen hochenergetische, metastabile Heliumatome (He^*) mit den Bestandteilen der Umgebung zusammen und übertragen so ihre Energie auf diese Moleküle.^[3]



Die Stickstoffcluster (N_4^+) reagieren nun in einer Reaktionskette weiter mit den in der Umgebungsluft befindlichen Wassermolekülen:^[81-83]



Am Ende bilden sich protonierte Wassercluster $H^+(H_2O)_n$,^[3] wobei diese anschließend das Proton auf den Analyten übertragen können,^[84,85] sofern dessen Protonenaffinität höher als die der Wassercluster ist.^[3] Der Einfluss der Luftfeuchtigkeit ist daher von entscheidener Bedeutung und wurde ausführlich untersucht. Je mehr Wasser in der Umgebung vorhanden ist, desto mehr Wassercluster bilden sich, desto mehr Protonen können auf den Analyten übertragen werden. Dies erhöht die Ionisierungseffizienz des Systems.^[86] Zusätzlich zur Protonenübertragung kann ebenfalls eine Ladungsübertragung im Plasma stattfinden (*charge transfer*).^[3]

Es ist möglich, Proben in den Bereich hinter der Entladung, dem sogenannten Nachglühen, einzubringen, dies führte später zu der Bezeichnung *flowing atmospheric pressure afterglow*. Hier findet sich weniger hochenergetischen Heliumspezies. Hierdurch wird auf der einen Seite die Stabilität des Plasmas erhöht, die Fragmentierung von organischen Verbindungen jedoch nicht weiter begünstigt. Es handelt sich bei dieser Technik um eine weiche Ionisationsmethode.^[3,66]

Pin-to-plate-FAPA

Ein Aufbau der FAPA wurde zunächst für gasförmige und feste Analyten von Andrade *et al.* entwickelt.^[3,4] Eine Nadel dient dabei als Kathode und eine Metallplatte, in deren Mitte sich ein Loch befindet, als Anode. Beides befindet sich in einer Entladungskammer aus Polytetrafluorethylen (PTFE).^[3] Dieser Aufbau wurde später auch als *pin-to-plate-FAPA* bekannt und ist in Abbildung 4.12 dargestellt.

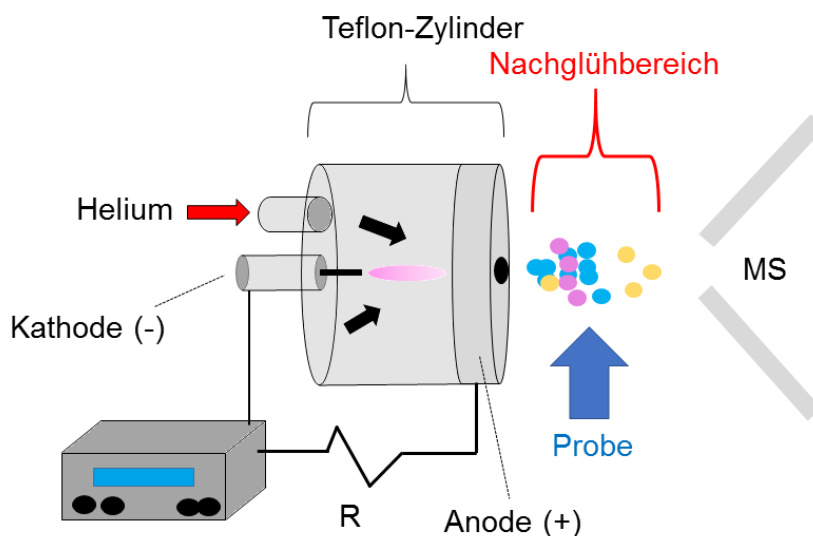


Abbildung 4.12: Schematische Darstellung der *pin-to-plate* FAPA. Reproduziert nach [3].

Zwischen der Nadel und der Metallplatte kommt es zur Glimmentladung, wobei typischerweise Spannungen von 400 Volt und Ströme von ca. 25 Milliampère verwendet werden.^[3] In den PTFE-Zylinder wird Helium eingeleitet, welches durch das Loch der Metallplatte wieder entweichen und zum Massenspektrometer gelangen kann. Der Probeneintrag erfolgt orthogonal zur Flußrichtung des Heliums in das Nachglühen des Plasmas, in dem weniger hochenergetische Spezies zu finden sind. Der Ionisationsmechanismus wurde an vorheriger Stelle in Kapitel 3.2.1.4 beschrieben. Die Arbeitsgruppe von Shelley beobachtete jedoch, dass sich der Ionisationsmechanismus durch Variation der Betriebsparameter beeinflussen lässt. So liegt das protonierte Molekül bevorzugt bei vergleichsweise geringer Stromstärke und hohen Heliumflussraten vor, während bei hoher Stromstärke und geringer Heliumflussrate das positiv geladene, jedoch nicht protonierte Molekül prominenter vorliegt. Dies macht es möglich, sowohl polare als auch nicht-polare Analyten mithilfe der FAPA zu ionisieren.^[33]

Nachteilig am orthogonalen Probeneintrag der *pin-to-plate*-FAPA ist jedoch, dass weniger Energie vorhanden ist, um die Matrix zu verdampfen, sodass es schnell zu einer Überladung des Plasmas kommen kann, dass die Energie des Plasmas also nicht mehr ausreichend ist, alle Komponenten der Probe vollständig zu verdampfen und zu ionisieren.^[6] Zudem wird bei dem *pin-to-plate*-Aufbau so viel Sauerstoff aus der Umgebungsluft eingetragen, dass es zur Oxidation des Analyten kommen kann. Dies verkompliziert das Massenspektrum und wirkt sich negativ auf die Nachweisgrenze aus.^[5]

Dieser Aufbau wurde mit Gaschromatographen,^[3,87] einem DOD-Tropfengenerator,^[88] der Laserablation^[89] und der Kapilarelektrophorese^[90] gekoppelt. Ebenfalls konnte mit der *Pin-to-Plate*-FAPA unterschiedlichste Analyten untersucht werden. So ist es möglich, Pestizide in Nahrungsmitteln^[91] zu detektieren, Polymermischungen zu charakterisieren^[92] und Reaktionsvorgänge zu beobachten.^[93] Auch waren erste Experimente für die Element-Massenspektrometrie mit diesem Aufbau möglich. So konnten mithilfe der Hydridtechnik auch mehrere Elemente mit der sonst für organische Verbindungen gedachten Ionenquelle ionisiert und massenspektrometrisch nachgewiesen werden.^[41,66]

Pin-to-capillary-FAPA

Eine Weiterentwicklung der *pin-to-plate*-FAPA stellt der *pin-to-capillary*-Aufbau dar. Der Unterschied besteht in der veränderten Geometrie der Elektroden.

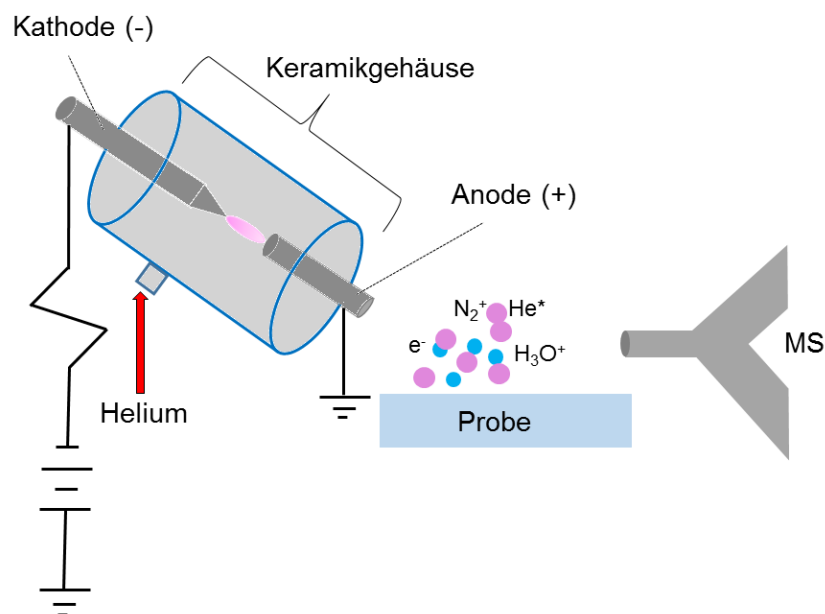


Abbildung 4.13: Schematische Darstellung der *pin-to-capillary*-FAPA. Reproduziert nach [5].

Zwar findet die Entladung noch immer in einer Entladungskammer an einer Nadel statt, jedoch dient hier eine Kapillare, die in den Entladungsraum hineinragt, als zweite Elektrode und ersetzt so die Platte.^[5] Der entsprechende Aufbau ist in Abbildung 4.13 zu erkennen.

Dieser Aufbau gewährleistet, dass weniger Sauerstoff in die Entladungszone eingetragen wird und dass sich weniger Oxidationsprodukte bilden. Die erhaltenen Massenspektren mit der *pin-to-capillary*-FAPA sind im Vergleich zu jenen, die mit der *pin-to-plate*-FAPA erhalten werden, weniger kompliziert, was in einem besseren Nachweisvermögen des jeweiligen Analyten resultiert.

Es konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass der massenspektrometrische Untergrund deutlich reduziert werden kann. Somit verbessert sich auch das Nachweisvermögen mit diesem Aufbau beträchtlich.^[5]

Die *pin-to-capillary*-FAPA wurde zum ersten Mal verwendet, um Feldstudien zur Bestimmung von organischen Aerosolen durchzuführen. Hierzu werden die Aerosole direkt in das Gehäuse und somit unmittelbar in die Entladung eingeführt. Dieser Aufbau wird als *Aero*-FAPA-MS bezeichnet.^[66,94]

halo-FAPA

Die beiden vorgestellten Aufbauten der FAPA beschränken sich auf den radialen Probeneintrag durch Desorption an festen und flüssigen Oberflächen sowie Gasen. Dies ist problematisch in Bezug auf die Reproduzierbarkeit,^[6] da es schwierig ist, die Ionenquelle immer in gleicher Position zur Probe auszurichten. Auch der Eintrag von Gasen ist nicht ohne Schwierigkeiten möglich, da es beim Probeneintrag zu Turbulenzen kommen kann. Dies beeinflusst die Stabilität des Plasmas. Zudem muss für die Einbringung der Proben in das Plasma ein T-Stück verwendet werden, was jedoch zur Abkühlung des Plasmas beiträgt. Die 90°-Ablenkung der Probe ist ebenfalls problematisch.^[6] Um diese Problematiken umgehen zu können, wurde eine neue Anordnung der Elektroden gewählt, welche auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Befinden diese sich sowohl beim *pin-to-plate*- als auch beim *pin-to-capillary*-Aufbau noch gegenüber voneinander, so sind diese in dem *halo*-FAPA-Aufbau konzentrisch angeordnet. Diese Anordnung ist in Abbildung 4.14 zu sehen.

Zwischen den beiden Elektroden, einer inneren und einer äußeren Kapillare, kommt es zu einer Gleichstromglimmentladung, wobei Helium als Entladungsgas mithilfe eines T-Stücks in den Entladungszone eingeführt wird, sodass sich ein Plasma in Form eines Heiligenscheins (*halo*) bildet.^[6] Diese Geometrie ermöglicht neben der Desorption an Probenoberflächen auch einen direkten Eintrag der Probe in den Nachglühbereich durch die innere Elektrode. Dies ist auch für zeitlich veränderte Signale nach einer Trenn-

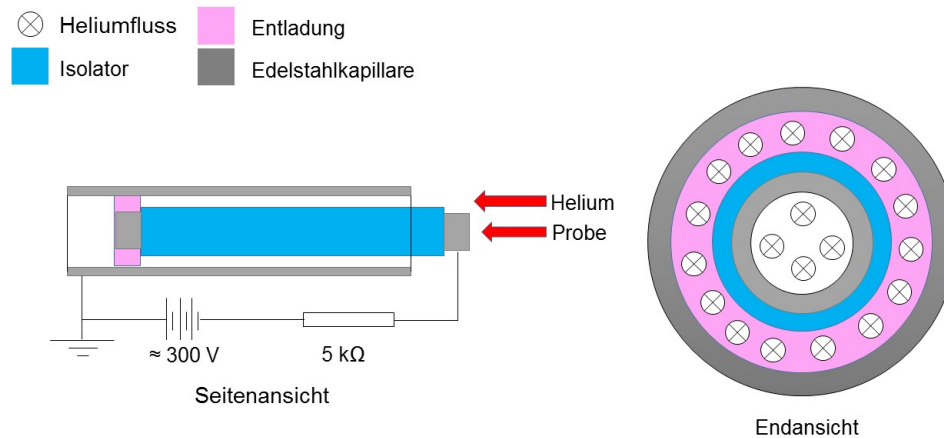


Abbildung 4.14: Schematische Darstellung der *halo-FAPA* von vorne und von der Seite. Reproduziert nach [6].

methode wie der Kapillarelektrophorese oder der HPLC interessant. Diese Anordnung bietet den weiteren Vorteil, dass die Probe in eine höherenergetische Region des Nachglühbereichs eingebracht wird. Dies ermöglicht eine maximale Interaktion zwischen Nachglühbereich und Probe, wobei die Entladung und der Probeneintrag nach wie vor räumlich getrennt voneinander sind. Zur Entwicklung dieser Geometrie wurde sich an dem Aufbau und Probeneintrag eines induktiv gekoppelten Plasmas orientiert.^[6] Des Weiteren haben neuere Studien gezeigt, dass auch ein Eintrag durch die innere Kapillare direkt in das Plasma möglich ist. So können durch Fragmentierung biatomare Kohlenstoffmoleküle gebildet werden, welche sich mittels Gaschromatographie detektieren lassen können.^[39]

Mit diesem Aufbau ist es erstmals machbar, die Probeninjektion mithilfe eines konzentrischen Zerstäubers, welcher in Kapitel 3.2.2.1 näher erläutert wird, zu ermöglichen. Ebenfalls ist es durchführbar, durch den *drop-on-demand* Aerosolgenerator erzeugte Tropfen nicht mehr wie in vorherigen Studien zwischen Ionenquelle und Massenspektrometer in das Nachglühen des Plasmas einzubringen,^[88] sondern über die innere Kapillare in das Plasma, was eine höheren Ionisierungseffizienz als bei den vorherigen Modifikationen ermöglicht.^[6] Es ist ebenfalls eine Kopplung mit Laserablationstechnik und einem Gaschromatographen über die innere Kapillare möglich.^[6] Durch diesen verbesserten Aufbau ergibt sich zudem eine höhere Empfindlichkeit und bessere Präzision im Vergleich zum *pin-to-plate*- und *pin-to-capillary*-Aufbau.^[66]

Needle-FAPA

Eine Modifikation der *halo*-FAPA ist die sogenannte *needle*-FAPA. Die beiden Aufbauten ähneln sich, da sie aus zwei konzentrischen Kapillaren bestehen. Im Gegensatz zur *halo*-FAPA wird jedoch die innere Edelstahlkapillare durch eine kommerziell erhältliche hypoderme Nadel, welche im Vergleich zu kommerziellen Edelstahlkapillaren einen geringeren Durchmesser und eine geringere Wanddicke aufweist, mit abgeschrägter Kante ersetzt.^[95] Der entsprechende Aufbau ist in Abbildung 4.15 zu sehen.

Diese Bauweise ist nicht nur kompakt und günstig, sie erlaubt aufgrund der Elektrodengeometrie eine Variation der Entladung von einer normalen Glimmentladung (hohe Stromstärke und geringe Plasmagasflussrate) hin zu einer Bogenentladung (hohe Stromstärke und hohe Gasflussrate). Entscheidend für diesen Übergang sind die Größe und Form sowie die Oberflächeneigenschaften der inneren Kapillare, der Fluss des Plasmagases sowie die Variation der Spannung.^[95] Durch die abgeschrägte Spitze der Nadel findet die Bogenentladung vornehmlich an deren Spitze statt, während sich die normale Glimmentladung gleichmäßig um die äußere Elektrode verteilt. Dieses Verhalten wirkt sich direkt auf die Rotationstemperatur aus. Die Plasmatemperatur unterscheidet sich regional im extremsten Fall um 2000 K bei höchsten Heliumflussraten.^[95] Die Temperaturen bei der *halo*-FAPA betragen hingegen nur etwa 700 Kelvin.

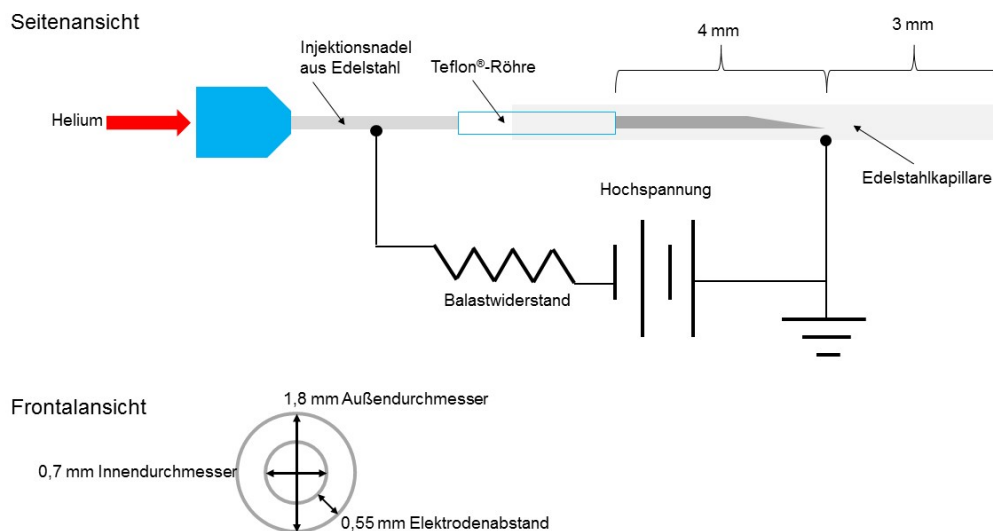


Abbildung 4.15: Schematische Darstellung der *Needle*-FAPA in Frontal- und Seitenansicht. Reproduziert nach [95].

Die unterschiedlichen Betriebsbedingungen wirken sich ebenfalls auf die Erzeugung von Ionen aus. So steigt das Signal von protoniertem Koffein im Bogenentladungsmodus im

Vergleich zur normalen Glimmentladung um das Vierfache an. Diese Betriebsparameter machen die *needle*-FAPA zu einer attraktiven Quelle für die Massenspektrometrie als auch für die optische Emissionsspektroskopie, jedoch ist die ungleiche Verteilung der Entladung an der Spitze nachteilig bezüglich der Reproduzierbarkeit.^[95]

4.2.1.4 Elektrospray-Ionisation

Bei der Elektrospray-Ionisation (electrospray ionization, ESI) handelt es sich um eine verbreitete Ionisationsmethode bei Atmosphärendruck, die bevorzugt für eine Kopplung mit der Flüssigchromatografie verwendet wird.^[11] Da es sich bei der ESI um eine sanfte Ionisationsart handelt, bei der keine bzw. kaum Fragmentierung stattfindet, wird sie bevorzugt für schwer flüchtige Analyten, auf die leicht Ladung übertragen werden kann, wie beispielsweise Proteine und Nukleinsäuren, eingesetzt.^[11,96–98] Ein weiterer Vorteil der ESI ist die Möglichkeit, einen Analyten auch mehrfach zu ionisieren, sodass der m/z -Wert des entsprechenden Analyten um die Ladungszahl z reduziert wird. Dies ist besonders für die Untersuchung großer Polymer- und Biomoleküle relevant.^[11,99,100] Es ist aber auch möglich, kleine polare und sogar anorganische Komplexe mit der ESI zu untersuchen. Für neutrale Analyten eignet sie sich jedoch nicht, da in der ESI keine Ionen aktiv erzeugt werden, sodass der Analyt schon ionisiert in Lösung vorliegen muss.^[11,101]

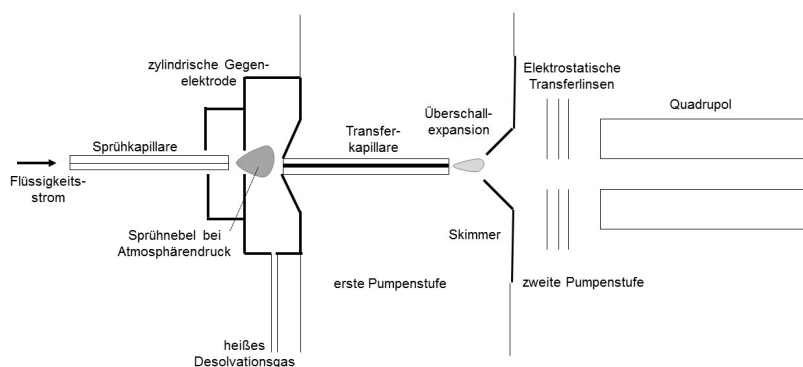


Abbildung 4.16: Schematische Darstellung einer früheren ES-Ionenquelle mit anschließendem Massenanalysator. Reproduziert nach [11].

Die Arbeitsgruppe Dole entwickelte die ESI, die große Makromoleküle mittels Elektrospray in gasförmige, mehrfach geladene Ionen überführen kann, ohne dabei die Moleküle zu fragmentieren.^[68] Jedoch ließen sich die verwendeten Polystyroleinheiten nicht mithilfe eines Massenanalysators nachweisen.^[102] Erst Ende der 1980er Jahre gelang es Fenn *et al.*, Makromoleküle mit einem Molekulargewicht von über 2000 u mithilfe

eines Quadrupolmassenanalysators zu bestimmen.^[103] Das erste ESI-Interface wurde ebenfalls von der Arbeitsgruppe Fenn entwickelt und ist in Abbildung 4.16 zu sehen.

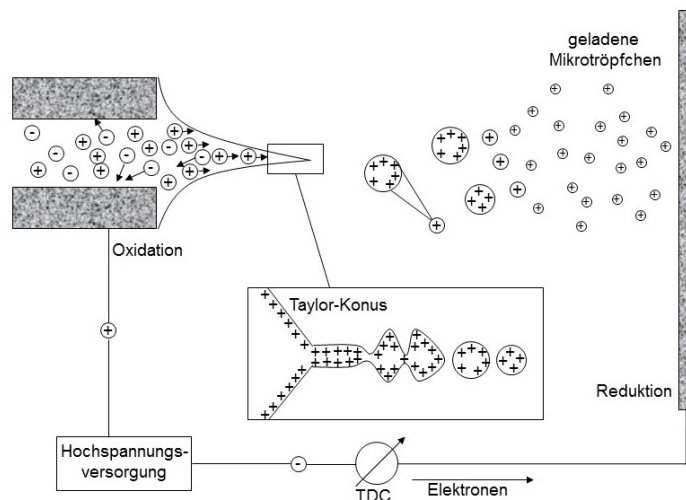


Abbildung 4.17: Schematische Darstellung der Bildung eines Taylor-Konus, Ionenemission aus dem Flüssigkeitsstrahl und der anschließende Zerfall des Strahls. Reproduziert nach [11].

Zunächst wird die in einem geeigneten Lösungsmittel verdünnte Probe mithilfe einer Spritzenpumpe in eine Sprühkapillare überführt, die mit einem Potenzial von 3-4 kV relativ zu einer zylindrischen Gegenelektrode gehalten wird. Es bildet sich ein elektrisches Feld, welches mit dem Flüssigkeitsmeniskus, der aus der Nadelspitze entweicht und dem Feld mit 10^6 Vm^{-1} ausgesetzt ist, wechselwirkt.^[11]

Infolgedessen kommt es zur Ladungstrennung der Elektrolytlösung und der Meniskus wird zu einem Konus deformiert, welches von Zeleny erstmals beobachtet und von Taylor zum ersten Mal beschrieben wurde.^[105,106] Unter zunehmenden Einfluss des elektrischen Feldes bildet sich aus der Flüssigkeit zunächst ein Oval, wobei eine zunehmende Krümmung des Ovals seinerseits die Feldstärke erhöht. Sobald die kritische Feldstärke erreicht ist, bildet sich der Taylor-Konus. Infolgedessen wird die Oberflächenspannung der Flüssigkeit überwunden. Es bildet sich an der Spitze der Nadel ein Flüssigkeitsstrahl in Richtung Gegenelektrode. Zugleich bildet sich der Strahl an der Lokalität der höchsten Ladungsdichte und trägt, je nach Modus, einen hohen Anteil an entweder positiv oder negativ geladenen Ionen.^[107,108] Aufgrund seiner Instabilität zerfällt der Strahl in feine Tröpfchen.^[109] Aufgrund der Coulomb-Abstoßung zwischen den Tröpfchen divergiert der Flüssigkeitsstrahl anschließend.

Um die Verdampfung des Lösungsmittels zu fördern, wird oftmals zusätzlich ein erhitzter Gasstrom, meist Stickstoff, eingeleitet. Sobald die Oberflächenspannung von den elektrostatischen Kräften überwunden wird, emittiert die Konusspitze einen Flüssigkeitsstrahl in Richtung Gegenelektrode, welcher einen deutlich geringeren Durchmesser

im Vergleich zur Injektionsnadel aufweist. Dieser Strahl zerfällt nach einer gewissen Zeit in feine geladene Tröpfchen, welche aufgrund der Coulombabstoßung einen konusförmigen Elektrospray bilden.^[11] Der gesamte Vorgang ist in Abbildung 4.17 zu sehen.

Dieses Spray wird anschließend durch das Einlasssystem des Massenspektrometers in das Hochvakuum des Massenanalysators geleitet.^[11] Eine Modifikation der ESI ist die sogenannte *desorption electrospray ionisation*

(DESI), wie sie in Abbildung 4.18 zu sehen ist. Diese Technik bietet den Vorteil, dass keine aufwendige Probenvorbereitung benötigt wird, da elektrisch geladene Tropfen direkt auf die Oberfläche der zu untersuchenden Probe gerichtet werden und dabei Ionen an dieser freisetzen, welche anschließend in das Vakuum eines konventionellen Massenanalysators überführt werden.

Diese Methode bietet eine schnelle Vorgehensweise im Vergleich zur ESI und kann für eine große Anzahl unterschiedlicher Analyten angewendet werden.^[16,110]

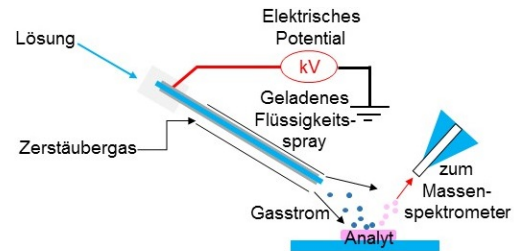


Abbildung 4.18: Schematische Darstellung einer DESI-Ionenquelle. Reproduziert nach [110].

4.2.2 Probenzuführungssysteme

Eine Probe wird nur im Idealfall vollständig in die Ionenquelle eingeführt, in der Regel ist dieser Vorgang nur mit Verlusten möglich. Dies wirkt sich nachteilig auf die Empfindlichkeit und die Nachweisgrenze der Methode aus. Als Beispiel sei für die plasma-basierten Ionenquellen die Größe der Tropfen bei der Zufuhr flüssiger Proben genannt. Bei großen Tropfen muss mehr Energie aufgewendet werden, um diese zu verdampfen. Die aufgewendete Energie steht im Ionisationsprozess jedoch nicht mehr zur Verfügung, weshalb die größeren Tropfen oft mithilfe einer Sprühkammer abgetrennt werden.^[111]

Um die Problematiken und Vorteile der möglichen Techniken zur Probenezuführung für die drei Aggregatzustände deutlicher zu machen, werden diese in den folgenden Abschnitten näher erläutert.^[66]

4.2.2.1 Zerstäubung flüssiger Proben

Aufgrund der einfacheren Handhabung im Vergleich zu festen und gasförmigen Substanzen werden Proben bevorzugt im flüssigen Zustand in eine Ionenquelle eingeführt.^[112] So lassen sich Proben und Standards in flüssiger Form präzise verdünnen.^[112]

Um Flüssigkeiten in eine Ionenquelle einzubringen, müssen diese in ein Aerosol überführt werden, um eine effiziente Verdampfung und Ionisierung zu ermöglichen. Dies erfolgt üblicherweise mithilfe eines pneumatischen Zerstäubers.^[112]

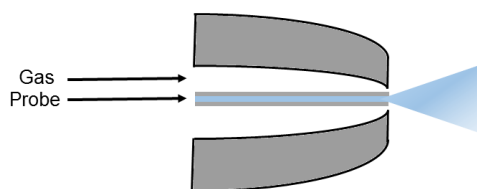


Abbildung 4.19: Schematische Darstellung eines konzentrischen Zerstäubers. Reproduziert nach [113].

Vereinfacht ausgedrückt beruht die Funktion eines pneumatischen Zerstäubers auf der Interaktion einer Flüssigkeit mit einem schnell strömenden Gas. Dabei wird ein Teil der kinetischen Energie des Gases auf die Flüssigkeit übertragen. Wird die Oberflächenspannung der Flüssigkeit überwunden, bilden sich Tropfen in verschiedenen Größen.^[114] Die Größe der Tropfen wird zum einen durch die Eigenschaften der Probe selbst, wie beispielsweise die Oberflächenspannung, die Viskosität und

der Dampfdruck, beeinflusst, andererseits durch die apparativen Bedingungen wie die Temperatur und die Flussraten von Zerstäubergas und Probe.^[114,115]

Je nach Fragestellung können verschiedene Zerstäubertypen zum Erzeugen eines Aerosols gewählt werden. Geeignet sind beispielsweise der konzentrische und der *cross-flow*-Zerstäuber,^[116] wie in Abbildung 4.19 und 4.20 zu sehen.

Im Fall des konzentrischen Zerstäubers wird die Probe durch eine innere Kapillare eingeführt, die von einer weiteren Kapillare, welche das Zerstäubergas einbringt, umhüllt ist. Der konzentrische Zerstäuber hat sich aufgrund seiner Robustheit und Langzeitstabilität im Vergleich zu anderen Zerstäubern als geeignet herausgestellt, allerdings ist sein Anwendungsgebiet eingeschränkt, da dieser Zerstäubertyp nur mit mittlere Mengen an gelösten Feststoffen und kleineren Partikeln arbeiten kann.^[113]

Um auch mit einem höheren Anteil an Feststoffen in der Probe oder viskoserer Medien arbeiten zu können, bietet sich der *cross-flow*-Zerstäuber an.^[113,114] Bei diesem Zerstäuber ist die Lage der Proben- und Gaskapillaren orthogonal zueinander, wobei hier die Effizienz der Energieübertragung nicht optimal ist.^[114,115]

Beide Zerstäubertypen gelten als robust, jedoch sind sie in Bezug auf die Qualität des erzeugten Aerosols in Verbindung mit Ionenquellen nicht ideal. Zu große Tropfen wirken sich negativ auf die Robustheit eines Plasmas aus, zudem können hohe Gasströme des Zerstäubergases einer zu geringeren Aufenthaltszeit im Plasma bewirken, sodass das Lösungsmittel nur unvollständig verdampft und ein geringer Anteil der Analytmoleküle ionisiert wird.^[114,117] Um das erste Problem zu umgehen, können Sprühkammern verwendet werden, die zu große Tropfen abtrennen und eine Überladung des Plasmas verhindern. Falls es jedoch erwünscht ist, dass die komplette Probe injiziert wird, ohne dabei die Ionenquelle zu stark zu belasten, muss ein *total consumption*-System gewählt werden, welches bei niedrigen Flussraten arbeitet.^[113] Als Beispiel dafür wird im nächsten Kapitel der Mikrozerstäuber EnyaMist[®], der zur Gruppe der Parallelpfadzerstäuber gehört und als *total consumption*-System verwendet werden kann, vorgestellt.^[66]

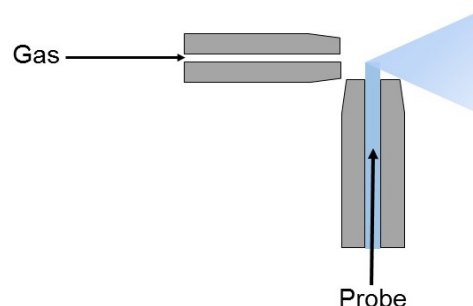


Abbildung 4.20: Schematische Darstellung eines *cross-flow* Zerstäubers. Reproduziert nach [113].

Parallelpfadzerstäuber

Im Rahmen der durchgeführten Studien wurde ein Parallelpfadzerstäuber (Firma Burgener Research Inc., Modell EnyaMist[®]) verwendet, der zur Klasse der pneumatischen Zerstäuber gezählt wird. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 4.21 zu sehen.

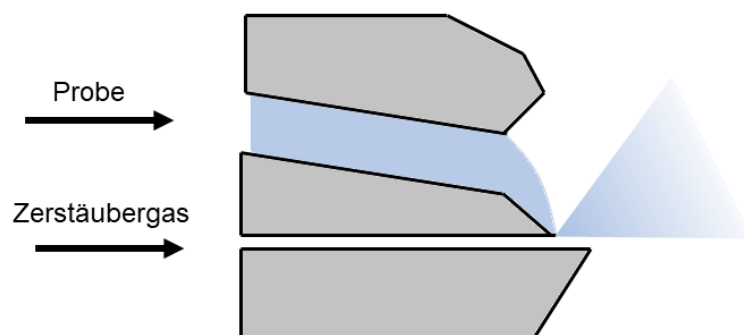


Abbildung 4.21: Schematische Darstellung eines Parallelpfadzerstäubers. Reproduziert nach [113].

Die Funktionsweise eines Parallelpfadzerstäubers beruht auf zwei parallel angelegten Kapillaren im Inneren des Zerstäubers. Durch eine Kapillare fließt hierbei die flüssige Probe, durch die andere das Zerstäubergas. Die Flüssigkeit wird durch die Kapillare geleitet und durchtritt die Probenöffnung, wo sie auf das Zerstäubergas trifft. Daraufhin überträgt das Gas einen Teil seiner kinetischen Energie auf die Flüssigkeit, deren Oberfläche anschließend deformiert und schließlich in feine Tropfen in einer breiten Tropfengrößenverteilung zerteilt wird.^[65,113]

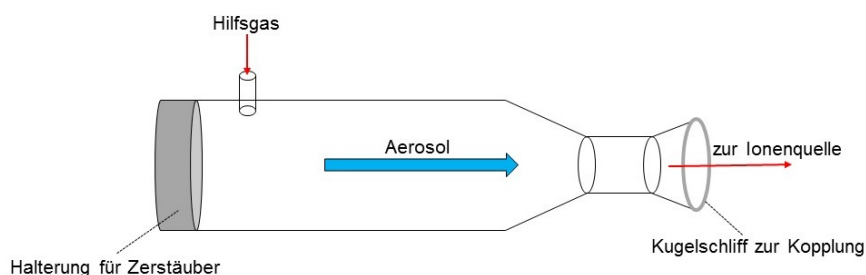


Abbildung 4.22: Darstellung der verwendeten Aerosoltransportkammer mit einem Hilfgas. Reproduziert nach [65]

Um eine bessere Zerstäubung und Desolvatation zu gewährleisten, wird der Zerstäuber in Verbindung mit einer Aerosoltransportkammer verwendet, die in Abbildung 4.22 zu sehen ist. Diese ermöglicht die Zufuhr eines Zusatzgases, welches das Aerosol zusätzlich

fokussiert. Einen Abfluss besitzt diese Kammer nicht, da das gesamte erzeugte Aerosol in die Ionenquelle überführt wird, sofern eine Flussrate zwischen $0,2$ und $10 \mu\text{L min}^{-1}$, gewährleistet ist.^[118] Dieser Modus wird als *total consumption* bezeichnet. In diesem Modus ist die Tröpfchengrößenverteilung weniger breit, als es bei Modi der Fall ist, in denen nur ein Teil des Aerosols eingetragen wird.

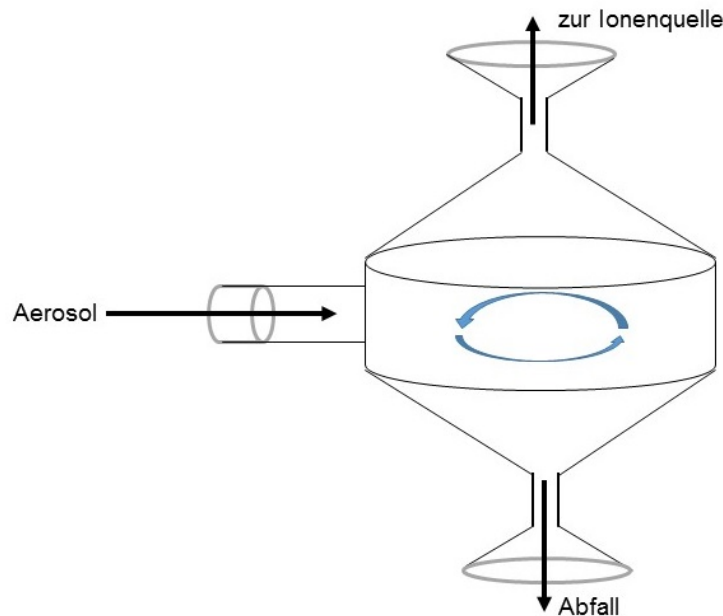


Abbildung 4.23: Darstellung einer Zyklonsprühkammer. Reproduziert nach [65].

Um auch mit höheren Probenflussraten arbeiten zu können, ohne dabei das Plasma zu überladen, wurde im Rahmen der durchgeführten Studien unter Zusatz eines Parallelpfadzerstäubers mit einer Zyklonsprühkammer gearbeitet, wie sie in Abbildung 4.23 dargestellt ist. Wie bei anderen Sprühkammersystemen wird die Massenträgheit größerer Tropfen ausgenutzt, um diese von kleineren abzutrennen. Wie in Abbildung 4.23 zu erkennen, wird hierbei das Zerstäubergas zu einem Zyklon geformt, wobei kleine Tropfen dieser Richtungsänderung folgen können, größere Tropfen jedoch nicht, wodurch diese gegen die Wände der Sprühkammer stoßen und über einen Abfluss abgeführt werden. Auf diesem Wege gehen jedoch bis zu 98% der erzeugten Tropfen verloren.^[65,66]

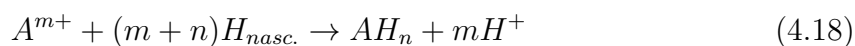
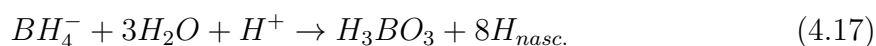
4.2.2.2 Gasförmige Proben

Wird eine Probe im gasförmigen Zustand in die Ionenquelle eingetragen, so gilt dies als ideal, da so keine Energie mehr benötigt wird, um Analyt und Lösungsmittel zu verdampfen.^[117] In diesem Kapitel werden folglich die wichtigsten Zuführungstechniken für gasförmige Proben vorgestellt und ihre Anwendung mit der FAPA als Ionenquelle erläutert.

Eine bewährte Technik ist die Kopplung der Gaschromatographie mit einer Ionenquelle, welche bei geringerem Druck arbeitet, wie beispielsweise die chemische Ionisation und die Elektronenstoßionisation.^[11] Jedoch stellt die erhöhte Gaszufuhr ein Problem für das Vakuumsystem der Ionenquelle dar, weshalb nur ein Teil des Eluates verwendet werden kann, sodass das Vakuumsystem nicht zusammenbricht.^[11,119] Um zu verhindern, dass ein zu hoher Gasstrom in das Vakuumsystem überführt wird, wurden früher Splits, die den Zufluss in einen Faktor von 1:1000 teilen konnten, oder Separatoren verwendet. Seit dem Verwenden der Kapillar-GC ist eine Kopplung mit Ionenquellen bei vermindertem Druck auch ohne Separatoren möglich, da diese mit geringeren Gasströmen betrieben werden und das Vakuumsystem weniger stark belastet wird.^[11,120] Arbeitet eine Ionenquelle bei Atmosphärendruck, fällt der zusätzliche Gasstrom weniger ins Gewicht als bei einer Ionenquelle mit reduziertem Druck. So wurde die Gaschromatographie schon früh als Probenezuführungssystem für die FAPA genutzt.^[3] Durch die in der GC stattfindende Trennung ist es zudem möglich, Matrixbestandteile vor Eintritt in die Ionenquelle abzutrennen und diese so weniger zu belasten. Dies wirkt sich positiv auf die Empfindlichkeit aus, die Analysezeit wird jedoch erhöht.^[87] Die Anwendung der Gaschromatographie beschränkt sich auf flüchtige organische oder anorganische Verbindungen,^[121] sodass diese Probenezuführungstechnik nur für einen begrenzten Teil an Analyten geeignet ist. Eine Möglichkeit, diese Einschränkung zu umgehen, ist die Derivatisierung von schwerflüchtigen Verbindungen. Dies ist jedoch mit einem gewissen Aufwand verbunden, sodass stattdessen oft die HPLC als Trenntechnik bevorzugt wird.^[47]

Hydridtechnik

Eine Möglichkeit, nichtflüchtige Elemente wie Arsen, Antimon, Germanium, Selen und Tellur in gasförmige Verbindungen zu überführen und anschließend in die Ionenquelle einzubringen, ist die Hydridtechnik (*hydride generation*, HG).^[41] Dabei wird der Analyt durch eine chemische Reaktion mit einem Wasserstoffdonor, überwiegend Natriumborhydrid, aus einer sauren Flüssigkeit gemäß der folgenden Reaktion in die Gasphase überführt:^[41]



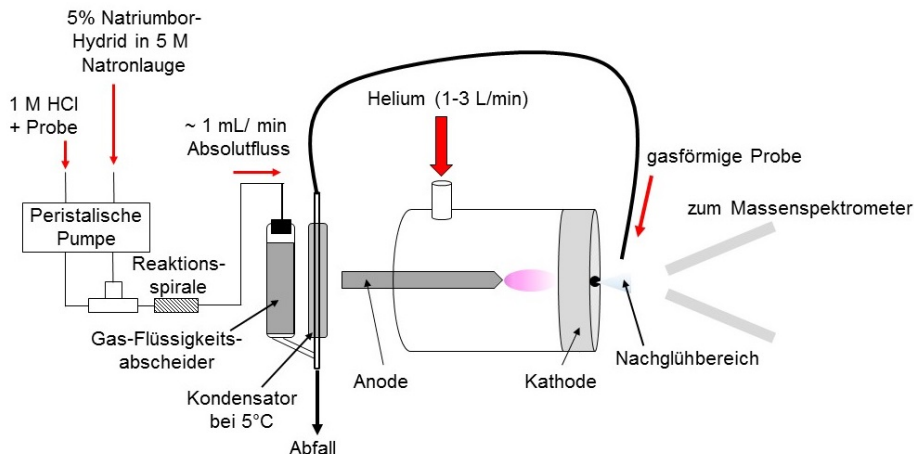


Abbildung 4.24: Aufbau eines *pin-to-plate*-FAPA-MS-Systems. Die Hydridtechnik wird als Probenzuführungssystem für verschiedene Elemente genutzt. Reproduziert nach [41].

Diese Art der Probeneintragung bietet mehrere Vorteile. So ist die Transporteffizienz des Analyten in die Ionenquelle hoch, wird gleichzeitig jedoch nur gering belastet, da es mit der Hydridtechnik möglich ist, den Analyten von der Matrix abzutrennen. Eine Überladung der FAPA durch Wasserstoff aufgrund von höheren Konzentrationen an eingetragener Säure konnten nicht beobachtet werden.^[41]

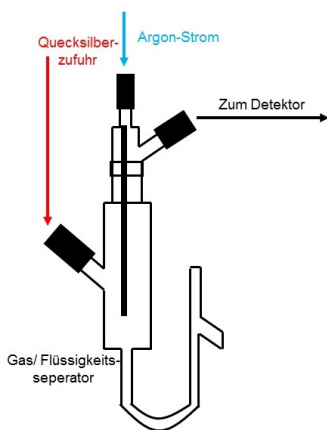


Abbildung 4.25: Ein Gas/ Flüssigkeits-Separator für die Kaltdampftechnik, analog zur Hydridtechnik. Reproduziert nach [122]

Zumeist wird die Hydridtechnik in Verbindung mit der Atomabsorptionsspektroskopie verwendet, jedoch nutzte die Hieftje-Gruppe im Jahr 2008 diese auch als Probenzuführungssystem für das FAPA-MS-System, wie in Abbildung 4.24 zu sehen ist. Mit dieser Kopplung war es möglich, das Element Arsen mithilfe der Massenspektrometrie nachzuweisen. Jedoch waren die erzielten Nachweisgrenzen für dieses Element deutlich schlechter als bei der HG-ICP-MS Methode. Grund hierfür war die Bildung verschiedener polyatomarer Interferenzen wie AsO^+ und As_2O_3^+ neben As^+ , was die Quantifizierung erschwert hat.^[41] Ein ähnlicher apparativer Aufbau wird für die Kaltdampftechnik verwendet, mit der Quecksilber gasförmig in die Ionenquelle eingebracht werden kann. Quecksilber hat einen

hohen Dampfdruck (0,373 Pa bei 30°C^[123]) und kann so auch ohne die Zufuhr thermischer Energie untersucht werden.^[122] Zunächst muss Quecksilber, welches meist in Verbindungen vorliegt, mithilfe von Natriumborhydrid oder Zinn(II)-chlorid reduziert werden.^[122] Anschließend wird das gasförmige Quecksilber mit einem Argonstrom aus dem Reaktionsgefäß zur Anregungs- oder Ionenquelle getragen, wie in Abbildung 4.25 zu sehen.

Diese Technik ermöglicht niedrige Nachweisgrenzen, beschränkt sich jedoch einzig auf Quecksilber als Analyt.^[122] Trotz dieser Einschränkung findet diese Technik eine breite Anwendung, da es aufgrund der Toxizität von Quecksilber und dessen organischen Verbindungen^[124] notwendig ist, auch Mengen im Spurenbereich nachweisen zu können.^[66]

4.2.3 Massenanalytoren

Gelangt der Analyt in ein Massenspektrometer, muss dieser zunächst mittels einer Ionenquelle ionisiert werden, da die Analyten nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis aufgetrennt werden. Diese Ionen müssen vor dem Eintritt in den Massenanalytator zunächst zu einem Ionenstrahl fokussiert werden. Die erzeugten Ionen werden entsprechend der Polarität der Spannung hinter der Einlassöffnung (engl.: *orifice*), welche Ionen in das Massenspektrometer überführt, beschleunigt und darauf hin mithilfe von elektromagnetischen Linsen fokussiert.^[11,125] Eine schematische Abbildung des *Interface* findet sich in Abbildung 4.26.

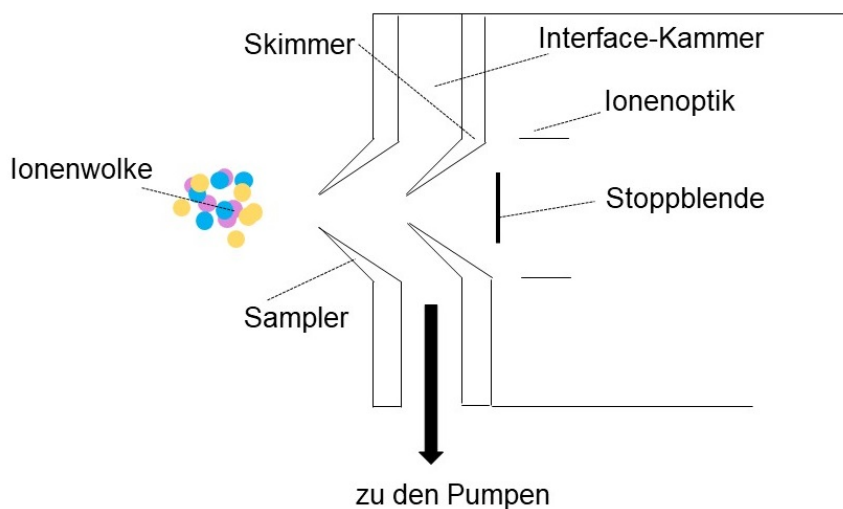


Abbildung 4.26: Der schematische Aufbau eines MS-Interfaces. Das Plasma der Ionenquelle expandiert durch die erste Lochblende, den *Sampler*, von Normaldruck auf ein Vorvakuum und passiert anschließend die zweite Lochblende, den *Konus*, um vom Vorvakuum in das Hochvakuum zu gelangen. Reproduziert nach [126].^[126]

Der Eintritt in den Massenanalytator (engl.: *interface*) stellt eine technische Herausforderung dar, da, sofern die Ionenquelle nicht selbst im Vakuum betrieben wird, nach der Einlassöffnung der Druck von Atmosphärenbedingungen stark abfällt. Die Probe expandiert adiabatisch in den Raum.^[125–127] Dies soll gewährleisten, dass die Flugstrecke der Ionen möglichst stoßfrei erfolgt. Dennoch lassen sich Trennungen nicht vermeiden, da sich Ionen gleicher Ladung abstoßen. Dieser Effekt ist insbesondere bei leichten Ionen zu beobachten.^[125] Um den Druckabfall nicht zu rapide herbeizuführen, werden sequentiell arbeitende Vakuumsysteme eingesetzt, die den Übergang zwischen Atmosphärendruck und Hochvakuum schrittweise erfolgen lassen.^[125] Ein kegelförmiger Konus separiert diesen Raum von der Extraktionslinse. Im Anschluss ist eine weitere Ionenoptik zu finden, gefolgt von dem Massenanalytator und zuletzt dem Detektor,

welche sich im Hochvakuum befinden. Um Photonen und Neutralteilchen, die selbst keine elektrische Ladung besitzen, abzutrennen, wird in der Flugstrecke ggf. ein Hindernis eingebaut, um das der Ionenstrahl unter Verwendung eines elektrischen Feldes umgelenkt wird. Alternativ kann eine nicht-axiale Anordnung gewählt werden, bei dem geladene Teilchen auf eine neue Bahn gelenkt werden, Neutralteilchen behalten ihre bisherige Flugbahn jedoch bei und stoßen gegen eine Stoppblende.^[125]

Die Massenanalysatoren werden in ihrer Arbeitsweise differenziert, indem zwischen sequentiell und simultan arbeitenden Analysatoren unterschieden wird. In diesem Fall können simultan arbeitende Massenanalysatoren Ionen aller erzeugten m/z -Werte zur gleichen Zeit erfassen, die sequentiell arbeitenden Massenanalysatoren können dies nicht, der Massenbereich wird abgetastet.^[11]

In diesem Kapitel wird überwiegend auf den Quadrupolmassenanalysator eingegangen, welcher auch im Verlauf dieser Arbeit verwendet wurde. Ein Quadrupol zählt zu der Gruppe der sequentiell arbeitenden Systeme. Es soll darüber hinaus das Prinzip der Ionenfalle erklärt werden, welche in ihrer Funktionsweise dem Quadrupol ähnelt.^[66]

4.2.3.1 Quadrupol

Historische Massenanalysatoren, die vor der Mitte des 20. Jahrhundert entwickelt wurden, arbeiteten mit Magnetfeldern. Dies machte sie unflexibel, da sich ein Magnetfeld nur langsam variieren lässt.^[125] Als Innovation gilt der 1953 von Paul und Steinwedel theoretisch beschriebene und 1955 vorgestellte Quadrupol, der mit einem elektrischen Feld arbeitet.^[128,129]

Ein Quadrupol besteht aus vier hyperbolisch oder zylindrisch geformten Stabelektroden, die parallel angeordnet sind.^[11,125] Die jeweils gegenüberliegenden Stäbe weisen dasselbe Potenzial auf, welches aus Gleich- und Wechselstromkomponenten besteht.^[11,125]

Diese Anordnung ist in Abbildung 4.27 dargestellt ist.

Die Ionen werden in z -Richtung in das elektrische Feld eingebracht, sodass von den Stäben, die eine Ladung entgegengesetzt zu der Polarität des Ions aufweisen, eine anziehende Kraft auf das Ion ausgeht. Wird an die Stäbe eine periodische Spannung angelegt, wechseln sich anziehende und abstoßende Wirkung sowohl in x - als auch in y -Richtung auf das Ion ab. Es ergibt sich aus angelegter Gleichspannung U und einer Wechselspannungsamplitude V sowie der Wechselspannungsfrequenz ω das folgende Gesamtpotenzial Φ_0 .^[11]

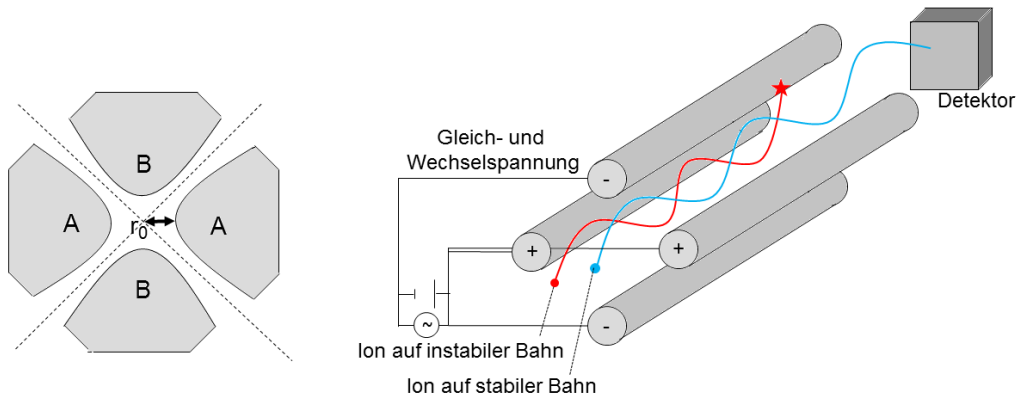


Abbildung 4.27: Links: Querschnitt eines Quadrupols. Entlang der gestrichelten Linien ist das elektrische Feld null. Rechts: Schematische Ansicht eines linearen Quadrupols. Reproduziert nach [11].

$$\Phi_0 = U + V \cdot \cos \omega t \quad (4.19)$$

Es ergeben sich daraus die folgenden Bewegungsgleichungen mit der Bewegungsrichtung x , der Zeit t , der Elementarladung e , der Masse m der Ionen und dem Radius r_0 des Magnetfeldes:^[11]

$$\frac{d^2 x}{dt^2} + \frac{e}{m_i r_0^2} (U + V \cdot \cos \omega t) = 0 \quad (4.20)$$

$$\frac{d^2 x}{dt^2} - \frac{e}{m_i r_0^2} (U + V \cdot \cos \omega t) = 0 \quad (4.21)$$

Bei einem inhomogenen periodischen Feld wirkt im zeitlichen Mittel eine geringe Kraft in Richtung des niedrigsten Feldes. Wie in Abbildung 4.27 (1) zu sehen, ist das elektrische Feld bei hyperbolischen Elektroden entlang der Asymptoten gleich null. Schwingt ein Ion stabil mit einer begrenzten Amplitude in der xy -Ebene entlang der z -Richtung, so kann es den Quadrupol durchqueren ohne auf eine der Elektroden zu treffen.^[11] Diese Bedingungen lassen sich mithilfe der Mathieu-Gleichungen beschreiben.^[11,130] Aus den Gleichungen 4.20 und 4.21 ergibt sich der folgende Zusammenhang.

$$\frac{d^2 x}{dt^2} + (a_x + 2q_x \cos 2\tau)x = 0 \quad (4.22)$$

$$\frac{d^2 y}{dt^2} + (a_y + 2q_y \cos 2\tau)y = 0 \quad (4.23)$$

Durch Vergleichen der Gleichungen 4.20 und 4.21 mit den Gleichungen 4.22 und 4.23 ergibt sich für die Parameter a und q die folgende Beziehung:

$$a_x = -a_y = \frac{4eU}{m_i r_0^2 \omega^2} \quad (4.24)$$

$$q_y = -q_x = \frac{2eV}{m_i r_0^2 \omega^2} \quad (4.25)$$

$$\tau = \frac{\omega t}{2} \quad (4.26)$$

Für festgelegte Werte von U , V und ω können die Ionen auf einer stabilen Bahn den Quadrupol für einen bestimmten m/z -Wert bzw. für einen bestimmten m/z -Bereich durchqueren. Ionen, die in einem Bereich von $2r_0$ zwischen den Elektroden oszillieren, weisen eine stabile Flugbahn auf. Diese können nach Durchqueren des Quadrupols detektiert werden.^[11]

Wird a auf die Ordinate für das zeitinvariante Feld gegen q für das zeitvariante Feld aufgetragen, ergeben sich Stabilitätsdiagramme, wie in Abbildung 4.28 links zu sehen. Es lässt sich erkennen, dass es verschiedene Bereiche gibt, in denen I) entweder die x- oder y-Trajektion stabil ist oder II) die Trajektion sowohl in x- als auch in y-Richtung stabil ist oder III) keine stabile Bewegung der Ionen möglich ist. Die hellgrau unterlegten Flächen geben die stabilen Trajektionen in x- bzw. in y-Richtung an, die dunkelgrauen Flächen markieren die stabilen Trajektionen in beide Richtungen.^[131,132]

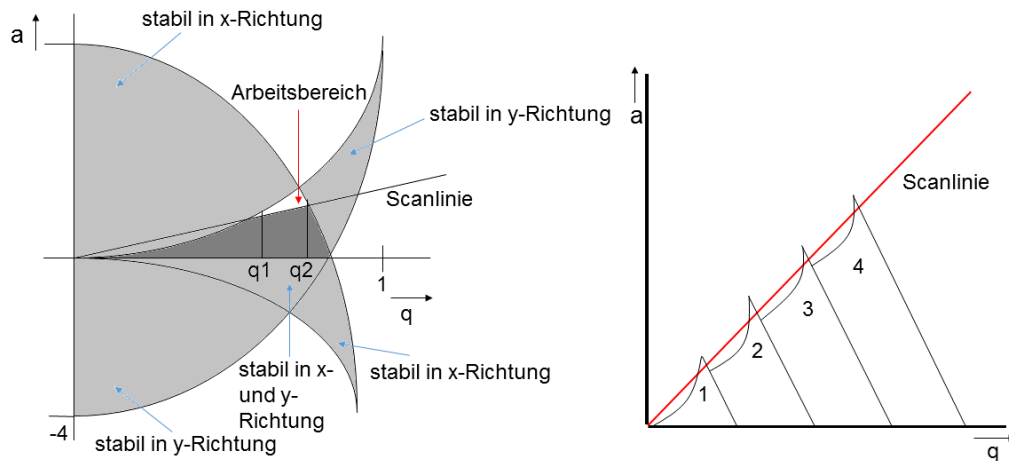


Abbildung 4.28: Links: Der Stabilitätsbereich eines Quadrupols. Rechts: Die Beträge der Gleich- und Wechselspannung. Reproduziert nach [11].

In Abbildung 4.28 rechts ist zu erkennen, dass Ionen mit einem ausgewählten m/z -Wert durch den Quadrupol geleitet werden können, indem deren Stabilitätsbereiche durch

Variation von U und V nacheinander durchlaufen werden, die Verhältnisse bleiben konstant. Von 1 bis 5 werden in dieser Abbildung die Stabilitätsbereiche mit zunehmenden m/z -Wert abgefahren. Im Bereich von $-U$ wirkt das Wechselfeld als stabilisierende Komponente. Die m/z -Werte, die den wechselnden Kräften des Hochfrequenzfeldes schnell genug folgen können und nicht zu träge sind, werden auf ihrer Flugbahn stabilisiert. Das entsprechende Stäbepaar wirkt als Tiefpassfilter. In der $+U$ -Ebene ergibt sich der umgekehrte Fall. Die Ionen werden von den Quadrupolstäben abgelenkt, allerdings führt das Wechselfeld zu Schwingungen, wobei Ionen mit geringeren Massen stärker vom Wechselfeld beeinflusst werden als schwerere Ionen. Dies ergibt eine instabile Trajektionsbahn der leichten Ionen, sodass diese aus dem Quadrupol hinausgeführt werden. Diese Stäbepaar arbeitet folglich als Hochpassfilter. Werden Hoch- und Tiefpassfunktion parallel betrieben, arbeitet das System als Schmalbandfilter.^[112,128,133–135] Dies ist Abbildung 4.29 zu sehen.

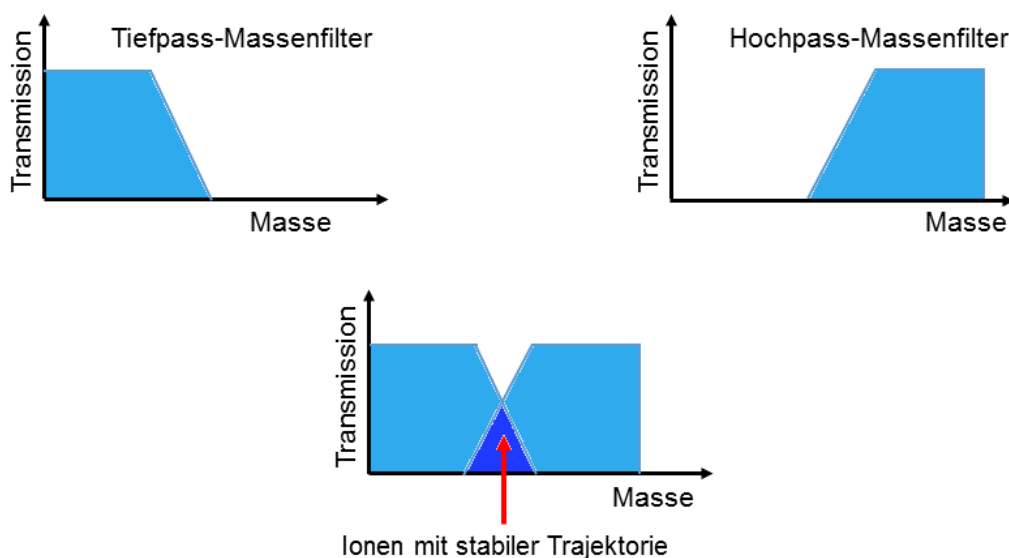


Abbildung 4.29: Schematische Darstellung der Wirkung eines Tief- und Hochpassfilters in einem Quadrupol-Massenanalysators. Reproduziert nach [7].

Quadrupolmassenanalysatoren finden verbreiteten Einsatz. Grund dafür sind seine im Vergleich zu anderen Massenanalysatoren geringe Abmessungen, die kürzere Wegstrecken ergeben. Dies ist von Vorteil, da so ein weniger aufwendiges Vakuumsystem von Nöten ist. Des Weiteren ist ein Quadrupolmassenanalysator vergleichsweise einfach zu bedienen und preiswert. Jedoch weist der Quadrupolmassenanalysator zwei Nachteile auf. Zum einen ist mit diesem nur eine sequentielle Arbeitsweise möglich, was insbesondere im Vergleich mit einem *Time of Flight*-Massenanalysator, welches quasi-simultan

arbeitet und zu längeren Messzeiten führt.^[136] Neuere Geräte weisen eine entsprechend leistungsstarke Mikroelektronik auf, dass sich eine schnellere Spannungsversorgung ergibt und die Scanrate dadurch deutlich erhöht wird.^[112] Ein weiterer Nachteil ist die im Vergleich zu anderen Analysatoren wie der Orbitrap oder dem Sektorfeld geringe Auflösung, sodass sie nur dann eingesetzt werden, wenn es ausreicht, im *low resolution*⁶-Größenbereich zu arbeiten.^[137,138] Wird eine höhere Auflösung benötigt, ist dies nur mit Einbußen der Transmission möglich. Moderne Geräte erzielen mittlerweile jedoch eine bis zu zehn Mal bessere Auflösung als frühere Quadrupolmassenanalysatoren.^[137]

Eine Weiterentwicklung, die die Identifikation unbekannter Substanzen in der Massenspektrometrie erleichtert, ist die Tandem-MS, wie sie auch in dieser Arbeit verwendet wurde und auf dem Prinzip der kollisionsinduzierten Dissoziation (*collision-induced dissociation*, CID)⁷ beruht. Ein Triple-Quadrupol-Massenspektrometer besteht aus einem ersten Quadrupol Q_1 , welcher zunächst Ionen eines bestimmten m/z -Wertes passieren lässt, einer Kollisionszelle Q_2 , in der die Moleküle mit einem Stoßgas wie Stickstoff kollidieren, und einem zweiten Quadrupol Q_3 , der die Fragmente einer bestimmten Ionenspezies selektiert und zum Detektor weiterleitet.⁸^[141] Die Funktionsweise dieses Massenspektrometers ist in Abbildung 4.30 zu sehen.

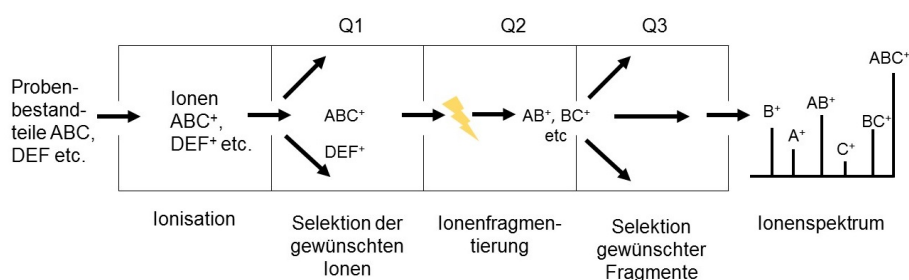


Abbildung 4.30: Funktionsweise eines Tandem-Quadrupol-MS-Systems. Reproduziert nach [141].

In Folge ergeben sich Massenspektren aus den Fragmenten ausgesuchter m/z -Werte. Die Spektren können mit in Datenbanken archivierten Spektren verglichen und an-

⁶Dies bezeichnet den Auflösungsbereich, in dem es gerade noch möglich ist, benachbarte Signale über den gesamten Massenbereich voneinander unterscheiden zu können.

⁷Dieses Prinzip beruht auf der Fragmentierung ausgewählter Ionen in der Gasphase. Helium-, Stickstoff- oder Argonionen werden im elektrischen Feld zur Erhöhung ihrer kinetischen Energie beschleunigt, und diese durch Kollision auf der zuvor gefilterten Analytione zu übertragen. Durch diese wird die innere Energie der Analytione soweit erhöht, sodass die Bindungsenergie überwunden werden kann und eine Fragmentierung stattfindet. Die resultierenden Fragmentspezies können zur Strukturaufklärung genutzt werden.^[139,140]

⁸In einer Kollisionszelle stößt die Probe mit einem eingeführten Kollisionsgas zusammen, was in einer Fragmentierung des ausgewählten Moleküls bei dem entsprechenden m/z -Wert resultiert.

$$\Phi_0 = U + V \cos \omega t \quad (4.27)$$

ω entspricht dabei $2\Pi f$, wobei f die Frequenz des Wechselstrompotentials ist. Entscheidend für eine stabile Trajektion in r - und in z -Richtung sind wie beim Quadrupol die Mathieu-Parameter, welche in den folgenden Gleichungen beschrieben sind:

$$a_z = -2a_r = -\frac{16eU}{m_i(r_0^2 + 2z_0^2)\omega^2} \quad (4.28)$$

$$q_z = -2q_r = -\frac{8eV}{m_i(r_0^2 + 2z_0^2)\omega^2} \quad (4.29)$$

Um im Inneren der Ionenfalle gespeichert werden zu können, muss der Ionenstrahl sowohl in z - als auch in r -Richtung eine stabile Trajektion aufweisen. Dies wird bestimmt durch die Stabilitätsparameter β_r und β_z , die ihrerseits von a und q abhängen. Es lassen sich Stabilitätsdiagramme erstellen, bei denen sich Ionen mit unterschiedlichen m/z -Werten und gegebenen U/V -Verhältnis entlang einer Geraden, die den Stabilitätsbereich schneidet, befinden, wobei Ionen mit höherem m/z -Wert näher am Ursprung liegen als jene mit geringen m/z -Werten. Die Stabilitätsregion ist als Hullkurve um die Gerade angeordnet. Ionen, die sich mit ihrem m/z -Wert innerhalb dieser Grenzen befinden, weisen eine stabile Trajektion auf.^[11]

Um eine höhere Empfindlichkeit und Auflösung zu erzielen, kann mithilfe eines Puffergases eine Stoßkühlung bewirkt werden, welche dazu führt, dass die Ionen in ihrer Bewegung hin zum Zentrum ausgebremst werden können.^[143] So werden sie von der durch die Elektrodenoberfläche sowie durch die von der Ein- und Austrittsöffnungen der Falle hervorgerufenen induzierten Feldinhomogenität ferngehalten.^[11,144]

Ein Massenspektrum lässt sich bei der Ionenfalle in zwei verschiedenen Modi erzeugen. Der erste Modus ist der der massenselektiven Stabilität.^[11,145] Durch bestimmte Einstellungen am Massenspektrometer werden nur Ionen eines definierten m/z -Wertes gespeichert. Diese werden durch Anlegen eines entsprechend der Aufgabenstellung gepulsten Spannungspulses an den Endkappen aus dem Speichermedium geworfen und treffen anschließend auf den Detektor. Durch die Zusammenrechnung vieler Einzelschritte ergibt sich ein Massenspektrum über einen breiten Massenbereich. Dieser Messmodus ist jedoch langsam und von geringer Empfindlichkeit,^[11,136] sodass meist der Modus der massenselektiven Instabilität verwendet wird. Hierbei werden Ionen des gesamten m/z -Bereiches in der Falle gespeichert. Durch Erdung der Endkappen und Anlegen einer RF-Spannung an die Ringelektrode werden die Ionen nach ansteigendem m/z -Wert aus der Ionenfalle entfernt.^[11]

4.2.4 Detektoren

Sobald die erzeugten Ionen den Massenanalysator verlassen haben, ist es notwendig, dass diese detektiert und in eine zu ihrer Häufigkeit proportionalen Messgröße umgewandelt werden.^[125] Dabei haben sich vor allem zwei Detektor-Typen für die Massenspektrometrie als bewährt erwiesen. Zum einen der Faraday-Becher, welcher sich durch seinen einfachen Aufbau auszeichnet und sich besonders für hohe Ionenströme wie z.B. bei der Bestimmung von Isotopenverhältnissen^[11] eignet. Er gilt ebenfalls als robust, jedoch ist seine Empfindlichkeit geringer als bei anderen Detektorsystemen wie beispielsweise einem CCD-Detektor und seine Auslesegeschwindigkeit aufgrund des Verstärkers begrenzt.^[146] Zum anderen der Sekundärelektronenvervielfacher, welcher auch im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde. Dieser zeichnet sich dadurch aus, auch kleinste Ionenströme oder gar einzelne Ionen detektieren zu können und ist somit besonders für die Spurenanalytik geeignet.^[125]

Diese beiden Detektor-Typen werden in dem folgenden Kapitel in ihrer Funktion und Anwendung näher erläutert.^[66]

4.2.4.1 Sekundärelektronenvervielfacher

Der wichtigste Prozess eines Elektronenvervielfachers ist die Emission von sekundären Elektronen, wie sie das erste Mal 1902 von Austin und Starke beobachtet wurde.^[147] Sie konnten beobachten, dass beim Auftreffen von Elektronen mit einer ausreichend hohen kinetischen Energie auf ein Metall weitere sekundäre Elektronen freigesetzt werden.^[147] Diesen Effekt machte sich 1919 Slepian zunutze und ließ sich dieses Prinzip der Sekundärelektronenvervielfachung patentieren.^[125] Aktuell verwendete Sekundärelektronenvervielfacher können in der Lage sein, aus einzelnen Ionen einen messbaren Strom zu erzeugen.^[125] Es gibt zwei verschiedene Typen von Sekundärelektronenvervielfacher, zum einen derjenige mit 12-20 diskreten Dynodenstufen oder den Typ mit einer kontinuierlichen Dynode. Das Arbeitsprinzip der kontinuierlichen Dynoden ist in Abbildung 4.32 zu sehen.

Sobald Ionen auf die erste Dynode, die beispielsweise ein halbleitendes Material wie Beryllium/Kupferoxid-Oberfläche enthält,^[148] treffen, setzen diese Sekundärelektronen frei, was als äußerer Photoelektrischer Effekt bezeichnet wird. Je niedriger dabei die Austrittsenergie, bedingt durch das Elektrodenmaterial, sowie der Austrittswinkel der Elektronen ist, desto mehr Sekundärelektronen werden freigesetzt.^[11] Die Elektronen werden durch die Elektronenoptik zwischen den Dynoden beschleunigt aufgrund des ansteigenden positiven Potentials diese zur nächsten Dynode, an der erneut eine noch höhere Zahl an Sekundärelektronen freigesetzt wird. Durch die Bildung nicht anein-

ander gebundenen Elektronen-Loch-Paare im Halbleiter nimmt dessen Leitfähigkeit zu, was als innerer photoelektrischer Effekt bezeichnet wird. Dieser Prozess wiederholt sich mehrmals, sodass eine Kaskade von mehreren Millionen Elektronen entsteht, bis der Elektronenstrom schließlich auf die Anode trifft. Die Elektronenlawine fließt zur Masse ab und es ergibt sich durch einen Widerstand ein Spannungsabfall, welcher bei einer hohen Anzahl an auftreffenden Ionen im analogen Modus erfasst wird.^[65,125] In diesem Modus wird der fließende Strom gemessen, welcher proportional zur Dichte der Elektronenlawine ist.^[146] Wenn die Ionen nicht zu schnell nacheinander auf die Konversionsdynode treffen, können Strompulse gezählt werden, dies wird als „pulszählender“ Modus oder Digitalmodus bezeichnet. Dadurch wird eine höhere Empfindlichkeit und ein erweiterter dynamischer Bereich möglich, da einzelne Ionen, die keinen Spannungsabfall erzeugen würden, der für die Messung zugänglich wäre, registriert werden.^[65]

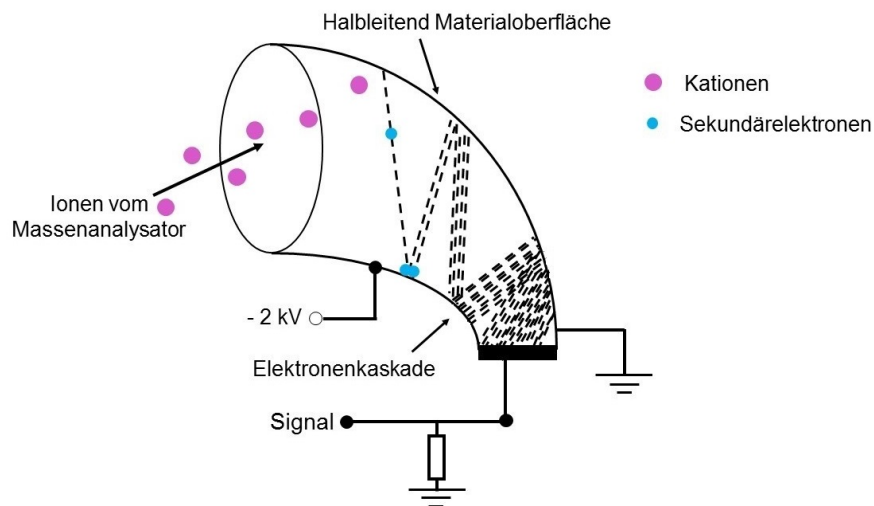


Abbildung 4.32: Schematische Darstellung eines Sekundärelektronenvervielfachers mit kontinuierlichen Dynoden. Reproduziert nach [11].

Ein Sekundärelektronenvervielfacher kann aus bis zu 20 diskreten Dynoden aufgebaut sein und einen Verstärkungsfaktor von 10^7 erreichen.^[7,148] Ein Sekundärelektronenvervielfacher mit kontinuierlicher Dynode funktioniert nach dem gleichen Prinzip, jedoch findet die Elektrodenkaskade hier innerhalb einer Dynode statt und der Potentialgradient wird innerhalb der Dynode variiert.^[7] Letztere haben jedoch einen geringeren dynamischen Bereich.

Nachteilig an diesem Detektortyp ist, dass die Lebensdauer eines Sekundärelektronenvervielfachers durch den hohen Elektronenbeschuss an der letzten Dynode limitiert ist.^[112,125] Problematisch ist die Tatsache, dass neben den Ionen ebenfalls Photonen, Elektronen und Neutralteilchen mit einer entsprechend hohen kinetischen Energie Sekundärelektronen freisetzen können, die ebenfalls detektiert werden. Ein Herausfiltern

dieser Teilchen ist daher unablässig.^[65] Wie bereits erwähnt, ist die kinetische Energie der auftreffenden Ionen für die Verstärkung von entscheidender Wichtigkeit. Dabei kann es passieren, dass durch schwere Ionen bereits zu Beginn zwei Elektronen freigesetzt werden, die später zu einem erhöhten Spannungsabfall führen. Dies führt zu einer Unterdrückung von leichteren Ionen. Mit einer dem Massenfilter folgenden Beschleunigungsstrecke kann jedoch die kinetischen Energie der Ionen angepasst werden.^[65,66]

4.2.4.2 Faraday-Becher

Bei einem Faraday-Becher ist die Kollektorelektrode so angeordnet, dass die Ionen, die zuvor erzeugt und selektiert wurden, diese treffen. Die Kollektorelektrode ist weiterhin von einem Käfig umgeben, der verhindert, dass reflektierte Ionen und Sekundärelektronen austreten. Die Elektrode ist relativ zum Verlauf des Ionenstroms ausgerichtet, damit die auftreffenden Partikel am Eingangsspalt des Bechers reflektiert werden. Sowohl Elektrode als auch Käfig werden geerdet, sodass die Ladung der positiven Ionen von der Erde durch den Widerstand neutralisiert wird. Der daraus resultierende Spannungsabfall über den Widerstand wird durch einen hochohmigen Verstärker verstärkt. Der Faraday-Becher gilt als robust, kostengünstig und einfach aufgebaut. Zudem ist das Ansprechverhalten des Detektors unabhängig von der kinetischen Energie der Ionen, sodass in dieser Hinsicht keine Massendiskriminierung stattfindet. Des Weiteren ist er weniger empfindlich als ein Elektronenvervielfacher, da hier nicht einzelne Elektronen vervielfältigt werden.^[7,66,125]

4.3 Statistik und analytische Güteziffern

Es ist notwendig, verschiedene Analysentechniken und -methoden miteinander vergleichen zu können, um eine Bewertung des jeweiligen Verfahrens zu gewährleisten. Damit dies möglich ist, müssen analytische Güteziffern definiert werden. So lassen sich Aussagen hinsichtlich der Qualität der Analysetechnik machen.

In dem folgenden Kapitel werden die wichtigsten analytischen Güteziffern definiert.

Mittelwert und Standardabweichung

Um Messergebnisse abzusichern, wird die Messung mehrmals unter identischen Versuchsbedingungen durchgeführt.^[9] Werden die einzelnen Ergebnisse einer Messung zusammengefasst, so werden sie nach einem statistischen Mittel ausgewertet. Wichtig hierfür ist die Berechnung des Mittelwertes und die Streuung der einzelnen Werte um den Mittelwert nach folgenden Gleichungen 4.30 und 4.31:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{n=i}^N x_i}{N} \quad (4.30)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{n=i}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}} \quad (4.31)$$

Dabei ist N die Anzahl der Messungen, \bar{x} der Mittelwert der Stichproben und x_i das Ergebnis einer Stichprobe und σ die dazu gehörige Standardabweichung.

Zur besseren Veranschaulichung wird oft die relative Standardabweichung (relative standard deviation, kurz RSD) angegeben, ein Verhältnis zwischen Mittelwert und dessen Standardabweichung.

$$RSD = \frac{\sigma_{Mittel}}{\bar{x}} \quad (4.32)$$

Als analytische Güteziffern sind die **Präzision** und **Richtigkeit** zu berücksichtigen. Die **Präzision** gibt an, wie nahe alle voneinander unabhängig ermittelten Messwerte beieinander liegen. Unterscheiden sie sich nur geringfügig, so ist die Messung präzise. Dies ermöglicht aber noch keine Aussage über den tatsächlichen Wert, da beispielsweise alle Messungen den gleichen identischen Fehler aufweisen, aber dennoch präzise sein können. Daher muss weiterhin die **Richtigkeit** der Messwerte miteinbezogen werden. Sie gibt an, wie nahe der Durchschnittswert der Messungen am tatsächlichen Wert liegt.^[9,66] Eine Veranschaulichung von Präzision und Richtigkeit ist in Abbildung 4.33 zu sehen.

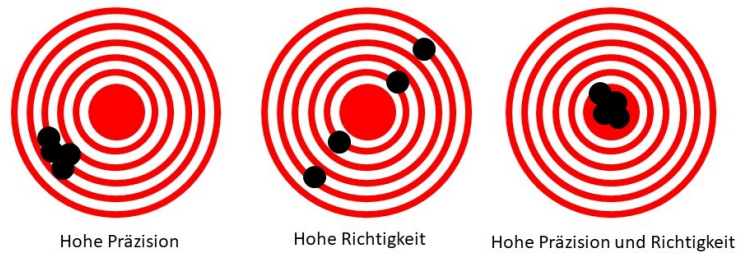


Abbildung 4.33: Veranschaulichung von Präzision und Richtigkeit. Reproduziert nach [149].

Gaußverteilung

Messungen werden in der Regel mehrmals unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt. So ergibt sich aus allen Messwerten ein Mittelwert. Um diesen Mittelwert streuen die einzelnen Messergebnisse.^[9] In einem Histogramm aufgetragen, ergibt sich eine Glockenverteilung nach Gauß, wie sie in Abbildung 4.34 zu sehen ist. Dabei entspricht der Mittelwert dem Maximum dieser Kurve.

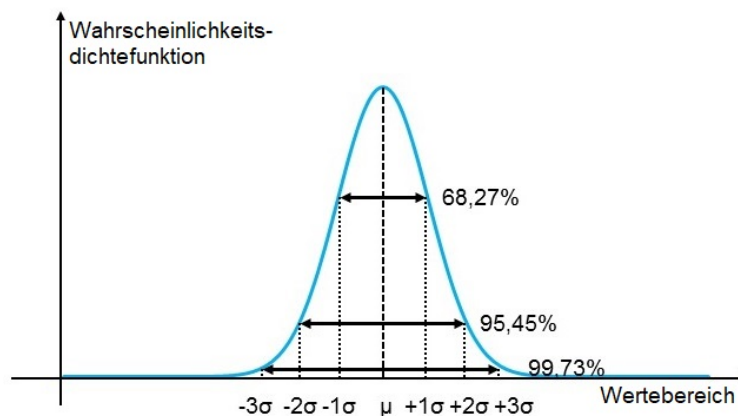


Abbildung 4.34: Normalverteilung nach Gauß. Der Mittelwert befindet sich im Maximum der Kurve.

Wie in Abbildung 4.34 zu erkennen, sind bei verschiedenen Intervallen um den Mittelwert 68,27% ($\sigma = 1$), 95,45% ($\sigma = 2$) bzw. 99,73% ($\sigma = 3$) aller Messwerte reproduzierbar enthalten.^[66,149]

Gauß'sche Fehlerfortpflanzung

Da jede beliebige Messgröße (als Beispiel seien hier p , t , x genannt) fehlerbehaftet ist, weisen auch alle Größen, die aus diesen Werten berechnet werden, einen entsprechenden Fehler auf. Dieser lässt sich mit der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung berechnen, welche in Gleichung 4.33 zu sehen ist.

$$\Delta y = \sqrt{\left(\frac{\partial y}{\partial p} \Delta p\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial t} \Delta t\right)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial x} \Delta x\right)^2 + \dots} \quad (4.33)$$

Die Funktion wird partiell nach den jeweiligen Messgrößen abgeleitet und mit dem entsprechenden Fehler multipliziert. Das Quadrat bewirkt, dass sich negative und positive Fehler nicht gegenseitig aufheben.^[66]

Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Bei jeder Datenaufzeichnung ist ein überlagerndes Rauschen im Untergrund vorhanden. Dies ist eine Fehlinformation und verfälscht die eigentlichen Messergebnisse. Die Güte einer Messung ist daher u.a. durch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis bestimmt. Es wird angenommen, dass das Rauschen N über die gesamte Messzeit konstant ist und dass das Detektorsignal S unabhängig vom Rauschen ist. Das S/N -Verhältnis nimmt mit S zu, wobei N bei steigendem S immer weniger zum Fehler beiträgt. Berechnet wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis mit der folgenden Gleichung 4.34.^[66]

$$\frac{S}{N} = \frac{1}{RSD} \quad (4.34)$$

Robustheit

Die Robustheit beschreibt, wie widerstandsfähig eine analytische Methode gegen veränderte äußere Bedingungen ist.^[9,66]

Reproduzierbarkeit

Unter der Reproduzierbarkeit versteht sich die Übereinstimmung mehrerer Messdaten, die mit der gleichen Methode und dem gleichem Material unter verschiedenen Bedingungen erhalten wurden.^[66,150]

Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit ist ein Maß, um z.B. zwischen geringen Konzentrationsunterschieden unterscheiden zu können.^[7] Die Empfindlichkeit wird dabei durch zwei Gegebenheiten beschränkt. Zum einem durch die Steigung der Kalibriergeraden und zum anderen durch die Präzision der Messung.^[7] Dies wirkt sich in diesem Zusammenhang auf die Konfidenzbänder der Regressionsgeraden und den Vertrauensbereich der Kalibrierung aus. Dies beeinflusst die Empfindlichkeit. Die nach IUPAC festgelegte Definition lautet:

$$S = mc + s_{BW} \quad (4.35)$$

Mit dem ermittelten Signal S , der Konzentration des Analyten c , der Steigung der Kalibriergeraden m und dem Messsignal des Blindwertes s_{BW} .^[7] Die Empfindlichkeit beeinflusst weiterhin die Nachweisgrenze, die im folgenden Abschnitt beschrieben wird.^[66]

Nachweisgrenze

Als Nachweisgrenze wird eine Konzentration bezeichnet, dessen zugehöriges Signal noch mit einer gewissen statistischen Sicherheit vom Untergrundsignal unterscheidbar ist.^[151,152] Diese wird in der Regel anhand der k -fachen Standardabweichung und der Steigung der Kalibriergeraden. Dies entspricht der Empfindlichkeit der Methode, siehe Kapitel 3.3.7, ermittelt. Für k empfehlen Kaiser und Winefordner einen Wert von 3, unter der Annahme, dass die Nachweissicherheit zu 99,7% gewährleistet ist. Die dazugehörige Gleichung mit der Steigung der Kalibriergeraden m und der Standardabweichung σ des Blindwertes ist im folgenden Absatz zu sehen:

$$NWG = \frac{3 \cdot \sigma}{m} \quad (4.36)$$

Um Formel 4.36 anwenden zu können, müssen das Untergrundrauschen und die Messwerte um den wahren Wert normalverteilt sein, ebenfalls muss eine Blindwertkorrektur vorgenommen werden.^[65] Als Blindwert wird hier der Messwert, in dem der Wert des zu untersuchenden Analyten Null beträgt, bezeichnet.

Ein Analytsignal S_i setzt sich in der Regel aus dem Messwert S und dem Blindwert B zusammen.

$$S_i = S + B \quad (4.37)$$

Das Signal an der Nachweisgrenze entspricht dem dreifachen bzw. dem k -fachen des Blindwertsignals.^[65] Für die Standardabweichung des Signals an der Nachweisgrenze gilt, ausgehend von der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung, folgende Beziehung.

$$\sigma_{S_i} = \sqrt{(\sigma_{S+B}^2 + \sigma_B^2)} \quad (4.38)$$

mit σ_B als Standardabweichung für den Blindwert und σ_{s+B} als Standardabweichung für das beobachtete Signal. Für die Nachweisgrenze wird angenommen, dass σ_B nicht zugänglich ist, an der Nachweisgrenze aber mit der Standardabweichung des beobachteten Signals gleichgesetzt werden kann.

$$\sigma_{S+B} = \sigma_B \quad (4.39)$$

So ergibt sich aus Gleichung 4.38 die Standardabweichung wie folgt.

$$\sigma_{S_i} = \sqrt{2} \cdot \sigma_B \quad (4.40)$$

Aus Gleichung 4.36 und 4.40 ergibt sich für eine nicht blindwertkorrigierte Nachweisgrenze die folgende Beziehung.

$$NWG = \frac{3 \cdot \sqrt{2} \cdot \sigma_B}{m} \quad (4.41)$$

Der Faktor $\sqrt{2}$ wird dabei als Korrekturfaktor angewendet.^[65,152,153] Gleichung 4.41 wurde, falls nicht anders erwähnt, für sämtliche berechnete Nachweisgrenzen in dieser Arbeit angewendet.^[66]

Selektivität

Die Selektivität einer analytischen Methode ist davon abhängig, inwiefern sie frei von Störungen durch andere Spezies ist, die sich in der Matrix befinden,^[7] wobei versucht wird, diese so gering wie möglich zu halten.^[7] Ist der Einfluss der störenden Spezies gering oder gar völlig auszuschließen, so wird von einem hochselektiven oder gar spezifischen Verfahren gesprochen.^[66]

Auflösungsvermögen

Das Auflösungsvermögen in der Massenspektrometrie beschreibt, ob sich zwei verschiedene Massen-zu-Ladung-Verhältnisse unterscheiden lassen.^[154] Es lässt sich wie folgt definieren:

$$R = \frac{m}{\Delta m} \quad (4.42)$$

Hierbei ist m die Masse eines Ions und Δm die Differenz zwischen zwei benachbarter Signale zweier verschiedenen Massen. Sollten sich die Signale z.B. bis auf 10% ihrer Signalintensität nicht überschneiden, gelten sie gemäß dieses Kriteriums als aufgelöst.^[154] Jedoch sollte bedacht werden, dass dieses Auflösungsvermögen nicht über den gesamten Massenbereich konstant sein muss. Zudem unterscheiden sich die verschiedenen Massenanalysatoren in ihrem Auflösungsvermögen, weshalb dieser vorab entsprechend der Fragestellungen gewählt werden muss.^[66]

4.4 Matrixeffekte

Beeinflusst die Matrix der Probe das Analyseergebnis, sodass eine Unter- oder Überbestimmung resultiert, so wird dies als Matrixeffekt bezeichnet. Um diesen unerwünschten Effekt zu umgehen, gibt es mehrere Möglichkeiten, die von der Fragestellung abhängig gewählt werden müssen. So kann mit einem internen Standard ein Matrixeffekt aufgezeigt und gegebenenfalls korrigiert werden.^[9,155] Eine weitere Möglichkeit ist die vorangehende Abtrennung der Matrix.

Ein für die *halo*-FAPA störender Matrixeffekt ist die kompetitive Ionisierung.^[17,156] Da der Ionisationsmechanismus vermutlich über eine Protonenübertragung verläuft, können Matrixbestandteile mit einer höheren Protonenaffinität den Ionisationsgrad des eigentlichen Analyten herabsetzen.^[66]

4.5 Kalibrierstrategien

Sowohl die Massenspektrometrie als auch die genannten Trennmethode sind Relativmethoden, bei der erst mithilfe einer Kalibrierung ein Signal einer bestimmten Analytmenge zugeordnet werden kann.^[11] Da die Bedingungen, unter denen ein Versuch durchgeführt wird, zeitlich variieren können, müssen Kalibrierungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Daher werden nun die für diese Arbeit relevanten Kalibriermethoden näher erläutert.

4.5.1 Externe Kalibrierung

Bei der externen Kalibrierung handelt es sich um die am häufigsten verwendete Kalibriermethode.^[157] Es werden mehrere Standardlösungen, die den entsprechenden Analyten in verschiedenen, bekannten Konzentrationen beinhalten, erstellt. Diese Standardlösungen werden nacheinander unter den gleichen Bedingungen untersucht und zur Ermittlung einer Kalibriergeraden genutzt.^[157] Die zu untersuchende Probe wird im Anschluss unter den gleichen Bedingungen wie die Standardlösungen untersucht, der Analytgehalt kann anschließend mithilfe der Regressionsgerade errechnet werden.

Eine perfekte lineare Kalibrierfunktion kann jedoch nicht erreicht werden, sodass ein Verfahren verwendet werden muss, das den Verlauf der Kalibrierfunktion bestmöglich beschreibt. Hierfür wird im Regelfall die Methode der kleinsten Fehlerquadrate verwendet. Es wird dabei angenommen, dass die Abweichungen der y -Werte der Geraden größer sind als die der x -Werte.^[157,158] Es muss zudem beachtet werden, dass viele Messmethoden oberhalb eines gewissen Konzentrationsbereichs kein lineares Verhalten mehr aufweisen, da ab diesem Punkt der Detektor überladen ist und das ausgegebene elektrische Signale nicht mehr proportional zur Konzentration des Analyten ist. Der

nutzbare Bereich, in dem die Methode einen linearen Verlauf aufweist, wird als „linearer dynamischer Bereich“ bezeichnet.

Die externe Kalibrierung ist für den Routinebetrieb geeignet. Ist die Kalibrierung über einen längeren Zeitraum stabil, lassen sich auch mehrere Proben ohne einen zeitlichen Mehraufwand untersuchen. Des Weiteren können die Standardlösungen in der Regel erneut verwendet werden. Nachteilig an dieser Kalibrierstrategie ist jedoch, dass sich systematische Fehler nur schwer erkennen lassen und Matrixeffekte nicht korrigierbar sind.^[157,158] In diesem Fall bietet sich eine Untersuchung mithilfe der Standardaddition an.^[66]

4.5.2 Standardaddition

Sollten bei einer Untersuchung komplexe, unbekannte oder oft wechselnde Matrixeffekte erwartet werden, bietet sich die Standardaddition an.^[159] Bei dieser wird die Probe in mehrere Aliquote unterteilt und zusätzlich mit einer im Volumen ansteigenden Standardlösung versetzt. Alle Lösungen werden anschließend auf ein definiertes Volumen aufgefüllt, sodass in jedem Gefäß die identische Menge an Probe, jedoch unterschiedliche Konzentrationen des Standards enthalten sind. Die Proben werden nacheinander untersucht. Mithilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wird eine lineare Funktion bestimmt. Der Ordinatenabschnitt bei $x=0$ entspricht der Probe ohne Zusatz, der Betrag des erhaltenen Abszissenabschnittes bei $y=0$ ergibt die ermittelte Analytkonzentration.

Diese Vorgehensweise eignet sich besonders bei Matrixeffekten, da sich diese im gleichen Maße auf den in der Probe vorhandenen Analyten als auch auf den Standard auswirken. Mithilfe der Standardaddition lassen sich diese Matrixeffekte korrigieren. Nachteilig im Vergleich zur externen Kalibrierung ist hingegen der erhöhte Arbeits- und Zeitaufwand.^[9,66,155,159]

4.5.3 Interne Standardisierung

Während eines Analyseprozesses können verschiedene Faktoren auftreten, die zu Veränderungen des Analytsignals beitragen, wie etwa Schwankungen im Plasma, die durch systematische Fehler und dem Verlust von Probenbestandteilen während der Probenvorbereitung oder der Analyse hervorgerufen werden. Um dies zu erkennen und zu korrigieren, wird bei externen Kalibrierungen oft in bekannter und definierter Menge ein interner Standard hinzugegeben, der als relative Bezugsgröße dient, sich jedoch vom eigentlichen Analyten unterscheidet.^[9] So können beispielsweise Matrixeffekte besser erkannt werden, sofern sich diese im gleichen Maße auf Analyt und internen Standard auswirken, sobald das Signale des Analytens und des internen Standards im gleichem

Maße steigen. Bei einer konstanten Signalintensität des internen Standards liegen keine Störungen vor, welche durch Matrixeffekte hervorgerufen werden. Um dies zu gewährleisten, müssen sich Analyt und interner Standard sowohl chemisch als auch physikalisch ähnlich sein, damit sich der interne Standard im Plasma ähnlich dem Analyten verhält, sodass die Wiederfindungsrate des internen Standards als Korrektur auf den Analyten angewendet werden kann.^[9,66,155] Mithilfe des internen Standards ist es ebenfalls möglich, Verluste während der Probenvorbereitung zu erkennen. Wird dieser zu Beginn der Probenvorbereitung hinzu gegeben, können systematische Fehler erkannt werden. Dies ist der Fall, sofern die Signalintensität des internen Standards bei einzelnen Proben abweicht.

5 Experimenteller Teil

In diesem Kapitel werden sämtliches Instrumentarium, verwendete Chemikalien, Gase und Auswertungssoftware aufgelistet, des Weiteren wird der Aufbau der *halo*-FAPA näher erläutert.

5.1 Aufbau

Der prinzipielle Aufbau der *halo*-FAPA wurde bereits umfassend publiziert und beschrieben^[6] und in Kapitel 3.2.1.3 erklärt. Des Weiteren wurde auch die Kopplung der *halo*-FAPA an das verwendete Massenspektrometer, ein API 3000, zuvor beschrieben.^[160] Der resultierende Gesamtaufbau der *halo*-FAPA-MS ist in Abbildung 5.1 zu sehen. Eine schematische Darstellung der Ionenquelle ist in Abbildung 5.2 gegeben.

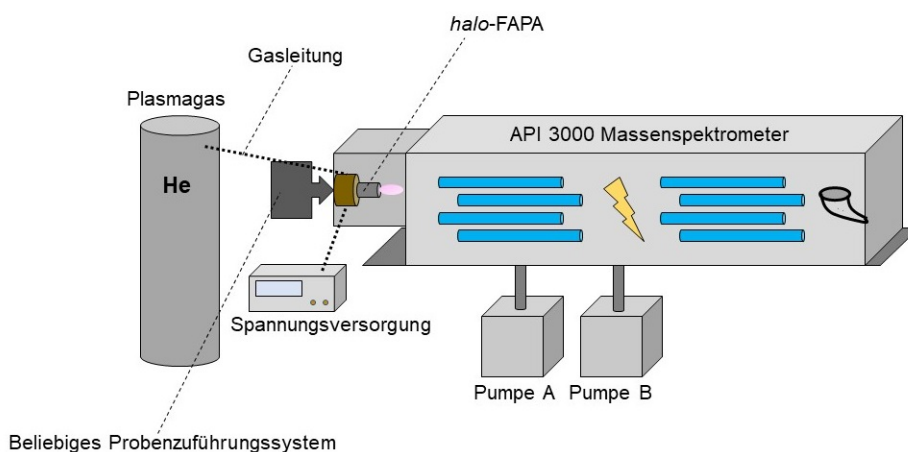


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus. Von links nach rechts: Das Plasmagas (hier Helium) mit Gasleitung, die Spannungsversorgung für die Ionenquelle, ein nach Fragestellung wählbares Probenzuführungssystem (in dieser Arbeit: Sprühkammer-Zerstäuber-System, Gaschromatographie, Flüssigchromatographie), die *halo*-FAPA in einem Halterungsgehäuse, das API 3000 Massenspektrometer (mit 1. und 3. Quadrupol sowie Stoßzelle und Detektor), welches an zwei Drehschieberpumpen angeschlossen ist.^[66]

Falls an entsprechender Stelle nicht anders beschrieben, wurde zur Probenzuführung und Halterung ein PTFE-Stab ($d = 22,4 \text{ mm}$; $l = 15,6 \text{ cm}$) mit einer mittigen Bohrung ($d = 1,6 \text{ mm}$) verwendet. Am hinteren Ende befindet sich ein Kugelschliff, sodass sowohl die Aerosoltransportkammer als auch die Zyklonsprühkammer mit dieser Konstruktion gekoppelt werden können. Am vorderen Ende des Stabes wurde eine Vertiefung gefräst, in welche die Rohrkappe einer Schlauchverschraubung ($1/8''$, Edelstahl

V2A, Swagelok, Solon, Ohio, USA) gefasst werden kann. Auf diese Rohrkappe lässt sich ein T-Stück schrauben, außerdem kann sie gleichzeitig die innere Kapillare (Edelstahl, $l = 19,4$ cm; $d_{Inner} = 1,0$ mm; $d_{Outer} = 1,6$ mm) halten.

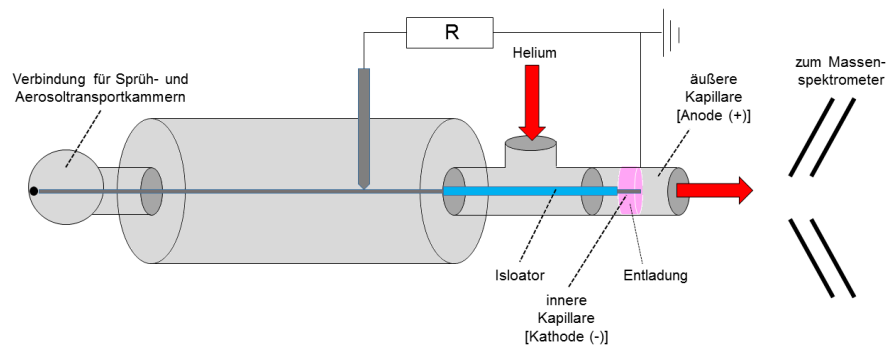


Abbildung 5.2: Schematische Ansicht zum Aufbau der *h*-FAPA mit allen relevanten Bauteilen.

Diese Kapillare dient als Kathode und wird durch eine weitere radiale Bohrung an dem PTFE-Stab mit Spannung versorgt (Zündspannung: (0,75 - 2,25) kV; Betriebsströme: (20 - 48) mA), wobei die Kapillare sowohl vom T-Stück als auch von einem Schrumpfschlauch ($l = 2,5$ cm) sowie einem Mykroy-Röhrchen ($l = 0,5$ cm; $d_{Inner} = 1,6$ mm; $d_{Outer} = 2,0$ mm) elektrisch isoliert wird.

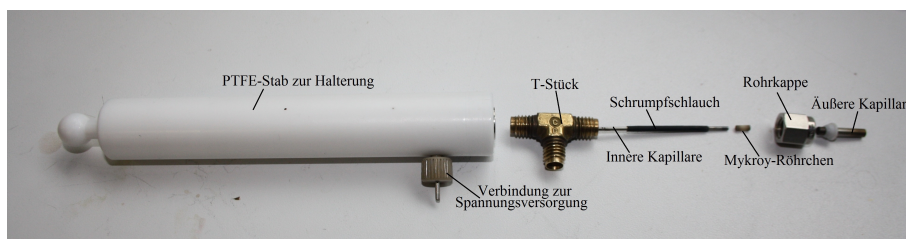


Abbildung 5.3: Aufbau der *halo*-FAPA. Von links nach rechts: Teflonröhre zum Eintrag der Probe in das Plasma, daran unten rechts zu erkennen ein metallischer Kontaktstift zur Spannungsübertragung, ein T-Stück zum Einleiten des Plasmagases, die innere Kapillare, ein Keramikstück zur elektrischen Isolierung, Schraubstück und äußere Kapillare.^[66]

Die äußere Kapillare (Edelstahl; $l = 1,5$ cm; $d_{Inner} = 3,0$ mm; $d_{Outer} = 2,4$ mm) wurde ebenfalls mithilfe einer Rohrkappe gehalten. Beim Einsetzen muss darauf geachtet werden, dass diese einige Millimeter im Vergleich zur inneren Kapillare überstehen. Das T-Stück wird ebenfalls zur Einleitung des Plasmagases genutzt. Die einzelnen Bauteile sind in Abbildung 5.3 zu sehen.

5 Experimenteller Teil

Das verwendete Massenspektrometer verfügt über ein Triple-Quadrupol-System und ist mit einem Sekundärelektronenvervielfacher mit einer kontinuierlichen Dynode als Detektor ausgestattet. Eine schematische Darstellung des Massenspektrometers ist in Abbildung 5.4 zu sehen.

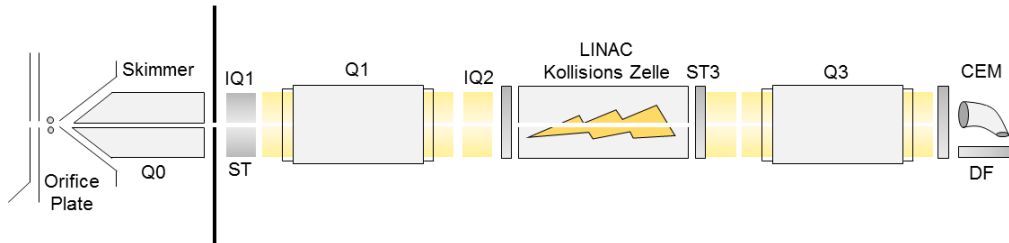


Abbildung 5.4: Schematische Darstellung des API 3000 Massenspektrometers. Zunächst bilden Orifice und Skimmer das Einlasssystem. Es folgt zunächst der erste Quadrupol (Q1) mit anschließender Reaktionszelle (Q2; linear accelerator (LINAC)). Im Anschluss folgt der zweite Quadrupol (Q3), gefolgt von einem Sekundärelektronenvervielfacher-Detektor (*channel electron multiplier*, CEM Reproduziert nach [161]).

Wie bereits zuvor erwähnt, wird eine Spannung an der inneren Kapillare angelegt, während die äußere Kapillare auf Erdpotential gehalten wird und so eine Potentialdifferenz zustande kommt, sodass es zwischen den Kapillaren zu einer Gleichstromglimentladung kommt. Dies ist zu erkennen in Abbildung 5.5.

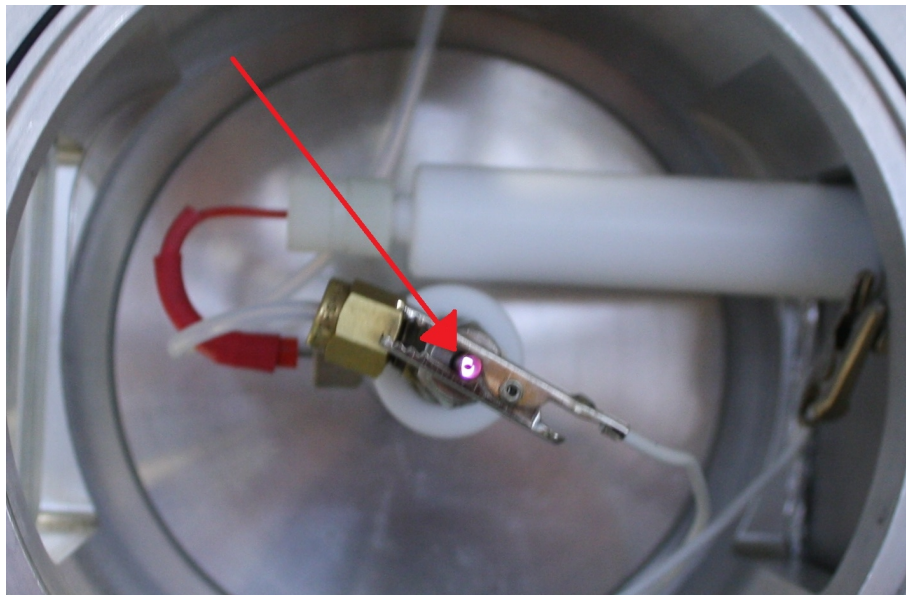


Abbildung 5.5: Vollständig ausgebildete Entladung in Form eines Heiligenscheins. ^[66]

5.2 Probenzuführung

Für die durchgeführten Studien wurden verschiedene Probenzuführungssysteme gewählt. Wie in Abbildung 5.8 zu erkennen ist, wurde ein Parallelpfadzerstäuber in Kombination mit einer Zyklonsprühkammer oder alternativ in Kombination mit einer Aerosoltransportkammer verwendet.

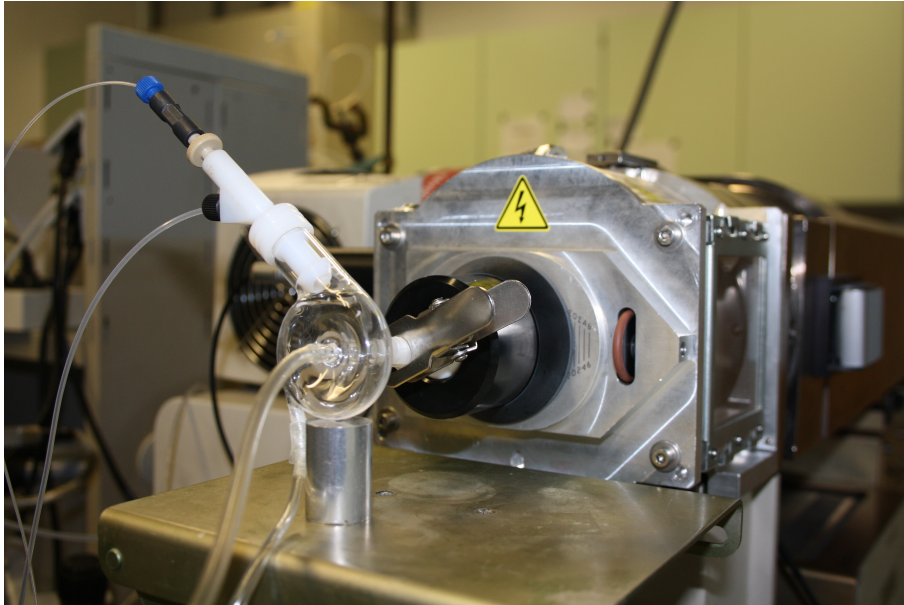


Abbildung 5.6: Die Zyklonsprühkammer mit Zerstäuber an der *h*-FAPA, dahinter folgend das Massenspektrometer.^[66]

Dem Zerstäuber wurde mithilfe einer Spritze und einer Spritzenpumpe die Probe zugeführt, wobei Flussraten von $(1 - 37) \mu\text{L min}^{-1}$ gewählt wurden. Sowohl die Zyklonsprühkammer als auch die Aerosoltransportkammer können mit einem zusätzlichen Gasstrom verwendet werden, welches im Fall der Aerosoltransportkammer mit einer Flussrate von $0,2 \text{ L min}^{-1}$ betrieben wurde; bei der Zyklonsprühkammer wurde jedoch auf dieses verzichtet.

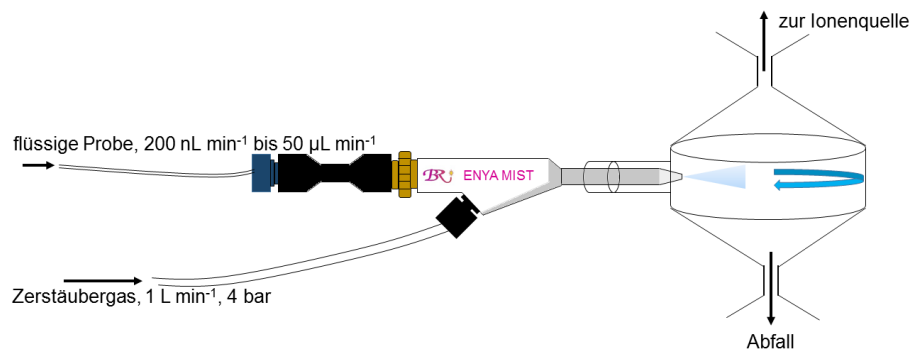


Abbildung 5.7: Schematische Darstellung des Zerstäubersystems, bestehend aus einem EnyaMist[®]-Parallelpfadzerstäuber und einer Zyklonsprühkammer.

5.3 Verwendete Chemikalien

In Tabelle 5.1 und 5.3 sind alle verwendeten Chemikalien, Lösungsmittel und Gase zu finden.

Tabelle 5.1: Verwendete Chemikalien.

Name	Summenformel	CAS-Nr.	H-Sätze	P-Sätze	Gefahren	Hersteller
Methanol	CH_4O	67-56-1	H 225-331-311-301-370	P 210-233-280-302+352	T, F	Merck AG, Darmstadt, Deutschland
Ethanol, absolut	C_2H_6O	64-17-5	H 225	P 210	F	Merck AG, Darmstadt, Deutschland
Tributylamin	$C_{12}H_{27}N$	102-82-9	H 302-310+330-315	P 260-262-280-302+352-310-304+340+310	T	aus Selbstabfüllung
<i>p</i> -Aminophenol	$C_6H_7NO_2$	123-30-8	H 302-332-317-341-373-410	P 202-261-273-281-30+352-304+340-308+313-501	C, Xn	aus Selbstabfüllung
Acetylsalicylsäure	$C_9H_8O_4$	50-78-2	H 302-315-319-335	P 261-305+351+338	Achtung	aus Selbstabfüllung
Ethylbenzoat	$C_9H_{10}O_2$	93-89-0	H 315-319	P 280-305+351+338-362-321-332+313-337+313	Achtung	aus Selbstabfüllung

Brombenzol	C_6H_5Br	108-86-1	H 226-315-411	P 273	N, F	aus Selbstabfüllung
Ethylacrylat	$C_5H_8O_2$	140-88-5	H 225-302-312-331-315-317-319-335-412	210-261-273-302+352-312-304+340-311-403+233	F, N	aus Selbstabfüllung
<i>n</i> -Butanol	$C_4H_{10}O$	71-36-3	H 226-302-318-315-335-336	P 210-280-302+352-304+340-305+351+338+313	C, F	aus Selbstabfüllung
Buttersäureethyl- ester	$C_6H_{12}O_2$	105-54-4	H 226	P 210-262	F	aus Selbstabfüllung
<i>i</i> -Butanol	$C_4H_{10}O$	78-83-1	H 226-335-315-318-336	P 210-2802-302+352-305+351+338	F, C	aus Selbstabfüllung
<i>i</i> -Propanol	C_3H_8O	67-63-0	H 225-319-336	P 210-233-240-305+351+338-403+235	F	Merck AG, Darmstadt, Deutschland

Benzoessäuremethylester	$C_8H_8O_2$	93-58-3	H 302-319	P 305+351+338	Xn	Merck AG, Darmstadt, Deutschland
Toluol	C_7H_8	108-88-3	H 225-304-315-336-316d-373	P 210-240-301+310+330-302+352-314-403+233	T	Merck AG, Darmstadt, Deutschland
Acetophenon	C_8H_8O	98-86-2	H 302-319	P 305+351+338	Achtung	aus Selbstabfüllung
Buttersäureethylester	$C_6H_{12}O_2$	105-54-4	H 226	P 210-262	Achtung	aus Selbstabfüllung
Hexansäureethylester	$C_8H_{12}O_2$	123-66-0	H226	P 210	Achtung	aus Selbstabfüllung
Acetonitril	C_2H_3N	75-05-8	H 225-332-302-312-319	P 210-240-302+352-305+351+338-403+233	T	unbekannt

Paracetamol	$C_8H_9NO_2$	103-90-2	H302-315-317-319	P 260-273	Achtung	QC-Sample Toxyper, Bruker, Billerica, MA, Vereinigte Staaten von Amerika
Haloperidol-D4	$C_8H_{12}O_2$	136765- 35-0	H 225+301+311-370	P210-260-280-301+310- 311	T	QC-Sample Toxyper, Bruker, Billerica, MA, Vereinigte Staaten von Amerika
Hydrochlorothi- azid	$C_7H_8ClN_3O_4$	58-93-5	H 302	-	Achtung	QC-Sample Toxyper, Bruker, Billerica, MA, Vereinigte Staaten von Amerika
Mirtazepin	$C_{17}H_{19}N_3$	61337- 67-5	-	-	-	QC-Sample Toxyper- Bruker, Billerica, MA, Vereinigte Staaten von Amerika

Risperidon	$C_{23}H_{27}FN_4O_2$	106266-06-2	H 301	P 301+310	T	QC-Sample Toxtyper, Bruker, Billerica, MA, Vereinigte Staaten von Amerika
Pseudoephedrin	$C_{10}H_{15}NO$	90-82-4	H 302-312-315-319-332-335	P 305+351+338	Achtung	BKA intern
3,4-Methylen-dioxy-N-methyl-amphetamin (MDMA)	$C_{11}H_{15}NO_2$	42542-10-9	H 301-315-319-335	P 305+351+338	T	BKA intern
3,4-Methylen-dioxy-N-ethyl-amphetamin (MDE)	$C_{12}H_{17}NO_2$	82801-81-8	H 302-315-319-335	261-305+351+338	Achtung	BKA intern
Amphetamin	$C_{11}H_{15}NO_2$	300-62-9	H 226-300	P 301+310	T	BKA intern

Kokain	$C_{17}H_{21}NO_4$	50-36-2	H 301-311-317-319-331	P 261-280-301+310-305+351+338-311	T	Fallstudie BKA
Phenacetin	$C_{10}H_{13}NO_2$	62-44-2	H 302-350	P 201-308+313	T	Fallstudie BKA
Koffein	$C_8H_{10}N_4O_2$	58-08-2	H 302	P 309-310	Achtung	Fallstudie BKA
Heroin	$C_{21}H_{23}NO_5$	561-27-3	H 300-310-330	P 260-264-280-284-302+350-310	T	Fallstudie BKA
Papaverin	$C_{20}H_{21}NO_4$	58-74-2	H 302	P 264-270-301+312-330-501	Achtung	Fallstudie BKA
Noscapin	$C_{22}H_{23}NO_7$	128-62-1	H 302	-	Achtung	Fallstudie BKA

Tabelle 5.3: Verwendete Gase.

Nutzung	Name	Hersteller
Zerstäuber- und Hilfgas	Argon 4.6	Westfalen AG, Münster, Deutschland
Plasmagas	Helium 4.6	

5.4 Verwendetes Instrumentarium

In Tabelle 5.5 ist das während der Studien verwendete Instrumentarium zu finden. In Abbildung 5.8 sind des Weiteren die selbstgebaute Aerosoltransportkammer sowie die Zyklonsprühkammer der Firma AHF zu sehen.



Abbildung 5.8: Links: die Aerosoltransportkammer, ein durch die Glastechnische Werkstatt des Institutes für Anorganische und Analytische Chemie der Uni Mainz erstelltes Bauteil; rechts: eine Zyklonsprühkammer (Fa. AHF).^[66]

Tabelle 5.5: Verwendetes Instrumentarium.

Bauteil	Modellname	Hersteller
Massenspektrometer	API 3000 LC/MS/MS	AB Sciex Germany GmbH, Darmstadt, Deutschland
Massenspektrometer	HCT plus	Bruker EAS GmbH, Billerica, Massachusetts, USA
Gaschromatograph	Autosystem XL	Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA
Gaschromatograph	Agilent 6890	Agilent, Santa Clara, Kalifornien, USA
Hochleistungs-flüssigkeitschromatograph	UFLC XR	Shimadzu, Kyoto, Japan
Trennsäule für die Flüssigchromatographie	Acclaim RSLC 120 C18, 100mm, 2.1 mm, 2.2 μ m	Thermo Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland
Trennsäule für die Gaschromatographie	Agilent DB-35, 30 m, 0.53 mm, 1.00 μ m	Agilent, Santa Clara, Kalifornien, USA
Mass-Flow-Controller	EL-Flow Select	Bronkhorst High-Tech B. V., Ruurlo, Niederlande
Mass-Flow-Controller	Legacy Mass Flow Controllers & Meters	MKS Instruments, Wilmington, Massachusetts, USA

5.4 Verwendetes Instrumentarium

Zerstäuber	EnyaMist [®]	Burgener Research Inc., Mississauga, Ontario, Kanada
Spritzenpumpe	Intertek 9801781	Thermo Fisher Scientific GmbH, Schwerte, Deutsch- land
Spritze	Hamilton Gastight Model 1001	Hamilton Bonaduz AG, Bo- naduz, Schweiz
Hochspannungsnetzgerät	PTV3N200/2301	Spellman Corporation, Hauppauge, New York, USA
Hochspannungswiderstand	Baureihe 969, 5k Ω , max. 105 Watt	Metallux AG, Nellmers- bach, Deutschland
Kapillaren	Edelstahl V2A Fe ₇₂ Cr ₁₈ Ni ₁₀ , V4A Fe ₆₉ Cr ₁₇ Ni ₁₂ Mo ₂	Sadawe Edelstahlrohr, Gottmadingen, Deutsch- land

5.5 Verwendete Software

Zur Steuerung des Massenspektrometers und zur Auswertung und Verarbeitung der Datensätze wurde diverse Software verwendet, die in Tabelle 5.7 aufgeführt ist.

Tabelle 5.7: Verwendete Software.

Anwendung	Software-Name	Hersteller
Steuersoftware des Massenspektrometers	Analyst 1.5.1	AB Sciex Germany GmbH, Darmstadt, Deutschland
Datenauswertung	Origin 7GV/ Excel 2010v	OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA/ Microsoft, Redmond, Washington, USA
Zeichenprogramm (chem. Strukturen)	ChemBioDraw Ultra 12.0	Cambridge Soft, Waltham, Massachusetts, USA
Schriftliche Auswertung	TeXnicCenter 2.02 Stable 64 Bit	www.texniccenter.org
Literaturverwaltung	Citavi 3.3v	Swiss Academic Software, Wändenswill, Schweiz
Zeichenprogramm (Schematische Darstellungen)	Power Point 2010v	Microsoft, Redmond, Washington, USA
Bedienung des HCT Massenanalysators	Esquire Control 5.2	Bruker Corp., Billerica, MA, USA
Auswertung für den HCT Massenanalysators	Esquire Control 3.2	Bruker Corp., Billerica, MA, USA

6 Ergebnisse und Diskussionen

In diesem Kapitel sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dargestellt. Der Hauptteil dieser Arbeit befasst sich mit der Kopplung der *halo*-FAPA mit verschiedenen Trennsystemen. Zunächst sind die Ergebnisse zur Kopplung mit einem Gaschromatographen näher erläutert und dabei die Weiterentwicklung von einem radialen zu einem axialen Probeneintrag und die Vorteile von letzterem erklärt werden.

Der erste Teil befasst sich mit einer weiterführenden Charakterisierung der *halo*-FAPA als Ionenquelle für die organische Massenspektrometrie sowie einer Prüfung verschiedener Bauteile wie dem verwendeten Netzteil und dem Massenspektrometer. Daran anknüpfend soll das chemische Verhalten mehrerer Analyten anhand der Empfindlichkeit in diesem System Rückschlüsse auf die Protonenaffinität der jeweiligen Substanz geben. Dies soll zu einer Erleichterung hinsichtlich der Bestimmung einer Nachweisgrenze oder zur passenden Wahl eines internen Standards beitragen, da so aufgrund der chemischen Struktur der Analyten Rückschlüsse auf deren chemisches Verhalten im System geschlossen werden kann.

Anschließend werden die Ergebnisse zur Kopplung mit einem Gaschromatographen näher erläutert und parallel dazu die Weiterentwicklung von einem radialen zu einem axialen Probeneintrag sowie dessen Vorteile erklärt. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse einer Trennung verschiedenere organischer Probenbestandteile nach der Kopplung mit der dazu gehörigen Trennmethode präsentiert werden. Anschließend soll die Kopplung der *halo*-FAPA mit der Hochleistungsflüssigchromatographie vorgestellt werden. Dabei wird ein Schwerpunkt auf die Erstellung einer Schnittstelle zwischen den beiden Systemen gelegt und nach deren Verwirklichung die Trennung verschiedener Gemische aus Pharmazeutika und Betäubungsmitteln vorgestellt. Die Ergebnisse der Trennung werden ebenfalls mit denen eines kommerziellen LC-MS-Systems verglichen.

6.1 Systemüberprüfung durch Testen zweier Quadrupole des verwendeten Massenspektrometers

Aufgrund vorangegangener Messungen kam die Vermutung auf, dass der erste und der dritte Quadrupol des verwendeten API 3000 Massenspektrometers sich bezüglich ihrer Empfindlichkeit unterscheiden. Hier lag die Beobachtung zugrunde, dass sich die jeweiligen Signalintensitäten bei wechselnder Nutzung der beiden Quadrupole unterschieden. Um zu testen, ob dies tatsächlich der Fall ist, wie groß die Differenz bezüglich der Empfindlichkeiten tatsächlich ist und ob sich dies auf die Nachweisgrenze auswirkt, wurde eine Kalibrierreihe mit vier verschiedenen Tributylaminlösungen ($m/z([\text{MH}]^+)$ 186) mit Wasser als Lösungsmittel angesetzt. Die Konzentrationen betragen (124, 187, 249 und 312) ng mL⁻¹. Der Probeneintrag erfolgte mit einem Burgener EnyaMist[®]-Parallelpfadzerstäuber und einer Zyklonsprühkammer der Firma AHF. Als Probenflussrate wurde 36,7 µL min⁻¹ gewählt, welche in frühere Studien das beste Signal-zu-Untergrund-Verhältnis ergab.^[66]

Das Umschalten zwischen den beiden Quadrupolen erfolgte mithilfe der Software Analyst 1.5.1. In diesem Fall wurde zwischen dem Quadrupol Q1 und Q3 gewechselt, wobei der jeweils verwendete die softwareseitig ausgewählten Ionen passieren ließ. Der Wechsel zwischen den beiden Quadrupolen ist so schnell möglich, dass die jeweilige Probe zunächst mit dem ersten Quadrupol Q1 und unmittelbar danach mit dem dritten Quadrupol Q3 untersucht wurden. Um den Intensitätsunterschied, der sich unter Verwendung der beiden Quadrupole ergab, darzustellen, wurden beispielhaft zwei Spektren, die nach dem Probeneintrag mit der Konzentration von 312 ng mL⁻¹ erhalten wurden, übereinander gelegt. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.2 zu sehen.

Aus dem Spektrum geht hervor, dass die Signalintensität für das Signal des Analyten durch die Untersuchung mit Q3 im Vergleich zu Q1 deutlich erhöht ist. Ebenfalls ist die Intensität des Wasserclusters $[\text{H}_2\text{O}]\text{H}^+$ bei $m/z([\text{MH}]^+)$ 37 erhöht, ebenso wie die Signalintensitäten einiger Verunreinigungen und des Untergrundes. Da die Intensität des Untergrundes ebenfalls erhöht ist, lässt sich keine Aussage dazu machen, ob die gesteigerte Intensität ebenfalls eine höhere Güte für Q3 ergibt, da sich die Höhe des Untergrundes unmittelbar auf die Nachweisgrenze auswirkt. Zu diesem Zweck wurde eine Kalibrierung mit den oben genannten Konzentrationen durchgeführt. Beide Kalibrierungen sind in einem Graphen in Abbildung 6.2 zu sehen.

Aus den beiden Kalibrierungen ergibt sich, dass die Empfindlichkeit unter Verwendung von Q3 im Vergleich zu Q1 sechs mal so hoch ist. Auch in der berechneten Nachweisgrenze ergeben sich Unterschiede von einer Größenordnung.

Zwar ist der Untergrund, der unter Verwendung von Q3 gemessen wurde, ca. drei Mal so hoch wie unter Verwendung von Q1, jedoch wird dies durch die höhere Empfindlichkeit

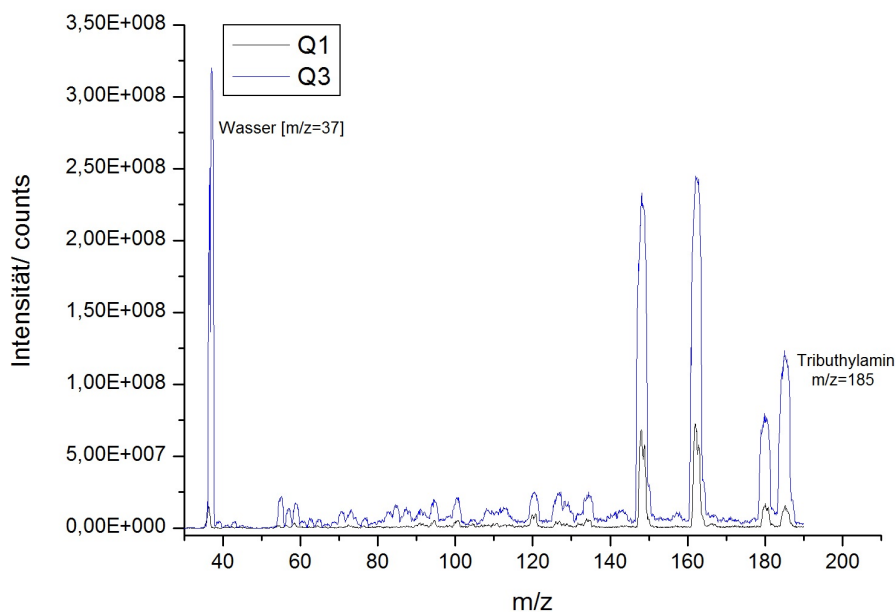


Abbildung 6.1: Übereinander gelegte Massenspektren von Tributylamin bei einer Konzentration von 312 ng mL^{-1} . Es ist zu erkennen, dass mit Q3 deutlich höhere Intensitäten erhalten werden, der Untergrund jedoch im Vergleich zu Q1 ebenfalls erhöht ist.

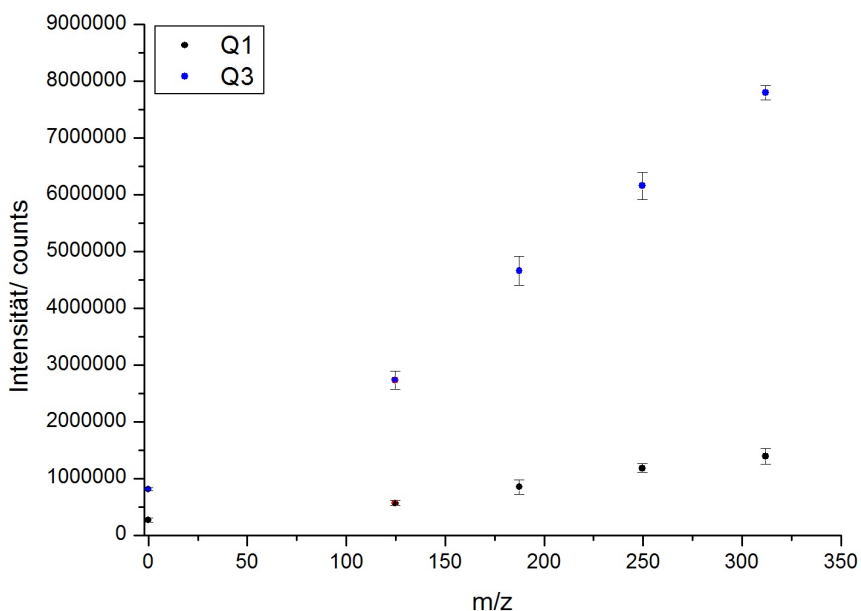


Abbildung 6.2: Kalibrierungen mit den Konzentrationen (124, 187, 249 und 312) ng mL^{-1} mit dem Analyten Tributylamin unter Verwendung von Q1 und Q3 als Massenfilter.

6 Ergebnisse und Diskussionen

von Q3 eine Nachweisgrenze von $5,61 \text{ ng mL}^{-1}$ erhalten, während die Nachweisgrenze bei der Messung mit Q1 lediglich $47,7 \text{ ng mL}^{-1}$ betrug. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 6.1 zusammengefasst.

Tabelle 6.1: Analytische Kenngrößen der beiden wählbaren Quadrupole Q1 und Q3.

Quadrupol	Empfindlichkeit [mL ng ⁻¹ counts]	Untergrund [counts]	Nachweisgrenze [ng mL ⁻¹]
Q1	3574	$2,7 \cdot 10^5$	47,7
Q3	22145	$8,1 \cdot 10^5$	5,61

Das Ergebnis zeigt, dass sich die analytischen Güteziffern der beiden Quadrupole signifikant unterscheiden. Was zu dieser Differenz führt, ist nicht bekannt. Möglich wäre eine hohe Kontaminationslast von Q1. Eine Reinigung ist jedoch nur bedingt möglich, da der größte Teil des Quadrupols so verbaut ist, dass er für eine Reinigung nicht zugänglich ist. Möglicherweise ist das Problem hierfür auch in der Elektronik zu finden. Dafür spricht ebenfalls, dass mit dem Q1 bei einer Massenkalisierung unter Verwendung einer ESI-Ionenquelle die m/z -Werte von höher als 1200 nicht mehr erfasst wurden. Was die Ursache dafür ist, konnte jedoch nicht ermittelt werden. Aufgrund dieser Erkenntnis wurden, sofern nicht anders angegeben, alle folgenden Untersuchungen mit dem Q3 durchgeführt.

6.2 Weiterführende Charakterisierung der *halo*-FAPA als eine Ionenquelle für die Massenspektrometrie

Wie in Kapitel 3.2.1.3 erwähnt, beruht der Ionisationsvorgang der FAPA vor allem auf Protonenübertragung. Orejas *et al.*^[86] und Shelley *et al.*^[17] haben in ihren Veröffentlichungen bereits den Einfluss der Luftfeuchtigkeit und anderer Umgebungsbedingungen sowie den Einfluss von Matrixeffekten auf den Ionisationsvorgang untersucht und nachgewiesen. Jedoch wurde bis heute nur bedingt geklärt, welchen Einfluss die Eigenschaften der Analyten selbst auf die Ionisation haben.^[17]

Da die Ionisation auf einer Übertragung von Protonen beruht, sollten Analyten mit einer höheren Basenstärke und damit verbundenen größeren Neigung zur Protonenaufnahme mithilfe des *halo*-FAPA-MS-Systems besser nachweisbar sein als jene mit einer geringeren Basenstärke bzw. Protonenaffinität⁹. Diese Theorie wurde beispielhaft für 10 verschiedene Analyten untersucht, die entweder einen Benzol- oder einen aliphatischen Grundkörper aufweisen. Sie weisen alle unterschiedliche funktionelle Gruppen wie etwa eine Amin- oder Alkoholgruppe auf. Es soll untersucht werden, inwiefern die verschiedenen Gruppen und Grundkörper Einfluss auf die Empfindlichkeiten haben. Alle Untersuchungen wurden mit Wasser als Lösungsmittel durchgeführt, um die Ergebnisse bei Bedarf mit der Basenstärke zu vergleichen, die sich in der Regel auf ein wässriges Medium bezieht. In Tabelle 6.3 sind alle Ergebnisse zusammengefasst. Im weiteren Teil dieses Kapitel soll auf die einzelnen Analyten näher eingegangen werden. Zur Untersuchung wurde ein Zerstäubersystem, bestehend aus dem EnyaMist®-Parallelpfadzerstäuber von Burgener und einer Zyklonsprühkammer der Firma AHF verwendet. Zur besseren Vergleichbarkeit mit vorherigen Studien^[66] wurde mit dem ersten Quadrupol Q1 des Massenspektrometers gearbeitet. Es wurden Kalibrierreihen mit verschiedenen Konzentrationsbereichen erstellt und verglichen. Die erhaltenen Kalibriergeraden können im Anhang nachgeschlagen werden.

⁹Als Protonenaffinität wird die theoretische Reaktion zwischen einem Molekül und einem Proton in der Gasphase bezeichnet. Die Protonenaffinität entspricht dem negativen Wert der korrespondierenden Enthalpie.^[162]

Tabelle 6.3: Ermittelte Nachweisgrenzen verschiedener organischer Verbindungen und ihre Protonenaffinitäten.

Verbindung	m/z ([MH] ⁺) Werte	NWG/ ng mL ⁻¹	Unter- grund [counts]	Empfind- lichkeit [mL ng ⁻¹ counts]	Proto- nenaffi- nität ¹⁰ [162] / kJ mol ⁻¹
Aminophenol	111,1	11,86	$6,82 \cdot 10^5$	106089	899
Acetylsali- cylsäure	181,2	85,02	$2,51 \cdot 10^6$	7276	-
Ethylbenzo- at	151,2	98,9	$1,32 \cdot 10^7$	12432	-
Brombenzol	158,2	249,7	$5,59 \cdot 10^6$	5518	754
Ethylacrylat	101,2	17,65	$2,60 \cdot 10^7$	137465	831
n-Butanol	75,2	115,59	$3,82 \cdot 10^6$	8798	800
Ethylbutyrat	117,2	4,63	$2,82 \cdot 10^7$	484826	852
i-Butanol	75,2	100,77	$3,82 \cdot 10^6$	9691	794
n-Butylamin	74,1	38,4	$2,17 \cdot 10^6$	9619	914
Tributhylamin	185	47,7	$4,6 \cdot 10^5$	3574	-

Ethylbutyrat

Bei Ethylbutyrat ($[(\text{MH})^+]$: m/z 117) handelt es sich um eine nicht-aromatische Substanz mit einer Estergruppe, wie in Abbildung 6.3 zu sehen. Bei einer Protonierung dieser Substanz bildet sich ein mesomeriestabilsiertes Kation.

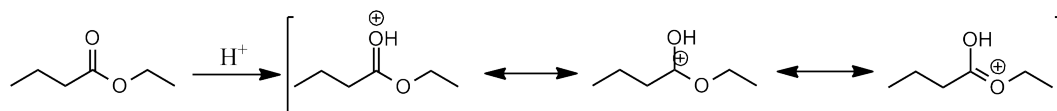


Abbildung 6.3: Die Protonierung von Ethylbutyrat und die daraus entstehenden Grenzformeln. Das gebildete Carbokation wird durch den elektronenschiebenden Alkylrest stabilisiert.

Das entstehende Kation wird durch je einen Propyl- und einen Ethylrest von einer Seite stabilisiert, da diese Gruppen einen +I-Effekt, also einen elektronenschiebenden Charakter, besitzen. Dies begründet die vergleichsweise hohe Empfindlichkeit von Ethylbutrat im *halo*-FAPA-MS-System.^[163,164]

Ethylacrylat

Ethylacrylat ($[(\text{MH})^+]$: m/z 101) ist dem Ethylbutyrat strukturell ähnlich und unterscheidet sich von diesem nur durch eine Vinyl- statt eines Propylrest. Dies hatte im Rahmen dieser Arbeit eine im Vergleich zu Ethylbutyrat geringere Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System zur Folge. Ethylacrylat weist aufgrund der konjugierten Doppelbindung zwischen dem Vinylrest und der Carbonylgruppe eine weitere mesomere Grenzstruktur auf, wie in Abbildung 6.4 zu sehen.

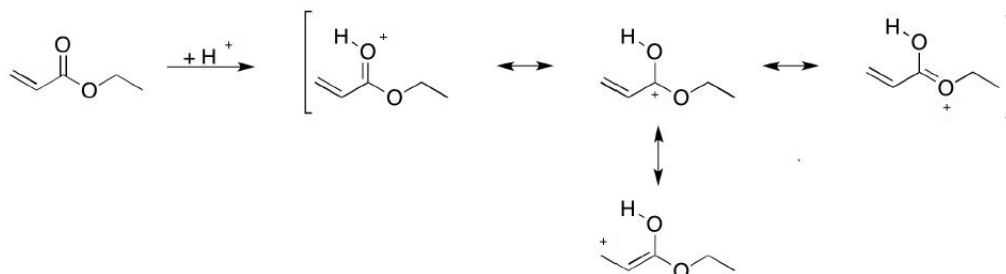


Abbildung 6.4: Die Protonierung von Ethylacrylat und die resultierenden Grenzformeln. Der Alkylrest ist elektronenschiebend, während sich der Vinylrest elektronenziehend auswirkt.

Die von der Mesomerie ausgehende Stabilisierung sollte eine erhöhte Empfindlichkeit im Vergleich zu Ethylbutyrat aufweisen, was jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden konnte. Ein Effekt, der dieses Resultat erklären könnte, ist der s-Charakter der Hybridisierungszustände von Doppelbindungen. sp^2 -Orbitale einer Doppelbindungen weisen mehr s-Charakter auf als ein sp^3 hybridisiertes Orbitals.^[165] Dies hat zur Folge, dass die Elektronen einer Doppelbindung näher am Kern sind und demnach eine erhöhte Elektronegativität aufweisen. Dies bedeutet, dass eine Doppelbindung die Elektronendichte der Carbonylgruppe verringert, wodurch das durch Protonierung entstandene Carbokation weniger stabilisiert werden kann.^[165] Welcher der beiden genannten Effekte in der Gasphase überwiegt, konnte jedoch nicht mit literaturbekannten Berechnungen ermittelt werden. Eine Zusammenfassung dieser induktive Effekte ist in Abbildung 6.5 zu finden.

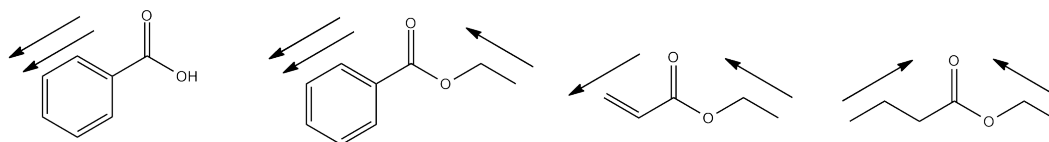


Abbildung 6.5: Die Moleküle Benzoessäure, Benzoessäureethylester, Ethylacrylat und Ethylbutyrat (von links nach rechts) und die dazugehörigen, im Molekül wirkenden induktive Effekte. Die Pfeile beschreiben die Elektronenbewegung und erklären die zunehmenden Empfindlichkeiten der aufgeführten Substanzen von links nach rechts.

Da Ethylacrylat jedoch zusätzlich einen elektronenschiebenden Ethylrest hat, ergibt sich im Vergleich zu anderen Analyten jedoch immer noch eine hohe massenspektrometrische Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System.

Benzoessäureethylester

Ein weiterer Analyt, welcher untersucht wurde, war Benzoessäureethylester ($[MH]^+$: m/z 151). Dieser Analyt wies im *halo*-FAPA-MS-System eine geringere Empfindlichkeit auf als für Ethylacrylat und Ethylbutyrat. Dieses Ergebnisse lässt sich mit den bereits erwähnten Effekten erklären. Die Protonierung findet wahrscheinlich am Sauerstoff der Ketogruppe statt. Hier befindet sich einerseits ein elektronenziehender Phenylrest als auch eine elektronenschiebende Ethylgruppe, wobei letztere in der Lage ist, das entstehende Kation zu stabilisieren. Dies macht diese Substanz im *halo*-FAPA-MS-System empfindlicher als beispielsweise Benzoessäure. Dennoch ist die erzielbare Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System geringer als die von Ethylacrylat, obwohl in beiden

Fällen eine sp^2 -Hybridisierung am α -C-Atom vorliegt. Jedoch liegt bei Benzoessäureethylester ein aromatisches System vor, sodass ein Großteil der Elektronendichte aus der Ketogruppe gezogen werden kann und infolgedessen eine geringere Affinität des Sauerstoffs eine Protonenübertragung unwahrscheinlicher sein lässt. Im Gegensatz zu Ethylacrylat, bei dem nur eine Doppelbindung vorliegt und die Elektronendichte weniger aus dem Ketosauerstoff zieht, wird eine Protonenübertragung auf Letzteren wahrscheinlicher.

Acetylsalicylsäure

Ein weiterer Analyt, der insbesondere in medizinischer Sicht von Interesse ist, da dieser in freiverkäuflichen Schmerzmitteln enthalten ist, ist Acetylsalicylsäure ($[MH]^+$: m/z 180), eine mittelstarke Säure mit einem pK_S -Wert von 3,49.^[166,167] Strukturell ist sie mit Benzoessäure vergleichbar, weist aber zusätzlich noch eine Acetoxygruppe in *o*-Position auf. Aufgrund des positiven, induktiven Effekts, welcher von Alkylgruppen ausgeht, ist die Protonierung an der letztgenannten Gruppe wahrscheinlich. Der Phenylrest hat eine elektronenziehende Wirkung auf den Acetoxyrest. Dieser Effekt wird durch die Carboxygruppe in *o*-Stellung noch verstärkt.^[163–165] Diese Elektronenbewegung ergibt einen energetisch ungünstigen Zustand, welcher mit den Grenzformeln in Abbildung 6.6 verdeutlicht wird.

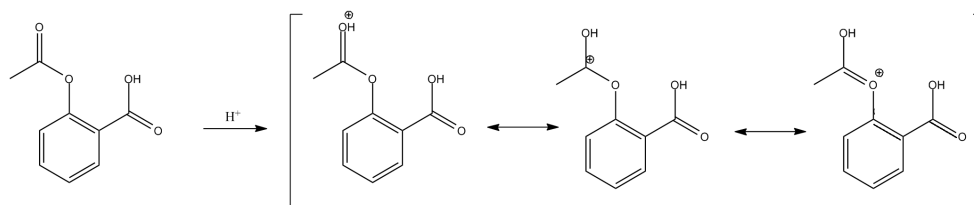


Abbildung 6.6: Acetylsalicylsäure und die Grenzformen seiner protonierten Form.

Dies ergibt im Vergleich zur Benzoessäure eine noch stärkere Säureeigenschaft (vgl. Benzoessäure: $pK_S=4,2$ ^[168]) aufweist. Die Acidität der Acetylsalicylsäure lässt eine geringe Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System in Bezug zur Protonenaufnahme vermuten, was sich im Rahmen dieser Arbeit bestätigt hat.

Brombenzol

Brombenzol ($[\text{MH}]^+$: m/z 180) wies im Rahmen dieser Arbeit eine im *halo*-FAPA-MS-System vergleichbare Empfindlichkeit wie Acetylsalicylsäure auf. Wie in Abbildung 6.7 zu sehen, ist eine Protonierung am Brom am wahrscheinlichsten, da ansonsten das mesomere System aufgehoben werden würde, was energetisch ungünstig ist.^[164,165]

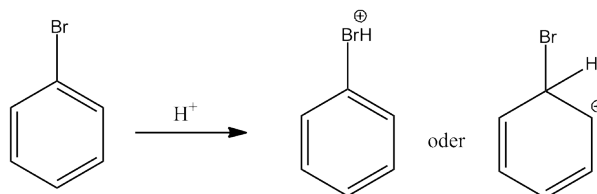


Abbildung 6.7: Mögliche Protonierungswege bei Brombenzol, wobei eine Protonierung am Brom laut Literatur als unwahrscheinlich gilt.^[169] Das protonierte Molekül wird nicht mesomeriestabilisiert, was eine geringe Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-System erklärt.

Eine Studie von Martinsen *et. al* aus dem Jahr 1976 zeigt jedoch, dass Brombenzol bei einem CI-MS-Experiment ausschließlich am aromatischen System protoniert wird.^[169] Im Vergleich dazu findet bei Fluorbenzol die Protonierung vollständig am Fluoratom statt, welches im Vergleich zu Brom deutlich kleiner und elektronegativer ist. Schon bei Chlorbenzol findet die Protonierung jedoch nur noch zu einem Viertel am Chloratom statt. Neuere Studien zu dieser Fragestellung konnten nicht gefunden werden, weshalb die Quelle kritisch betrachtet wird. Die Tendenz ist jedoch aufgrund der abnehmenden Elektronegativität von Brom plausibel, sodass eine Protonierung an Brom unwahrscheinlicher wird. Wie schon erwähnt, zieht eine Protonierung am aromatischen System eine Aufhebung eben dieses mit sich, was mit einer Einbuße an Energie verbunden ist. Eine Protonierung an diesem Molekül scheint damit unwahrscheinlich, was sich anhand der ermittelten geringen Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System vereinbaren lässt.

***n*- und *i*-Butanol**

Um den Einfluss von offenen und verzweigten Seitenketten eines Analyten zu vergleichen, wurden *n*-Butanol und *iso*-Butanol ($[\text{MH}]^+$: m/z 75) untersucht. Eine Protonierung ist dabei lediglich am Sauerstoffatom der Alkoholgruppe möglich, wie in Abbildung 6.8 zu sehen.

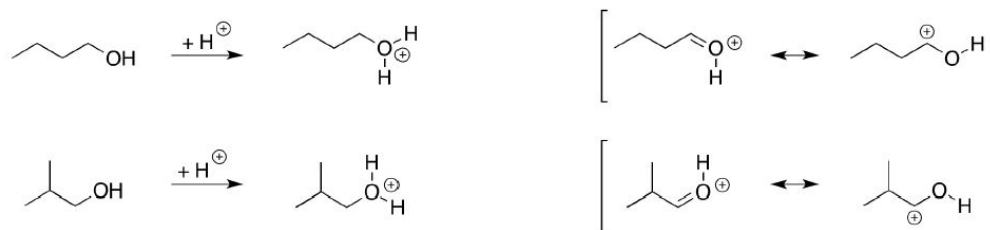


Abbildung 6.8: Die Protonierung von *i*-Butanol und *n*-Butanol, die in der protonierten Form keine Resonanzstabilisierung erfahren (links). Werden das entsprechende Keton bzw. der entsprechende Aldehyd mit den Alkoholen verglichen, haben erstere aufgrund ihrer Resonanz eine höhere Protonenaffinität.

Verglichen mit den schon erläuterten Estern Ethylacrylat und Ethylbutyrat weisen diese beiden Analyten im *halo*-FAPA-MS-System eine deutlich geringere Empfindlichkeit von zwei Größenordnungen auf. Eine Protonierung am Sauerstoffatom ist unwahrscheinlicher im Vergleich zu einer Keto- bzw. Estergruppe, da das entstehende Kation nicht resonanzstabilisiert ist.^[165] Die beiden Alkohole haben aber auch eine um 30% höhere Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System als Acetylsalicylsäure. Eine Erklärung hierfür ist, dass sich anstatt eines elektronenziehenden Phenylrests ein elektronenschiebender Alkylrest vorhanden ist, der das Kation stabilisiert.^[163]

Beim Vergleich beider Alkohole untereinander weist *iso*-Butanol im FAPA-MS-System die geringfügig höhere Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System auf. Dem liegt die höhere Basenstärke, bedingt durch den elektronenschiebenden Einfluss der Alkylkette, von *iso*-Butanol gegenüber *n*-Butanol zu Grunde. Kohlenstoff hat eine höhere Elektronegativität als Wasserstoff, was bei einer Kohlenstoffkette zu einer erhöhten Elektronendichte führt. Ein Methylrest weist einen +I-Effekt auf, das negativ polarisierte Kohlenstoffatom kann Elektronendichte in die leeren Orbitale der benachbarten Substituenten schieben. Dieser Effekt wird Hyperkonjugation genannt. Ein Ethylrest besitzt ein weiteres Kohlenstoffatom, welches ebenfalls Elektronendichte auf das erste Kohlenstoffatom schiebt. Ab der vierten Sphäre macht sich dieser Effekt jedoch kaum noch bemerkbar. Der +I-Effekt der *iso*-Butylkette ist folglich stärker als der der *n*-Butylkette.^[163–165] *iso*-Butylamin erfährt eine stärkere Stabilisierung, was dessen höhere Empfindlichkeit im FAPA-MS-System erklärt.

***n*-Butylamin und Tributylamin**

Um einen Vergleich mit *n*-Butanol zu erhalten, wurde *n*-Butylamin ($[\text{MH}]^+$: m/z 74) näher untersucht. Amine sind basische Verbindungen und in der Lage, Protonen durch ihr freies Elektronenpaar zu binden. Eine Alkylkette am Stickstoffatom verstärkt diesen Effekt im Vergleich zum einfachsten Amin Ammoniak noch zusätzlich. *n*-Butylamin weist im Vergleich zu *n*-Butanol im FAPA-MS-System die höhere Empfindlichkeit auf, was diese Annahme bestärkt. Im Vergleich zu *n*-Butylamin sollte ebenfalls ein mehrfach substituiertes Amin untersucht werden. Das dreifachsubstituierte Tributylamin lässt aufgrund der sterischen Hinderung, die von den drei Butylresten ausgeht, eine geringe Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System vermuten, wie es in Abbildung 6.9 zu sehen ist.

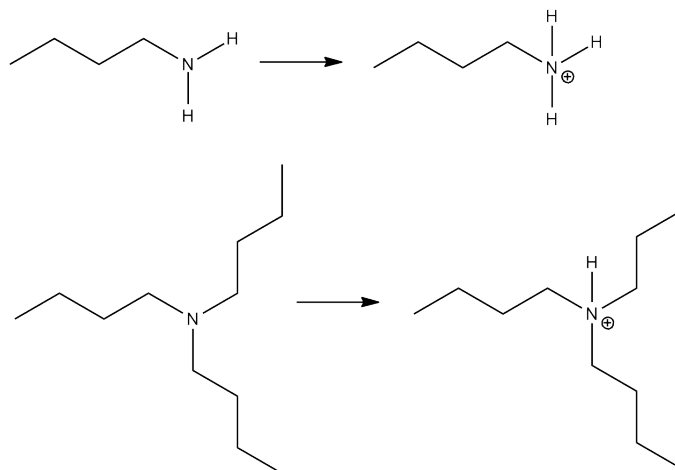


Abbildung 6.9: Die Protonierung von Tributylamin und *n*-Butylamin, die in der protonierten Form keine Resonanzstabilisierung erfahren. Sterisch bedingt ist eine Protonierung an Tributylamin unwahrscheinlich.

In der Tat ist die ermittelte Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System fast um ein Dreifaches geringer als das einfachsubstituierte *n*-Butylamin und steht so im Einklang mit der Theorie.

***p*-Aminophenol**

Laut älteren Studien kann bei Aminophenol ($[\text{MH}]^+$: m/z 110) davon ausgegangen werden, dass eine Protonierung ausschließlich an der Aminogruppe stattfindet. Neuere Ergebnisse bestätigen diese Annahme.^[170,171] Dies gilt jedoch nur für höhere Konzentration. Bei Konzentrationen im ppm-Bereich findet zunehmend eine Protonierung am

Sauerstoffatom statt.^[171] In Abbildung 6.10 ist zu sehen, dass keine Mesomeriestabilisierung bis zur Protonierung stattfindet, da ein weiteres Elektron am Sauerstoff- oder Stickstoffatom die Oktettregel nicht mehr erfüllen würde.

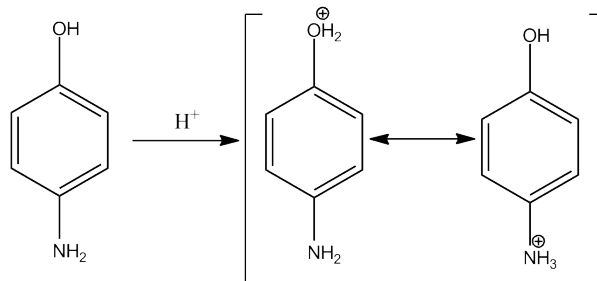


Abbildung 6.10: Aminophenol und seine zwei möglichen protonierten Formen.

Dem jeweils gegenüberliegenden Substituenten ist es jedoch möglich, Elektronendichte in den Ring zu verschieben. Dieser -I-Effekt der beiden Substituenten hat zur Folge, dass der Benzolring nicht elektronenziehend ist, wie es bei Acetylsalicylsäure der Fall ist, sondern elektronenschiebend auf eben diese beiden Substituenten wirkt. Dies hat eine höhere Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System von Aminophenol im Vergleich zu Acetylsalicylsäure, zur Folge welche eine deaktivierte aromatische Verbindung ist. Jedoch ist die Empfindlichkeit von Aminophenol im *halo*-FAPA-MS-System geringer als das von Ethylbutrat oder Ethylacrylat.

Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit soll für eine umfangreichere Gegenüberstellung weiterer Moleküle, die mit dem im *halo*-FAPA-MS-System untersucht wurden und in alten Arbeiten dokumentiert sind,^[66] sorgen. Der Vergleich geschieht jedoch nur qualitativ, da zwischen den beiden Messreihen mehrere Monate lagen. In dieser Zeit wurde die Ionenquelle mehrmals durch Wechsel der Kapillaren und Mykroyröhrchen verändert und das Probenzuführungssystem neu installiert. Solche Veränderungen wirken sich unmittelbar auf die Betriebsbedingungen der Analyseninstrumente und damit auf die Güte der erhaltenen analytischen Daten aus. Zudem wurde später festgestellt, dass der für die Messung verwendete Quadrupol Q1 eine niedrigere Empfindlichkeit hat als der zweite verbaute Quadrupol Q3. In wie fern sich die Empfindlichkeit des Q1 vor oder nach der zweiten Messreihe verschlechtert hat, konnte nicht mehr nachvollzogen werden, da in der Zwischenzeit die Ionenquelle mehrmals umgebaut wurde und keine Kontrollmessung unter reproduzierbaren Bedingungen möglich war. Dies wurde bei der

Betrachtung der Empfindlichkeiten, die sich in beiden Messreihen ergeben haben, berücksichtigt. Es sollen nur die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse mit den Untersuchungen mithilfe des *halo*-FAPA-MS-Systems weiterer organischer Substanzen verglichen werden, für eine Erklärung der zuvor erzielten Ergebnisse wird auf entsprechende Stelle verwiesen.^[66] Eine Zusammenfassung aller ermittelten Empfindlichkeiten aus beiden Messreihen sind in Abbildung 6.11 und Tabelle 6.3 und in vorherig angefertigten Arbeiten^[66] zu sehen.

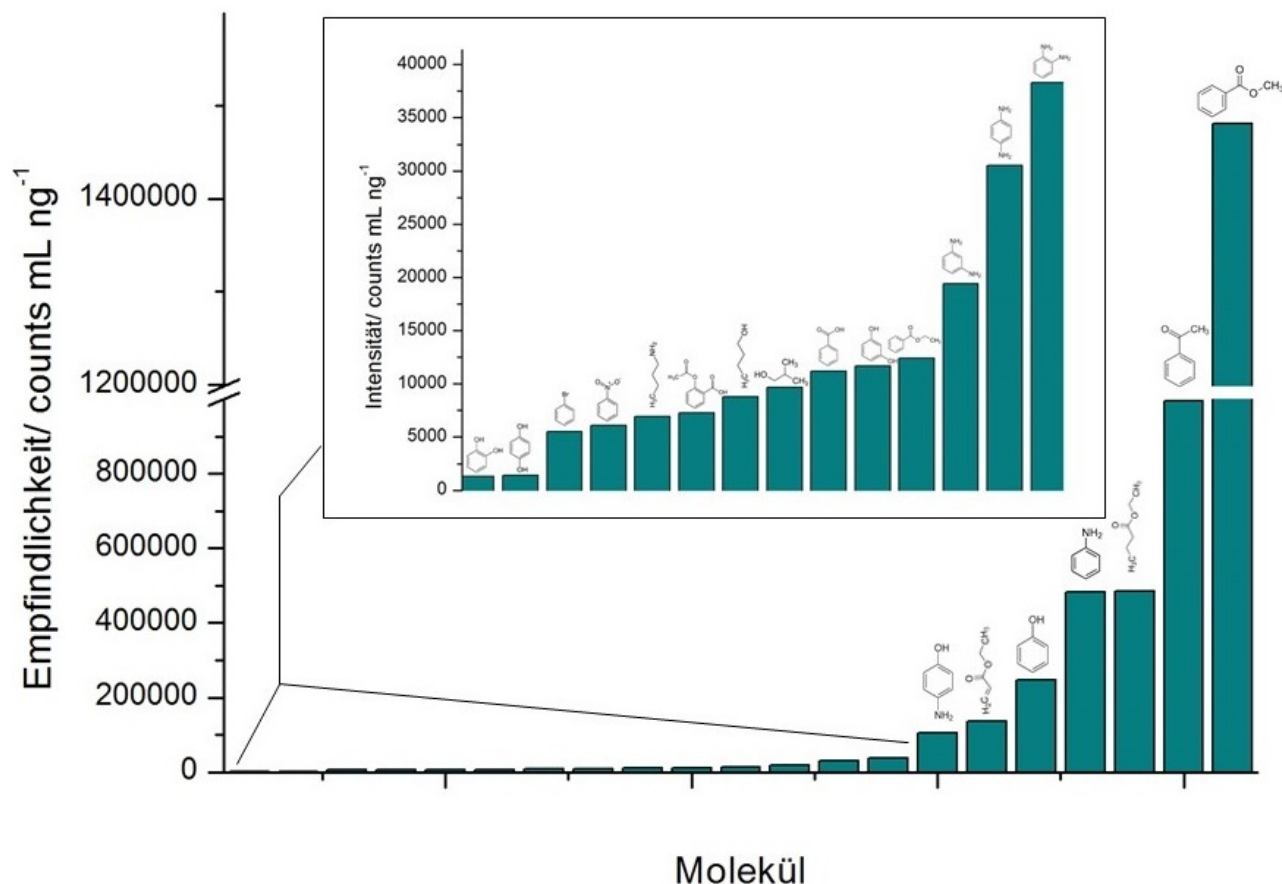


Abbildung 6.11: Zusammentragung der erhaltenen Empfindlichkeiten verschiedener Analyten im *halo*-FAPA-MS System. Von links nach rechts: Brenzcatechin, Hydrochinon, Brombenzol, Nitrobenzol, Tributylamin, Acetylsalicylsäure, n-Butanol, i-Butanol, Benzoessäure, Resorcin, Benzoessäureethylester, m-Phenylendiamin, o-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin, Aminophenol, Ethylacrylat, Phenol, Anilin, Buthylsäureethylester, Acetophenon, Benzoessäuremethylester

Es wurden in den vorherigen Studien lediglich aromatische Verbindungen untersucht.^[66] Benzoessäuremethylester und Acetophenon wiesen im *halo*-FAPA-MS-System die höchsten Empfindlichkeiten auf. Dies deckt sich mit den hier vorliegenden Ergebnissen, in

denen ebenfalls hohe Empfindlichkeiten *halo*-FAPA-MS-System für die Esterverbindungen Ethylacrylat und Buthylsäureethylester erhalten wurden. Im Vergleich zu den zuvor untersuchten Diaminverbindungen wie Aminophenol im *halo*-FAPA-MS-System eine höhere Empfindlichkeit auf. Ein elektronischer Lösungsansatz könnte diesen Unterschied erklären. Die untersuchte Acetylsalicylsäure ist wie die Benzoesäure ein Protonendonator. Da der Ionisationsmechanismus auf der Übertragung von Protonen beruht, ist eine Übertragung auf eine Säure unwahrscheinlich. Dies erklärt die geringen und untereinander ähnlichen Empfindlichkeiten *halo*-FAPA-MS-System. Aliphatische Amine und Alkohole weisen im *halo*-FAPA-MS-System geringere Empfindlichkeiten als die entsprechenden aromatischen Verbindungen auf. Dies ist vermutlich mit den elektronischen und mesomeren Effekten des aromatischen Systems zu erklären.

Schlussfolgernd lassen sich Trends bezüglich der Empfindlichkeit und damit verbunden der Nachweisstärke im Zusammenhang mit verschiedenen funktionellen Gruppen, wie in Tabelle 6.3 zu sehen, erkennen. Jedoch sind die Ergebnisse nicht als final zu betrachten. Die Ergebnisse wurden nicht durch Wiederholung der Messungen geprüft, zudem decken sich nicht alle erhaltenen Empfindlichkeiten mit literaturgegebenen Protonenaffinitäten. Letzteres sollte jedoch nicht als bindend betrachtet werden, da Protonenaffinitäten anhand von empirischen Ergebnissen, die in der Gasphase beobachtet wurden, berechnet. Diese werden im Vakuum gewonnen, was in dieser Studie nicht der Fall war. Zudem befinden sich unter Atmosphärenbedingungen verschiedenen Substanzen in der Umgebungsluft, deren Einfluss auf die Empfindlichkeiten nicht bekannt sind. Folglich werden Protonenaffinität unter anderen Umständen ermittelt und können deshalb nur begrenzt mit den hier vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.^[162] Jedoch können diese Ergebnisse helfen, den linear-dynamischen Bereich für Kalibrierungen abzuschätzen und eine Untersuchung verschiedener Stoffe in dieser Hinsicht erleichtern. Zudem erleichtert dies die Wahl eines internen Standards, welcher dem Analyten hinsichtlich der Protonenaffinität ähneln muss, damit keine Konkurrenzreaktion hinsichtlich der Protonenübertragung zustande kommt. Anhand der erhaltenen Ergebnisse lässt sich dies für die untersuchten Substanzen besser einschätzen und der sich ergebene Trend auch auf Analyten mit ähnlicher chemischer Zusammenstellung übertragen.

6.3 Kopplung der *halo*-FAPA mit der Gaschromatographie

Wie bereits in den Kapiteln der theoretischen Grundlagen erklärt, eignet sich die Gaschromatographie gut als Probenzuführungssystem für die *halo*-FAPA, da die Probe bereits gasförmig in die Ionenquelle gelangt und so keine Energie, beispielsweise für die Desolvatation feuchter Aerosole, aufgewandt werden muss. Dies ermöglicht gegenüber dem Eintrag flüssiger oder fester Proben eine höhere Ionisierungseffizienz.

In diesem Kapitel soll zunächst der Aufbau einer *transfer line* zur beheizten Überführung der Probe vom Gaschromatographen in das *halo*-FAPA-MS-System erläutert werden. Hierfür wurde die Probenzufuhr in radialer Position zur Ionenquelle installiert. Ein Schwerpunkt dieses Kapitels soll die grundlegende Charakterisierung des radialen und axialen Probeneintrags bezüglich der analytischen Gütefaktoren, insbesondere die Reproduzierbarkeit, die Höhe des Untergrunds und die Nachweisstärke, und dem anschließenden Vergleich der beiden Eintragungsmethoden sein. Problematisch an dem bisherigen Aufbau war das 15,6 cm lange Halterungsrohr, welches aus nicht temperaturbeständigen PTFE bestand. Aufgrund des Materials war es zunächst nicht möglich, die Probe in diesem Bereich beheizt in axiale Richtung zu überführen, was eine mögliche Kondensation mit sich führte. Durch den radialen Probeneintrag konnte dies jedoch gewährleistet werden, da die Probe hierbei nicht das PTFE-Rohr passieren musste, da das Rohr lediglich den Zweck der Halterung der Quelle erfüllte.

Im zweiten Teil dieses Kapitels wird die axiale Probenzufuhr erörtert. Um die axiale Probenzufuhr zu gewährleisten, mussten verschiedene Bauteile modifiziert werden. Die Länge des Halterungsrohrchens wurde auf 4,5 cm verkürzt, sodass die Aufenthaltszeit in diesem Bereich, währenddessen die Probe nicht beheizt werden kann, minimiert wurde. Zudem wurde das Material des Halterungsrohrs variiert. Es wurde der Kunststoff VESPEL[®] gewählt, da dieser bis 349 °C temperaturstabil und zudem temperaturisolerierend ist.^[172] Die kleinste Wiederholeinheit des Polymers, auf dem VESPEL basiert, ist in Abbildung 6.12 zu sehen.

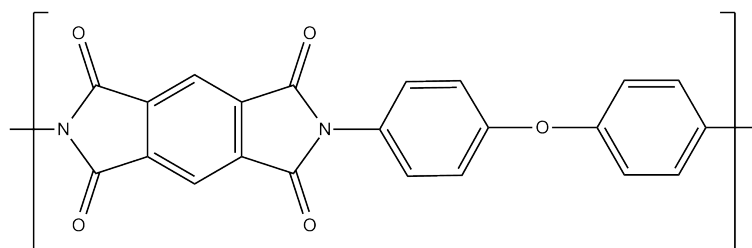


Abbildung 6.12: Strukturausschnitt des Kunststoffs VESPEL[®].

6.3.1 Charakterisierung einer *transfer line* zur Überführung gasförmiger Analyten aus einem Gaschromatographen in das *halo-FAPA-MS-System*

Die Realisierung des radialen Probeneintrags war im Vergleich zum axialen Probeneintrag unproblematischer, da die vorhandenen Bauteile nicht oder nur geringfügig modifiziert werden mussten, was im Folgenden detailliert erläutert werden soll. Zudem ist der radiale Probeneintrag oft das Mittel der Wahl, da die damit verbunden Desorption an den Grenzflächen von festen, flüssigen und gasförmigen Proben möglich ist und wenig oder nur geringe Probenvorbereitung benötigt wird. Hiermit sollte zunächst gezeigt werden, dass eine Kopplung der *halo-FAPA* mit der Gaschromatographie grundsätzlich möglich ist und eventuelle Probleme bei der Kopplung bereits identifiziert werden. Beim radialen Probeneinlass breitet sich die gasförmige Probe im Raum aus, was sich negativ auf die Reproduzierbarkeit auswirkt und ein breites Signal im Chromatogramm zur Folge hat. Diese Nachteile sollen durch den axialen Probeneintrag in die FAPA behoben werden. Daher soll der Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf dem axialen Eintrag liegen, da laut Theorie der kontinuierlichen und gleichmäßigen Probeneintrag besser dafür geeignet ist, um mit einer Trenntechnik gekoppelt zu werden. Dies soll durch den Vergleich der Ergebnisse von radialen und axialen Probeneintrag bestätigt werden.

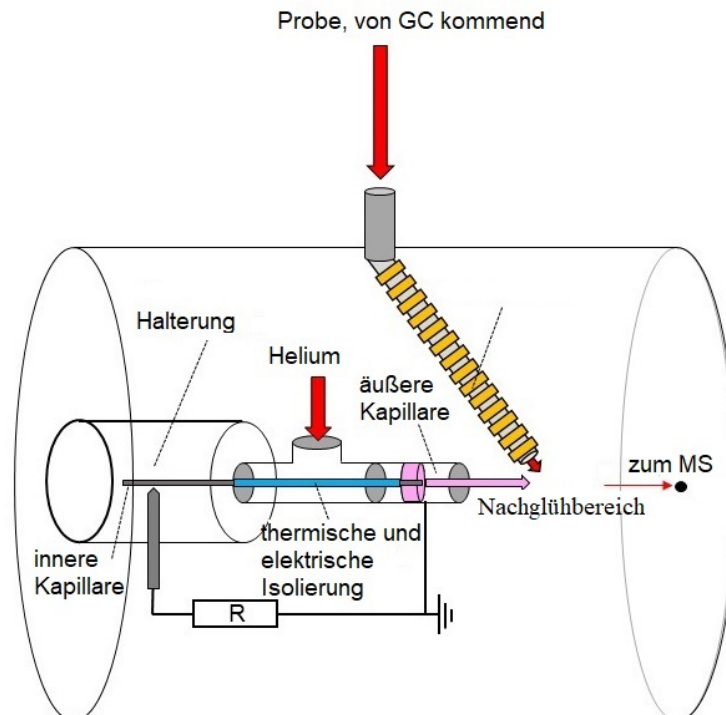


Abbildung 6.13: Schematische Darstellung des radialen Probeneintrags eines Gaschromatographen in den Nachglühbereich der FAPA.

Sowohl bei einem axialen als auch einem radialem Probeneintrag ist es notwendig, auf der Strecke vom GC-Ofen in die Ionisationsquelle in der gasförmigen Form zu halten

und ein Auskondensieren zu verhindern, da die Probenbestandteile ansonsten nicht in den Nachglühbereich gelangen oder die erzielte Trennung durch Kondensation des Analyten zunichte machen kann. Zu diesem Zweck musste in beiden Fälle eine sogenannte *transfer line* konzipiert werden. Problematisch am verwendeten Gaschromatographen war dabei der vertikale Probenauslass im Gegensatz zum horizontalen Probeneinlass der Ionenquelle. Folglich muss die *transfer line* eine Umlenkung von bis zu 90° erreichen. Dies ist nur mit einer vergleichsweise langen *transfer line* möglich, was das System unflexibel macht und das Risiko einer Kondensation erhöht. Beim radialen Eintrag war es möglich, die *transfer line* durch eine vertikale Öffnung im Halterungsgehäuse der Ionenquelle in den Nachglühbereich einzuführen. Die ist in Abbildung 6.13 zu sehen. So war ein größerer Winkel zum Probeneintrag nötig, als es bei einem axialen Probeneinlass der Fall ist.

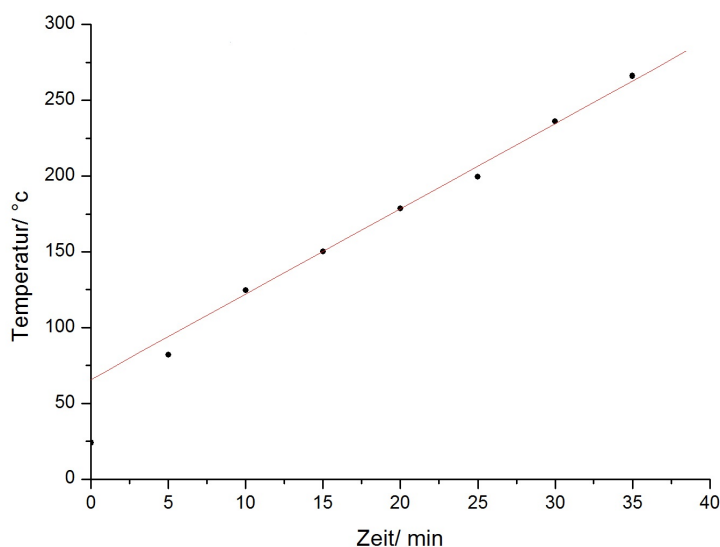


Abbildung 6.14: Temperaturverlauf der thermisch unisolierten *transfer line*.

Die Trennsäule wurde zu einem gewissen Teil über den Probenauslass hinaus aus dem Gaschromatographen entnommen. Zur Stabilisierung der fragilen Säule und für die zuvor beschriebene Richtungsänderung wurde diese in eine Edelstahlkapillare mit einem Innendurchmesser von einem Millimeter und einer Länge von einem Meter gelegt und diese mit einem Glaswollmantel elektrisch isoliert. Anschließend sollte die *transfer line* beheizt werden. Es wurde sich für zwei mit Glaswolle isoliertes Heizbänder entschieden. Da dieses jedoch einen Biegeradius von 4 cm hatte, musste die Edelstahlkapillare zunächst mit Aluminiumfolie unwickelt werden, um den vorgegebenen Radius zu erreichen. Problematisch hierbei könnten jedoch Hohlräume sein, die sich zwischen den einzelnen Lagen Aluminiumfolie gebildet haben. Durch die enthaltene Luft wird die

Wärme der Heizbänder möglicher Weise ungleichmäßig auf die innen liegende Säule übertragen und resultiere im schlimmsten Fall in der Kondensation der Probe. Dies musste bei den anschließenden Messungen beobachtet und an gegebener Stelle berücksichtigt werden. Zunächst wurde getestet, wie viel Zeit benötigt wurde, um die von außen unisolierte *transfer line* zu beheizen. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.14 zu sehen.

Es ist zu erkennen, dass nach 35 min erst 380 °C erreicht sind. Dies bestätigt, dass ein Teil der Energie in die Umgebung und nicht ins Innere der *transfer line* abgegeben wird. Um schneller eine hohe Temperatur zu erreichen, wurde die *transfer line* zusätzlich mit einer Schicht Steinwolle umwickelt und mit einer letzten Schicht Aluminiumfolie fixiert. Die Gaszufuhr für das Plasmagas, welche aus einem langen, feinen Metallrohr bestand, wurde ebenfalls in die *transfer line* eingebaut. Die Überlegung dabei war, dass ein gasförmiger Analyt möglicherweise noch vor dem Nachglühbereich auskondensiert, wenn dieser im System in Kontakt mit den kühleren Plasmagas kommt. Anschließend wurde die Temperaturerhöhung erneut über die Zeit beobachtet. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.15 zu sehen. Zusätzlich wurde ein Temperaturfühler in die *transfer line* integriert, um die Temperatur in dieser kontrollieren zu können. Dies ist einerseits notwendig, um ein Auskondensieren der Probe zu verhindern, aber auch, um zu kontrollieren, dass die Beschichtung modifizierter Trennsäulen nicht bei zu hohen Temperaturen zersetzt wird.

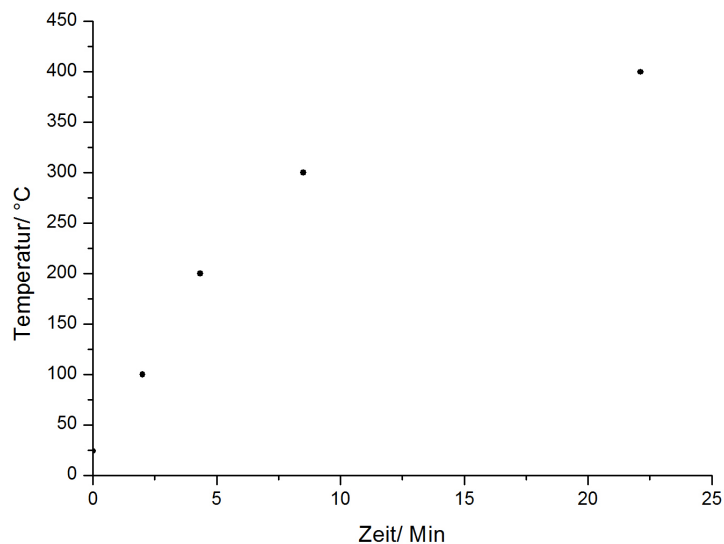


Abbildung 6.15: Temperaturverlauf der thermisch isolierten *transfer line*.

Es ist zu erkennen, dass bereits nach weniger als 25 min eine Temperatur von mehr als 400 °C erreicht ist. Dies zeigt die Notwendigkeit, die *transfer line* thermisch zu

isolieren. Einen Querschnitt der gesamten *transfer line* mit allen enthaltenen Schichten ist in Abbildung 6.16 zu sehen.

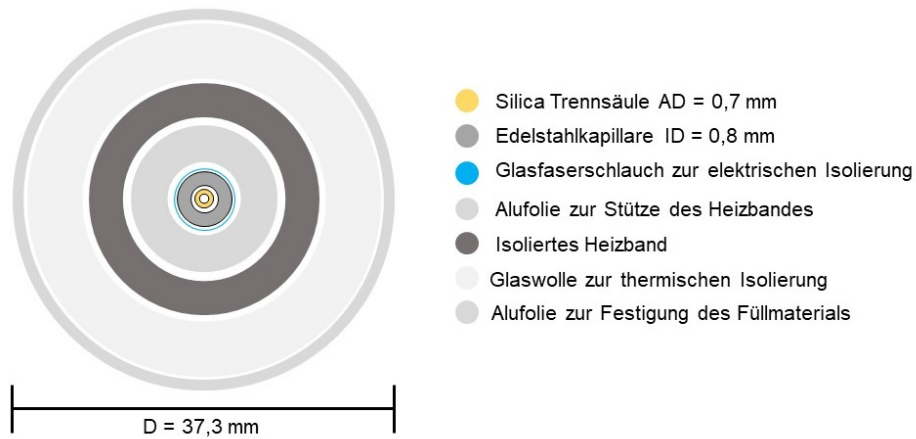


Abbildung 6.16: Aufbau der *transfer line* zur Probenzufuhr in die *halo*-FAPA.

Nach Fertigstellung der *transfer line* sollte diese noch bezüglich der Temperatur kalibriert werden, um einschätzen zu können, welche Stufe des Transformators nötig ist, um die gewünschte Temperatur einzustellen. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.17 zu sehen.

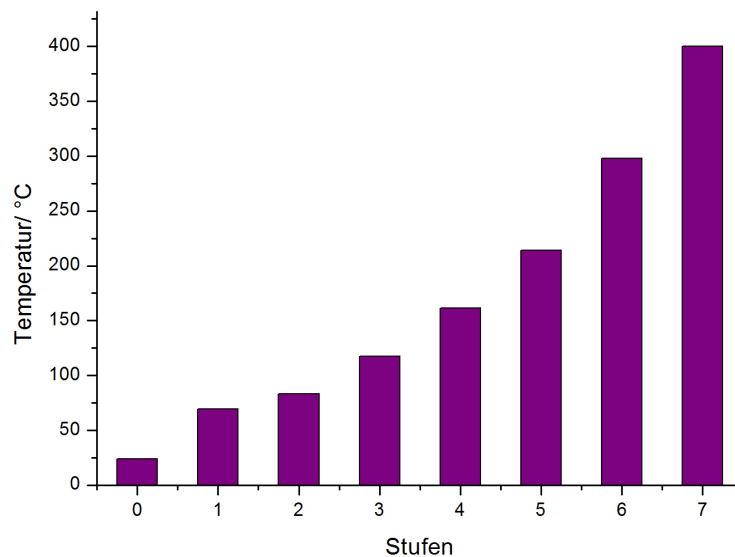


Abbildung 6.17: Die verschiedenen Temperaturbereiche, die für das Heizband gewählt werden können.

Es ist eine maximale Temperatur von über 400 °C erreichbar, was kompatibel zu den Leistung eines gaschromatographischen Trennsystems ist. Interessant für Untersuchungen mit der Gaschromatographie sind die Stufen 2 bis 6, da hier die Siedepunkte vieler organischer Substanzen zu finden sind.

Anschließend sollte die Güte der *transfer line* überprüft werden. Als problematisch wurde dabei vor allem das letzte Stück der *transfer line* eingeschätzt. Dieses ragte unbeheizt in das Gehäuse in den Nachglühbereich. Um dies besser nachvollziehen zu können, sei erneut auf Abbildung 6.13 verwiesen. Zunächst musste dabei der Einlassdruck des Injektionssystems optimiert werden, welches sich manuell am Gaschromatographen in der Einheit *pound-force per square inch* (PSI) einstellen ließ. Als Testanalyt wurde Methanol aufgrund seiner hohen Polarität und seines niedrigen Siedepunkt von 65 °C gewählt. Die Temperatur des Gaschromatographen und der *transfer line* wurde auf 120 °C gesetzt. Das injizierte Probenvolumen betrug aufgrund der geringeren Empfindlichkeit von Methanol im *halo*-FAPA-MS-System 20 µL. Das maximale Signal-zu-Untergrund Verhältnis wurde bei 30 psi erreicht, wie in Abbildung 6.18 zu sehen ist. Bei zu niedrigem Druck verweilt der Analyt länger in der Säule und tritt nur langsam oder unvollständig aus der Säule aus. Höher Eingangsdrücke konnten mit diesem System nicht erreicht werden. Um abschätzen zu können, wie hoch der Durchfluss beim jeweiligen Eingangsdruck ist, wurde eine Durchflusskalibrierung mit einem Blasendurchflusszähler durchgeführt. Es ergab sich ein linearer Zusammenhang. Der Wert der Ordinate entspricht dabei dem Durchfluss in Millilitern pro Minute. Es ergibt sich beispielsweise ein Fluss von 45 mL min⁻¹ für 40 psi. Bei den ermittelten Flüssen bei einem Injektionsdruck von 10 psi wurden höhere Standardabweichungen ermittelt, da der Blasendurchflusszähler möglicher Weise nicht für die Ermittlung solch geringer Flüsse geeignet ist.

Um eine mögliche Kondensation zu identifizieren, wurden die Alkohole Methanol, Ethanol, iso-Propanol und Butanol untersucht. Die Temperatur der *transfer line*, des Gaschromatographen und des Injektorsystems wurden auf 150 °C festgelegt. Der Einlassdruck betrug aufgrund der zuvor ermittelten Ergebnisse 30 psi. Die verwendeten Parameter für den Gaschromatographen sind in Tabelle 6.5 zu sehen, die Ergebnisse der Untersuchungen der Alkohole in in Tabelle 6.7.

Tabelle 6.5: Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung der Signal-zu-Untergrund Verhältnisse für verschiedene Alkohole bei verschiedenen Injektionsdrücken.

GC-Parameter	Zahlenwert
Injektionstemperatur	150 °C
Anfangstemperatur	120 °C
Temperatur der <i>transfer line</i>	122 °C
Endtemperatur	150 °C
Injektionsvolumen	20 µL
Dauer des Temperaturprogramms	6 min

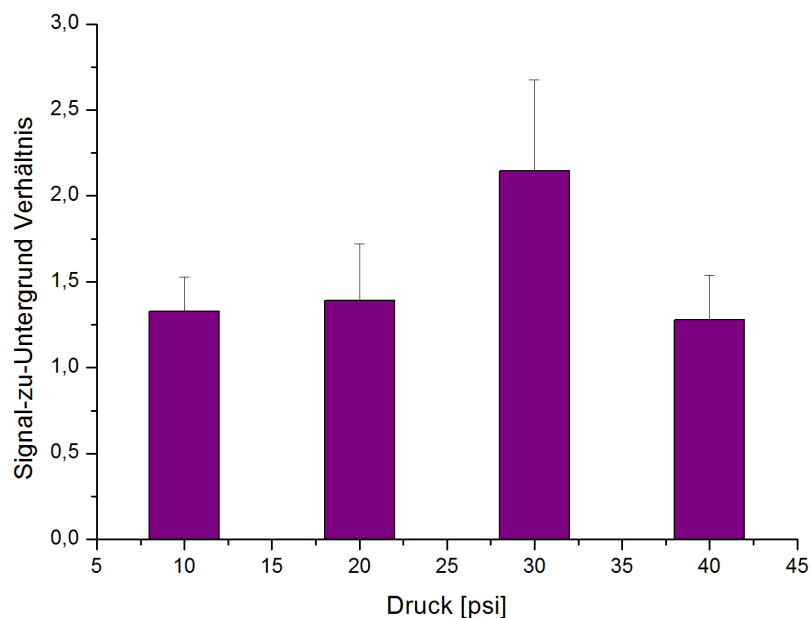


Abbildung 6.18: Signal-zu-Untergrund Verhältnisse für Methanol bei verschiedenen Einlassdrücken.

Aus diesen Werten lassen sich die folgenden Signal-zu-Untergrund Verhältnisse samt Unsicherheit berechnen. Der Fehler wurde mithilfe der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung berechnet. Dies ist in Tabelle 6.9 zu sehen.

Es ist zu erkennen, dass mit ansteigendem Siedepunkt der Alkohole die Signal-zu-Untergrund Verhältnisse geringer werden, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass, bedingt durch die höheren Siedepunkte, eine vermehrte Kondensation stattfindet und die *transfer line* nur unzureichend beheizt wird. Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu bewerten, da die Signalintensität im Vergleich zum Untergrund aufgrund

Tabelle 6.7: Vergleich der Signalintensitäten und der Höhe des Untergrundes für mehrerer Alkohole im GC-halo-FAPA-MS-System.

	Mittelwert [counts]	Standardabweichung [counts]	RSD
Untergrund Methanol	$8,2 \cdot 10^4$	$2,0 \cdot 10^4$	0,24
Signalintensität Methanol	$1,9 \cdot 10^5$	$4,6 \cdot 10^4$	0,21
Untergrund Ethanol	$7,0 \cdot 10^4$	$5,7 \cdot 10^3$	0,08
Signalintensität Ethanol	$1,1 \cdot 10^5$	$3,5 \cdot 10^4$	0,30
Untergrund iso-Propanol	$6,1 \cdot 10^4$	$2,4 \cdot 10^4$	0,39
Signalintensität iso-Propanol	$7,2 \cdot 10^4$	$5,7 \cdot 10^3$	0,08
Untergrund n-Butanol	$9,0 \cdot 10^4$	$1,5 \cdot 10^4$	0,16
Signalintensität n-Butanol	$9,7 \cdot 10^4$	$1,6 \cdot 10^4$	0,17

der hohen Standardabweichungen der Probensignale nicht signifikant ist. Aufgrund der vermuteten Kondensation innerhalb der *transfer line* wurde beschlossen, auch den letzten Teil der *transfer line* zu beheizen. Zu diesem Zweck wurde die Edelstahlkapillare, die die Trennsäule enthielt, mit einem Glaswollestrumpf zur elektrischen Isolierung eingehüllt und darum herum wurde ein schmales, elektronisch unisoliertes Cr-Ni-Heizband gewickelt. Dieses System wurde zusätzlich mit einem Temperaturfühler ausgestattet, um die Temperatur besser kontrollieren zu können. Das Heizband wurde mit einem Labornetzteil betrieben, sodass sich die Temperatur über Strom und Spannung eingestellt wurden. Dies wurde ebenfalls überprüft, um die Temperatur gezielt einstellen zu können. Das Ergebnis hierfür ist in Abbildung 6.19 zu sehen.

Tabelle 6.9: Vergleich der Signal-zu-Untergrundwerte mehrerer Alkohole im GC-halo-FAPA-MS-System.

	S/U	<i>uc</i>	Siedepunkt [°C]
Methanol	2,32	0,50	65 ^[173]
Ethanol	1,57	0,51	78 ^[174]
iso-Propanol	1,18	0,47	82 ^[175]
n-Butanol	1,07	0,25	118 ^[176]

Die Länge des Heizbandes, welches den letzten Teil der *transfer line* umgab, betrug 25,5 cm, der Widerstand des Heizbandes ist vom Hersteller mit 1,82 Ω pro Meter angegeben. Berechnet ergibt das für die gegebene Länge einen Widerstand von 0,45 Ω , wobei ein tatsächlicher Wert von (0,4 bis 0,6) Ω gemessen wurde, was unter Berücksichtigung der Messunsicherheit seitens des Amperemeters eine gute Übereinstimmung ergibt.

In Abbildung 6.19 ist zu erkennen, dass mit diesem System Temperaturen von 350 °C möglich sind, wobei dazu eine Spannung von 6,8 V und ein Strom von 11,8 A eingestellt werden musste. Diese Temperatur ist vergleichbar mit den möglichen Temperaturen der restlichen *transfer line* und des Gaschromatographens und für die Aufgabenstellungen an die Gaschromatographie ausreichend. Schwierig an einem System mit drei verschiedenen betriebenen Bereichen könnten möglicherweise zu große Temperaturunterschiede zwischen den einzelnen Bereichen sein, sodass die Effizienz eines Temperaturprogramms nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Jedoch ist dieser Kompromiss notwendig, da die obigen Messungen vermuten lassen, dass das System empfindlich auf niedrige Temperaturen in der Peripherie reagieren und durch Auskondensieren eine mögliche Trennung verloren gehen kann.

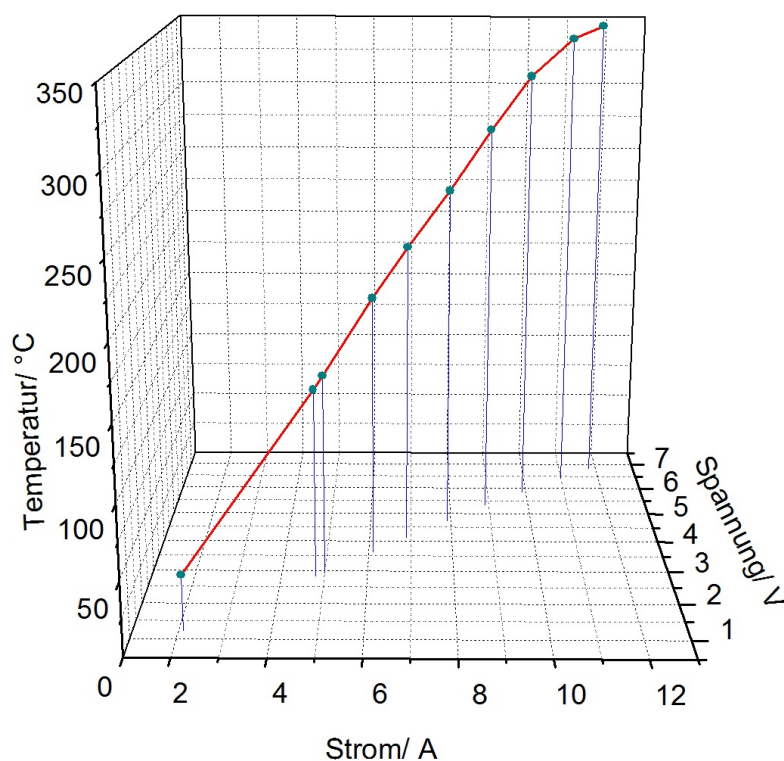


Abbildung 6.19: Die verschiedenen Temperaturbereiche, die für das Heizband gewählt werden können.

6.3.2 Radialer Probeneintrag in die *halo*-FAPA mit einem Gaschromatographen

Um die Effizienz der zuvor komplettierten *transfer line* zu testen, sollte final ein höher siedender Analyt verwendet werden, welcher im System mit hoher Empfindlichkeit nachgewiesen werden kann. Dafür wurde sich auf vorangegangene Studien bezogen und als Analyt Benzoesäuremethylester gewählt.^[66] Dieser Analyt besitzt einen Siedepunkt von 199 °C und einen Dampfdruck von 25 Pa bei Raumtemperatur, sodass eine Untersuchung mit dem GC-FAPA-MS-System möglich sein sollte.^[177]

Für den Betrieb wurde eine Temperatur von 280 °C gewählt, da diese Temperatur hoch genug ist, um den Analyten in der Gasform zu halten. Die Injektionstemperatur wurde auf 310 °C gesetzt. Als Injektionsdruck wurde erneut 30 psi gewählt, die Injektion wurde im *splitless* Modus betrieben. Die Probenvolumina betragen (2, 4, 6 und 10) µL und wurden manuell mit einer gasdichten Spritze injiziert. Eine Zusammenfassung der Parameter findet sich in Tabelle 6.11.

Tabelle 6.11: Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des idealen Abstands zwischen Ionenquelle und MS-Interface.

GC-Parameter	Zahlenwert
Injektionstemperatur	310 °C
Anfangstemperatur	280 °C
Temperatur der <i>transfer line</i>	280 °C
Endtemperatur	310 °C
Dauer des Temperaturprogramms	6 min
Strom (zweites Heizband)	8,9 A
Spannung (zweites Heizband)	5,3 V

Im Massenspektrum konnte ein Signalanstieg mit ansteigendem Probenvolumen bei m/z 136 und m/z 105 beobachtet werden, wie in Abbildung 6.22 zu sehen ist. Es ist zu sehen, dass die Signalintensitäten bei erhöhtem Probevolumen deutlich ansteigen. Ein radialer Probeneintrag mit der Gaschromatographie in den Nachglühbereich der FAPA ist somit auch für höher siedende Analyten möglich. Parallel dazu fällt auf, dass im Spektrum neben dem eigentlichen Analytsignal bei m/z 136 ebenfalls ein Fragmentensignal bei m/z 105 zu finden ist und dieses im Vergleich zum Muttersignal mit einem Verhältnis zwischen 2,3 bis 3,1 deutlich intensiver ist als das Muttersignal. Anhand der Masse kann darauf geschlossen werden, dass es sich um das Produkt nach der Abspaltung von Ethanolat an Benzoesäuremethylester ist, zu sehen in Abbildung 6.21. Um diesen Sachverhalt besser beurteilen zu können, wurden Referenzdaten hinzu gezogen,

die in Abbildung 6.23 zu sehen sind.

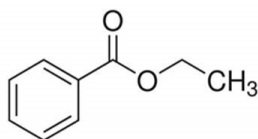


Abbildung 6.20: Struktur von Benzoesäuremethylester

Es ist zu erkennen, dass auch in einem Spektrum, welches mit einer kommerziellen Elektronenstoß-Ionisationsquelle^[178] erhalten wurde, ebenfalls eine hohe Fragmentierung vorhanden ist. Es sind ebenfalls das Mutter- und das Fragmentsignal zu sehen, wie aus Abbildung 6.22 zu entnehmen ist, wobei das Signalverhältnis mit 3,4 dem obigen ähnlich ist.

Zusätzlich sind noch weitere Fragmente vorhanden, was der Theorie entspricht, da die Elektronenstoßionisation eine härtere Ionisationsart im Vergleich zur Protonenübertragung ist.

Diese Ionenquelle ist für einen hohen Fragmentierungsgrad bekannt.^[11] Dies kann vorteilhaft für eine Identifizierung unbekannter Substanzen sein, verkompliziert jedoch das Spektrum und erschwert eine Quantifizierung. Diese Nachteile treffen nicht oder nur bedingt auf die *halo*-FAPA zu. Da diese in der vorliegenden Arbeit in Kombination mit

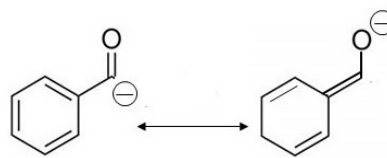


Abbildung 6.21: Struktur von Benzoesäuremethylester

einem Triplequadrupol-Massenspektrometer betrieben wurde, ist eine Fragmentierung zur Identifizierung ebenfalls möglich, sodass die *halo*-FAPA in Kombination mit der Gaschromatographie viele Vorteile verspricht.

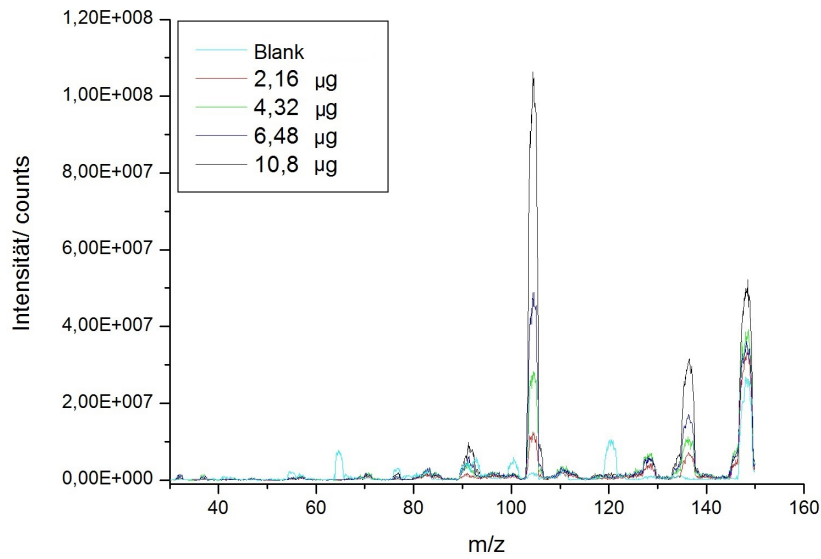


Abbildung 6.22: Massenspektrum nach einem radialen Eintrag von Benzooesäuremethylester in den Nachglühbereich für die Probenvolumina (2, 4, 6 und 10) μL .

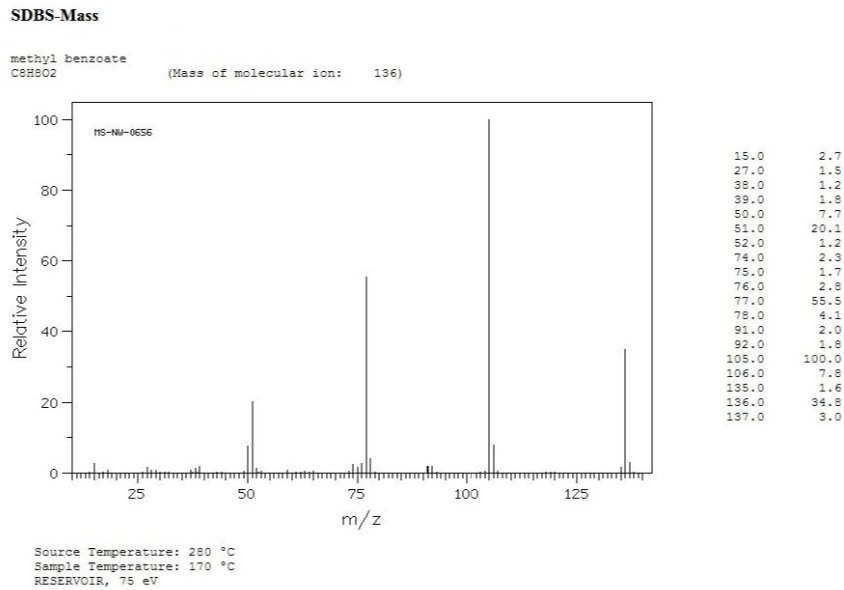


Abbildung 6.23: Massenspektrum von Benzooesäuremethylester mit einem GC-MS-System und einer EI-Ionenquelle.^[178]

Unter Verwendung einer chromatographischen Trenntechnik müssen ebenfalls die erhaltenen Chromatogramme betrachtet werden, um die Güte des Eintrags und damit verbunden die Eignung als Trennmethode zu beurteilen zu können. In diesem Fall ergaben sich für beide m/z -Werte eigene Spektren. Exemplarisch ist in Abbildung 6.24

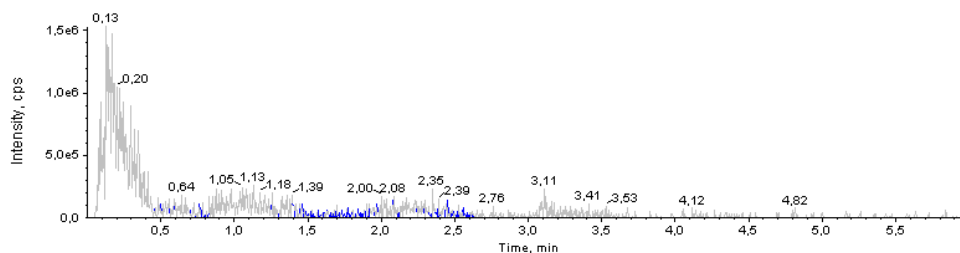


Abbildung 6.24: Chromatogramm nach einem radialen Probeneintrag für das Fragmentsignal bei m/z 105.

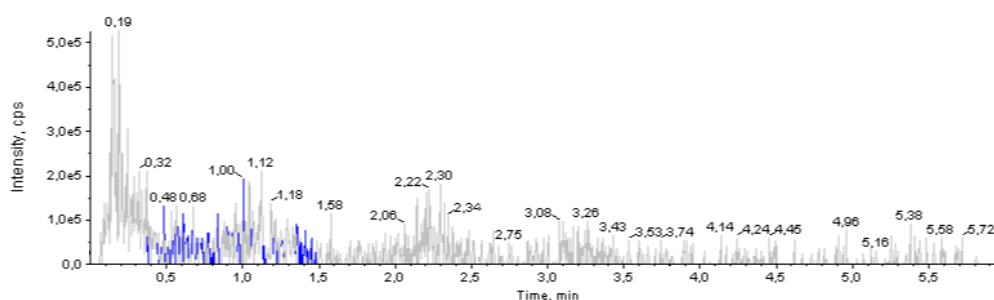


Abbildung 6.25: Chromatogramm nach einem radialen Probeneintrag für das Fragmentsignal bei m/z 136.

und 6.25 jeweils ein Chromatogramm für ein Probenvolumen von 10 μL zu erkennen. Beide Chromatogramme weisen ein Hauptsignal bei ca. 8 sec auf, jedoch handelt es sich hier nicht um ein scharfes, sondern um ein langgezogenes Signal. Zudem ist zu beobachten, dass über die gesamten sechs Minuten des Laufs Substanz eingetragen wird und der Untergrund der jeweiligen Masse nicht mehr erreicht wird. Dies ist zum einem durch das hohe Probenvolumen an unverdünnter Substanz zu begründen, wodurch möglicherweise eine Überladung der Säule herbei geführt wird. Zum anderen kann dies mit dem radialem Probeneintrag begründet werden, da der Analyt auf diese Weise in einer expandieren Gaswolke in den Nachglühbereich eingetragen wird und es so nicht möglich ist, ein scharfes transientes Signal zu erzeugen. Des Weiteren kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es nicht zu einer Kondensation gekommen sein kann. Dies ist jedoch im Vergleich zu den anderen beiden genannten Gründen unwahrscheinlicher, da die komplette *transfer line* beheizt und die Temperatur an mehreren Stellen kontrolliert wurde.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die Konzeptionierung der *transfer line* in sofern erfolgreich war, dass ein Einbringen des Analyten in Gasform und die anschließende Ionisation durch die FAPA und die folgende Detektion möglich sind. Das System mit einem radialen Probeneintrag scheint jedoch nicht für eine Trennung geeignet zu sein, da zum einem hohe Probenvolumina, die zudem nicht mit Lösungsmittel verdünnt sind,

benötigt werden und zum Anderen nur sehr breite Signale erhalten werden und die Höhe des Untergrundes nach der Injektion nicht mehr erhalten wurde. Dennoch ist ersichtlich, dass ein axialer Eintrag sinnvoll ist, da die Probe gezielter in den Nachglühbereich eingebracht wird. Dies sollte sich in einer höheren Empfindlichkeit und einem schärferen Signal niederschlagen. Im folgenden Kapitel soll der axiale Probeneintrag daher näher betrachtet und erläutert werden.

6.3.3 Konzept zur Erstellung einer *transfer line* für den axialen Probeneintrag in die *halo-FAPA* mit einem Gaschromatographen

Bei einem radialen Probeneintrag ergab sich das Problem, dass ein Teil der *transfer line* nicht beheizt werden konnte, was zu Kondensastionen des Analyten führen konnte. Dies betraf die Halterungsröhre für die Kapillaren, welche bisher eine Länge von 15,6 cm aufwies und weiterhin aus nicht-hitzeresistentem PTFE bestand. Auf dieser Strecke bestand das Risiko, dass der Analyt auskondensieren könnte. Um die Möglichkeit der Kondensation zu minimieren, wurde die Länge der *transfer line* verringert. Des Weiteren musste das Material geändert werden, da es GC-seitig durch die *transfer line* höheren Temperaturen ausgesetzt ist, zudem sollte das Material temperaurisolierend sein. Als Wahlmaterial erwies sich VESPEL[®]. Dieses Material ist dauerhaft temperaturstabil bis 349 °C, temperaturisolierend und als Kunststoff gut zu bearbeiten.^[172] Die Halterungsröhre aus VESPEL wurde auf eine Länge von 4,5 cm gewählt, sodass die nicht beheizbare Wegstrecke im Vergleich zur vorherigen Halterungsröhre deutlich verkürzt wurde. Im Inneren der Röhre wurde eine Verjüngung der Durchbohrung vorgenommen. Dies sollte verhindern, dass die GC-seitig eingeführte Trennsäule in Kontakt mit der Spannungszufuhr kommt und dadurch möglicherweise Schaden nimmt. Im Gegensatz zur alten Halterungsröhre war kein Kugelschliff vonnöten, alle anderen Charakteristika wurden von der bisherigen Halterungsröhre übernommen. Der Aufbau ist in Abbildung 6.31 veranschaulicht.

Des Weiteren wurde das Halterungsgehäuse der Ionenquelle, welches vor dem *Interface* des Massenspektrometers befestigt ist, modifiziert. Die ursprüngliche Version des Gehäuses war auf die alte Halterungsröhre ausgelegt, welche, wie zuvor beschrieben, ca. dreimal so lang war wie die modifizierte Halterungsröhre. Dies hatte zur Folge, dass die Ionenquelle zu weit vom *Interface* versetzt war, als dass der Ionenstrahl in das Massenspektrometer hätte gelangen können. Die Halterung, die an dem Gehäuse montiert ist, wurde soweit nach Innen versetzt, dass die Ionenquelle wieder unmittelbar vor dem *Interface* angebracht werden konnte.

Zuletzt musste eine neue *transfer line* konzipiert werden, wobei sich am alten Konzept orientiert wurde. Zunächst wurde eine andere Trennsäule verbaut (siehe Tabelle 5.5,

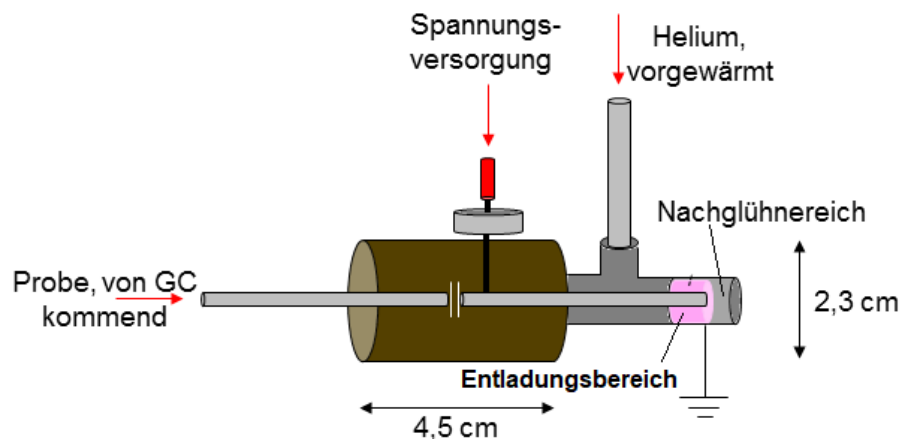


Abbildung 6.26: Überarbeitete Halterungsröhre zur Halterung der Kapillaren für den axialen Probeneintrag in das GC-FAPA-MS-System.

da, bedingt durch den Ionisationsmechanismus der FAPA, bevorzugt polare und mittelpolare Analyten untersucht werden sollen. Bei einer unpolaren Säule erfolgt zwischen der polaren Substanz und der unpolaren Säulenmodifikation lediglich van-der-Waals Wechselwirkungen, sodass vornehmlich nach dem Siedepunkt getrennt wird. Bei einer Trennsäule mit polarer Modifikation treten für mittelpolare und polare Analyten zusätzlich die Wechselwirkung mit der stationären Phase ein. Zu diesem Zweck wurde eine Trennsäule mit (35%-phenyl)-methylpolysiloxan verwendet, die laut Hersteller gut für die Untersuchung von Pharmazeutika und Betäubungsmittel eingesetzt werden kann und daher für spätere Anwendungen gut geeignet ist. Es ist zu beachten, dass die Trennsäule nur bis 280 °C temperaturstabil ist und die Modifikation der Trennsäule langfristig bei höheren Temperaturen zersetzt wird.^[179] Da erneut der Gaschromatograph Autosystem XL von Perkin Elmer verwendet wurde, bestand erneut das Problem, die *transfer line* von der Vertikalen in die Horizontale umzulenken. Hierzu war erneut eine vergleichsweise lange Strecke von Nöten. Zu diesem Zweck wurde ein Meter der Trennsäule aus dem Gaschromatographen entnommen und durch eine Edelstahlkapillare der gleichen Länge mit einem Innendurchmesser von 1 mm gelegt und GC-seitig in die Ionenquelle verbaut. Um die Edelstahlkapillare wurde ein Glaswollestrumpf zur elektrischen Isolierung gezogen. Im Gegensatz zur früheren *transfer line* wurde kein isoliertes Heizband verwendet, da dies einen Biegeradius von 4 cm aufwies. Durch Verwendung eines feineren, nicht isolierten Heizbandes aus Chrom-Nickel, war es möglich, den Durchmesser und entsprechend das Gewicht der *transfer line* zu reduzieren, zudem sollte auf diese Weise die erzeugte Wärme besser auf das Innere der *transfer line* übertragen werden. Zu beachten ist, dass beim Wickeln die Windungen nicht in Kontakt kommen durften, da es dadurch zu einem lokalen Kurzschluss kommt. Das Material des

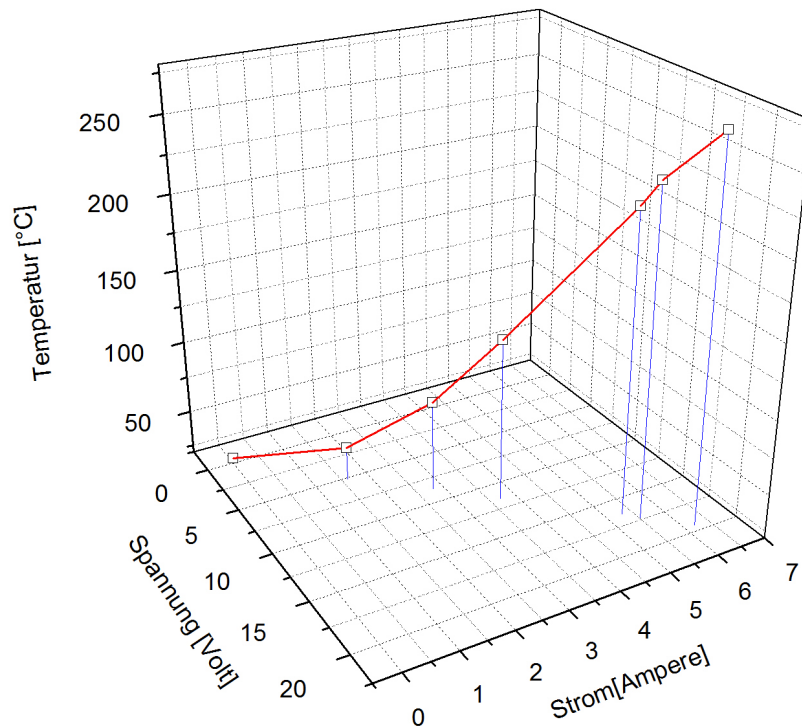


Abbildung 6.27: Temperaturkalibrierung bezüglich der Stärke von Strom und Spannung.

Heizbandes hat einen individuellen Widerstand pro Meter und betrug in diesem Fall laut Hersteller ca. $1,76 \Omega \text{ m}^{-1}$.^[180] Bei dem verwendeten Stück konnte ein Widerstand von $4,5 \Omega$ gemessen werden, weshalb durch verrechnen mit dem angegebenen Widerstand auf eine Gesamtlänge des Heizbande von 2,47 Meter berechnet werden konnte. Anschließend wurde die gesamte *transfer line* mit Steinwolle zur thermischen Isolierung umwickelt und alles mit einer Lage Aluminiumfolie isoliert. Unmittelbar nach dem Gaschromatographen und des Weiteren direkt vor der Ionenquelle wurden zur Kontrolle zwei Temperaturfühler installiert.

Das Chrom-Nickel-Heizband wurde mithilfe eines Labornetzteils betrieben. Der Widerstand und daraus resultierende die Temperatur lassen sich über Strom und Spannung einstellen. Um besser abschätzen zu können, mit welchen Einstellungen welche Temperatur erreicht wird, wurde eine Kalibrierung bezüglich Strom, Spannung und Temperatur aufgenommen. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.27 zu sehen.

Es ist zu erkennen, dass sich bei einem Strom von 5,5 Ampere und 17,4 Volt eine Temperatur von 240 °C einstellt. Der nicht-lineare Verlauf lässt sich durch die Tatsache erklären, dass der Widerstand bei steigender Temperatur steigt. Eine höhere Temperatur sollte aufgrund der Beschaffenheit der Trennsäule nicht gewählt werden, jedoch

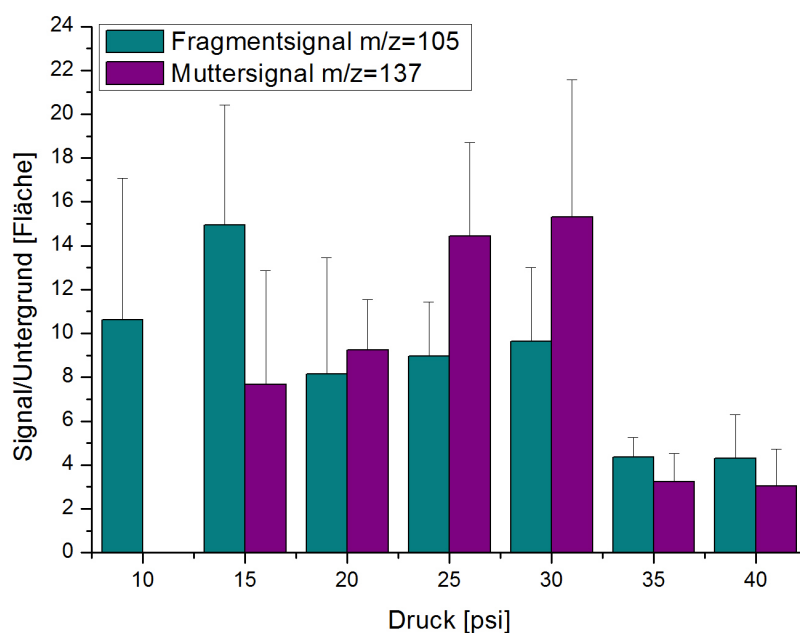


Abbildung 6.28: Signal-zu-Untergrund Verhältnisse des Mutter- und Fragmentsignals von Benzoessäuremethylester bei verschiedenen Eingangsdrücken.

ist diese Temperatur ausreichend für die meisten analytischen Fragestellungen mit der Gaschromatographie.

Als Analyt wurde für die Optimierung erneut Benzoessäuremethylester eingesetzt (m/z 136). Als erster Optimierungsparameter wurde erneut der Eingangsdruck gewählt, welcher von (10 bis 40) psi in Zehnerschritten erhöht wurde. Höhere Eingangsdrücke waren mit diesem System nicht möglich. Die Temperaturparameter des Gaschromatographens wurden wie in Kapitel 5.3.2 gewählt. Um die Temperatur der *transfer line* zu erhalten, wurde ein Strom von 5 Ampere und eine Spannung von 23,6 Volt gewählt. Das Injektionsvolumen betrug 6 μL einer 1:50 in Isopropanol verdünnten Lösung von Benzoessäuremethylester. Alle verwendeten Parameter sind in Tabelle 6.13 zu sehen. Es wurde das Signal-zu-Untergrundverhältnis des Mutter- als auch das Fragmentsignales betrachtet. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.28 zu sehen.

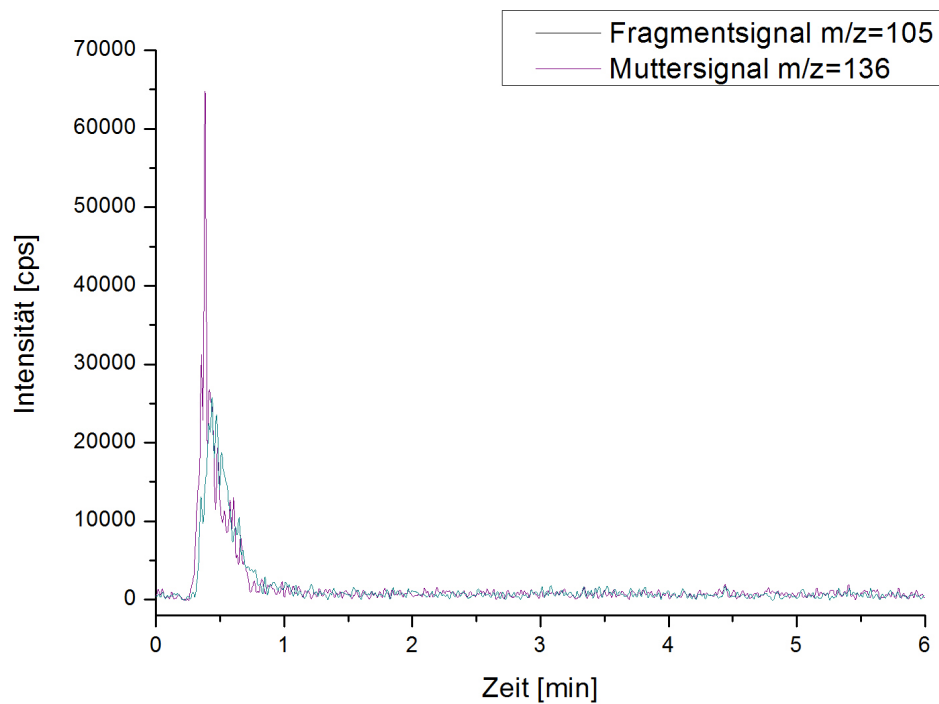


Abbildung 6.29: Die Chromatogramme des Mutter- und Fragmentsignals von Benzoesäuremethylester.

Tabelle 6.13: Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des Signal-zu-Untergrund Verhältnisses für Butylsäureethylester in *iso*-Propanol bei verschiedenen Injektionsdrücken.

GC-Parameter	Zahlenwert
Injektionstemperatur	250 °C
Anfangstemperatur	230 °C
Temperatur der <i>transfer line</i>	225 °C
Endtemperatur	250 °C
Dauer des Temperaturprogramms	6 min
Verdünnung	1:50
Injektionsvolumen	6 μ L
Strom	23,6 A
Spannung	5,0 V

Es wurden die Signalhöhen im Vergleich zum Untergrund aus den Chromatogrammen entnommen und ausgewertet. Es ist zu sehen, dass der Verlauf dem aus Abbildung

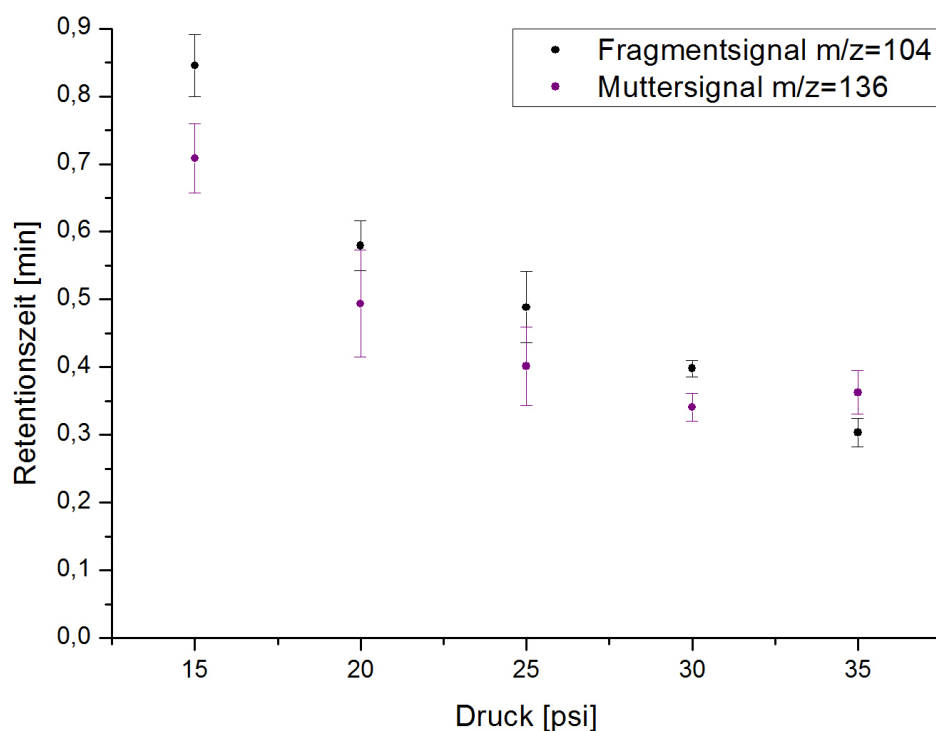


Abbildung 6.30: Retentionszeiten des Fragment- und Muttersignals von Benzoesäure.

6.18 ähnlich ist. Des Weiteren wird deutlich, dass bei höheren Injektionsdrücken das Muttersignal ein höheres Signal-zu-Untergrundverhältnis aufweist als das Fragmentensignal. Für das Mutterfragment liegt bei einem Eingangsdruck von 30 psi das höchste Signal-zu-Untergrund Verhältnis vor, jedoch ist dies nur geringfügig höher als mit einem Eingangsdruck von 25 psi, wobei der Fehler bei Letzterem geringer ist. Auch die Signal-zu-Untergrund Verhältnisse des Fragmentensignals unterscheiden sich bei beiden Drücken nur geringfügig. Aufgrund des geringeren Fehlers wurde ein Eingangsdruck von 25 psi als optimal für dieses System angenommen. Auffallend sind jedoch die hohen Unsicherheiten. Dies wurden mithilfe der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung berechnet und beinhalten die Standardabweichung der Untergrund- und der Signalintensität. Insbesondere letztere wies hohe relative Standardabweichungen auf. Dies ist vermutlich durch die Injektionsmethode zu erklären. Da diese manuell erfolgt, konnte zu keiner Zeit gewährleistet sein, dass immer das gleiche Volumen auf die gleiche Weise injiziert wurde. Da nur geringe Volumina, schlagen sich auch geringe Mengen zu viel oder zu wenig injizierte Probe im Ergebnis nieder.

Bei der Gaschromatographie entscheidet nicht nur das Signal-zu-Untergrund Verhältnis über die Güte des Chromatogramm, sondern auch die Signalform und -breite. Als Bei-

spiel für ein Chromatogramm aus der obigen Untersuchung sei Abbildung 6.29 genannt, in der jeweils ein Chromatogramm von Benzoessäuremethylester (m/z 136) bezüglich des Mutter- und des Fragmentsignals übereinander gelegt sind. Die Chromatogramme wurden durch Messen der beiden einzelnen m/z -Werte von 105 und 136 bei einer Integrationszeit von 0,025 sec erhalten.

Bei genauerem Betrachten fällt auf, dass die beiden Signale zeitlich leicht versetzt auftreten. Das Muttersignal tritt bei einer Retentionszeit von 15,34 sec auf, das Fragmentensignal über 3 sec später ab 18,78 sec. Die Signalbreite beider Signale sind mit 28,37 sec und 28,71 sec nahezu identisch. Die verschiedenen Retentionszeiten der beiden Signale lässt vermuten, dass die Fragmentierung schon im GC-System und nicht erst in der Ionenquelle auftritt. Die Breite beider Signale ist jedoch so hoch, dass bei einer möglichen späteren Trennung Problem hinsichtlich der Auflösung und damit verbunden der Identifizierung auftreten könnten. Die Breite lässt sich auf den geringen Eingangdruck zurückführen. Jedoch ist im Vergleich zu den Chromatogrammen aus Abbildung 6.24 und 6.25 zu erkennen, dass die Signale definierter sind und die Höhe der Basislinie wieder erreicht wird. Dabei weist das Muttersignal auch eine höhere Intensität auf als es in Abbildung 6.25 der Fall ist, obwohl im Gegensatz dazu eine verdünnte Lösung verwendet wurde. Infolge des hohen Eingangsdruck ist möglicherweise die Aufenthaltszeit des Analyten im Nachglühbereich kürzer und die vermutlich in diesem Bereich stattfindende Fragmentierung weniger begünstigt. Dies spricht bezüglich der Signalform und -intensität für eine höhere Güte des axialen Probeneintrags.

Ein weiterer entscheidender Punkt für eine chromatographische Trennmethode ist die Retentionszeit, da mithilfe dieser die Substanz identifiziert werden kann. Die Retentionszeiten wurden für alle untersuchten Eingangsdrücke ausgewertet, das Ergebnis ist in Abbildung 6.30 zu sehen.

Wie zu erwarten, nimmt die Retentionszeit mit steigendem Injektionsdruck ab. Auch in dieser Auswertung sämtlicher Chromatogramme (siehe Anhang) wird deutlich, dass beide Signale reproduzierbar unterschiedliche Retentionszeiten aufweisen. Dies unterstreicht die Vermutung, dass eine Fragmentierung schon aufgrund der hohen Temperatur bei Injektion stattfinden, die nach Betrachten von Abbildung 6.29 aufgestellt wurde. Dies widerspricht allerdings der Vermutung, dass eine Fragmentierung erst im Nachglühbereich stattfindet, was die unterschiedliche Signalintensitäten der beiden Fragmente bei unterschiedlichen Drücken erklären könnte. Jedoch ist zu beachten, dass die Werte fehlerbehaftet sind und sich die Retentionszeiten nicht signifikant unterscheiden. Um diese Vermutung weiter bekräftigen zu können, müssten weitere Untersuchungen hinsichtlich dieser Fragestellung mit einer optimierten Trennmethode durchgeführt werden.

Weiterhin ist auffallend, dass die Fehler der Retentionszeit bei höheren Drücken ab

25 psi gering werden. Die Fehler der Retentionszeiten sind vermutlich auf die schon zuvor beschriebenen manuellen Injektion zurückzuführen.

Bedingt durch die Länge des Heizbandes ergaben sich schwierig kontrollierbare Einstellungen und damit verbunden vereinzelt *Hotspots*. Im Laufe der *transfer line* kam es folglich zu einer teilweisen Zersetzung der stationären Phase, was breite Signale im Chromatogramm nach sich zog. Eine Optimierung der *transfer line* sollte nach diesen Beobachtungen erarbeitet werden. Dies erklärte auch die nicht-ideale Signalform in den aufgenommenen Chromatogrammen. Die schwierige Einstellung der Temperatur ist auf die Funktionsweise des Heizbandes zurückzuführen. Die Temperaturerhöhung ist mit dem verringerten Widerstand im Heizband bei höheren Strom- und Spannungswerten zu erklären. Da das Band jedoch eine Gesamtlänge von knapp 2,5 m aufwies, um die gesamte *transfer line* beheizen zu können, war eine Feineinstellung mit dem Netzteil schwieriger. Darüber hinaus war eine über das gesamte Heizband gleichmäßige Temperatur nicht möglich, da der Widerstand in der Mitte des Heizbandes anders war als zu Beginn des Bandes. Erschwerend hinzu kam, dass lediglich zwei Temperaturfühler verbaut waren. Diese waren möglicherweise nicht an der heißesten Stelle des Heizbandes verbaut, sodass eine Überschreitung des Temperaturlimits der Säule möglicherweise nicht beobachtet werden konnte. Zudem waren die Temperaturfühler nicht unmittelbar an der Trennsäule montiert, sodass an der Säule vermutlich noch höhere Temperaturen ausgesetzt war als die Temperaturfühler.

Da sich die Länge der *transfer line* und das nicht-isolierte Heizband als nicht ideal heraus gestellt haben, musste das bisher erarbeitete System überdacht werden. Sämtliche Modifikationen und die folgenden Optimierungen sind im folgenden Kapitel zu finden.

6.3.4 Optimierung des axialen Probeneintrag in die *halo-FAPA* mit einem Gaschromatographen

Wie in Kapitel 5.3.2 beschrieben, war die Länge und die Beheizung der bisherigen *transfer line* problematisch, da es hinsichtlich der Länge nicht möglich war, diese gleichmäßig zu beheizen und durch lokal zu hohe Temperaturen eine Zersetzung der stationären Phase auftrat. Da sich die Länge der *transfer line* aufgrund des vertikalen Auslasses des Gaschromatographen kaum kürzer fassen ließ, wurde ein anderer Gaschromatograph verwendet. Der Gaschromatograph 6890 der Firma Agilent zeichnet sich einen horizontalen Auslass aus. Durch Anpassung der Höhe des Gaschromatographen durch ein 43 cm hohes Podest war es möglich, das Ende der *transfer line* an das Ende der FAPA angeschlossen anzuschließen. Des Weiteren zeichnet sich der nun verwendete Gaschromatograph durch im Vergleich zum zuvor verwendeten System durch eine große Anzahl an Einstellungsmöglichkeiten, wie beispielsweise das bedarfsbedingte Zuschalten eines

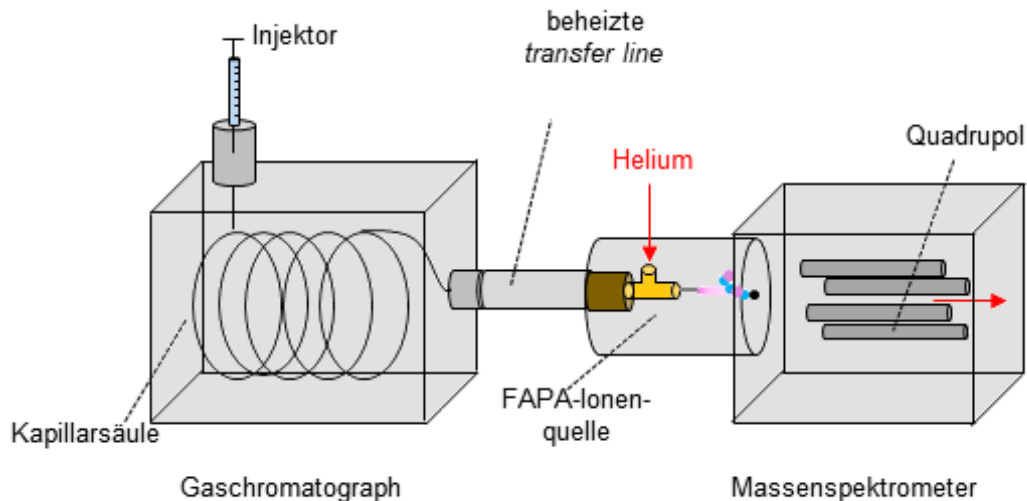


Abbildung 6.31: Modifiziertes GC-FAPA-MS-System mit verkürzter *transfer line*.

Hilfsgases oder der Verwendung einer *pulsed split* Injektion, aus, was dieses System flexibler macht.

Zum Aufbau der *transfer line* wurde ein Metallrohr von 25 cm Länge und einem Durchmesser von 4,5 cm Innendurchmesser verwendet, welches im System bereits verbaut war. Dieses Rohr wurde mit dem isolierten Heizband umwickelt, welches bereits beim radial Eintrag in die FAPA verwendet wurde. Kontrolliert wurde dieses ebenfalls mit einem Transformator. Zur Temperaturkontrolle wurden an beide Enden des Rohres jeweils ein Loch gebohrt und durch dieses je ein Temperaturfühler gelegt. Um das Heizband wurde eine Schicht Steinwolle gewickelt und alles mit Aluminiumfolie fixiert. Die Metallröhre befand sich nach dem Einbau komplett im Gehäuse des Gaschromatographen. Die Trennsäule wurde durch die Röhre gelegt und FAPA-seitig mit einer 6,4 cm langen Edelstahlkapillare mit einem Innendurchmesser von 1,00 cm fixiert. Damit die Trennsäule nicht mit der Wand der Metallröhre in Kontakt kommen konnte, was einen *Hotspot* an der Kontaktstelle zur Folge gehabt hätte, wurde vier Injektorsepten über die Säule gezogen. Zur Verdeutlichung des Aufbaus wird auf Abbildung 6.31 verwiesen.

Im Anschluss wurde eine Temperaturkalibrierung durchgeführt, um die Temperatur besser einstellen und kontrollieren zu können. Hierfür wurde die Temperatur GC- und MS-seitig einmal gemessen und aus beiden Temperaturen ein Mittelwert mit Standardabweichung bestimmt. In Abbildung 6.33 ist zu sehen, dass sich beide Temperaturen nur geringfügig unterscheiden. Da nur jeweils eine Messungen für die jeweiligen Temperaturfühler pro Stufe durchgeführt wurde, sind die Werte als Richtwert zu sehen. Problematisch an diesem Aufbau war, dass es nicht wie bisher möglich war, die Plas-

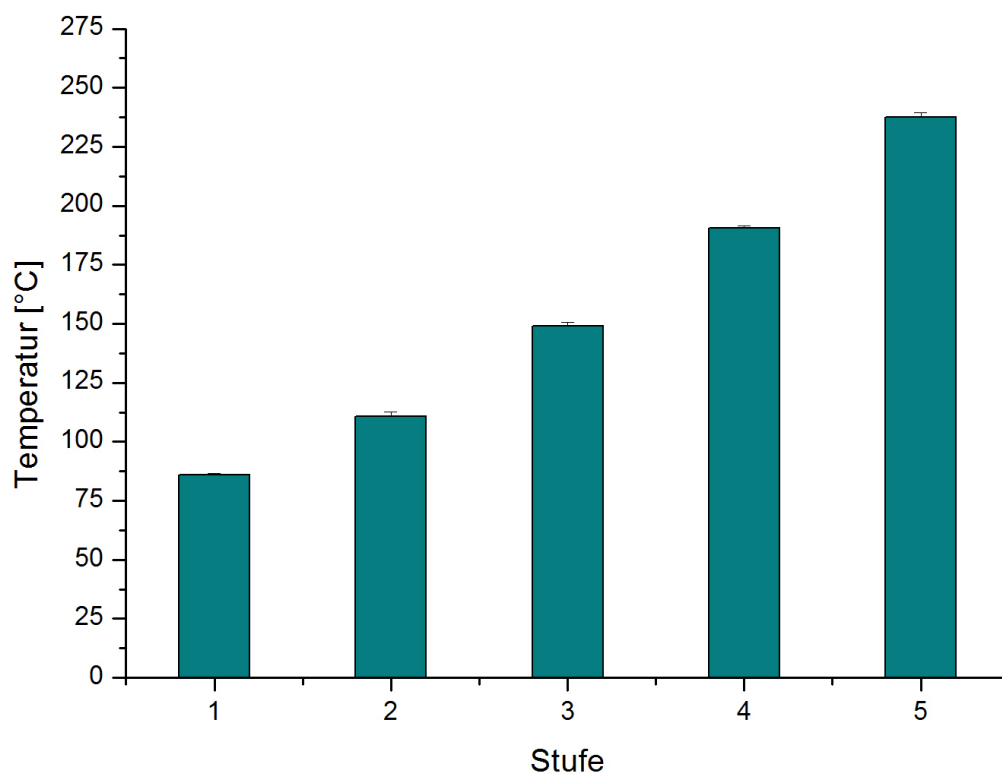


Abbildung 6.32: Temperaturkalibrierung der modifizierten *transfer line*.

magaszufuhr, die Verbindung, durch die das Plasmagas eingeleitet wurde, durch die *transfer line* zu legen, da diese sich zum größten Teil im Gaschromatographen befand und die Plasmagaszufuhr selbst nicht in diesen verbaut werden konnte. Bei mehreren Messung mit Toluol als Analyt (m/z 93), bei denen das Plasmagas nicht beheizt werden konnte, war der Analyt im Massenspektrum zu erkennen, jedoch wurde der Analyt auch in der folgenden Messung ohne Injektion des Analyten im Massenspektrum beobachtet. Dies ließ vermuten, dass es durch das kühle Plasmagas zur Abkühlung und Kondensation des Analyten kommt, sobald dieser in den Entladungsbereich gelangt.

Um dies zu überprüfen bzw. zu verhindern, wurde die Plasmagaszufuhr anschließend mit einem weiteren isolierten Heizband umwickelt, welches vom selben Transformator angesteuert wurde wie das, wie das um die *transfer line* gewickelte. Zur thermischen Isolation wurde dies ebenfalls mit Steinwolle umwickelt und mit Aluminiumfolie fixiert. In Abbildung 6.33 ist zu sehen, dass die Signalintensität bei einer beheizten Plasmagaszufuhr für die erste Messung nach der Injektion deutlich niedriger ist, sodass davon auszugehen ist, dass durch das Beheizen der Plasmagaszufuhr einem *Memory Effekt* vorgebeugt werden kann. Durch weitere, bessere Anpassungen an den Siede-

6.3 Kopplung der halo-FAPA mit der Gaschromatographie

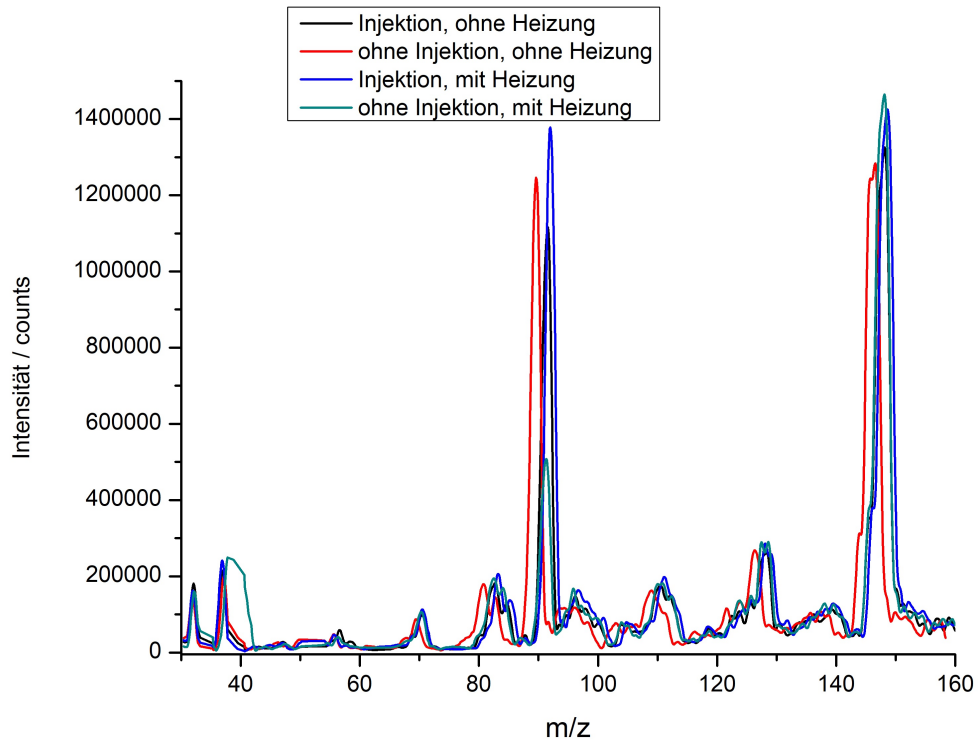


Abbildung 6.33: Signalintensitäten mit und ohne eine beheizten Gaszufuhr.

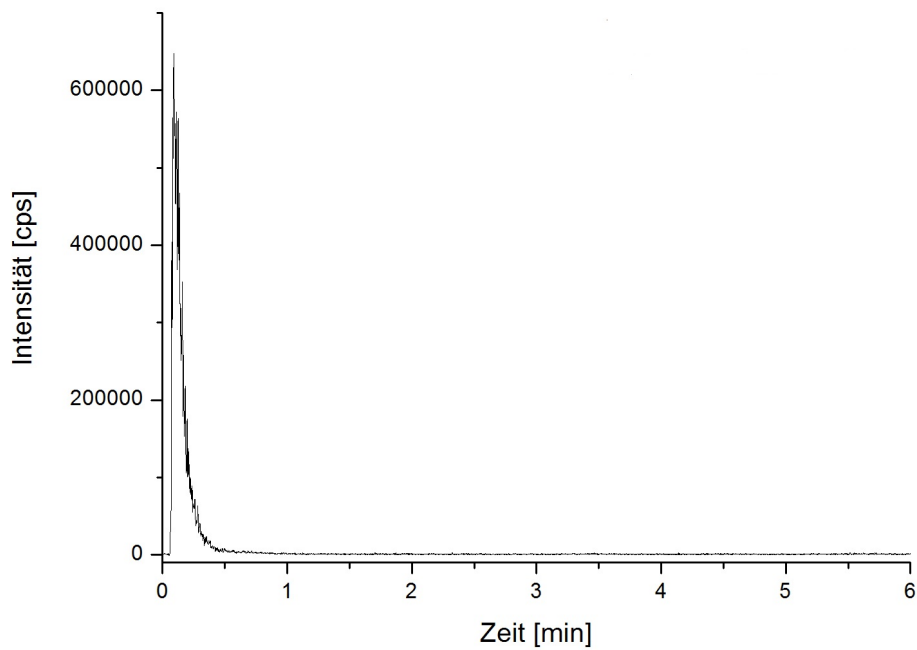


Abbildung 6.34: Chromatogramm von Toluol (m/z 93).

punkt von Toluol von 111°C,^[181] höheren Injektionsdrücken und einem verringerten Injektionsvolumen von 1 µL konnte im Anschluss Chromatogramme erhalten werden, wie beispielhaft in Abbildung 6.34 zu sehen ist. Die verwendeten Parameter sind in Tabelle 6.15 zu sehen.

Tabelle 6.15: Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des Signal-zu-Untergrund Verhältnisses für Toluol bei verschiedenen Injektionsdrücken.

GC-Parameter	Zahlenwert
Injektionstemperatur	170 °C
Anfangstemperatur	150 °C
Temperatur der <i>transfer line</i>	174 °C
Endtemperatur	170 °C
Dauer des Temperaturprogramms	6 min
Injektionsvolumen	3 µL

Dass Toluol trotz seines unpolaren Charakters gut mit dem GC-FAPA-MS System ionisiert werden konnte, ist vermutlich damit zu begründen, dass bei geringer Gaszufuhr der *charge transfer* gegenüber der Protonenübertragung bevorzugt auftritt.^[33] Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen,^[66] bei denen Toluol mithilfe eines Zerstäubersystems eingebracht wurde und mittels Massenspektrometrie detektiert werden konnte, wird mit dem GC-FAPA-MS System neben dem Plasmagas mit einer Flussrate von 750 mL min⁻¹ lediglich das Transportgas der GC in die Ionenquelle eingetragen. Dabei variiert die Flussrate je nach eingestellten Injektionsdruck, ist jedoch geringer als der verwendete Zerstäubergasfluss von 1000 mL min⁻¹. Durch den im Vergleich zur Flüssigkeitszerstäubung geringeren Eintrag von Gas in die Entladung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Ionisationsmechanismus durch einen *charge transfer*. Dass Toluol trotz seines unpolaren Charakters gut mit dem GC-FAPA-MS System ionisiert werden konnte, ist vermutlich damit zu begründen, dass bei geringer Gaszufuhr der *charge transfer* gegenüber der Protonenübertragung bevorzugt auftritt.^[33] Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen,^[66] bei denen Toluol mithilfe eines Zerstäubersystems eingebracht wurde und mittels Massenspektrometrie detektiert werden konnte, wird mit dem GC-FAPA-MS System neben dem Plasmagas mit einer Flussrate von 750 mL min⁻¹ lediglich das Transportgas der GC in die Ionenquelle eingetragen. Dabei variiert die Flussrate je nach eingestellten Injektionsdruck, ist jedoch geringer als der verwendete Zerstäubergasfluss von 1000 mL min⁻¹. Durch den im Vergleich zur Flüssigkeitszerstäubung geringeren Eintrag von Gas in die Entladung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Ionisationsmechanismus durch einen *charge transfer*.

Tabelle 6.17: Umrechnung zwischen Druck und Fluss und der dazu benötigte Vordruck.

Druck [psi]	Gasfluss [mL min ⁻¹]	benötigter Vordruck [bar]
15	5,22	1,7
20	13,33	2,1
25	21,44	2,4
30	29,55	2,8
35	37,66	3,1
40	45,77	3,4
45	53,88	3,8
50	61,99	4,1
55	70,10	4,5
60	78,21	4,8
65	86,33	5,2
70	94,44	5,5
75	102,55	5,9
80	110,66	6,2
85	118,77	6,6

Mit dem verwendeten Gaschromatograph war es möglich, höhere Injektionsdrücke zu erreichen. Diese reichten bis 85 psi.¹¹ Eine Umrechnung zwischen dem Injektionsdruck in psi und dem Gasfluss sowie der benötigte Vordruck in bar sind in Tabelle 6.17 zu finden.

Da ein höherer Injektionsdruck schärfere Signale, geringere Signalbreiten und höhere Signal-zu-Untergrund Verhältnisse erwarten ließ, wurde auch dieses System bezüglich des Injektionsdrucks optimiert. Hierfür wurde 1 µL Toluol injiziert und im Spektrum dessen m/z 93 beobachtet. Die Integrationszeit des Massenspektrometers betrug 0,025 Sekunden. Toluol sollte nun als Analyt verwendet werden, da für dieses Molekül keine Fragmentierung im Massenspektrum zu beobachten war. Dies erleichtert die Auswertung bezüglich des Signal-zu-Untergrund Verhältnisses. Es wurde erneut manuell mit einer gasdichten Spritze injiziert. Die Injektionstemperatur betrug 170 °C, die Temperatur des Gaschromatographen und der *transfer line* 150 °C. Es wurde im *splitless* Modus gearbeitet. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.35 zu sehen.

Es ist zu erkennen, dass ein Trend von zunehmenden Signal-zu-Untergrund Verhältnis mit zunehmenden Injektionsdruck vorhanden ist. Das maximale Signal-zu-Untergrund Verhältnis mit geringstem Fehler wurde mit 80 psi Eingangsdruck erhalten. Aufgrund

¹¹Zu beachten ist, dass der Injektionsdruck nur erreicht werden konnte, sofern der Vordruck um 10 psi höher war als der gewählte Injektionsdruck war.^[182]

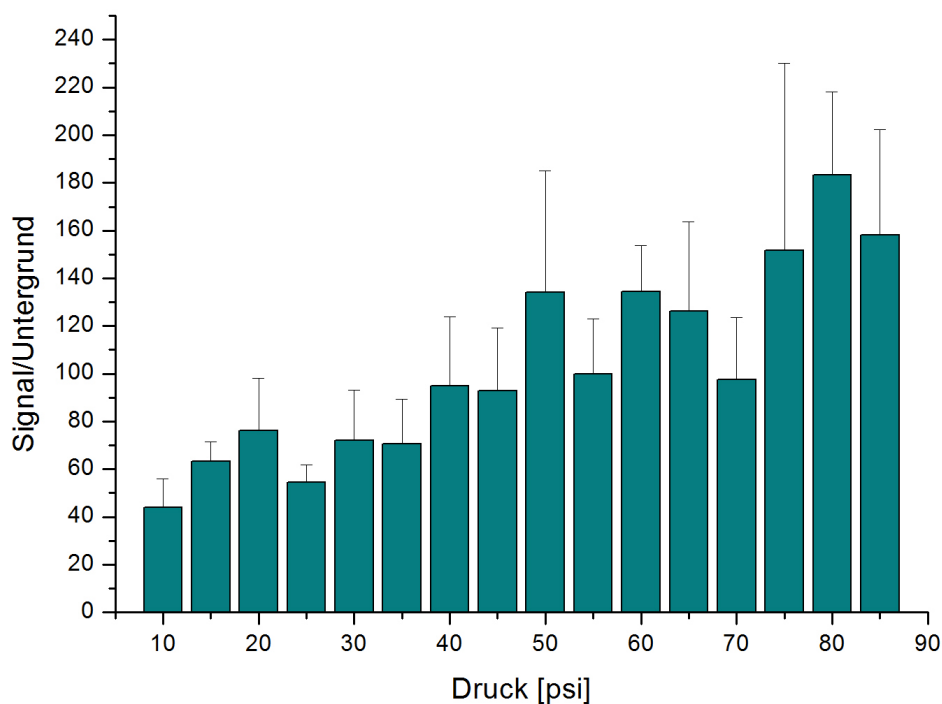


Abbildung 6.35: Signal-zu-Untergrund Verhältnisse von Toluol (m/z 93) für verschiedene Eingangsdrücke.

dieser Beobachtung wurden für alle folgende Messungen mit diesem Injektionsdruck durchgeführt.

Wie bereits erwähnt, ist es bei einer chromatographischen Trennung wichtig, reproduzierbare Retentionszeiten zu erhalten. Diese wurden bei der oben genannten Untersuchung ebenfalls aufgetragen und alle erhaltenen Retentionszeiten gegen den Injektionsdruck aufgetragen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6.36 zu sehen.

Wie erwartet werden die Retentionszeiten kürzer, je höher der Eingangsdruck gewählt wird. Ab 55 psi ist jedoch kein Unterschied bezüglich der Retentionszeiten mehr erkennbar. Zudem ist zu erkennen, dass die Fehler der Retentionszeiten ab 20 psi geringer werden, was positiv bezüglich der Identifizierung durch die Retentionszeit zu bewerten ist.

Es wurde ebenfalls die Breite des Signales im Chromatogramm näher betrachtet. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.37 zu sehen. Mit zunehmenden Injektionsdruck ist eine Trend geringerer Signalbreiten zu erkennen. Dies entspricht der Annahme, da durch den höheren Druck der Analyt schneller durch die Säule transportiert wird und ein eindeutigeres Signal erhalten wird. Ab 40 psi ändert sich die Breite der Signale nicht mehr eindeutig. Die vergleichsweise großen Fehler, die sowohl bei hohen als auch bei

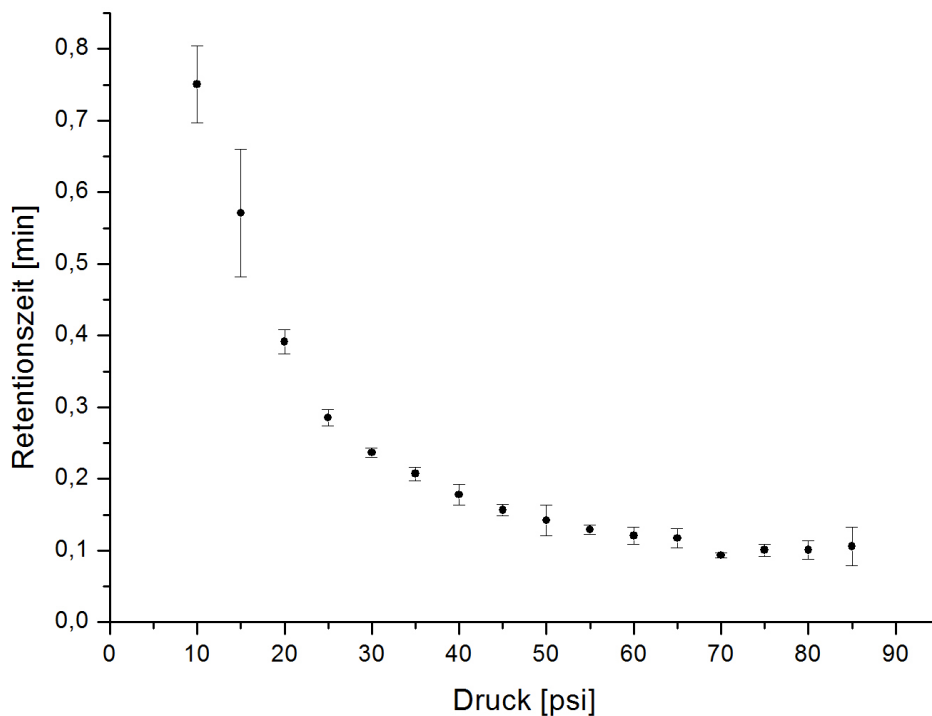


Abbildung 6.36: Retentionszeitne von Toluol für verschiedene Eingangsdrücke.

niedrigen Drücken zu beobachten sind, lassen sich vermutlich durch die Injektionsart erklären. Da ein Volumen von lediglich 1 μL injiziert wird, wirken sich schon geringe Volumenfehler beim Ablesen oder kleinste Luftblasen deutlich aus. Folglich unterscheiden sich die Signale deutlich in Breite und Signalintensität. In wie fern dies die Trennleistung beeinflusst, lässt sich erst bei einer Trennung von zwei oder mehr Analyten unter Verwendung eines Temperaturprogramms beurteilen.

Tabelle 6.19: Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des idealen Abstands zwischen Ionenquelle und MS-Interface.

GC-Parameter	Zahlenwert
Injektionstemperatur	150 °C
Anfangstemperatur	120 °C
Temperatur der <i>transfer line</i>	122 °C
Endtemperatur	150 °C
Injektionsvolumen	1 μL
Dauer des Temperaturprogramms	6 min

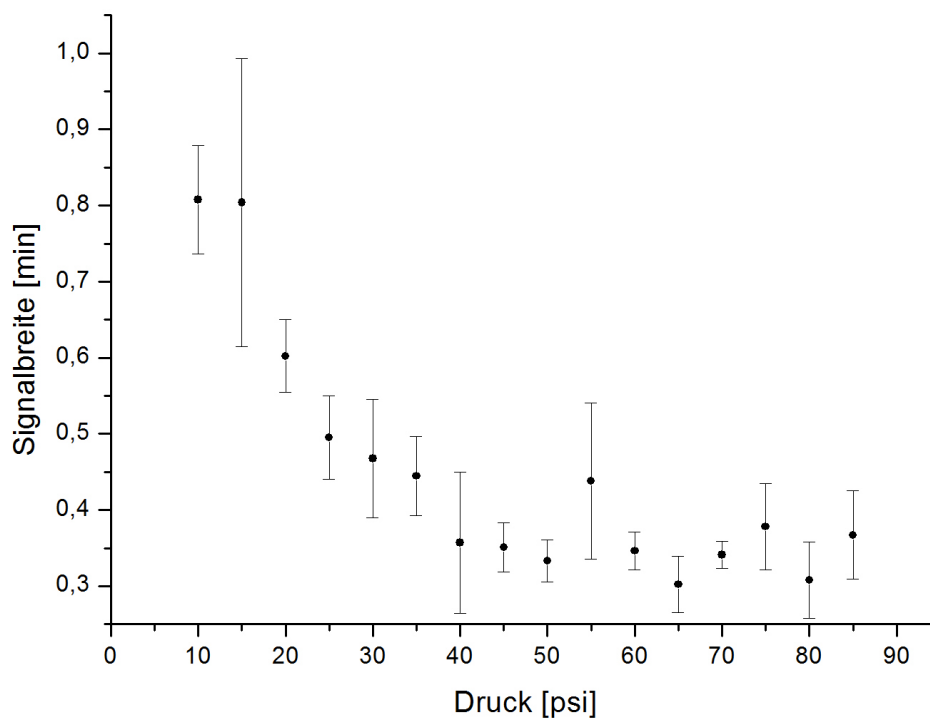


Abbildung 6.37: Breite des Signals im Chromatogramm von Toluol für verschiedene Eingangsdrücke.

Trotz des höheren Eingangsdrucks weisen die Signale Breiten von etwa 20 Sekunden auf. Dies kann bei einer Trennung problematisch sein. Eine mögliche Ursache dafür könnte der Abstand zwischen der Ionenquelle und dem *Interface* des Massenspektrometers sein. Der gasförmige Analyt strömt aus der Quelle und wird nicht direkt und unvollständig vom Potential des *Interfaces* angezogen und gelangt so zum Teil verzögert in den Analysator. Um diese Überlegung zu überprüfen, wurde der Abstand zwischen Quelle und *Interface* manuell minimiert. Die verwendeten Parameter für den Gaschromatographen sind in Tabelle 6.19 zu finden.

Es musste beachtet werden, dass bei einem zu geringen Abstand zwischen der äußeren Kapillare der Quelle und dem *Interface* Sekundärentladungen auftreten können. Da nicht bekannt ist, wie sich dies zusätzlich auf den Ionisationsmechanismus auswirkt, sollte ein zu geringer Abstand vermieden werden. Drei Chromatogramme von Toluol bei einem Abstand von je 2,5 cm, 1,7 cm und 0,7 cm ist in Abbildung 6.38 zu sehen.

Es ist zu erkennen, dass der unterschiedliche Abstand zwischen Ionenquelle und *Interface* einen signifikanten Unterschied bezüglich der Signalbreite und -intensität ergeben. So ist die Intensität bei einem Abstand von 0,7 cm um rund zwei Größenordnungen höher als bei einem Abstand von 2,5 cm. Zwar ist auch bei dem geringsten Abstand ein

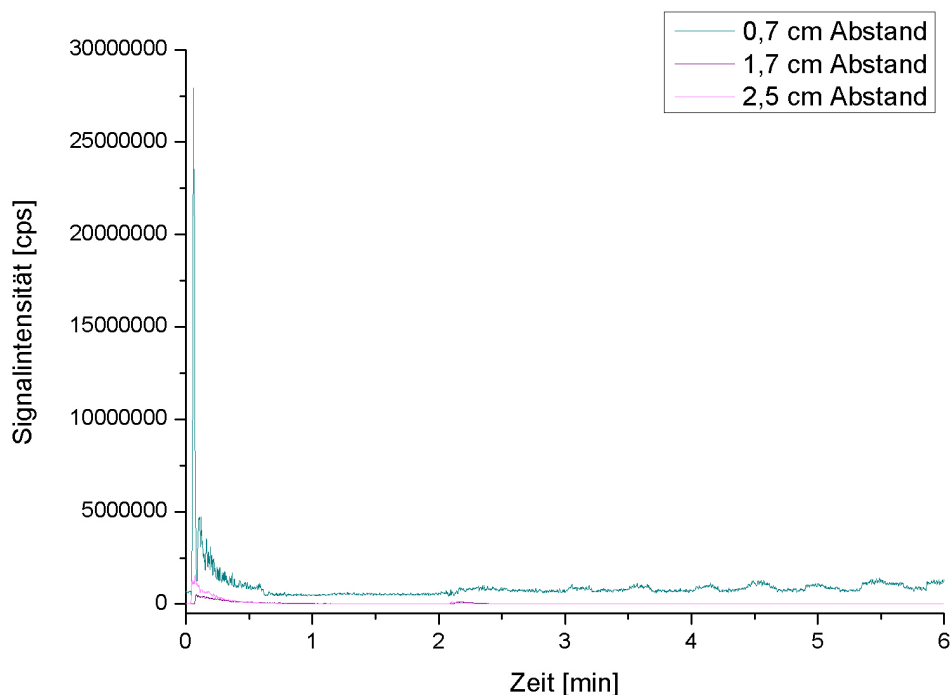


Abbildung 6.38: Chromatogramme von Toluol mit verschiedenen Abständen zwischen Ionenquelle und Interface.

Tailing zu erkennen, jedoch ist das Hauptsignal klar davon zu unterscheiden und weist eine Breite von lediglich 3 Sekunden auf, während die Signale bei 1,7 cm und 2,5 cm aufgrund des gleichmäßigen *Tailings* eine Breite von 35 bzw. 42 Sekunden aufweisen. Zusammengefasst sind diese Ergebnisse in Abbildung 6.39.

Ferner ist festzustellen, dass neben den geringeren Signalbreiten auch höhere Signal-zu-Untergrund Verhältnisse für den geringsten Abstand erhalten werden. Durch den geringeren Abstand nimmt auch die Höhe des Untergrundes zu. Die vergleichsweise hohe Unsicherheit ist vermutlich auf das zuvor genannte Problem der manuellen Injektion und den möglichen Sekundärentladungen zurückzuführen. Des Weiteren konnten in den erhaltenen Chromatogrammen (siehe Anhang) beobachtet werden, dass neben dem ersten Signal kurz nach der Injektion ein weiteres Signal im Chromatogramm zu erkennen war, welches jedoch nicht in reproduzierbarer Signalintensität auftrat. Dies ist vermutlich durch eine Überladung der Säule durch Toluol zurückzuführen, weshalb ein Teil des Analytens nicht mit der stationären Phase wechselwirken kann und direkt durch die Säule fließt, während ein weiterer Teil des Analyten in Kontakt mit der Oberfläche der Säule kommt und eine Wechselwirkung stattfinden kann. Zusammengefasst wirkt sich der geringere Abstand zwischen Quelle und *Interface* jedoch positiv auf die genannten Effekte aus und wurde für die nachfolgenden Messungen verwendet.

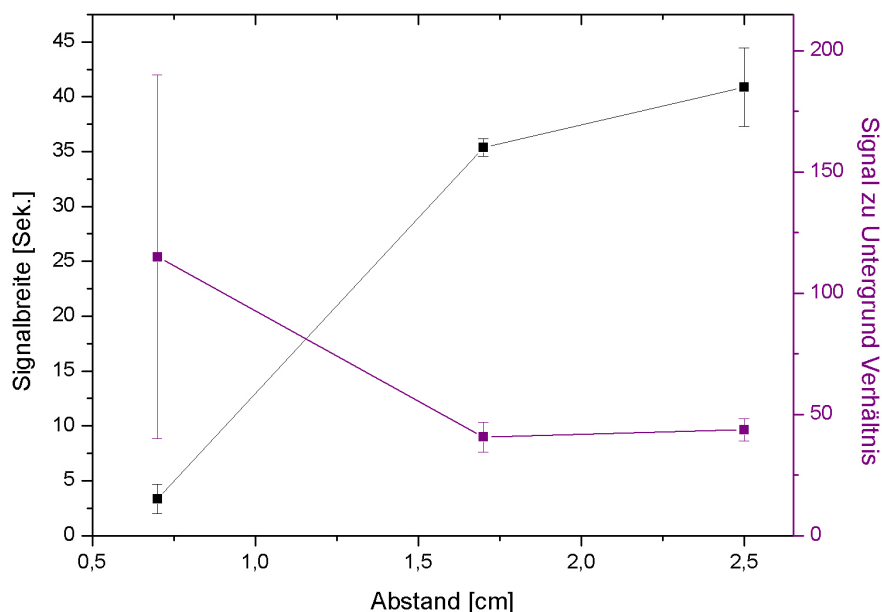


Abbildung 6.39: Signalbreiten und Signal-zu-Untergrund Verhältnisse von Toluol bei verschiedenen Abständen zwischen Ionenquelle und Interface.

Durch die Optimierung des Eingangsdrucks, der Temperatur des Plasmagases und des Totvolumens, welches sich aus dem Abstand der Ionenquelle und des MS-Interfaces ergibt, konnte im Anschluss ein Temperaturprogramm für die Trennung verschiedener Substanzen ermittelt werden.

6.3.5 Trennung verschiedener Aromastoffe mittels GC-FAPA-MS

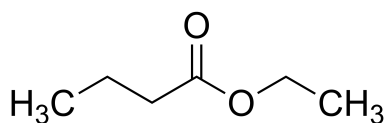


Abbildung 6.40: Strukturformel von Buttersäureethylester.

Zur Ermittlung des Temperaturprogramms mit optimierten Signal-zu-Untergrund Verhältnis und optimierter Trennleistung wurde ein Substanzgemisch verschiedener Analyten angesetzt. Es wurde ein Substanzgemisch aus Buttersäureethylester, Hexansäureethylester und Acetophenon in Butanol angesetzt. Die Wahl fiel auf diese Stoffe, da sie natürliche Aromastoffe verschiedener Früchte oder ätherischen Ölen sind und somit auch relevant für die Lebensmittelindustrie und den Verbraucher sind.

Acetophenon ist als natürliches Aroma in beispielsweise Äpfel, Trauben, Erdbeeren, aber auch den Cocoablättern und in Kaffeearoma zu finden. Acetophenon wird unter anderem also Aromastoff in Kaugummis verwendet.^[183]

Buttersäureethylester besitzt einen charakteristischen Ananasgeruch, ist aber auch als Aromastoff in Erdbeeren und Orangen enthalten und wird in der Industrie als Geschmacksträger in Orangensäften eingesetzt.^[184–188] Hexansäureethylester besitzt ebenfalls einen charakteristischen Ananasgeruch und ist und entsteht während der Gärungsprozesse in Weißbier und gibt diesem ein typisches Aroma.^[187,189] Die Strukturformel der Substanzen sind in Abbildung 6.40, 6.41 und 6.42 zu sehen. Da die einzelnen Substanzen große Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeiten im *halo*-FAPA-MS-System aufweisen, wurden für ein Substanzgemisch verschiedene Verdünnungen gewählt. Es musste einerseits ermittelt werden, bei welcher Verdünnung die Substanz eine ausreichende Signalthöhe im Vergleich zum Untergrund aufwies, aber gleichzeitig nicht die Säule überladen wurde, was in breiten Signalen resultiert.

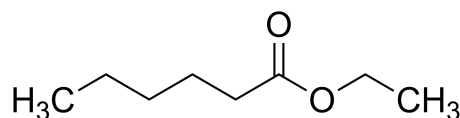


Abbildung 6.41: Strukturformel von Hexansäureethylester.

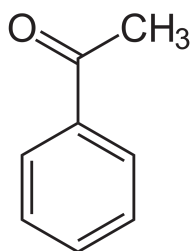


Abbildung 6.42: Strukturformel von Acetophenon.

Als positiv ergab sich, dass keine der Substanzen im fragmentierten Zustand beobachtet wurde, was eine Untersuchung und eine spätere Quantifizierung erleichtert. Als besonders nachweisstark im *halo*-FAPA-MS-System erwies sich Buttersäureethylester, der bei einer Verdünnung von 1:100 und einem Injektionsvolumen von 5 μL als ein deutliches und scharfes Signal im Chromatogramm zu beobachten war. Für Acetophenon wurde eine Verdünnung von 1:50 gewählt, da dieses Signal im Vergleich zu Buttersäureethylester weniger Signalintensität zeigte und im Vergleich breiter war, sodass dieser Analyten vermutlich eine geringere Empfindlichkeit im *halo*-FAPA-MS-System aufwies. Höhere Konzentrationen bei einem gleichbleibenden Injektionsvolumen von 7 μL ergaben keinen signifikanten Unterschied, da die hohe Substanzmenge hier vermutlich zu einer Überladung der Säule geführt hat. Als am wenigsten nachweisstark im *halo*-FAPA-MS-System ergab sich Hexansäureethylester. Dieser konnte bei einer Verdünnung von 12:100 jedoch als scharfes und vom Untergrund gut zu unterscheidendes Signal im System beobachtet werden. Alle wichtigen Größen der verwendeten Substanzen sind in Tabelle 6.21 zu finden.

Tabelle 6.21: Aromastoffe zur Trennung mittels GC-FAPA-MS.

Name	m/z -Wert	Siedepunkt	gewählte Verdünnung
Buttersäureethylester	116	121 °C ^[190]	1:100
Hexansäureethylester	144	169 °C ^[191]	12:100
Acetophenon	120	202 °C ^[192]	1:50
Butanol	74	117,7 ^[176]	Lösungsmittel

Für eine optimale Trennung lassen sich GC-seitig verschiedenen Parameter variieren. Im Zuge dieser Arbeit wurden die Heizrate, der Injektionsdruck, die Injektionstemperatur, das Probenvolumen, der Gasspülfluss des Einlasssystems und die verwendete Säule variiert. Die Ergebnisse sollen im Einzelnen erläutert werden.

Injektionstemperatur

Die Injektionstemperatur spielt eine entscheidene Rolle in der Gaschromatographie, da nur bei einer ausreichend hohen Temperatur über den Siedepunkten der zu untersuchenden Substanz gewährleistet ist, dass diese vollständig in die Gasphase überführt werden kann.

Als erster Optimierungsschritt sollte daher überprüft werden, wie weit sich diese auf die Retentionszeit auswirkt und bei welcher Temperatur die Analyten vom Untergrund zu unterscheiden sind. Hierzu wurden Injektionstemperaturen zwischen 235 °C bis 255 °C im Abstand von je 5 °C auf die Retentionszeit untersucht. Der Injektionsdruck betrug 100 psi und die Heizrate 30 °C min⁻¹. Das injizierte Volumen betrug 7 µL. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.43 zu sehen.

Der Abbildung ist zu entnehmen, dass mit Einbezug der Fehler die Injektionstemperatur keinen Einfluss auf die Retentionszeit hat. Da die Injektionstemperatur den Analyten lediglich in die Gasphase überführt, sollte diese keinen weiteren Einfluss auf die weitere Trennung haben, was durch diese Untersuchungen bestätigt wird. Zur Verdeutlichung wird auf die Chromatogramme in Abbildung 6.44 verwiesen, in der die einzelnen enthaltenen Komponenten zu sehen sind.

Jedoch konnten nur bei Temperaturen von 245 °C und 250 °C alle Analyten bei allen fünf durchgeführten Messungen beobachtet werden. Bei zu niedrigen oder zu hohen Temperaturen lassen sich die Analyten Hexansäureethylester und Acetophenon nur unzureichend vom Untergrund unterscheiden. Bei zu niedrigen Temperaturen ist eine vollständige Überführung in die Gasphase nicht gewährleistet. Bei zu hohen Tempera-

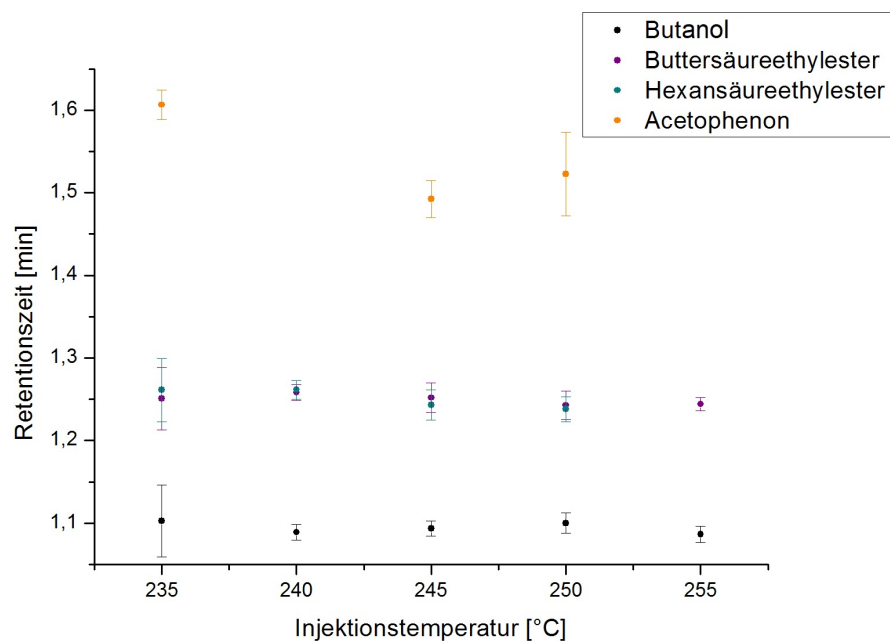


Abbildung 6.43: Retentionszeiten bei verschiedenen Injektionstemperaturen.

turen nimmt auch das Rauschen zu, wodurch die Signale dieser beiden Analyten, die sich im *halo*-FAPA-MS-System als weniger nachweisstark erwiesen haben, im Rauschen untergehen. Dieser Sachverhalt ist im Vergleich zwischen 255 °C und 245 °C Injektionstemperatur in den folgenden Abbildungen dargestellt. Aufgrund der geringeren Fehler bezüglich der Retentionszeit wurde sich folglich für eine Injektionstemperatur von 245°C entschieden.

6 Ergebnisse und Diskussionen

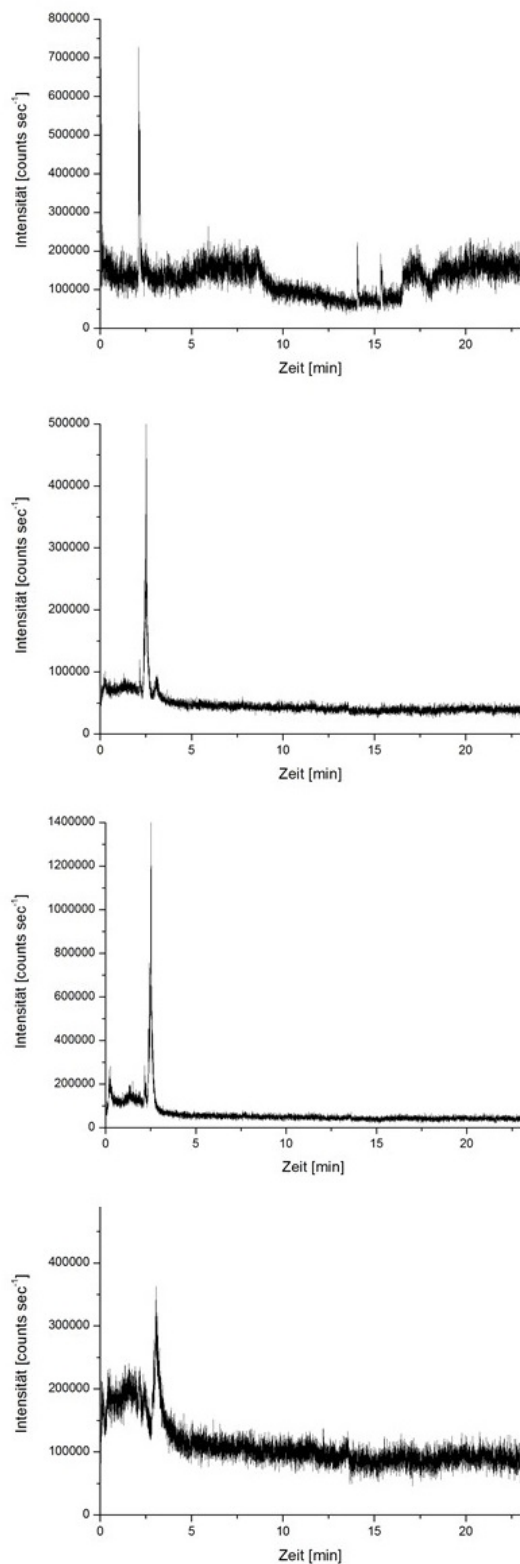


Abbildung 6.44: Trennung von Butanol, Buttersäureethylester, Hexansäureethylester und Acetophenon. Hexansäureethylester konnte aufgrund der ähnlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nicht getrennt von Buttersäureethylester detektiert werden.

Heizrate

Die Heizrate ist von entscheidender Wichtigkeit bei einer gaschromatographischen Trennung, da diese den Anstieg der Temperatur pro Minute wiedergibt. Die Analyten sollten, je nach Siedetemperatur, nach und nach durch die Kapillarsäule des Gaschromatographen gelangen.

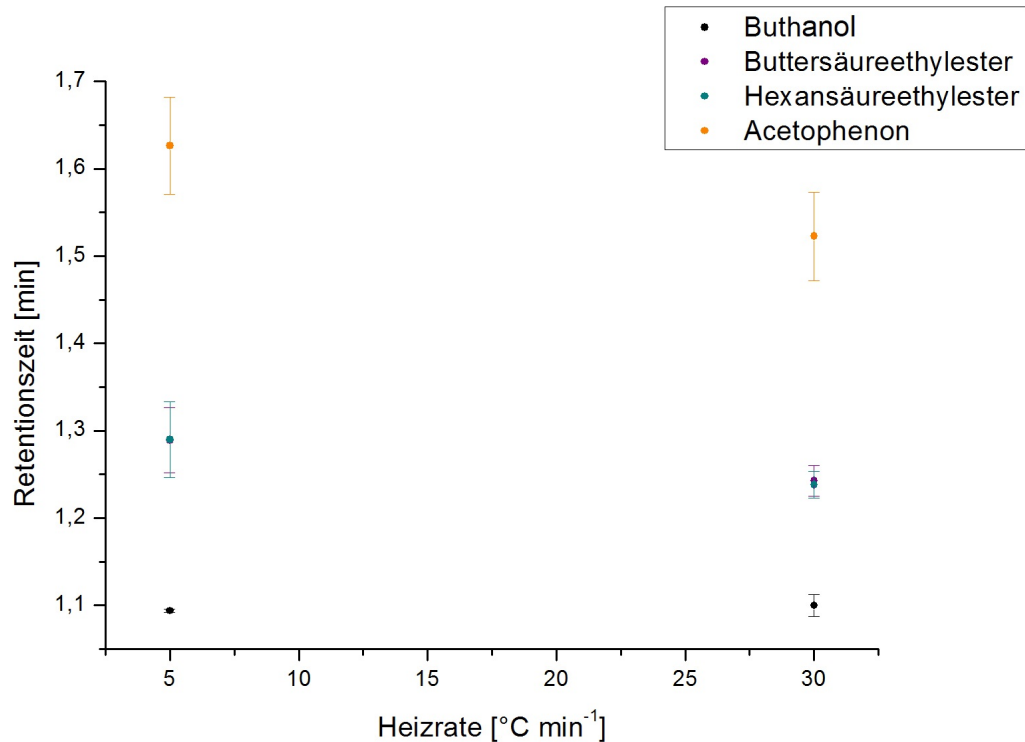


Abbildung 6.45: Retentionszeiten bei Heizraten von 5 und 30 $^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$.

Je langsamer die Temperaturerhöhung stattfindet, desto weiter sollten die Retentionszeiten der einzelnen Substanzen auseinander liegen. Dies lässt sich für nicht-modifizierte Kapillarsäulen anwenden, bei modifizierten Kapillarsäulen muss weiterhin die Wechselwirkung der Analyten mit der Säulenwand berücksichtigt werden. Um den Einfluss der Heizrate dieses Systems zu überprüfen, wurden die Retentionszeiten der drei Aromastoffe und des Lösungsmittel für Heizraten von 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und 30 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ betrachtet. Der Injektionsdruck betrug 100 psi und die Injektionstemperatur 245 $^{\circ}\text{C}$ bei einem Injektionsvolumen von 7 μL . Das Ergebnis ist in Abbildung 6.45 zu sehen. Unter Einbezug des Fehlers ergab sich kein Unterschied zwischen einer Heizrate von 30 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und 5 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. Dies ist problematisch, da eine Trennung von Buttersäureethylester und Hexansäureethylester selbst mit einer niedrigen Heizrate nicht möglich

ist. Dies entspricht nicht den Erwartungen, da sich die Siedepunkte beider Substanzen um ca. 40 °C unterscheiden. Da die Retentionszeiten dieser beiden Substanzen kurz nach der Initialisierungszeit zu finden ist, kann dies nicht mit einer längeren Verweilzeit des Buttersäureethylesters erklärt werden. Eine mögliche Erklärung könnte die Überladung der Kapillarsäule aufgrund des hohen Injektionsvolumens erklärt werden. Durch das womöglich zu hohe Probenvolumen ist es einem Großteil der Probe nicht möglich, an der Säule zu verweilen, sodass ein Großteil der Substanzen unmittelbar nach der Initialisierungszeit durch die Säule wandert. Dies soll künftig in den weiteren Optimierungsschritten überprüft werden.

Injektionsdruck

Auch der Injektionsdruck hat Einfluss auf die Retentionszeiten.

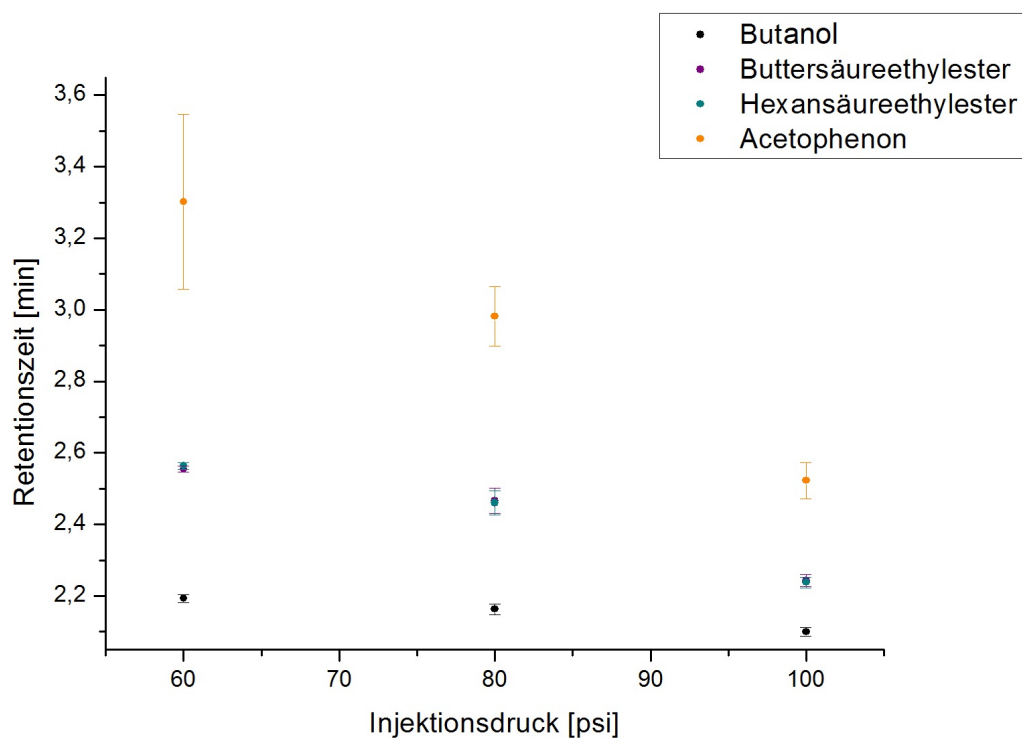


Abbildung 6.46: Retentionszeiten bei verschiedenen Injektionsdrücken.

Bei höheren Injektionsdrücken sollte sich die Retentionszeit verringern, da die Verweildauer der Substanzen an der Säule herabgesetzt wird. Um den Einfluss zu überprüfen, wurden die Injektionsdrücke mit einer Differenz von 20 psi von 100 psi auf 60 psi re-

duziert. Die Injektionstemperatur betrug 245 °C und die Heizrate 5 °C min⁻¹. Als Injektionsvolumen wurde zunächst 7 µL gewählt.

Dieses musste bei niedrigeren Drücken jedoch auf 20 µL erhöht werden, da die Signale des Acetophenons durch den geringeren Druck breiter wurden und sich bei zu geringer Konzentration nicht mehr vom Untergrund unterscheidbar waren. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.46 zu sehen. Wie zu erwarten steigt die Retentionszeit mit verringertem Druck, jedoch ist der Unterschied unter Einbezug des Fehlers nur gering. Die große Unsicherheit der Retentionszeit von Acetophenon ist mit der zuvor erschweren Unterscheidung vom Untergrund zu erklären. Als Erklärung für die nur geringfügige Veränderung der Retentionszeiten bei gleichzeitig deutlicher Verringerung des Injektionsdrucks kann auch hier eine mögliche Überladung der Kapillarsäule dienen. Dies soll im folgenden Unterkapitel erläutert werden.

Als idealer Injektionsdruck ergab sich 60 psi, wobei aber ein Probenvolumen von 20 µL der Substanzmischung benötigt wurde.

Injektionsvolumen und Konzentration

Um zu überprüfen, in wie fern eine Überladung der Säule zu verfälschten Retentionszeiten führt, wurde eine neue Lösung mit höheren Konzentrationen angesetzt, welche zu einem geringeren Probenvolumen injiziert werden sollte. Hierzu wurden Buttersäureethylester im Verhältnis 2:15, Hexansäureethylester im Verhältnis 8:15 und Acetophenon im Verhältnis 5:15 gemischt. Bedingt durch die Volumina der Proben, wurde kein Lösungsmittel mehr verwendet, weshalb im Folgenden Butanol nicht weiter betrachtet wird. Die Probe wurde bei den zuvor ermittelten optimierten Parametern injiziert. Es wurde eine Injektionstemperatur von 245 °C, eine Heizrate von 5 °C min⁻¹ und ein Injektionsdruck von 60 psi verwendet, als Injektionsvolumen wurde 5 µL gewählt. Die erhaltenen Retentionszeiten sind in Tabelle 6.23 enthalten.

Tabelle 6.23: Aromastoffe zur Trennung mittels GC-FAPA-MS.

Name	Retentionszeit [min]	Fehler [min]
Buttersäureethylester	2,398	0,093
Hexansäureethylester	2,359	0,069
Acetophenon	3,064	-

Es ist zu erkennen, dass Acetophenon nur in einer Messung vom Untergrund zu unterscheiden war, weshalb kein Fehler berechnet werden konnte. Die Retentionszeiten von Buttersäureethylester und Hexansäureethylester unterscheiden sich auch unter diesen Bedingungen um lediglich 2,5 Sekunden. Möglicherweise ist auch das gewählte Probenvolumen von 5 μ L zu hoch und führt zu einer Überladung der Säule. Umgekehrt muss jedoch aufgrund des fehlenden Lösungsmittels beachtet werden, dass durch die Abwesenheit des Lösungsmittels der Analyten eine zu lang anhaltende Wechselwirkung hervor mit der stationären Phase haben kann, dass ein stark verbreitertes Signal vorliegt, dass dieses nicht mehr vom Untergrund zu unterscheiden ist. Bei geringeren Probenvolumen konnten jedoch die Substanzen zum Teil nicht mehr vom Untergrund unterschieden werden. Höhere Konzentrationen waren ebenfalls nicht möglich, da alle Substanzen nicht in einem Lösungsmittel gelöst waren und die Konzentration einer Substanz nur erhöht werden konnte, wenn die einer anderen Substanz verringert wurde. Es bestand mit dem verwendeten Gaschromatographen ebenfalls die Möglichkeit, die Injektion im Splitmodus durchzuführen. Unter der Verwendung der Splitmodus wurde jedoch so wenig Substanz injiziert, dass keine Signale im Chromatogramm zu erkennen waren. Folglich lässt sich die unzureichende Trennung von Buttersäureethylester und Hexansäureethylester mit einem geringeren Probenvolumen ebenfalls nicht signifikant verbessern.

Zusammenfassung

Im gegebenen Zeitrahmen war es möglich, eine Trennung von Buttersäureethylester, Hexansäureethylester, Acetophenon sowie Butanol als Lösungsmittel hinsichtlich des Injektionsdrucks, der Injektionstemperatur, der Heizrate und der Konzentration und damit verbunden des Injektionsvolumens zu optimieren. Die Injektionstemperatur wirkte sich nicht auf die Retentionszeiten der Analyten aus, beeinflusste jedoch das Signal-zu-Rausch Verhältnis der Substanzen. So konnten Acetophenon und Hexansäureethylester bei zu hoher oder zu niedriger Temperatur nicht beobachtet werden. Aufgrund dessen wurde sich für eine Injektionstemperatur von 245 °C entschieden.

Entgegen der Erwartung hatte die Heizrate unter Einbezug des Fehlers keinen deutlichen Einfluss auf die Güte der Trennung. Zwar waren die Retentionszeiten aller Substanzen bei geringerer Heizrate geringfügig höher, jedoch unterschieden sich diese bei Betrachtung der Fehler zu wenig von den Mittelwerten bei einer höheren Heizrate.

Des Weiteren wurden der Injektionsdruck variiert. Die Retentionszeiten wurden aufgrund der Änderung länger, jedoch reichte dies nach wie vor nicht aus, um Buttersäureethylester und Hexansäureethylester von einander zu trennen. Zudem konnten die

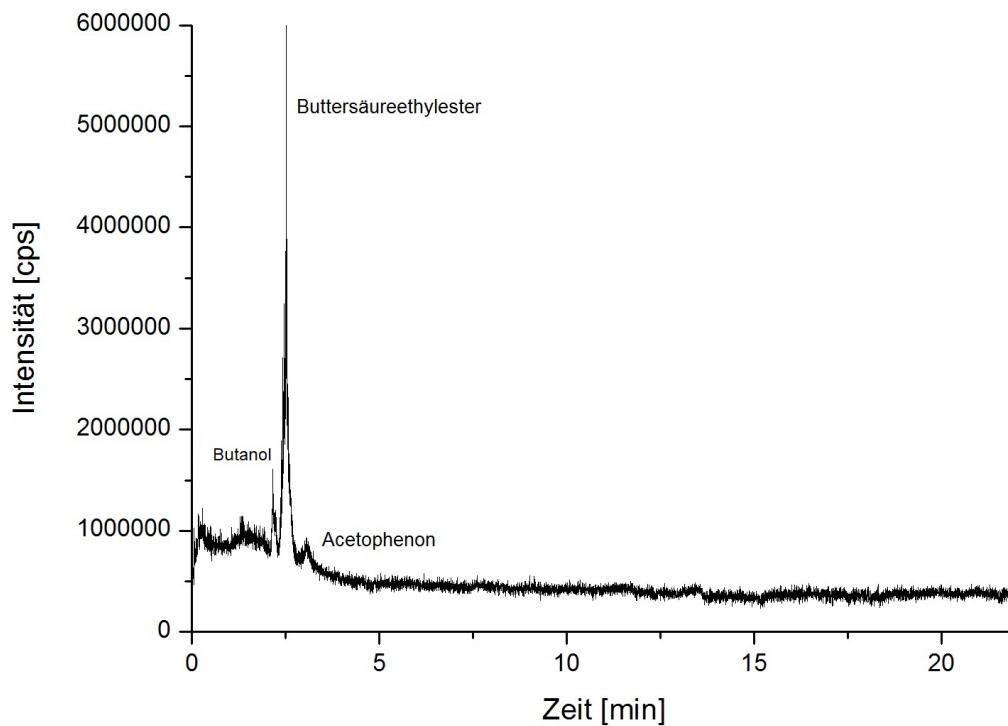


Abbildung 6.47: Trennung von Butanol, Buttersäureethylester und Acetophenon. Hexansäureethylester konnte nicht getrennt von Buttersäureethylester detektiert werden.

Signale von Butanol, Hexansäureethylester und Acetophenon bei geringeren Injektionsdrücken aufgrund des höheren Rauschens nicht mehr vom Untergrund unterschieden werden. Dies konnte nur durch einen erhöhten Probeneintrag korrigiert werden. So wurden bei unveränderter Konzentration 20 μL Substanzgemisch injiziert, um alle Substanzen detektieren zu können. Dies ist jedoch problematisch, da auf diesem Weg eine Überladung der Säule hervorgerufen werden kann.

Da eine Überladung der Säule womöglich dazu geführt hat, dass alle Substanzen zu Beginn nicht an der Säule verweilen konnten und so unmittelbar nach der Initialisierungszeit detektiert werden, wurde eine höhere Konzentration bei geringerem Probenvolumen gewählt. So wurde bei 60 psi Injektionsdruck nur 3 μL injiziert und die Konzentration auf um das siebenfache erhöht. Durch die so erhöhte Menge an Analyten konnte die Mischung jedoch nicht mehr in einem Lösungsmittel gelöst werden, weshalb Butanol in dieser Untersuchung nicht betrachtet werden kann. Jedoch hatte auch dieser Optimierungsversuch keinen Einfluss auf die Trennung von Buttersäureethylester und Hexansäureethylester. Untersuchungen von Toluol (siehe Anhang und Kapitel 5.3.4) unterstützen die Annahme der Überladung jedoch. Da Toluol im Vergleich zu den hier

verwendeten Analyten jedoch unpolarer ist, lässt dies zusätzlich vermuten, dass die Empfindlichkeit dieses Analyten im *halo*-FAPA-MS-System nicht ausreichend ist, weitere Signale neben den vorangegangenen Signalen zu detektieren. Dies kann mit dem im Vergleich zum flüssigen Probeneintrag mittels Sprühkammer-Zerstäuber-System begründet werden.

Die deutlichste Trennung der verschiedenen Substanzen ist in Abbildung 6.47 zu sehen. Hierfür wurde eine Heizrate von 5 °C min^{-1} , eine Injektionstemperatur von 245 °C , ein Injektionsdruck von 100 psi und einem Probenvolumen von $7\text{ }\mu\text{L}$ einer Mischung von Buttersäureethylester (1:100), Hexansäureethylester (12:100) und Acetophenon (1:50) in Butanol gewählt.

Es ist zu erkennen, dass sich Hexansäureethylester und Buttersäureethylester im Chromatogramm nicht voneinander unterscheiden lassen. Dies ist vermutlich in chemischen und physikalischen Ähnlichkeit der beiden Substanzen begründet. In einem solchen Kontext bedarf es gegebenenfalls viel Zeit, eine Trennung zu optimieren und in der verbliebenen Zeit nicht mehr möglich war. Es konnte nicht mehr geprüft werden, in wie fern unterschiedliche Säulenmodifikationen die Trennung unter den gewählten Parametern beeinflusst hätte. Dennoch konnte mit der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass eine Trennung verschiedener Aromastoffe möglich ist.

6.4 Kopplung der *halo*-FAPA mit der Hochleistungsflüssigchromatographie

In diesem Kapitel sollen die ersten Ergebnisse zur Kopplung der *halo*-FAPA als Ionenquelle für ein HCT plus Massenspektrometer mit einem UFLC XR Hochdruckflüssigchromatographen präsentiert werden. Bereits frühere Arbeiten^[6,40,66,160] haben die Eignung des axialen Probeneintrags flüssiger Proben in die *halo*-FAPA und die Möglichkeit der Quantifizierung nachgewiesen. Dies ist die Voraussetzung für eine Kopplung mit der Flüssigchromatographie, da auf diesem Weg transiente Signale erhalten werden können. Dieses Kapitel soll sich dabei mit Erstellung einer geeigneten Schnittstelle zwischen Flüssigchromatographie und der *halo*-FAPA beschäftigen und eventuell auftretende Probleme benennen und beheben. Des Weiteren sollen verschiedene reine und verunreinigte bzw. gestreckte Betäubungsmittel mit dem LC-*halo*-FAPA-MS-System untersucht werden und die Ergebnisse mit einem konventionellen LC-MS-System mit einer Elektronensprayionisation als Ionenquelle verglichen werden. Über dieses Kapitel hinaus befinden sich ausgewählte Beispiele der erhaltenen Daten im Anhang.

6.4.1 Erstellung einer Schnittstelle zwischen *halo*-FAPA und einem Flüssigchromatographen

Die Herausforderung bei der Kopplung zwischen der HPLC und der *halo*-FAPA besteht in der Schnittstelle zwischen den beiden Systemen.

Der Probeneintrag in die Ionenquelle muss so möglich sein, dass einerseits die voran gegangene Trennung erhalten bleibt und andererseits die Quelle nicht überladen wird. Gleichzeitig muss genug Probe eingetragen werden, um im System nachgewiesen werden zu können. Die Nachweisstärke der *halo*-FAPA wurde bereits in vorangegangenen Studien bewiesen. So sollte das System in der Lage sein, kurzzeitig eingebrachte Probe nach einer Trennung nachweisen zu können.

Um die Realisierung einer Kopplung zwischen der Flüssigchromatographie mit einem *halo*-FPAA-MS-System wurde ein UFLC XR der Firma Shimadzu mit einer HCT plus Ionenfalle von Bruker gekoppelt. Die Kopplung dieses Massenspektrometers erfolgte bereits in vorangegangenen Studien.^[193] Es wurde eine etablierte Trennmethode angewendet, welche in der folgenden Tabelle aufgeführt ist.

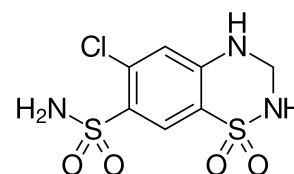


Abbildung 6.48: Hydrochlorthiazid.

Tabelle 6.25: Verwendete HPLC-Parameter zur Trennung ausgewählter Substanzen.

HPLC-Parameter	Zahlenwert
Flussrate	500 $\mu\text{L min}^{-1}$
Lösungsmittel A	Wasser
Lösungsmittel B	Acetonitril
Säulentyp	C18; Partikelgröße = 2.2 μm ; Säulendimension: d = 2.1 mm, l = 100 mm
Gradient	1% Acetonitril 99% Wasser zu 1% Wasser 99% Acetonitril
Ofentemperatur	40 $^{\circ}\text{C}$
Dauer der Methode	11 min
Wiederholfrequenz des Massenspektrometers	13000 mz/sec

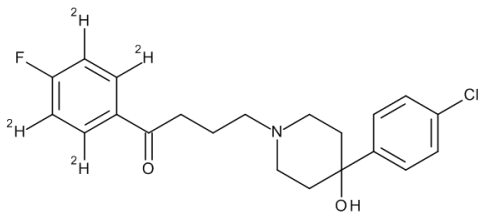


Abbildung 6.49: Haloperidol-D4.

Die Schwierigkeit bei der gewählten Flussrate ist das Einbringen in die Ionenquelle. Bei der *halo-FAPA* wird die Probe mithilfe eines Sprühkammer-Zerstäuber-Systems eingebracht. Als Zerstäuber diente ein AriMist[®] HP Parallelpfadzerstäuber der Firma Burgener, welcher für die Kopplung mit der HPLC konzipiert wurde. Bei der gewählten Flussrate musste eine Sprühkammer mit Ablauf statt einer Transportkam-

mer und einem *total consumption* Modus seitens des Zerstäubers verwendet werden, da dieses nur Flussraten bis $10 \mu\text{L min}^{-1}$ umfasst. Infolgedessen wurde als Sprühkammer eine Zyklonsprühkammer gewählt.

Um zu überprüfen, ob mit diesem Probeneintragssystem ein Erhalt der Trennung möglich ist und eine Überladung der Ionenquelle vermieden werden kann, wurde eine Lösung aus Paracetamol ($m/z([\text{MH}]^+)$ 152), Mirtazepin ($m/z([\text{MH}]^+)$ 266), Hydrochlorothiazid ($m/z([\text{MH}]^+)$ 290), Haloperidol-D4 ($m/z([\text{MH}]^+)$ 381) und Risperidon ($m/z([\text{MH}]^+)$ 411) untersucht. Die Strukturformel dieser Analyten sind in den folgenden Abbildungen zu sehen. Zur Erstellung der Lösung wurde eine Spatelspitz des Substanzgemischs in 1 mL Methanol gelöst. Im Weiteren auf eine Verdünnung von 1:100 angesetzt.

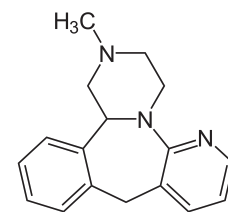


Abbildung 6.50: Mirtazepin.

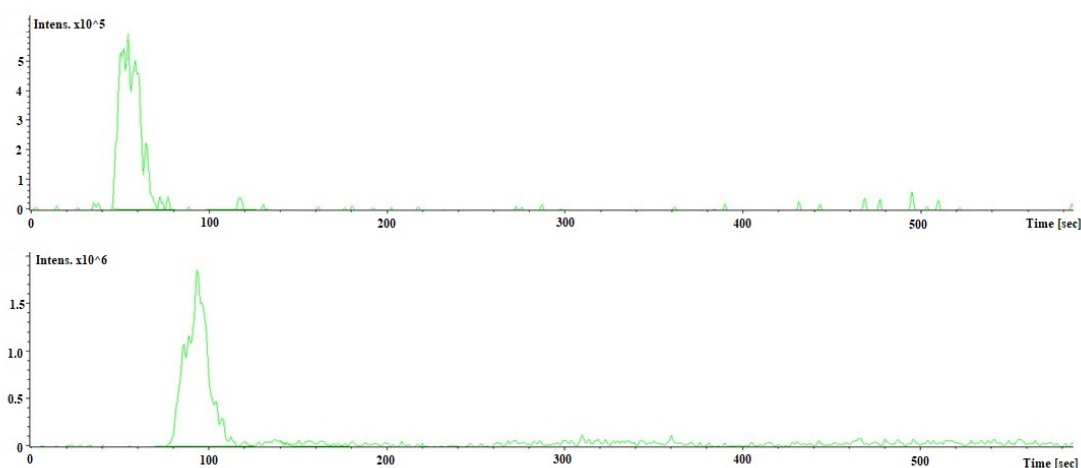


Abbildung 6.52: Chromatogramm von Paracetamol (oben) und Hydrochlorothiazid (unten).

Um die HPLC mit der Ionenquelle zu koppeln, wurde zunächst eine etwa 2,5 Meter lange Edelstahlkapillare als *transfer line* verwendet.

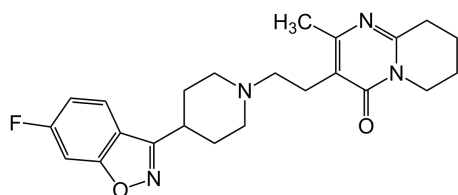


Abbildung 6.51: Risperidon.

Zunächst wurden äquivalent zur ESI 5 μL Probe mithilfe eines Autosamplers injiziert und ein Probenfluss von 500 mL min^{-1} . Das Ergebnis ist in Abbildung 6.52 zu sehen.

In Abbildung 6.52 ist je ein Signal der jeweiligen m/z -Werte zu erkennen, die sich vom Untergrund unterscheiden. Die Signale haben eine vergleichsweise breite Retentionszeit, jedoch wird die Auflö-

sung der beiden Signale nicht beeinflusst. Dies ist ein erster Hinweis, dass die Trennung auch unter Verwendung einer Zyklonsprühkammer erhalten werden kann und durch diese kein *Memory*-Effekt hervorgerufen wird. Ursache der Breite könnte die verwendete Edelstahlkapillare sein, an deren Wand es möglicherweise zu einer erhöhten Wechselwirkung kam. Um dies zu überprüfen, wurde eine ein Meter lange Transferkapillare aus Kunststoff verwendet.

Da bis auf die beiden genannten Substanzen keine weiteren Signale zu erkennen waren, wurde das Injektionsvolumen verdoppelt, um eine größere Menge der Analyten eintragen zu können, da diese ansonsten womöglich nicht ausreicht, um nachgewiesen zu werden. Das Ergebnis des variierten Aufbaus ist in Abbildung 6.54 zu sehen. Es ist zu erkennen, dass sich erneut lediglich die beiden bereits im ersten Versuch nachweisbaren Substanzen sicher vom Untergrund unterscheiden

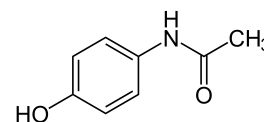


Abbildung 6.53: Paracetamol.

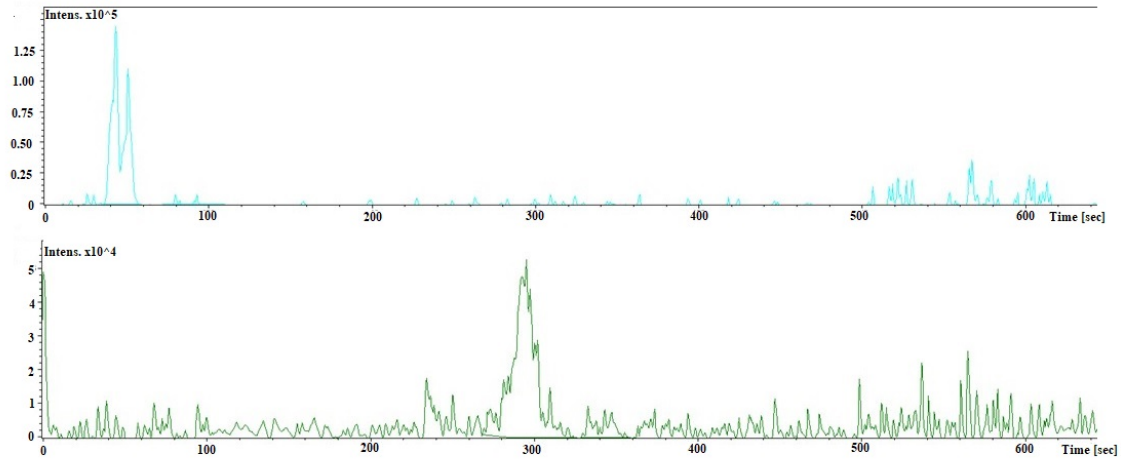


Abbildung 6.54: Chromatogramm von Paracetamol (oben) und Hydrochlorothiazid (unten) mit einer verkürzten Transferkapillare und einem Injektionsvolumen von 10 μL .

lassen. Jedoch sind die Signale definiert und weniger breit.

Zudem fällt auf, dass sich die Retentionszeiten der beiden Substanzen geändert haben. Die Retentionszeit von Paracetamol erscheint jedoch nicht plausibel, da diese sich innerhalb der Initialisierungszeit befindet. Im Vergleich zu Daten aus voran gegangenen Studien lies sich ermitteln, dass Paracetamol zu einem späteren Zeitpunkt von etwa 2,3 min hätte auftreten müssen. Um zu ermitteln, ob die veränderte Retentionszeit durch das HPLC- oder FAPA-System hervor gerufen wurde, sollen im folgenden Kapitel Vergleiche zu Messdaten, welche mithilfe einer ESI als Ionenquelle gewonnen wurden, verglichen werden.

6.4.2 Vergleich des LC-halo-FAPA-MS-Systems mit einem konventionellen LC-MS-Systems mit einer ESI-Ionenquelle

Zunächst wurde die HPLC an eine Amazon Speed Ionenfalle von Bruker gebaut, welche mit einer Elektrospray-Ionenquelle betrieben wurde. Das Injektionsvolumen betrug 5 μL . Alle weiteren Parameter wurden nicht verändert. Die erhaltenen Zeiten sind in Tabelle 6.27 zu finden.

Es fällt auf, dass bis auf die Retentionszeiten von Risperidon und Hydrochlorothiazepan alle Substanzen Retentionszeiten innerhalb der Initialisierungszeit aufweisen. Auch die Retentionszeiten von Risperidon und Hydrochlorothiazepan stimmten mit alten Daten nicht überein. Als Ursache für diese Tatsache wurde eine falsche Einstellung in der Software bezüglich des Gradientens gefunden. Diese begann nicht mit einem Verhältnis von 1:100 Acetonitril zu Wasser, sondern mit einem Verhältnis von 50:50 beider Laufmittel, welches sich erst mit Start eines Durchlaufs auf das gewünschte Laufmittelverhältnis

einstellte.

Tabelle 6.27: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-ESI-MS-System.

Substanz	m/z [MH] ⁺	Retentionszeit [sec]	Fehler Retentionszeit [sec]
Paracetamol	152	58,2	6,76
Mirtazepin	266	49,2	4,67
Hydrochlorothiazepan	290	299	6,24
Haloperidol-D4	381	515	5,10
Risperidon	411	49,0	4,50

Zur weiteren Untersuchung wurden erneut Messungen mit einer ElektrosprayIonenquelle an der HCT plus Ionenfalle durchgeführt. Die Chromatogramme der fünf Substanzen sind beispielhaft in Abbildung 6.56 zu sehen. Es ist zu erkennen, dass alle fünf enthaltenen Substanzen getrennt von einander nachgewiesen werden können und alle Retentionszeiten außerhalb der Initialisierungszeit liegen. Folglich war der falsch eingestellte Gradient die Ursache für die falschen Retentionszeiten. Die nun erhaltenen Retentionszeiten sind in Tabelle 6.29 zu sehen.

Tabelle 6.29: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-ESI-MS-System nach geänderter Laufmittelgradienteneinstellung.

Substanz	m/z [MH] ⁺	Retentionszeit I [sec]	Fehler Retentionszeit I [sec]	Retentionszeit II [sec]	Fehler Retentionszeit II [sec]	S/U-Verhältnis	Fehler S/U-Verhältnis
Paracetamol	152	209,5	1,1	42,6	47,0	127,7	84,0
Mirtazepin	266	270,8	1,9	237,4	210,3	352,3	228,7
Hydrochlorothiazepan	290	381,8	1,6	58,2	74,9	276,4	188,9
Haloperidol-D4	381	325,7	1,6	75,2	64,3	222,6	117,2
Risperidon	411	293,8	1,2	29,6	41,7	325,7	117,9

Mit diesen Daten sollten die folgenden Untersuchungen mit der *halo*-FAPA als Ionenquelle verglichen werden. Um die in der Lösung enthaltenen Substanzen sicher vom

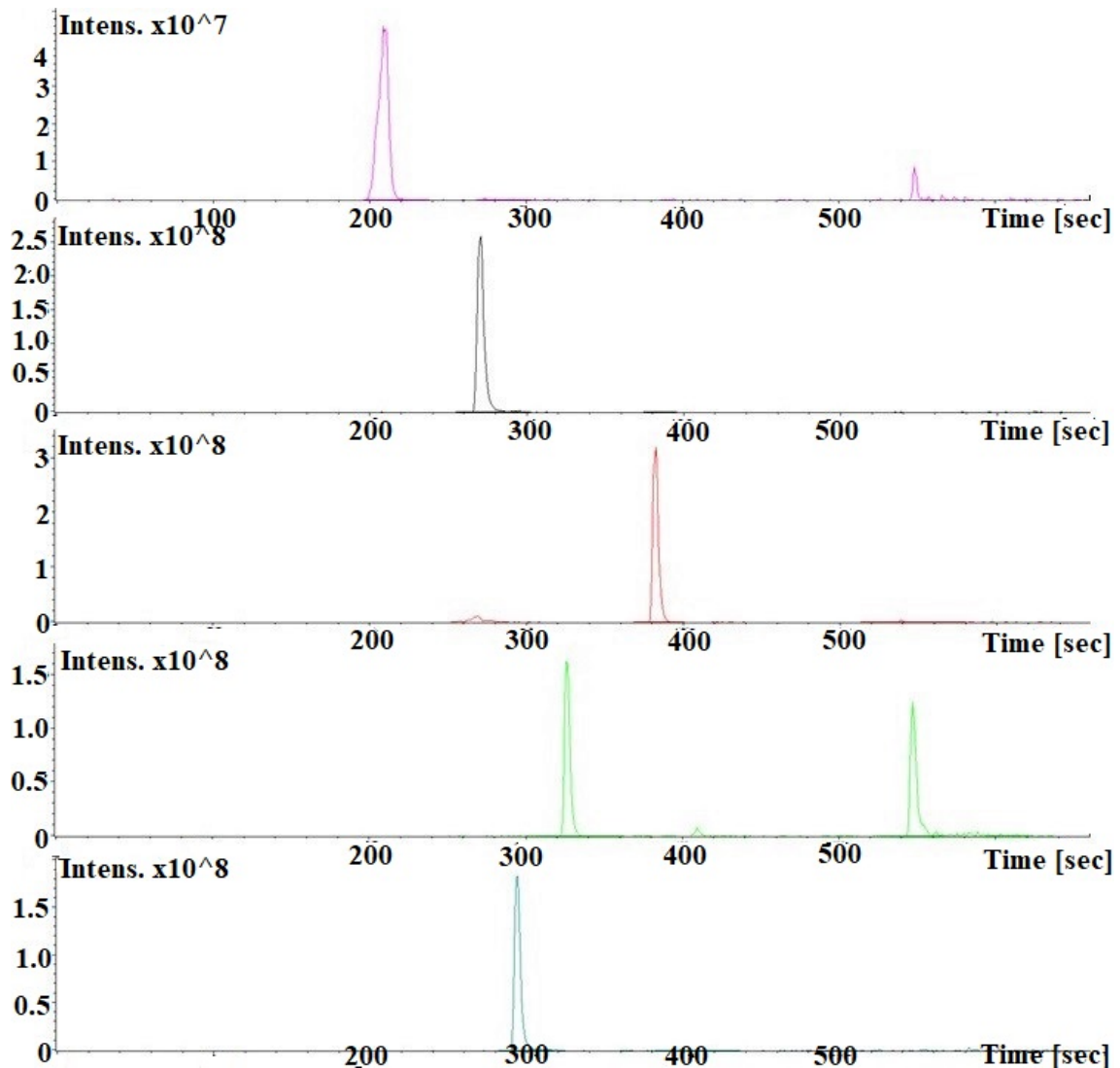


Abbildung 6.55: Chromatogramm von Paracetamol (oben), Mirtazpin (zweites), Hydrochlorothiazid (drittes), Haloperidol-D4 (viertes) und Risperidone (unten), erhalten mit einem konventionellem LC-ESI-MS-System.

Untergrund unterscheiden zu können, wurde ein erhöhtes Probevolumen von 50 μL eingetragen. Dies ist vermutlich notwendig, da die FAPA im Gegensatz zur ESI aufgrund des Probenflusses von $500 \mu\text{L min}^{-1}$ nicht im *total consumption* Modus betrieben werden kann. Es ist zu erwarten, dass nicht die vollständige Menge an Probe in die Ionenquelle gelangen kann und entsprechend ein geringes oder gar ein Signal beobachtet werden wird.

Um abzuschätzen, wie viel Probe durch die Sprühkammer abgeführt und wie viel Probe eingebracht werden muss, um auf vergleichbare Intensitäten mit der ESI zu kommen, wurde gravimetrisch die abgeführte Menge bestimmt. Dazu wurde der Pumpenfluss der HPLC gestartet und die Zeit gestoppt. In dieser Zeit wurde ausschließlich Wasser mit einem Prozent Acetonitril in die Sprühkammer eingetragen. Die abgeführte Menge

wurde in einem verschlossenen Zentrifugenrohr aufgefangen, damit keine Flüssigkeit verdampfen kann. Nach exakt 30 min wurde das Gewicht der abgeführten Menge auf 13,9821 g bestimmt. Um das Gewicht der insgesamt geförderten Menge bestimmen zu können, musste weiterhin die Dichte des Gemischs bestimmt werden. Hierzu wurde ein 1 mL abgefüllt und gewogen, wobei sich eine Dichte von $0,9945 \text{ g cm}^{-3}$ ergab. Damit konnte bei einer Flussrate von $500 \text{ } \mu\text{L min}^{-1}$ auf eine tatsächlich geförderte Probenmenge von 14,9175 g geschlossen werden. Werden der Soll- und der Ist-Wert der abgeführten Menge ins Verhältnis gesetzt, ergibt sich, dass 93,7% der Probe durch die Sprühkammer abgeführt werden. Folglich gelangen nur 6,3 % der injizierten Probe in die Ionenquelle. Unter Berücksichtigung dieses Ergebnis ist es zu erklären, warum unter Verwendung der FAPA als Ionenquelle ein zehn Mal größeres Probenvolumen ($50 \text{ } \mu\text{L}$) injiziert werden muss als bei der ESI ($5 \text{ } \mu\text{L}$). Unter Verwendung ging mit dem Erhalt der folgenden Chromatogramme für Paracetamol, Mirtazepin, Hydrochlorothiazid und Haloperidol-D4 einher. Risperidone konnte nicht sicher vom Untergrund unterschieden werden.

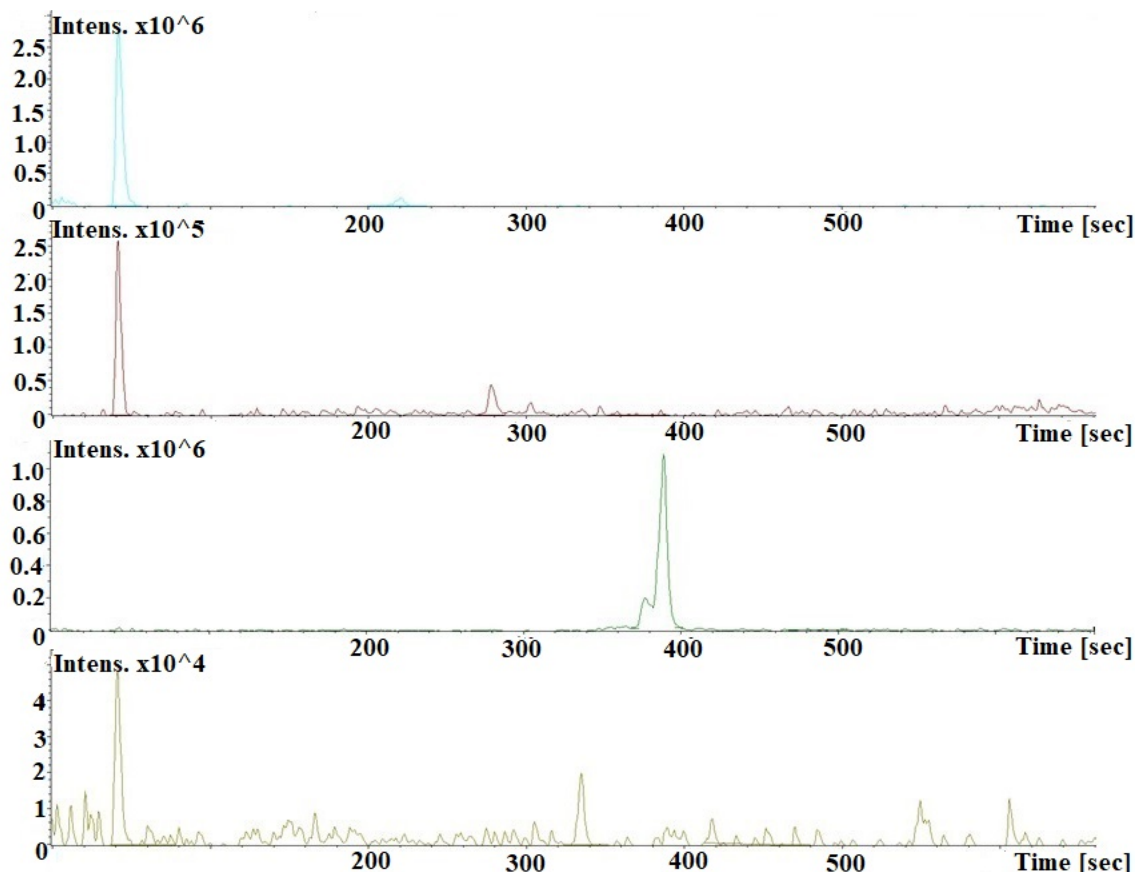


Abbildung 6.56: Chromatogramm von Paracetamol (oben), Mirtazepin (zweites), Hydrochlorothiazid (drittes) und Haloperidol-D4 (unten), erhalten mit einem LC-halo-FAPA-MS-System.

Es fällt auf, dass bis auf Hydrochlorothiazid alle Signale nach wie vor innerhalb der Initialisierungszeit liegen. Weiterhin ist bei den restlichen Chromatogrammen ein weiteres, weniger prominentes Signal zu erkennen, welches reproduzierbar auftrat. Um zu überprüfen, ob es sich dabei um ein Signal des Analyten handelt, wurden die erhaltenen Retentionszeiten mit denen, die mit einer Elektrospray-Ionenquelle gewonnen wurden, verglichen. Es werden die Retentionszeiten von Paracetamol, Mirtazepin und Hydrochlorothiazepan. Haloperidol-D4 lies sich mit den gewählten Parametern nur einmal vom Untergrund unterscheiden und wird in diesen Vergleich nicht einbezogen.

Tabelle 6.31: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-halo-FAPA-MS-System nach geänderter Laufmittelgradienteneinstellung.

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	Reten- tionszeit II [sec]	Fehler Reten- tionszeit II [sec]
Paracet- amol	152	41,1	1,9	231,9	7,0
Mirtazepin	266	40,6	1,8	276,3	1,6
Hydro- chlorothi- azepan	290	-	-	386,5	2,3

Durch den Vergleich von Tabelle 6.29 und 6.31 lässt sich erkennen, dass die Retentionszeiten der zweiten Signale eine gute Übereinstimmung zu den durch die LC-ESI-MS-System erhaltene Zeiten haben. Die leichte Zeitdifferenz ist mit dem manuellen Starten der massenspektrometrischen Messung zu erklären, weshalb nicht immer zur exakt gleichen Zeit gestartet werden konnte, infolgedessen sich eine geringfügige Zeitverschiebung ergab. Als Grund für das Auftreten zweier Signale wurde später vermutet, dass es zu einer Überladung der Probe gekommen ist. Im Gegensatz zur ESI muss ein höheres Probenvolumen eingebracht werden, da ein Großteil der Probe über die Zyklonsprühkammer abgeführt wird, ohne ins System zu gelangen. Des Weiteren konnte mit geringeren Mengen kein Signal erkannt werden, was vermuten lässt, dass die Empfindlichkeit des LC-halo-FAPA-MS-System geringer ist als die des kommerzielle LC-MS-System. Durch eine Überladung der Säule kann nur ein geringer Teil der Probe mit der Säule in Wechselwirkung treten, der restliche Teil fließt ohne Wechselwirkungen durch die Säule. Diese Erkenntnis lässt sich in den gewonnen Daten wiederfinden. Eine

Erläuterung, was das Problem der Überladung umgehen könnte, soll im Fazit dieses Teils der Arbeit erläutert werden.

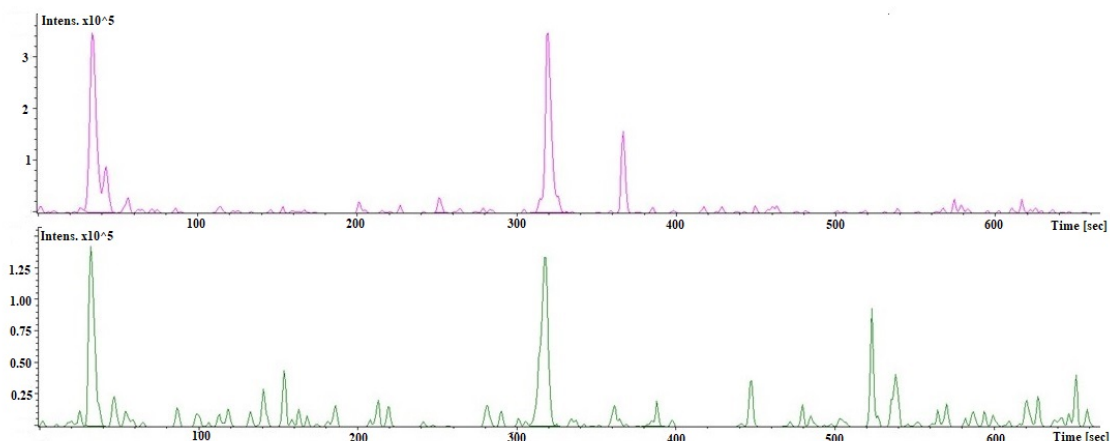


Abbildung 6.57: Chromatogramm von Paracetamol und Hydrochlorothiazid mit abgeschalteter peristaltischer Pumpe.

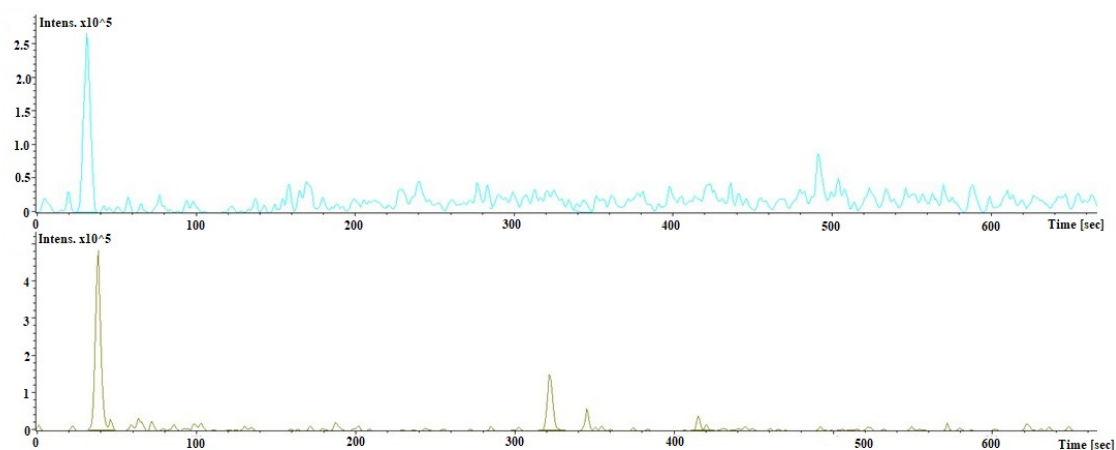


Abbildung 6.58: Chromatogramm von Paracetamol und Hydrochlorothiazid mit verringerter Zerstäubergasflussrate.

Die Übereinstimmung ergibt, dass mit dem *halo*-FAPA-System ein zeitlich reproduzierbarer Probeneintrag und eine Erhaltung der Trennung möglich ist, welche mit der eines LC-ESI-MS-Systems vergleichbar ist. Es konnte zunächst nicht geklärt werden, weshalb bei mehreren Substanzen während der Initialisierungszeit ein weiteres Signal auftrat. Um zu überprüfen, ob die Ursache das Sprühkammer-Zerstäuber-System ist, wurde einerseits die peristaltische Pumpe für die Zeit eines Trennvorgangs ausgeschaltet und für eine weitere Untersuchung die Flussrate des Zerstäubergases um die Hälfte auf 500 mL min^{-1} reduziert. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 6.57 und 6.58 zu sehen. Es ist in beiden Abbildungen zu erkennen, dass nach wie vor innerhalb der

Initialisierungszeit ein prominentes Signal zu sehen ist. Folglich sind weder die Zerstäuberflussrate noch der Zug der peristaltischen Pumpe die Ursache für das Auftreten dieses Signals. Zur Zeit der Messungen konnte dieses Auftreten nicht geklärt werden, weshalb für die folgenden Untersuchungen mit höheren Probenkonzentrationen und -volumina gearbeitet wurde. Da bei entsprechend hohen Probenmengen zur passenden Retentionszeit Signale beobachtet werden konnten, ist eine Identifizierung nach dem m/z -Wert und der Retentionszeit trotzdem möglich, sodass weitere Untersuchungen vorgenommen werden konnten.

6.4.3 Untersuchung verschiedener Betäubungsmittel und deren Verunreinigungen

Konventionelle LC-MS-Systeme werden bevorzugt für die Identifizierung von Arzneistoffen und Betäubungsmittel eingesetzt, da diese Technik sich vor allem für Substanzen eignet, die schwierig in die Gasphase zu überführen sind. Im Folgenden sollen daher verschiedene Substanzgemische und Realproben mehrerer Betäubungsmittel untersucht werden. Es handelt sich dabei um eine Mischung der Reinsubstanzen Amphetamin, Pseudoephedrin, 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA) und 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamin (MDE) sowie um zwei Realproben Kokain des Bundeskriminalamtes, welches mit Phenacetin gestreckt wurde, und Heroin, gestreckt mit den Substanzen Paracetamol, Koffein, Papaverin und 6-Monoacetylcodein.

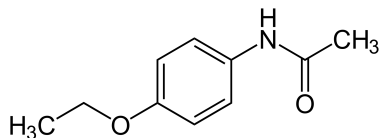


Abbildung 6.59: Phenacetin.

Zunächst wurde eine Realprobe des Betäubungsmittels Kokain untersucht. Kokain wird nicht immer in seiner Reinform verkauft, sondern zur Gewinnoptimierung beispielsweise mit dem Pharmazeutika Phenacetin gestreckt,^[194,195] da dieses ähnliche physikalische Eigenschaften aufweist.

Phenacetin ist ein Medikament, welches früher zur Fiebersenkung und sowie als Schmerzmittel eingesetzt wurde und darüber hinaus eine leistungssteigernde Wirkung aufweist.

Im Zusammenhang mit Phenacetin kam es jedoch zu einem vermehrten Auftreten von Nierenkrebs, infolgedessen es seit 1986 in der Bundesrepublik Deutschland verboten ist.^[196,197] Als Alternative hat sich Paracetamol bewährt.^[198] Da es für Konsumenten nicht erkennbar ist, ob Kokain gestreckt wurde oder nicht und eine falsche Dosierung des Streckmittels die Wirkungen des Betäubungsmittels

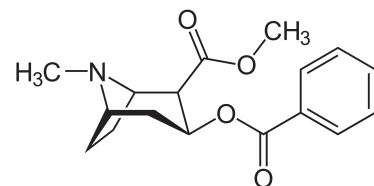


Abbildung 6.60: Kokain.

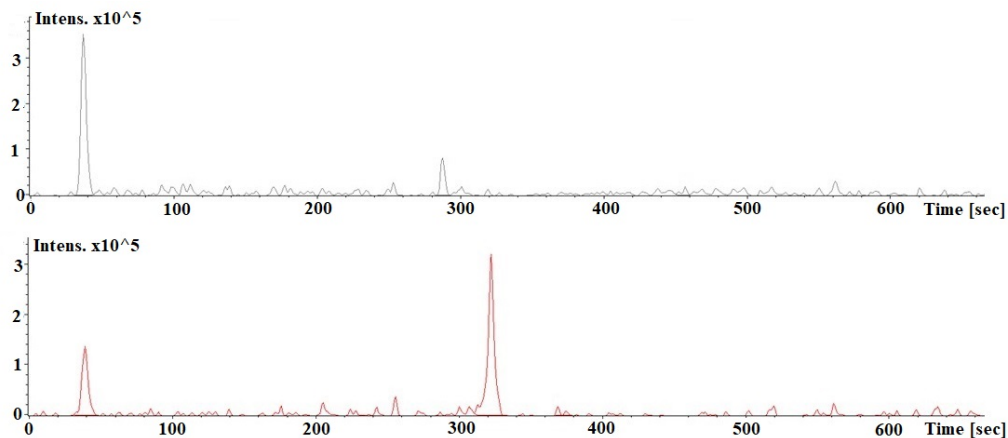


Abbildung 6.61: Chromatogramm von Kokain (oben) und Phenacetin (unten) unter Verwendung einer Zyklonsprühkammer der Firma AHF mit einem Volumen von 32.7 cm³.

tels bis zur Lebensgefahr verstärken können, ist es für die Kriminalpolizei zusätzlich von großer Wichtigkeit, Betäubungs- und Streckmittel nebeneinander nachweisen zu können, was sich auf ein Strafmaß in nachfolgenden Prozessen auswirkt.

Um zu überprüfen, ob es auch mit der *halo*-FAPA als Ionenquelle möglich ist, in einer Realprobe aus Kokain in Phenacetin beide Substanzen getrennt von einander nachzuweisen, wurde eine Spatelspitze der Substanzmischung in 1,5 mL Methanol und in einem Verhältnis von 1:50 verdünnt. Aufgrund der im Kapitel zuvor erläuterten Rechnung wurde ein Probenvolumen von 50 µL injiziert. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.61 zu sehen.

Es ist zu erkennen, dass beide Substanzen zu einer spezifischen Retentionszeit detektiert werden. Besonders für Kokain ist jedoch wieder ein zusätzlich sehr prominentes Signal während der Initialisierungszeit zu sehen. Für Phenacetin ist der umgekehrte Fall zu beobachten, da hier das höhere Signal zur eigentlichen Retentionszeit zu beobachten ist. Was diesen Effekt hervorrufen könnte, konnte zum Zeitpunkt der Untersuchungen nicht geklärt werden. Als Zusammenfassung sind die Signal-zu-Untergrund-Verhältnisse bezüglich Signalfläche und -höhe sowie beide Retentionszeiten beider Substanzen in Tabelle 6.33 und 6.35 aufgeführt.

Tabelle 6.33: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain (erstes Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
Kokain	304	35,6	2,7	11,0	2,7	29,8	9,3
Phenace- trin	180	36,9	3,2	8,4	6,7	9,9	4,3

Tabelle 6.35: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain (zweites Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
Kokain	304	286,4	2,0	2,5	1,0	9,4	2,5
Phenace- trin	180	319,8	2,8	8,0	4,9	10,8	4,5

Es ist zu erkennen, dass für beide Substanzen zwei Signale zu einer reproduzierbaren Retentionszeit mit geringer Unsicherheit auftreten. Phencacetin lässt sich sowohl in der Höhe als auch in der Fläche vom Untergrund unterscheiden, für Kokain kann dies in Bezug auf die Fläche nicht vollends bestätigt werden. Die vergleichsweise hohe Unsicherheit der Signal-zu-Untergrund Verhältnisse lässt sich durch das Verwenden einer Ionenfalle erklären, da diese Technik eine im Vergleich zu anderen Massenanalytoren geringe Präzision aufweist, da das Gerät nur eine bestimmte Anzahl an Ionen sammeln kann.^[11] Zudem ist die Auswertesoftware Esquiere Control 3.2 auf qualitative und weniger auf quantitative Fragestellungen ausgelegt. Dies hatte zur Folge, dass die Signalintensitäten nicht integriert werden konnten und lediglich die Höhe der Signalintensitäten abgelesen wurden, was mit einer weiteren Unsicherheit verbunden ist. Trotz dieser Einschränkung lassen sich beide Substanzen nachweisen und können auch im LC-*halo*-FAPA-MS-System mit einer spezifischen Retentionszeit identifiziert werden.

6 Ergebnisse und Diskussionen

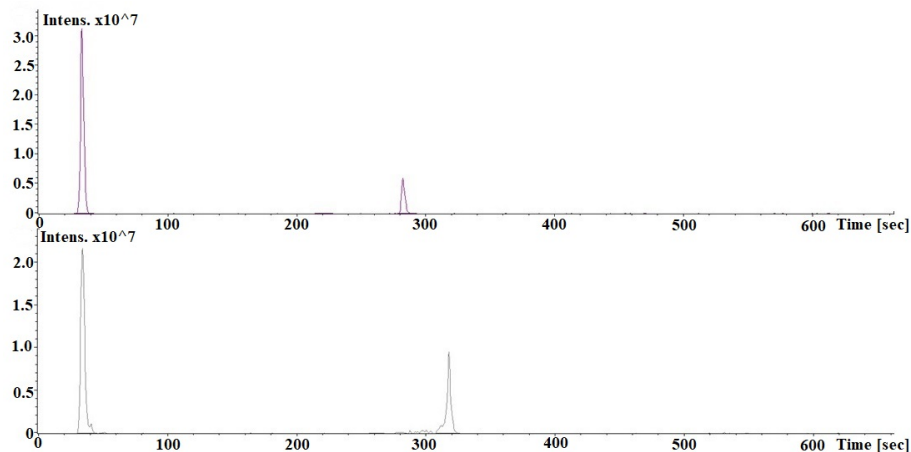


Abbildung 6.62: Chromatogramm von Kokain (oben) und Phenacetin (unten) unter Verwendung einer Zyklonsprühkammer mit einem Volumen von 38.8 cm^3 .

Um zu überprüfen, ob der erneut aufgetretene Effekt mit der verwendeten Zyklonsprühkammer im Zusammenhang steht, wurde ersatzweise eine andere Sprühkammer mit höherem Volumen ($V = 38,78 \text{ cm}^2$) verwendet. Anschließend wurden die folgenden Chromatogramme aus Abbildung 6.62 für Kokain und Phenacetin erhalten.

Es wird deutlich, dass kein sichtbarer Unterschied im Vergleich zu Abbildung 6.61 zu beobachten ist. Somit kann ebenfalls das Volumen einer Sprühkammer als Ursprung des genannten Effektes ausgeschlossen werden. Um diese Vermutung zu bestätigen, sind in Tabelle 6.37 und 6.39 erneut die Retentionszeiten sowie die Signal-zu-Untergrund-Verhältnisse bezüglich Fläche und Höhe zu finden.

6.4 Kopplung der halo-FAPA mit der Hochleistungsflüssigchromatographie

Tabelle 6.37: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain mit weiteren Zyklonsprühkammer (erstes Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
Kokain	304	33,6	1,8	67,6	29,7	136,1	307,0
Phenace- trin	180	35,1	1,2	61,6	32,5	50,0	25,8

Tabelle 6.39: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain mit weiteren Zyklonsprühkammer (zweites Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
Kokain	304	283,5	3,2	10,5	4,7	4,0	6,7
Phenace- trin	180	318,8	2,3	14,4	15,1	11,9	12,9

Es ist zu erkennen, dass sich die Retentionszeiten im Vergleich zu den Untersuchungen mit der zuvor verwendeten Sprühkammer nicht verändert haben. Jedoch sind die die Signal-zu-Untergrund-Verhältnisse für beide Signale der jeweiligen Substanz höher. Wie in der Theorie erwähnt, müssen Zerstäuber und Sprühkammer immer aufeinander abgestimmt verwendet werden, um ein bestmögliches Resultat erzielen zu können.

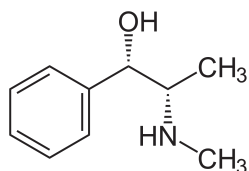


Abbildung 6.63: Pseudoephedrin.

Der AriMist[®] HP ist folglich besser mit der später verwendeten Sprühkammer zu betreiben, da hier der Probeeintrag möglicherweise effizienter ist oder ein geringeres Rauschen erzeugt wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde fortan die größere Sprühkammer verwendet. Zur weiteren Untersuchung wurde vier verschiedene Betäubungsmittel (MDMA, MDE, Amphetamin, Pseudoephedrin)

zunächst getrennt von einander und anschließend als Substanzgemisch untersucht. Damit sich die jeweilige Substanz vom Untergrund unterscheiden kann, wurden Lösungen in entsprechenden Konzentrationen angesetzt. Für alle Substanzen wurde zunächst eine Spatelspitze in 1,5 mL Methanol gelöst und anschließend entsprechend verdünnt.

Die Substanzen MDMA und MDE wurden einer 1:50 verdünnten Lösung angesetzt, Pseudoephedrin in einer 1:25 verdünnten Lösung und Amphetamin in einer 125:1000 Lösung. Anschließend wurden alle Substanzen entsprechend des zuvor ermittelten Verdünnungsverhältnisses in einem Gemisch aller vier Substanzen näher untersucht. Die Chromatogramme aller enthaltenen Substanzen sind in Abbildung 6.65 zu sehen.

Neben den bereits aufgetretenen Effekt des ersten Hauptsignals während der Initialisierungszeit und einem weiteren, weniger prominenten Signal zur jeweiligen Retentionszeit, konnten für Amphetamin und Pseudoephedrin weitere Beobachtungen gemacht werden. So konnte für Pseudoephedrin neben

dem m/z 166 für das protonierte Molekül ebenfalls das m/z 148 beobachtet werden. Die Massendifferenz lässt auf die Abspaltung von Wasser schließen. Die Alkoholgruppe des Moleküls wird im Nachglühbereich durch den in der Theorie beschriebenen Ionisationsmechanismus protoniert, wodurch eine Wassergruppe entsteht, die als gute Abgangsgruppe gilt.^[164] Dies bestätigt sich ebenfalls durch diese Beobachtungen für die Reaktion in der Gasphase.

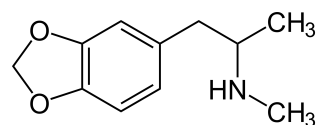


Abbildung 6.64: 3,4-Methylen-dioxy-N-methylamphetamin (MDMA).

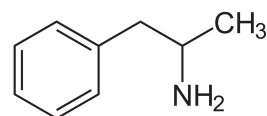


Abbildung 6.66: Amphetamin.

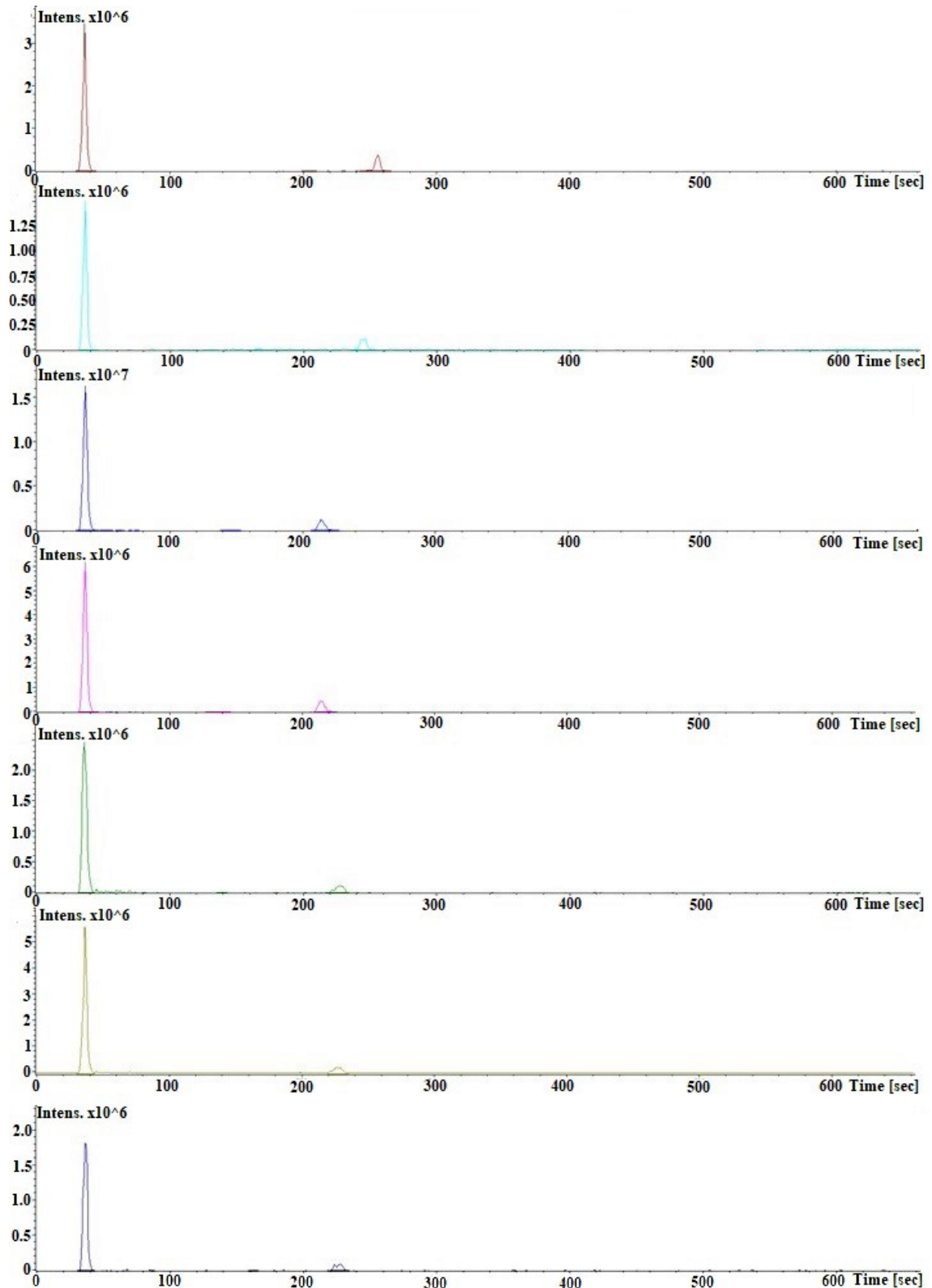


Abbildung 6.65: Chromatogramm von MDMA (oben), MDE (zweites), Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166 (drittes und viertes) und Amphetamin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136 (fünftes, sechstes, unten).

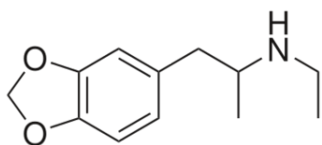


Abbildung 6.67: 3,4-Methylen-
dioxy-N-ethyl-
amphetamin
(MDE).

Da beide Signale nahezu zeitgleich auftreten, ist dies ein Indiz, dass Fragmentierung erst in der Ionenquelle stattfindet und bestärkt die Theorie des Ionisationsmechanismus durch Protonenübertragung.

Ähnliches konnte für Amphetamin beobachtet werden. Neben dem zu erwartenden m/z 136 treten weiterhin Signale bei m/z 91 und m/z 119 auf.

Durch die Massendifferenz lässt sich vermuten, dass zunächst eine NH_2 -Gruppe abgespalten wird und des weiteren $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2$ abgespalten wird, sodass zuletzt ein Toluolfragment zurückbleibt. Alle drei m/z -Werte konnten zur Retentionszeit im Massenspektrum beobachtet werden. Im Totalionenfluss (*total ion count*, TIC) konnten diese jedoch aufgrund des im Vergleich zur Signalintensität der eingetragenen Menge hohen Untergrund nicht beobachtet werden. Dies erschwert eine Identifikation von Fragmenten oder Verunreinigungen.

Alle Signale und eventuellen Fragmentsignale wiesen in Höhe und Fläche ein Signal-zu-Untergrund Verhältnis auf, welches eine Unterscheidung des Signals vom Untergrund zulässt. Dabei wurden wieder zur eigentlichen Retentionszeit die Signale geringerer Intensität beobachtet und während der Initialisierungszeit das Signal mit der höheren Intensität beobachtet. Die Ergebnisse der Untersuchung des Substanzgemischs sind in Tabelle 6.41 und 6.43 zu finden.

Tabelle 6.41: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-halo-FAPA-MS-System für eine Mischung verschiedener Betäubungsmittel (erstes Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
MDMA	194	34,7	2,8	34,4	17,0	124,4	99,4
MDE	208	34,7	2,8	28,6	15,5	229,7	164,8
Pseudo- ephedrin	148	23,6	2,7	23,6	17,7	847,5	513,8
Pseudo- ephedrin	166	41,8	2,7	41,8	16,3	464,2	289,9
Amphet- amin	91	34,6	2,7	60,8	33,50	98,4	46,1
Amphet- amin	119	34,7	2,8	990,8	915,1	146,1	76,6
Amphet- amin	136	34,7	3,1	166,5	72,5	68,0	42,6

Tabelle 6.43: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine Mischung verschiedener Betäubungsmittel (zweites Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
MDMA	194	242,6	2,8	11,3	5,6	16,3	10,82
MDE	208	250,9	6,0	8,4	6,1	22,8	13,02
Pseudo- ephedrin	148	222,2	5,3	7,7	6,5	56,0	17,6
Pseudo- ephedrin	166	217,6	6,5	11,4	7,1	28,3	11,1
Amphet- amin	91	231,4	7,4	7,0	6,5	5,7	2,5
Amphet- amin	119	230,5	3,5	257,2	245,6	8,4	4,2
Amphet- amin	136	225,3	6,5	26,8	18,1	9,5	5,7

Zuletzt wurde eine Realprobe des Bundeskriminalamtes, welche Heroin sowie die Streckmittel^[199] Paracetamol, Koffein sowie den Verunreinigungen Papaverin und 6-Monoacetylcodein enthielt, untersucht. Heroin wird durch Synthese der Stammsubstanz Opium gewonnen und birgt ein hohes Abhängigkeitspotential, weshalb diese Substanz in den meisten Ländern der Welt verboten ist.^[200] Wie auch das Kokain wird Heroin oft seitens der illegalen Händler zur Gewinnmaximierung gestreckt.

Papaverin und 6-Monoacetylcodein sind Bestandteile des Opiums und als Verunreinigung in geringen Mengen ebenfalls im Heroin enthalten, welches aus Morphin gewonnen wird, welches selbst ein Bestandteil von Opium ist.^[201] Papaverin und 6-Monoacetylcodein verstärken die Wirkung des Heroins zusätzlich.^[202]

Durch die Identifizierung dieser beider Substanzen lassen sich ebenfalls Rückschlüsse ziehen, dass es sich beider vorhanden Substanz um Heroin handelt. Eine Identifikation aller fünf Substanzen mittels LC-MS ist daher ein wichtiges Hilfsmittel gegen den illegalen Handel

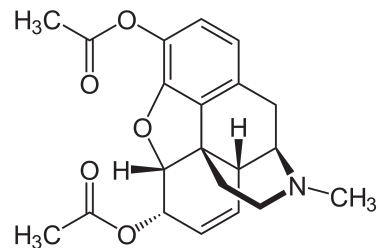


Abbildung 6.68: Heroin.

mit Betäubungsmitteln. Eine Untersuchung mithilfe der *halo-FAPA* als Ionenquelle für die LC-MS soll zeigen, in wie fern mit diesem System eine Identifizierung einer solchen Realprobe möglich ist. Zu diesem Zweck wurde eine Spatelspitze dieser Probe in 1,5 mL Methanol gelöst und diese Lösung anschließend im Verhältnis von 1:50 verdünnt und darauf folgend mit der zuvor beschriebenen Trennmethode untersucht. Das Ergebnis ist in Abbildung 6.70 zu sehen.

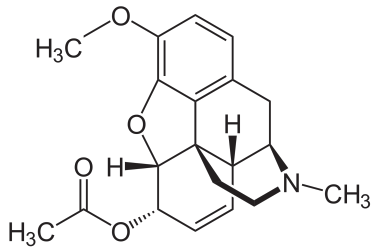


Abbildung 6.69: 6-Monoacetylcodein.

Die erste Darstellung in Abbildung 6.70 stellt den Totalionenfluss dar und lässt neben dem deutlichen ersten Signal drei weitere Signale erkennen.

Durch den Vergleich der Chromatogramme lässt sich erkennen, dass es sich dabei um Paracetamol, Koffein und Heroin (von links nach rechts) handelt. Diese Substanzen lassen sich mithilfe des LC-*halo-FAPA*-MS-Systems mit der gewählten Konzentration so weit nachweisen, dass diese auch im Totalionenfluss getrennt von einander zu erkennen sind. Unter Betrachtung des jeweiligen Chromatogramms lässt sich ebenfalls erkennen, dass alle Sub-

stanzen sowohl mit dem erneut auftretenden Signals während der Initialisierungszeit als auch zur spezifischen Retentionszeit zu identifizieren sind. In den beiden unteren Chromatogrammen lässt sich ebenfalls erkennen, dass sowohl Papaverin als auch 6-Monoacetylcodein in der Probe enthalten waren. Zur Verdeutlichung sind die Ergebnisse der Signal-zu-Untergrund Verhältnisse bezüglich der Höhe und der Fläche als auch die Retentionszeiten für jeweils beide Signale in Tabelle 6.45 als auch 6.47 aufgeführt.

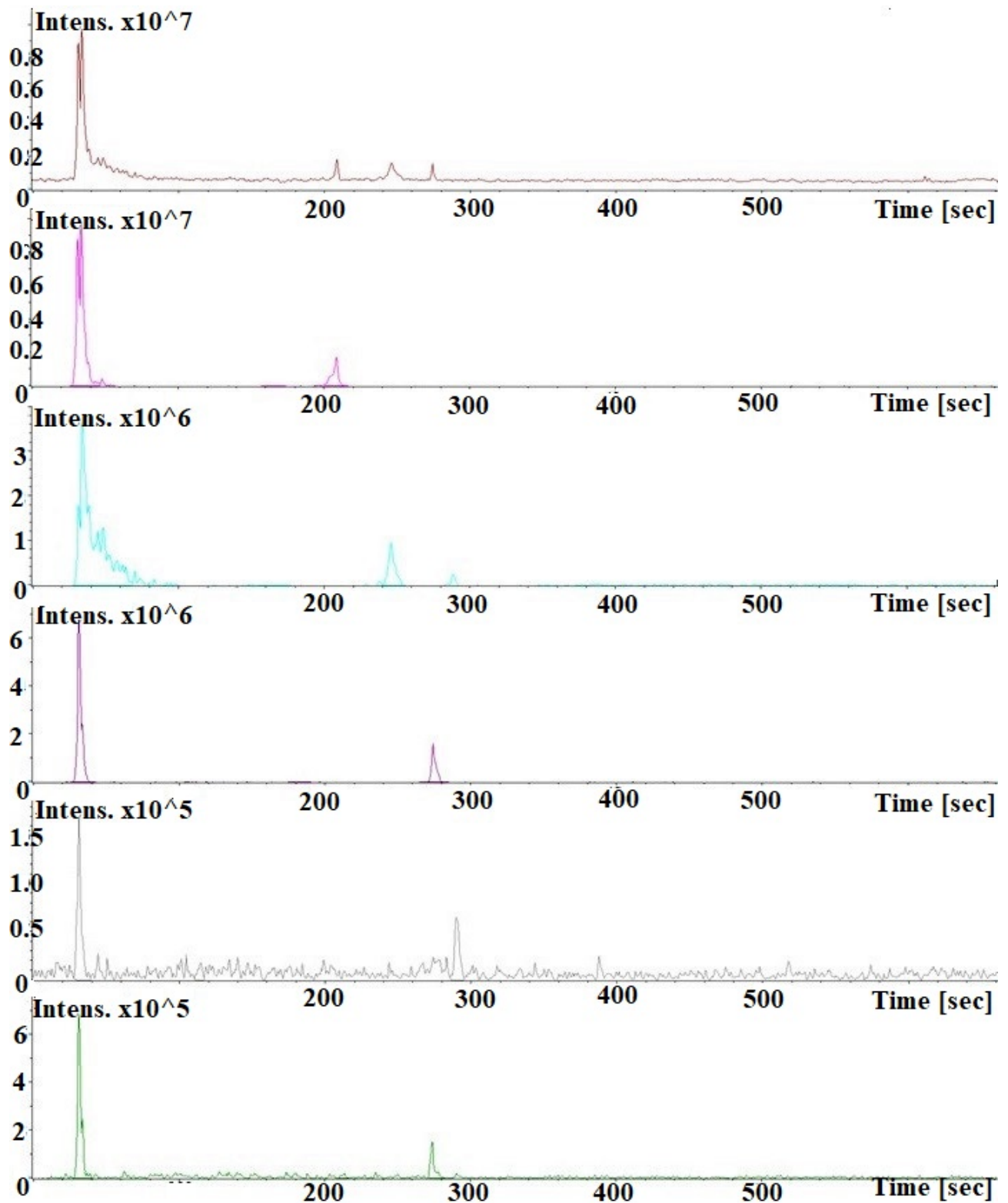


Abbildung 6.70: Totalionenfluss und Chromatogramm von Paracetamol (zweites), Koffein (drittes), Heroin (viertes), Papaverin (fünftes) und 6-Monoacetylcodein (unten).

6.4 Kopplung der halo-FAPA mit der Hochleistungsflüssigchromatographie

Tabelle 6.45: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine verunreinigte Probe Heroin (erstes Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
Paracet- amol	152	34,1	5,9	142,2	170,3	30,8	18,5
Koffein	195	34,5	6,1	77,3	48,5	61,9	24,1
Heroin	370	33,1	5,4	69,3	44,3	254,2	136,9
Papaverin	340	34,0	4,8	6,7	3,8	9,7	6,3
6-Mono- acetyl- codein	342	32,8	5,2	42,8	40,2	24,5	17,9

Tabelle 6.47: Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-*halo*-FAPA-MS-System für eine verunreinigte Probe Heroin (zweites Signal).

Substanz	m/z [MH] ⁺	Reten- tionszeit I [sec]	Fehler Reten- tionszeit I [sec]	S/U- Ver- hältnis Signal- fläche	Fehler Signal- fläche	S/U- Ver- hältnis Signal- höhe	Fehler Signal- höhe
Paracet- amol	152	210,1	5,4	28,4	34,5	3,7	2,4
Koffein	195	247,1	5,6	17,5	9,9	21,3	6,8
Heroin	370	275,4	5,7	17,5	9,9	44,2	12,8
Papaverin	340	291,9	6,1	2,6	1,1	2,5	1,1
6-Mono- acetyl- codein	342	274,9	5,6	10,3	9,7	4,0	2,6

Es ist zu erkennen, dass sich die Substanzen Paracetamol, Koffein, Heroin und 6-Monoacetylcodein sowohl für das erste Signal während der Initialisierungszeit als auch für das zweite Signal zur Retentionszeit vom Untergrund unterscheiden. Für Papaverin kann dies beim zweiten, weniger ausgeprägten Signal nicht gesichert gesagt werden, da der Unterschied sowohl zur Fläche als auch zur Höhe weniger als Faktor drei beträgt.

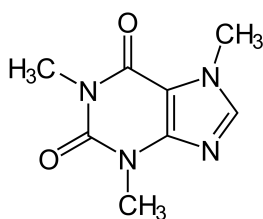


Abbildung 6.72: Koffein.

Aufgrund der Reproduzierbarkeit des Signals zur entsprechenden Retentionszeit kann jedoch angenommen werden, dass es sich bei diesem Signal um Papaverin handelt. Heroin und 6-Monoacetylcodein konnten mit der gewählten Trennmethode nicht voneinander getrennt werden. Dies ist damit begründet, dass sich beide Moleküle strukturell sehr ähneln und daher die physikalischen und chemischen Eigenschaften ähnlich sind. Aufgrund des begrenzten Zeitrahmens wurde auf eine Optimierung der Trennmethode verzichtet. Dies ist mit einer massenspektrometrischen Detektion weniger gravierend als mit anderen LC-Detektionsmethoden, da durch die massenspektrometrische Betrachtung bereits auf das zu untersuchende Molekül geschlossen werden kann und die Retentionszeit einer Trennmethode dies nur zusätzlich bestätigt.

6.4.4 Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, die *halo*-FAPA als alternative Ionenquelle für die Elektrosprayionisation zu erproben. Unter Einsatz dieser Ionenquelle konnten verschiedene Arznei- und Betäubungsmittel mittels HPLC eingetragen werden, ohne dass die Trennleistung zerstört wurde. Die Retentionszeiten aller untersuchten und nachgewiesenen Substanzen konnten innerhalb eines oder mehrerer Tage reproduziert werden. Somit erfüllt das LC-*halo*-FAPA-MS-System die wichtigste Voraussetzung für Untersuchungen mit der HPLC als Probeneintragungs- und voran gegangenen Trennsystem. Als problematisch gegenüber der ESI zeigte sich, dass Signale im Totalionenstrom nur selten erkannt wurden, da die eingebrachte Menge an Substanz einen nur geringfügigen Einfluss auf die Signalhöhe im Vergleich zur Höhe des Untergrundes hat. Jedoch haben die Untersuchungen einer Heroinrealprobe gezeigt, dass bei ausreichender Nachweisstärke des Systems für bestimmte Substanzen eine Beobachtung innerhalb des Totalionenfluss möglich ist. Eine weitere Beobachtung war, dass alle Substanzen

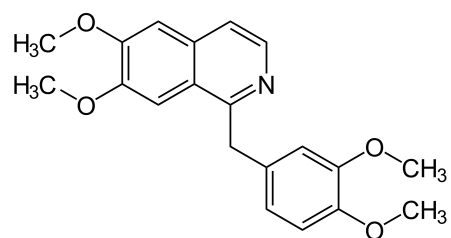


Abbildung 6.71: Papaverin.

zunächst während der Initialisierungszeit ein Signal aufwies und anschließend ein weiteres Signal zu einer spezifischen Retentionszeit beobachtet wurde. Bei den Signalen von Hydrochlorothiazid und Phenacetin war das zweite Signal im Durchschnitt über alle Messungen jenes mit der höheren Intensität. Um die Ursache dieses Problem zu finden, wurde für je eine Messung keine peristaltische Pumpe bzw. nur 500 statt 1000 mL min⁻¹ verwendet. Ebenfalls wurde eine Zyklonsprühkammer mit anderem Volumen verwendet. Dies hatte jedoch alles keinen Einfluss auf die Entstehung des ersten Signals während der Initialisierungszeit. In späteren Überlegungen wurde als Ursache eine Überladung der Säule aufgrund des vergleichsweise hohen Probenvolumens vermutet. Da die Untersuchungen für das LC-*halo-FAPA*-MS-System jedoch zeitlich begrenzt waren, konnte diese Vermutung nicht weiter untersucht werden.

7 Zusammenfassung

Diese Arbeit hat sich mit der Kopplung der Gas- und Flüssigchromatographie mit einer *halo*-FAPA als Ionenquelle für die Massenspektrometrie unter Berücksichtigung der chemischen und physikalischen Eigenschaften möglicher Analyten beschäftigt.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die *halo*-FAPA sowohl in einem GC- als auch LC-MS-System verwendet werden kann, jedoch ergaben diese Studien auch einige Einschränkungen. Im GC-*halo*-FAPA-MS-System ist es von entscheidender Wichtigkeit, ein Kondensieren des Analyten zu verhindern. Dabei muss auf eine ausreichende Beheizung der *transfer line* sowie des Plasmagases geachtet werden. Problematisch war, dass nur im Vergleich zu anderen GC-MS-Systemen ein vergleichsweise hohes Probenvolumen von Nöten war, um den Analyten hinreichend vom Untergrund unterscheiden zu können. Dies hat jedoch möglicher Weise eine Überladung der Kapillarsäule zur Folge, welche in den vorliegenden Studien auch nicht durch ein geringeres Probenvolumen und höhere Konzentration umgangen werden konnte. Da es sich um einen Experimentalaufbau handelt, können zudem eventuelle Undichtigkeiten insbesondere im Verbindungsstück des Gaschromatographens mit der Ionenquelle nicht ausgeschlossen werden. Eine Unterscheidung ist über die gezielte Betrachtung der gewünschten Massenspuren möglich. Wird über ein breiteres Massenfenster gemessen, ist dies jedoch nicht möglich, was eine Identifizierung von Fragmenten oder Verunreinigungen erschwert.

Ähnliche Schwierigkeiten waren im LC-*halo*-FAPA-MS-System zu beobachten. So mussten im Vergleich zu konventionellen Techniken hohe Probenvolumina eingetragen werden, das das Sprühkammer-Zerstäuber-System nicht im *total consumption* Modus betrieben werden konnte und ein Großteil der Probe verloren ging. In Folge dessen kam es vermutlich zu einer Überladung der Trennsäule, was jedoch noch in folgenden Studien überprüft werden müsste. Wie im GC-System war es zudem nur selten möglich, einzelnen Analyten im Gesamtchromatogramm über ein breiteres Massenfenster zu beobachten.

Trotz der noch ungelösten Probleme bietet die *halo*-FAPA das Potential, als kommerzielle Ionenquelle für die GC und LC eingesetzt zu werden, da sie eine flexible, sanfte, empfindliche und günstige Methode ist und durch ihre kompakte Größe auch in miniaturisierten Systemen Einzug finden könnte. Eine Ionenquelle mit einem breiten Anwendungsgebiet wie das der *halo*-FAPA sind selten in der analytischen Chemie, sodass diese Quelle die Lücken zwischen verschiedenen Techniken schließen kann.

8 Ausblick

Diese Arbeit konnte das Potential der *halo*-FAPA als Ionenquelle für die Kopplung mit der Hochleistungsflüssigchromatographie und der Gaschromatographie bestätigen, jedoch besteht in beiden Fällen noch Optimierungsbedarf. Zudem konnte die Möglichkeit einer Kopplung der *halo*-FAPA mit der Kapillarelektrophorese als Trennmethode im Rahmen dieser Arbeit nicht erarbeitet werden. Darüber hinaus haben weitere Studien gezeigt, dass die *halo*-FAPA auch als Anregungsquelle in der Element- und Molekülanalytik finden kann. Zudem konnten einzelne Elemente wie Quecksilber mit der *halo*-FAPA als Ionenquelle für die Massenspektrometrie untersucht werden. Auch diese Anwendungsmöglichkeit soll in weiteren Studien untersucht und hier erläutert werden.

Kopplungen der halo-FAPA mit verschiedenen Trennsystemen

Im Rahmen dieser Arbeit konnten verschiedene Analyten, welche in der Lebensmittelindustrie oder der kriminaltechnischen Forensik von großer Wichtigkeit sind, durch voran gegangener Trennung mittels GC oder LC mit der *halo*-FAPA als Ionenquelle in Verbindung mit der Massenspektrometrie untersucht werden. Problematisch waren in beiden Fällen, dass einerseits durch zu hohe Probenmengen die Trennsäule überladen wurde, andererseits bei zu geringer Menge an eingetragener keine Detektion des Analyten mehr möglich war. Im Falle der Flüssigchromatographie könnte dies durch erhöhte Konzentrationen und geringerem Probenvolumen korrigiert werden. Dies wurde jedoch bereits bei der Gaschromatographie versucht, jedoch hatte dies keinen Einfluss auf die Retentionszeiten oder Signalformen. Da aber der zeitliche Rahmen dieser Arbeit nicht für die Entwicklung einer optimalen Trennung zweier Aromastoffe ausreichte, sollte dies in folgender Studie optimiert werden, beispielsweise durch das Verwenden verschiedener Trennsäulen. Zudem müssen die Schwachstellen dieses Systems, wie mögliche Undichtigkeiten weiter verfolgt und korrigiert werden.

Zudem gibt es mit der Kapillarelektrophorese ein weiteres Trennsystem, das von zunehmender Wichtigkeit ist. Diese beruht auf der Migration geladener Analyten durch ein elektrisches Feld^[203] und ist insbesondere in der Proteinanalytik von großem Interesse. Da nur geringe Probenmenge mithilfe der Kapillarelektrophorese untersucht werden, bietet sich eine Kopplung mit der *halo*-FAPA, welche selbst eine miniaturisierte Ionenquelle ist, an. Dabei muss jedoch ein Probenzuführungssystem gefunden werden, welches in der Lage ist, diese geringen Probenmengen in die Quelle zu überführen. Problematisch könnte dabei die Hochspannung sein, die einerseits an der Kapillarelektrophorese und andererseits an der *halo*-FAPA anliegt.

Die halo-FAPA als Ionenquelle für die Elementanalytik

Die *halo*-FAPA hat sich bereits als Ionenquelle für die Molekülmassenspektrometrie behauptet.^[6] Veröffentlichungen zur *halo*-FAPA als Ionenquelle für die Elementmassenspektrometrie sind bisher kaum vorhanden. So wurde diese Quelle bisher lediglich mit der Hydridtechnik gekoppelt und für die Untersuchung metallorganischer Verbindungen verwendet.^[40,41] Dabei könnte die *halo*-FAPA die Anforderungen an eine Ionenquelle für die Elementmassenspektrometrie erfüllen. Erste Untersuchungen mit Quecksilber haben darüber hinaus gezeigt,^[40] dass die *halo*-FAPA die Anforderung einer Ionenquelle für die Elementmassenspektrometrie erfüllen könnte. Die Elementmassenspektrometrie unterscheidet sich grundlegend von der Molekülmassenspektrometrie. Es wird mehr Energie für den gesamten Ionisationsprozess, welcher in diesem Fall aus Desolvatisierung, Atomisierung, Anregung und Ionisieren besteht,^[9] benötigt als es bei der Molekülmassenspektrometrie der Fall ist. Für diese sollte die Energie schonend auf den Analyten übertragen werden, um eine Fragmentierung der Analyten zu verhindern. Für die Elementmassenspektrometrie sollte der Ionisationsmechanismus jedoch möglichst hart und energiereich sein. Dies kann beispielsweise durch die Variation der elektrischen Leistung, welche auf die Quelle übertragen wird, erreicht werden. Dies könnte bei der *halo*-FAPA durch die Variation der Spannung und erreicht werden. Darüber hinaus kann sich die Probe aber auch anstatt über den inneren Kanal durch den äußeren Kanal direkt ins Plasma geleitet werden, wo mehr hochreaktive Heliumspezien zu finden sind. Durch die erhöhte Spannung wird zusätzliche Energie bereit gestellt, sodass statt eines Protonentransfers eine Penning Ionisation überwiegt und für die Ionisation von Elementen von größerer Relevanz ist. Diese Betriebsbedingungen stellen jedoch besondere Anforderungen an das Material, da hier höhere Temperaturen als bei der Verwendung als Ionenquelle für die Molekülmassenspektrometrie erreicht werden. Sollte es gelingen, die *halo*-FAPA auch unter diesen Bedingungen zu verwenden, hätte sie das Potential, durch geringe Variation der Elektrodenanordnung eine Ionenquelle für die verschiedenen Anforderungen der Element- und Molekülmassenspektrometrie zu erfüllen und als universell einsetzbare Ionenquelle Gebrauch zu finden. Insbesondere in Kombination mit ihrer miniaturisierten Form wäre sie so von Interesse für Feldstudien.

Die optische Emissionsspektroskopie ist neben der Massenspektrometrie eine der verbreitetsten Techniken in der analytischen Chemie. Die Nachweisgrenzen dieser Technik sind höher als die der Massenspektrometrie, jedoch sind die Anforderungen wie das anspruchsvolle Vakuumsystem der Massenspektrometrie an diese Technik geringer, da kein aufwendiges Vakuumsystem benötigt wird. Eine Kopplung solcher miniaturisierten Systeme mit einer *halo*-FAPA eignet sich daher als Anregungsquelle für die Spektroskopie. Die *halo*-FAPA bietet sich als Anregungsquelle an, da auf diesem Weg sowohl Moleküle als auch Elemente untersucht werden könnten. Bereits erste Studien haben gezeigt, dass durch die *halo*-FAPA unspezifische CH- und C₂-Banden beobachtet werden können.^[39] Dieses System ist dabei besonders kompakt und bietet im Gegensatz zu einem Massenspektrometer, welches schwerer ist und durch sein Vakuumsystem wartungs- und kostenintensiv ist und schwieriger für Feldstudien eingesetzt werden kann, die Möglichkeit, schnell zur ersten Identifizierung feldgängig eingesetzt zu werden. Auch eine Kopplung mit der Gaschromatografie als unspezifischer Detektor wäre denkbar.

Zudem bietet sich diese Technik für die Untersuchungen in der Elementanalytik an. Wie zuvor erwähnt, muss für eine Untersuchung mit der Massenspektrometrie nach der Desolvatisierung, Atomisierung und Anregung noch die Ionisation stattfinden, was eine hohe Energiezufuhr seitens des Plasmas voraussetzt. Bei der optischen Emissionsspektroskopie ist der letzte Schritt nicht unbedingt notwendig, um Proben zu untersuchen und kann mit der bereits erwähnten variierten Elektrodenanordnung verwendet werden. So lassen sich spezifische Emissionslinien der einzelnen Elemente mit einer kompakten Bauweise untersuchen.

Mit diesen vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in der Massenspektrometrie und Emissionsspektroskopie für Moleküle und Elemente in der Verbindung mit verschiedenen Trenntechniken ergibt sich das Bild einer Ionenquelle, die für viele relevante analytische Fragestellungen eingesetzt werden kann. In wie fern die *halo*-FAPA all diesen Anforderungen standhalten kann, sollte in künftigen Studien daher weiter verfolgt werden.

9 Literaturverzeichnis

- [1] <https://goldbook.iupac.org/terms/view/M03752>
Stand: 13.07.19.
- [2] E. Horning, M. G. Horning, D. I. Carroll, I. Dzidic und R. N. Stillwell. New picogram detection system based on a mass spectrometer with an external ionization source at atmospheric pressure. *Anal. Chem.*, 45:936–943, 1973.
- [3] F. J. Andrade, J. T. Shelley, W. C. Wetzel, M. R. Webb und G. Gamez, S. J. Ray und G. M. Hieftje. Atmospheric pressure chemical ionization source. 1. ionization of compounds in the gas phase. *Anal. Chem.*, 80:2646–2653, 2008.
- [4] F. J. Andrade, J. T. Shelley, W. C. Wetzel, M. R. Webb, G. Gamez, S. J. Ray und G. M. Hieftje. Atmospheric pressure chemical ionization source. 2. desorption-ionization for the direct analysis of solid compoundse. *Anal. Chem.*, 80:2654–2663, 2008.
- [5] J. T. Shelley, J. S. Wiley und G. M. Hieftje. Ultrasensitive Ambient Mass Spectrometric Analysis with a Pin-to-Capillary Flowing Atmospheric-Pressure Afterglow Source. *Anal. Chem.*, 83:5741–5748, 2011.
- [6] K. P. Pfeuffer, J. Niklas Schaper, J. T. Shelley, S. J. Ray und G. C.-Y. Chan und N. H. Bings und Gary M. Hieftje. Halo-Shaped Flowing Atmospheric Pressure Afterglow: A Heavenly Design for Simplified Sample Introduction and Improved Ionization in Ambient J. Mass Spectrom. *Anal. Chem.*, 85:7512–7518, 2013.
- [7] D. A. Skoog und J. J. Leary. *Instrumentelle Analytik*. Springer, Berlin, 4. Aufl., 1996.
- [8] G. Schwedt. *Analytische Chemie*. Wiley-VCH, Bonn, 6. Aufl., 2008.
- [9] D. C. Harris. *Lehrbuch der quantitativen Analyse*. Springer, Berlin, 1. Aufl., 2002.
- [10] J. J. Thomson. Rays of positive Electricity. *The Royal Society Sec. A*, 89:1–20, 1913.
- [11] J. H. Gross. *Massenspektrometrie*. Springer Spektrum, Heidelberg, 1. Aufl., 2013.
- [12] J. B. Fenn. Electrospray wings for molecular elephants. *Angew. Chem.*, 42:3871–3894, 2003.

- [13] K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida und Tamio Yoshida. Protein and Polymer Analyses up to m/z 100 000 by Laser Ionization Time-of-flight J. Mass Spectrom.. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2:151–153, 1988.
- [14] M. Karas, D. Bachmann, U. Bahr und F. Hillenkamp. Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds. *J. Mass Spectrom.*, 78:53–68, 1987.
- [15] A. Albert, J. T. Shelley und C. Engelhard. Plasma-based ambient desorption/ionization j. mass spectrom.: state-of-the-art in qualitative and quantitative analysis. *ABC*, 406:6111–6127, 2014.
- [16] G. A. Harris, A. S. Galhena und F. M. Fernandez. Ambient Sampling/Ionization J. Mass Spectrom.: Applications and Current Trends. *Anal. Chem.*, 83:4508–4538, 2011.
- [17] J. T. Shelley und G. M. Hieftje. Ionization matrix effects in plasma-based ambient j. mass spectrom. sources. *ASMS*, 25:345–350, 2010.
- [18] C. Tendero, C. Tixier, P. Tristant, J. Desmaison und P. Leprince. Atmospheric pressure plasmas: A review. *Spectrochimica Acta A Part B*, 61:2–30, 2006.
- [19] http://www.ionsense.com/Products/DART/DART_SVP/en
Stand: 21.01.19.
- [20] J. D. Harper, N. A. Charipar, C. C. Mulligan, X. Zhang, R. G. Cooks und Z. Ouyang. Low-temperature plasma probe for ambient desorption ionization. *Anal. Chem.*, 80:9097–9104, 2008.
- [21] F. W. McLafferty. Mass spectrometric analysis - broad applicability to chemical research. *Anal. Chem.*, 28:306 – 316, 1956.
- [22] F. W. McLafferty. Mass spectrometric analysis - molecular rearrangements. *Anal. Chem.*, 31:82 – 87, 1959.
- [23] R. S. Gohlke. Time-of-flight mass spectrometry and gas-liquid partition chromatography. *Anal. Chem.*, 31:535 – 541, 1959.
- [24] F. W. McLafferty, R. S. Gohlke. Early gas chromatography/ j. mass spectrom. *ASMS*, 4:367 – 371, 1993.
- [25] R. D. Dandeneau, E. H. Zerenner. An investigation of glasses for capillary chromatography. *J.High Resolut.Chromatogr.*, 2:351 – 356, 1979.

- [26] http://www.vias.org/tmanalytik_germ/hl_elektronenstoss_ionisat.html
Stand: 06.07.19.
- [27] http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/masse/ms_ionenquelle_ei.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/masse/2_massenspektrometer/2_3_ionenquelle/2_3_1_elek_stoss/2_3_1_6_beschleunigung/beschleunigung_910ht0301.vscml.html
Stand: 21.01.19.
- [28] J. F. J. Todd. Recommendations for nomenclature and symbolism for j. mass spectrom. *Pure Appl. Chem.*, 63:1541 – 1566, 1991.
- [29] F. H. Fields, M. S. B. Munson. Reaction of gaseous ions. xiv. mass spectrometric studies of methane at pressure 2 torr. *J. Am. Chem. Soc.*, 87:3289 – 3294, 1965.
- [30] D. Beggs, M. L. Vestal. The review of science instruments. *J. Am. Chem. Soc.*, 42:1578 – 1584, 1971.
- [31] D. M. Stevens, C. S. Hsu. Use of atmospheric pressure gas chromatography j. mass spectrom. (apgc/ms) for novel applications of petroleum and chemical research. *ASMS*, 56:419, 2011.
- [32] R. E. Ardrey. *Liquid Chromatography-J. Mass Spectrom.: An Introduction*. Wiley-VCH, 2003.
- [33] S. P. Badal, S. D. Michalak, G. C.-Y. Chan, Y. You, J. Shelleyl. Tunable ionization modes of a flowing atmospheric-pressure afterglow (fapa) ambient ionization source. *Anal. Chem.*, 88:3494–3503, 2016.
- [34] R. T. Kennedy, J. W. Jogenson. Preparation and evaluation of packed liquid chromatography columns with inner diameters from 20 to 50 micrometer. *Anal. Chem.*, 61:1128 – 1135, 1989.
- [35] C. Flurer, C. Borra, S. Beale, M. Novotny. Fused silica packed microlumens as microperparative tools in protein analytical studies. *Anal. Chem.*, 60:1829 – 1832, 1988.
- [36] S. C. Terry, J. H. Jerman, J. B. Angell. A gas chromatograph air analyzer fabricated on a silicon wafer. *IEEE Transactions on Electron Device*, 26:1880 – 1886, 1979.

- [37] M. Akbar, M. Restaino, M. Agah. Chip-scale gas chromatography: From injection through detection. *Microsystems and Nanoengineering*, 1:1 – 8, 2015.
- [38] F. Haghighi, Z. Talebpour, A. Sanati-Nezhad. Through the years with on-a-chip gas chromatography: a review. *Royal Society of Chemistry*, 15:2559 – 2575, 2015.
- [39] S. Winkler. Orientierende Studien zur Eignung der halo-FAPA als Anregungsquelle für molekulspektrometrische Messungen. *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2019.
- [40] J. Heidke. Weiterentwicklung einer Niedrigfluss-Ionisationsquelle für die analytische Molekül- und Element-Massenspektrometrie. *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2015.
- [41] G. D. Schilling, J. T. Shelley, J. A. C. Broekaert, R. P. Sperline, M. B. Denton, C. J. Barinaga, D. W. Koppenaald und G. M. Hieftje. Use of an ambient ionization flowing atmospheric-pressure afterglow source for elemental analysis through hydride generation. *JAAS*, 24:34–40, 2009.
- [42] <http://www.chemie.de/lexikon/Chromatografie.html>
Stand: 12.11.18.
- [43] M. Tswett. Physikalisch-chemische studien zum chlorophyll. die adsorption. *Planet Biology*, 24:316–323, 1906.
- [44] A. T. James, A. J. P. James. Gas-liquid partition chromatography: the separation and micro-estimation of volatile fatty acids from formic acid to dodecanoic acid. *Biochem. J.*, 50:679–690, 1952.
- [45] K. Camman. *Instrumentelle Analytische Chemie*. Spektrum Verlag, Heidelberg, 1. Aufl., 2000.
- [46] M. J. E. Golay. Vapor Phase Chromatography and Telegrapher’s Equation. *Anal. Chem.*, 29:928–932, 1957.
- [47] B. Kolb. *Gaschromatographie in Bildern*. Wiley VCH, Weinheim, 1. Aufl., 1999.
- [48] <http://www.techniklexikon.net/d/gaschromatographie/gaschromatographie.htm>
Stand: 02.11.17.
- [49] G. Schwedt. *Analytische Trennmethode*n. Wiley-VCH, Bonn, 1. Aufl., 2010.

- [50] https://www.provadis-novia.de/fileadmin/common/files/NOVIA/Fachartikel/GC_fuer_Neueinsteiger.pdf
Stand: 17.11.19.
- [51] http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/croma/chromatographie_grundlagen.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/croma/basics/saulen_chr/deemter/van_deemterm57ht0500.vscml.html
Stand: 03.11.17.
- [52] J. L. P. Pavón, A. M. C. Ferreira, M. E. F. Laespada, B. M. Cordero. In situ derivatization reaction and determination of ibuprofen in water samples using head-space generation.programmed temperature vaporization-gas-chromatography-mass-spectrometry. *J. Chrom. A*, 1216:6728–6734, 2009.
- [53] S. S. Verenitch, C. J. Lowe, A. Mazumder. Determination of acid drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography-ion trap tandem j. mass spectrom. *J. Chrom. A*, 1116:193–203, 2006.
- [54] C. D. Metacalfe, B. G. Koenig, D. T. Benne, M. Servos, T. A. Terenes, R. Hirsch. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of canadian swage treatment plants. *Environ. Toxicol. Chem.*, 22:2872–2880, 2003.
- [55] G. E. Berendsen, K. A. Pikaart, L. de Galan. Preparation of various bonded phases for hplc using monochlorosilanes. *J. Liq. Chromatogr*, 3:1437–1464, 1980.
- [56] <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/umkehrphasenchromatographie/14928>
Stand: 04.01.19.
- [57] V. R. Meyer. *Praxis der Hochleistungsflüssigchromatographie*. Wiley-VCH, 9. Aufl., 2004.
- [58] J. J. Kirkland, J. W. Henderson, J. J. DeStefano, M. A. von Straten, H. A. Claessens. Stability of silica-based, endcapped columns with ph 7 and 11 mobile phases for reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chrom. A*, 762:97–112, 1997.
- [59] H. A. Claessens, M. A. von Straten, J. J. Kirkland. Effects of buffers on silica-based column stability in reversed-phase high performance liquid chromatography. *J. Chrom. A*, 782:259–270, 1996.
- [60] J. W. Dolan. Sample-injection valves. *LC Magazin*, 3:1050–1052, 1985.

- [61] http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/croma/hplc_detail1.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/croma/hplc/detektoren/uv_vis_uv1m75ht0201.vscml.html
Stand: 16.11.19.
- [62] A. C. J. H. Drouen, H. A. H. Billiet, P. J. Schoenmakers, L. de Galan. An improved optimization procedure for the selection of mixed mobile phases in reversed phase liquid chromatography. *Chromatographia*, 16:48–52, 1982.
- [63] J. L. Merdink, J. W. Dolan. Scaling gradient lc methods to lc-ms. *LC GC*, 18:1034–1039, 2000.
- [64] B. F. D. Christ, L. R. Snyder. Design of optimized high-performance liquid chromatographic gradients for the separation of either small or large molecules. *J. Chrom.*, 459:25–41, 1988.
- [65] N. Schaper. Weiterentwicklung einer Niedrigfluss-Ionisationsquelle für die analytische Molekül- und Element-Massenspektrometrie. *Dissertation*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2013.
- [66] N. Pilger. Beitrag zur Charakterisierung der halo-FAPA als Ionenquelle für die Massenspektrometrie. *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2016.
- [67] <https://dgms.eu/de/ueber-uns-dgms/das-ist-massenspektrometrie/massenspektrometer/>
Stand: 14.11.18.
- [68] M. Dole, L. L. Mack und R. L. Hines. Molecular Beams of Macroions. *The Royal Society Sec. A*, 49:1–20, 1968.
- [69] T. R. Covey, B. A. Thomson und B. B. Schneider. Atmospheric pressure ion sources. *J. Mass Spectrom. Reviews*, 28:870–897, 2009.
- [70] M. F. Zaranyika, P. Makuhunga. A possible steady state kinetic model for the atomization process during flame atomic spectrometry: application to mutual atomization interference effects between group i elements. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 357:249–257, 1997.
- [71] L. L. Burton, M. W. Blades. A simple method for calculating deviations from local thermodynamic equilibrium in the inductively coupled plasma. *Spectrochimica Acta B*, 45:139–144, 1990.

- [72] B. L. Caughlin, M. W. Blades. nalyte ionization in the inductively coupled plasma. *Spectrochimica Acta B*, 40:1539–1554, 1985.
- [73] J. T. , J. S. Wiley, G. C. Y. Chan, G. D. Schilling, S. J. Ray und G. M. Hieftje. Characterization of direct-current atmospheric-pressure discharges useful for ambient desorption/ionization j. mass spectrom.. *ASMS*, 20:837–844, 2009.
- [74] R. B. Cody, J. A. Larame und H. D. Durst. Versatile New Ion Source for the Analysis of Materials in Open Air under Ambient Conditions. *Anal. Chem.*, 77:2297–2302, 2005.
- [75] W. Demtröder. *Experimental Physik 2 - Elektrizität und Optik*. Springer Spektrum, New York, 6. Aufl., 2013.
- [76] P. W. J. M. Boumans. Studies of sputtering in a glow discharge for spectrochemical analysis. *Anal. Chem.*, 44:1219–1228, 1972.
- [77] S. Fluegge. *Handbuch der Physik - Gasentladungen II*. Springer, Berlin, 1. Aufl., 1956.
- [78] L.Heer. Beiträge zur Theorie der Glimmentladungsventilröhren. *Archiv für Elektrotechnik*, 27:196–205, 1933.
- [79] I. Dzidic, D. I. Carroll, R. N. Stillwell und E. C. Horning. Comparison of Positive Ions Formed in Nickel-63 und Corona Discharge Ion Sources Using Nitrogen, Argon, Isobutane, Ammonia and Nitric Oxide as Reagents in Atmospheric Pressure Ionization J. Mass Spectrom.. *Anal. Chem.*, 48:1763–1768, 1976.
- [80] A. Good, A. Durden und P. Kebarle. Ion-Molecule Reactions in Pure Nitrogen and Nitrogen Containing Traces of Water at Total Pressures 0.5-4 torr. Kinetics of Clustering Reactions Forming $H+(H_2O)_n$. *J. Chem. Phys.*, 52:212–221, 1970.
- [81] A. Good, A. Durden und P. Kebarle. Mechanism und Rate Constants of Ion-Molecule Reactions Leading to Formation of $H+(H_2O)_n$ in Moist Oxygen and Air. *J. Chem. Phys.*, 52:221–229, 1970.
- [82] H. Kambara, Y. Mitsui und I. Kanomata. Identification of clusters produced in an atmospheric pressure ionization process by a collisional dissociation method. *Anal. Chem.*, 51:1447–1452, 1979.
- [83] E. C. Horning, D. I. Carroll, I. Dzidic, K. D. Haegele, M. G. Horning und R. N. Stillwell. Atmospheric Pressure Ionization (API) J. Mass Spectrom.. Solvent-Mediatel Ionization of Samples Introduced in Solution and in a Liquid Chromatograph Effluent Stream. *J. Chromatogr. Sci.*, 12:725–729, 1974.

- [84] A. P. Bruins. Atmospheric-pressure-ionization J. Mass Spectrom.: Applications in pharmacy, biochemistry and general chemistry. *TRAC*, 13:81–90, 1994.
- [85] A. P. Bruins. J. mass spectrom. with ion sources operating at atmospheric pressure. *J. Mass Spectrom.*, 10:53–77, 1991.
- [86] J. Orejas, K. P. Pfeuffer, S. J. Ray, J. Pisonero, A. Sanz-Medel und G. M. Hieftje. Effect of internal und external conditions on ionization processes in the FAPA ambient desorption/ionization source. *ABC*, 406:7511–7521, 2014.
- [87] J. T. Shelley und G. M. Hieftje. Fast transient analysis und first-stage collision induced dissociation with the flowing atmospheric-pressure afterglow ionization source to improve analyte detection and identification. *Analyst*, 135:682–687, 2010.
- [88] J. Niklas Schaper, K. P. Pfeuffer, J. T. Shelley, N. H. Bings und G. M. Hieftje. Drop-on-Demand Sample Introduction System Coupled with the Flowing Atmospheric-Pressure Afterglow for Direct Molecular Analysis of Complex Liquid Microvolume Samples. *Anal. Chem.*, 84:9246–9252, 2012.
- [89] J. T. Shelley, S. J. Ray und G. M. Hieftje. Laser Ablation Coupled to a Flowing Atmospheric Pressure Afterglow for Ambient Mass Spectral Imaging. *Anal. Chem.*, 80:8308–8313, 2008.
- [90] M. C. Jecklin, S. Schmid, A. Amantonico, R. Zenobi. Miniature flowing atmospheric-pressure afterglow ion source for facile interfacing of ce with ms. *Electrophoresis*, 31:3597–3605, 2010.
- [91] M. C. Jecklin, G. Gamez, D. Touboul, R. Zenobi. Atmospheric pressure glow discharge desorption j. mass spectrom. for rapide screening of pesticides in food. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 22:2791–2798, 2008.
- [92] M. C. Jecklin, G. Gamez, R. Zenobi. Fast polymer fingerprinting using flowing atmospheric pressure glow discharge j. mass spectrom. *Royal Society of Chemistry*, 134:1629–1635, 2009.
- [93] M. Smoluch, G. Bartkowiak, E. Reszke, W. Lechowicz, J. Silberring, G. Schroeder. Fapa j. mass spectrom. of hydrochalcones. comparative studies with classical methodes of ionization. *Current Issues in Pharmacy and Medical Science*, 27:27–31, 2014.

- [94] M. Brüggemann, E. Karu, T. Stelzer und T. Hoffmann. Real-Time Analysis of Ambient Organic Aerosols Using Aerosol Flowing Atmospheric-Pressure Afterglow J. Mass Spectrom. (AeroFAPA-MS). *Environ. Sci. Technol.*, 49:5571–5578, 2015.
- [95] J. Fandino, J. Orejas, J. Pionero, P. Guillot, N. Bordel, A. Sanz-Medel. Plasma regime transition in a needle-fapa desorption/ ionization source. *JAAS*, 31:2213–2222, 2016.
- [96] C. A. Shalley. Supramolecular chemistry goes gas phase: The mass spectrometric examination of nonvalent interactions in host-guest chemistry and molecular recognition). *Int. J. Mass Spectrom.*, 194:11–39, 2000.
- [97] S. Christoni, L. R. Bernardi. Development of new methodologies for the j. mass spectrom. study of bioorganic macromolecules. *Mass Spectrom. Rev.*, 22:369–406, 2003.
- [98] A. J. R. Heck, R. H. H. van den Heuvel. Investigation of intact protein complexes by j. mass spectrom.). *Mass Spectrom. Rev.*, 23:368–389, 2003.
- [99] R. D. Smith, J. A. Loo, C. G. Edmonds, Ch. J. Barnaga, H. R. Udseth. New developments in biochemical j. mass spectrom.: Electrospray ionization). *Anal. Chem.*, 62:882–899, 1990.
- [100] N. Felitsyn, M. Peschke, P. Kebarle. Origin and number of charges observed on multiply-protonated native proteins produced by esi. *Int.l J. Mass Spectrom.*, 219:39–62, 2002.
- [101] M. H. Amad, N. B. CHeck, G. S. Jackson, C. G. Enke. Importance of gas-phase proton affinities in determining the elektro spray ionization response for analytes and solvents). *J. Mass Spectrom.*, 35:784–789, 2000.
- [102] J. Gieniec, L. L. Mack, K. Nakame, C. Gupta, V. Kumar und M. Dole. Electro spray Mass Spectroscopy of Macromolecules : Application of an Ion-Drift Spectrometer. *Bioanalytical J. Mass Spectrom.*, 11:259–268, 1984.
- [103] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong und C. M. Whitehouse. Electro spray Ionization for J. Mass Spectrom. of Large Biomolecules. *Science*, 246:64–71, 1989.
- [104] P. Kebarle, L. Tang. From ions in solution to ions in the gas phase. *Anal. Chem.*, 65:972A–986A, 1993.

- [105] J. Zeleny. Instability of electrified liquid surfaces. *Physical Reviews*, 1:1–7, 1917.
- [106] G. Taylor. Disintegration of water drops in an electric field. *Proceeding of the Royal Society A*, 280:383–397, 1964.
- [107] M. S. Wilm, M. Mann. Electrospray and Taylor-cone theory, dole's beam of macromolecules at last? *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, 136:167–180, 1994.
- [108] I. Margnean, P. Nemes, L. Parvin, A. Vertes. How much charge is there on a pulsating Taylor cone? *Appl. Phys. Lett.*, 89:064104–1–064104/3, 2006.
- [109] P. Nemes, I. Margnean, A. Vertes. Spraying mode effect on droplet formation and ion chemistry in electrosprays. *Anal. Chem.*, 79:3105–3116, 2008.
- [110] R. G. Cooks, Z. Ouyang, Z. Takats und J. M. Wiseman. Ambient j. mass spectrom. *Science*, 311:1566–1570, 2006.
- [111] B. L. Sharp. Pneumatic Nebulisers und Spray Chambers for Inductively Coupled Plasma Spectrometry - A Review Part 2. Spray Chambers. *JAAS*, 3:939–963, 1988.
- [112] A. Montaser. *Induktivly coupled Plasma J. Mass Spectrom.* Wiley-VCH, New York, 1. Aufl., 1996.
- [113] J. O. Orlandini von Niessen. Entwicklung und Charakterisierung eines drop-on-demand Aerosolgenerators für die Probenzuführung kleinster Flüssigkeitsmengen in der analytischen Atomspektroskopie. *Dissertation*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2013.
- [114] J. L. Todoli und J. M. Mermet. *Liquid Sample Introduction in ICP Spectrometry - A Practical Guide.* Elsevier, Oxford, 1. Aufl., 2008.
- [115] J. L. Todolí und J. M. Mermet. Sample introduction systems for the analysis of liquid microsamples by ICP-AES und ICP-MS. *Spectrochimica Acta A Part B*, 61:239–283, 2006.
- [116] B. L. Sharp. Pneumatic Nebulisers und Spray Chambers for Inductively Coupled Plasma Spectrometry - A Review Part 1. Nebulisers. *JAAS*, 3:613–652, 1988.
- [117] J. N. Schaper, J. O. Orlandini von Niessen und N. H. Bings. Liquid sample introduction in inductively coupled plasma atomic emission and j. mass spectrom. - critical review. *Spectrochimica Acta A Part B*, 100:14–37, 2014.

- [118] <http://http://burgenerresearch.com/EnyaMistManual.html>
Stand: 01.12.15.
- [119] R. S. Gohlke und F. W. McLafferty. Early Gas Chromatography/J. Mass Spectrom.. *ASMS*, 4:367–371, 1993.
- [120] W. H. McFadden. Interfacing chromatography and j. mass spectrom. *J. Chromatogr. Sci.*, 17:1–16, 1979.
- [121] T. Hoffmann. Spurenanalytik organischer Verbindungen. *Vorlesung*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2012.
- [122] D. Sanchez-Rodas, W. T. Corns, B. Chen und P. B. Stockwell. Atomic Fluorescence Spectrometry: a suitable detection technique in speciation studies for arsenic, selenium, antimony und mercury. *JAAS*, 25:933–946, 2010.
- [123] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 17.11.15.
- [124] T. W. Clarkson und L. Magos. The Toxicology of Mercury and its Chemical Compounds. *Crit. Rev. Toxicol.*, 36:609–662, 2006.
- [125] S. M. Nelms. *ICP J. Mass Spectrom. Handbook*. CRC Press, Winsford, 1. Aufl., 2006.
- [126] D. J. Douglas und J. B. French. Gas dynamics of the inductively coupled plasma j. mass spectrom. interface. *JAAS*, 3:743–747, 1988.
- [127] N. Bradshaw, E. F. H. Hall und N. E. Sanderson. Inductively coupled plasma as an ion source for high-resolution j. mass spectrom.. *JAAS*, 4:801–803, 1989.
- [128] W. Paul und H. Steinwedel. Ein neues Massenspektrometer ohne Magnetfeld. *Z. Naturforsch. A*, 8:448–451, 1953.
- [129] W. Paul und M. Raether. Der elektrische Massenfilter. *Zeitschrift für Physik*, 140:262–273, 1955.
- [130] W. Chen, B. A: Collings, D. J. Douglas. High resolution j. mass spectrom. with a quadrupole operated ub the fourth stabilty region). *Anal. Chem.*, 72:540–545, 2000.
- [131] P. H. Dawsonl. Quadrupole mass analyzer: Perfomance, designe and some recent applications). *J. Mass Spectrom. Reviews*, 5:1–37, 1986.

- [132] W. Paul. Electromagnetic traps for charged and neutral particles (nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29:739–748, 1990.
- [133] S. J. Hill. *Inductively Coupled Plasma Spectrometry and its Ints Applications*. Blackwell Publishing, 2. Aufl., 2007.
- [134] Peter Dawson. *Inductively Coupled Plasma Spectrometry and its Applications*. Elsevier, 1. Aufl., 1976.
- [135] S. Higson. *Analytical Chemistry*. Oxford University Press, 1. Aufl., 2003.
- [136] P. H. Dawson, J. W: Hedman, N. R: Whetten. A miniature mass spectrometer. *Anal. Chem.*, 42:103–108, 1970.
- [137] L. Yang, M. Amad, W. M. Winnik, A. E. Schoen, H. Schweingruber, I. Mylchreest, P. J. Rudewicz. Investigation of an enhanced resolution triple quadrupole mass spectrometer for high-throughput liquid chromatography/tandem j. mass spectrom. assay). *Rapide Com. in J. Mass Spectrom.*, 16:2060–2066, 2002.
- [138] M. H. Amad, R. S. Houk. High resolution j. mass spectrom. with a pass quadrupole mass analysator). *Anal. Chem.*, 70:4885–4889, 1998.
- [139] L. Sleno, D. A. Volmer. Ion activation methods for tandem j. mass spectrom. *J. Mass Spectrom.*, 39:1091–1112, 2004.
- [140] J. L. Wells, S. A. McLuckey. Collision-induced dissociation (cid) of peptides and proteins. *Methods in Enzymology*, 402:148–185, 2005.
- [141] F. W. McLafferty. Tandem J. Mass Spectrom. (MS/MS): A Promising New Analytical Technique for Specific Component Determination in Complex Mixtures. *Acc. Chem. Res.*, 13:33–39, 1980.
- [142] R. E. March. Quadrupole ion traps. *Wiley InterScience*, 28:961–989, 2009.
- [143] G. Stafford jr. Ion trap j. mass spectrom.: A personal perspective. *ASMS*, 13:589–596, 2002.
- [144] J. M. Wells, W. R: Plass, R. G. Cooks. Control of chemical mass shifts in the quadrupole ion trap trough selection of resonance ejection working point and rf scan direction. *Anal. Chem.*, 72:2677–2683, 2000.
- [145] I. W. Griffiths. Recent advances in ion-trap technology. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 4:69–73, 1990.

- [146] N. H. Bings. Vertiefende Elementmassenspektrometrie. *Vorlesung*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2014.
- [147] L. Austin und H. Stark. Über die Reflexion der Kathodenstrahlen und eine damit verbundene neue Erscheinung sekundärer Emission. *Annalen der Physik*, 314:271–292, 1902.
- [148] J. S. Allen. An Improved Electron Multiplier Particle Counter. *The Review of Science Instruments*, 18:739–749, 1947.
- [149] <https://www.urologielehrbuch.de/labormedizin-analyse.html>
Stand: 21.05.21.
- [150] <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/normalverteilung.html?referenceKeywordName=Gaußsche+Normalverteilung>
Stand: 10.12.15.
- [151] <http://goldbook.iupac.org/R05305.html>
Stand: 01.12.15.
- [152] H. Kaiser. Quantitation in elemental analysis. *Anal. Chem.*, 42:24A–41a, 1970.
- [153] L. A. Currie. Limits for Qualitative Detection and Quantitative Determination. *Anal. Chem.*, 40:586–593, 1968.
- [154] D. I. Iffland. Entwicklung und Optimierung einer analytischen Methode zur Quantifizierung von Bor in Vollblut für die Anwendung in der Bor-Neutronen-Einfangtherapie. *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2018.
- [155] J. F. J. Todd. Recommendations for nomenclature and symbolism for mass spectroscopy. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, 142:209–240, 1995.
- [156] K. Camman. *Instrumentelle analytische Chemie*. Spektrum, Heidelberg. 1. Aufl., 2001.
- [157] T. Sangster, M. Spence, P. Sinclair, R. Payne und C. Smith. Unexpected observation of ion suppression in a liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric bioanalytical method. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 18:1361–1364, 2004.
- [158] <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/croma/kalibrierung.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/croma/datenauswertung/quantitativ/externerstundard/extstundrdm80ht0801.vscml.html>
Stand: 19.11.15.

- [159] T. Hoffmann. Vorlesung Analytische Chemie. *Vorlesung*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2014.
- [160] <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/croma/kalibrierung.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/croma/datenauswertung/quantitativ/standardaddition/standardadditionm80ht0801.vscml.html>
Stand: 05.01.16.
- [161] I. Rörich. Weiterentwicklung einer Desorptions-/ Ionisationsquelle für die Molekülmassenspektrometrie. *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, 2014.
- [162] <http://www.mass-spec-service.com/used-refurbished-mass-spectrometer.asp?id=applied-biosystem-api-3000#/tab2>
Stand: 14.11.18.
- [163] E. P. L. Hunter und S. G. Lias. Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: An update. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 27:413–656, 1998.
- [164] P. Sykes. *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*. John Wiley and Sons Inc., New York, 6. Aufl., 1986.
- [165] K. P. C. Vollhardt. *Organische Chemie*. Wiley VCH, Weinheim, 5. Aufl., 2011.
- [166] W. Braun. *Organic Chemistry*. Cengage Learning, Belmont, 5. Aufl., 2009.
- [167] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/491133.xml?f=templates\\$fn=default-doc.htm\\$3.01](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/491133.xml?f=templates$fn=default-doc.htm$3.01)
Stand: 07.11.17.
- [168] <https://www.aspirin.de/produkte/wirkstoff/>
Stand: 07.11.17.
- [169] C. E. Mortimer. *Das Basiswissen der Chemie*. Thieme, Stuttgart, 8. Aufl., 2003.
- [170] D.P. Martinsen and S. E. Buttrill Jr. Determination of the site of protonation of substituted benzenes in water chemical ionisation j. mass spectrom. *J. Mass Spectrom.*, 11:762–772, 1976.
- [171] A. Skriba, S. Jankova, J. Vana, P. Bartak, P. Bednar, P. Frycak, L. Kucera, O. Kurka, K. Lemr, P. Macikova, E. Markova, P. Novakova, B. Papouskova, J. Skopalovac, H. Svecovac, J. Roithova. Protonation sites and fragmentations of para-aminophenol. *International Journal of J. Mass Spectrom.*, 337:18–23, 2013.

- [172] H. Bahrami and S. Salehabadi. Experimental and theoretical investigation of para-aminophenol ionization in corona discharge. *J. Mol. Struct.*, 1083:330–335, 2015.
- [173] <http://www.dupont.de/produkte-und-dienstleistungen/plastics-polymers-resins/parts-shapes/brands/vespel-polyimide.html>
Stand: 06.11.17.
- [174] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/011240.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/011240.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 05.12.18.
- [175] <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-05-01878>
Stand: 05.12.18.
- [176] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/011190.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/011190.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 05.12.18.
- [177] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/012650.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/012650.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 05.12.18.
- [178] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/027280.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/027280.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 28.11.18.
- [179] http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cg
Stand: 28.11.18.
- [180] <https://www.agilent.com/cs/library/selectionguide/public/5990-5488DEE.pdf>
Stand: 30.11.18.
- [181] <http://shop.hightechflon.com/NiCr-PTFE-beschichtet/Page-16-1-120-7371.aspx>
Stand: 13.07.19.
- [182] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/010070.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/010070.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 05.12.18.

- [183] https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/SitePrepInstall_023214.pdf
Stand: 03.12.18.
- [184] G. A. Burdock. *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients*. CRC Press, 6. Aufl., 2016.
- [185] T.-J. Pelouze, A. Gelis. Ueber die buttersaeure. *Analen der Chemie*, 47:241–253, 1843.
- [186] M. Larson, L. Poll. Odour thresholds of some important aroma compounds in strawberries. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 195:120–123, 1992.
- [187] G. Rimbach. *Lebensmittel-Warenkunde für Einsteiger*. Springer, 13. Aufl., 2010.
- [188] L. J. Zheng, G. M. Sun, Y. G. Liu, L. L. Lv, W. X. Yang, W. F. Zhao, C. B. Wei. Aroma volatile compounds from two fresh pineapple varieties in china. *Int. J. Mol. Sci.*, 13:7383–7392, 2012.
- [189] <https://www.newyorker.com/books/page-turner/ask-an-academic-orange-juice>
Stand: 27.06.19.
- [190] M. Herrmann. Entstehung und Beeinflussung qualitätsbestimmender Aromastoffe bei der Herstellung von Weißbier. *Dissertation*, Technischen Universität, München, 2005.
- [191] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/037450.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/037450.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 22.04.19.
- [192] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/032110.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/032110.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 22.04.19.
- [193] [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/022380.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/022380.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
Stand: 22.04.19.
- [194] J. Pikmann. Vergleichende Untersuchungen zur Eignung der halo-FAPA als sanfte Ionisationsquelle in der massenspektrometrischen Betäubungsmittelanalytik. *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2017.

- [195] http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/6178026.stm
Stand: 27.06.19.
- [196] E. D. Bothello, R. B. Cunha, A. F. C. Campos, A. O. Maldaner. Chemical profiling of cocaine seized by brazilian federal police in 2009-2012: Major components. *J. Braz. Chem. Soc.*, 25:611–618, 2014.
- [197] M. McCredie, J. H. Stewart, J. J. Carter, J. Turner, J. F. Mahony. Phenacetin and papillary necrosis. independent risk factors for renal pelvic cancer. *Kidney Int.*, 30:81–84, 1986.
- [198] <https://web.archive.org/web/20130410042545/http://www.arzneimittel-strafrecht.info/Arzneimittel/phenacetin>
Stand: 27.06.19.
- [199] S. P. Clissold. Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, 32:46–59, 1986.
- [200] <https://www.aerztezeitung.de/panorama/article/959989/drogenanalyse-heroin-oft-kaum-heroin.html>
Stand: 27.06.19.
- [201] M. D. Lyman. *Drugs in Society: Causes, Concepts, and Control*. Routledge, 1. Aufl., 2013.
- [202] S. Paterson, R. Codero. Comparison of the various opiate alkaloid contaminants and their metabolites found in illicit heroin with 6-monoacetyl morphine as indicators of heroin ingestion. *J. of Anal. Tec.*, 20:267–273, 2006.
- [203] C. L. O’Neal, A. Poklis, A. H. Lichtman. Acetylcodeine, an impurity of illicitly manufactured heroin, elicits convulsions, antinociception, and locomotor stimulation in mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 65:37–43, 2001.
- [204] S. Hjertén. High-performance electrophoresis. *J. Chrom. A*, 347:191 – 198, 1985.

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 4.1	Schematischen Darstellung eines Gaschromatographens.	11
Abb. 4.2	Split-Injektion in der Gaschromatographie.	13
Abb. 4.3	Verschiedene Säulentypen in der Gaschromatographie.	14
Abb. 4.4	Graphische Darstellung der van-Deemter-Gleichung.	15
Abb. 4.5	Einfluss verschiedener Trägergase auf die Höhe der theoretischen Trennstufen in der Gaschromatographie.	16
Abb. 4.6	Schematischer Aufbau eines HPLC-Systems.	18
Abb. 4.7	Darstellung eines Sechs-Wege-Ventils.	20
Abb. 4.8	Verlauf verschiedener Gradientenelutionen.	23
Abb. 4.9	Schematische Darstellung eines Massenspektrometers.	24
Abb. 4.10	Schematische Darstellung einer APCI-Ionenquelle. Reproduziert nach [11].	27
Abb. 4.11	Strom-Spannungs-Kennlinie der Gasentladung. Je nach Stärke des Stroms und der Spannung wird in die Bereiche Townsend-, Glimm- und Bogenentladung sowie die Übergänge zwischen diesen Berei- chen unterteilt.	28
Abb. 4.12	Schematische Darstellung der <i>pin-to-plate</i> FAPA.	31
Abb. 4.13	Schematische Darstellung der <i>pin-to-capillary</i> FAPA.	32
Abb. 4.14	Schematische Darstellung der <i>halo</i> -FAPA von vorne und von der Seite.	34
Abb. 4.15	Schematische Darstellung der <i>Needle</i> -FAPA in Frontal- und Seiten- ansicht.	35
Abb. 4.16	Schematische Darstellung einer früheren ES-Ionenquelle mit an- schließendem Massenanalysator.	36
Abb. 4.17	Schematische Darstellung der Bildung eines Taylor-Konuses, Ione- nemission aus dem Flüssigkeitsstrahl und der anschließende Zerfall des Strahls.	37
Abb. 4.18	Schematische Darstellung einer DESI-Ionenquelle.	38
Abb. 4.19	Schematische Darstellung eines konzentrischen Zerstäubers. Repro- duziert nach [113].	39
Abb. 4.20	Schematische Darstellung eines <i>cross-flow</i> Zerstäubers. Repro- duziert nach [113].	40
Abb. 4.21	Schematische Darstellung eines Parallelpfadzerstäubers.	41
Abb. 4.22	Darstellung der verwendeten Aerosoltransportkammer mit einem Hilfgas.	41
Abb. 4.23	Darstellung einer Zyklonsprühkammer.	42
Abb. 4.24	Aufbau eines <i>pin-to-plate</i> -FAPA-MS-Systems.	44

Abb. 4.25 Ein Gas/ Flüssigkeits-Seperator für die Kaltdampftechnik, analog zur Hydridtechnik. Reproduziert nach [122]	44
Abb. 4.26 Der schematische Aufbau eines MS-Interfaces.	46
Abb. 4.27 Links: Querschnitt eines Quadrupols. Rechts Schematische Ansicht eines linearen Quadrupols.	48
Abb. 4.28 (1) Der Stabilitätsbereich eines Quadrupols. (2) Die Beträge der Gleich- und Wechselspannung können variiert werden, wobei die Verhältnisse konstant bleiben.	49
Abb. 4.29 Schematische Darstellung der Wirkung eines Tief- und Hochpassfilters in einem Quadrupol-Massenanalysators.	50
Abb. 4.30 Funktionsweise eines Triple-Quadrupol-Quadrupol-MS-Systems.	51
Abb. 4.31 Schematischer Aufbau einer Ionenfalle.	52
Abb. 4.32 Schematische Darstellung eines Sekundärelektronenvervielfachers mit kontinuierlichen Dynoden.	55
Abb. 4.33 Veranschaulichung von Präzision und Richtigkeit.	58
Abb. 4.34 Normalverteilung nach Gauß.	58
Abb. 5.1 Experimenteller Aufbau.	66
Abb. 5.2 Schematischer Aufbau der <i>halo</i> -FAPA mit allen relevanten Bauteilen.	67
Abb. 5.3 Aufbau der <i>halo</i> -FAPA.	67
Abb. 5.4 Schematische Darstellung des API 3000 Massenspektrometers.	68
Abb. 5.5 Vollständig ausgebildete Entladung in Form eines Heiligenscheins.	68
Abb. 5.6 Die Zyklonsprühkammer mit Zerstäuber an der <i>h</i> -FAPA.	69
Abb. 5.7 Schematische Darstellung des Zerstäubersystems.	70
Abb. 5.8 Aerosoltransportkammer und Zyklonsprühkammer (Fa. AHF).	77
Abb. 6.1 Übereinander gelegte Massenspektren von Tributylamin.	83
Abb. 6.2 Kalibrierungen mit dem Analyten Tributylamin unter Verwendung von Q1 und Q3 als Massenfilter.	83
Abb. 6.3 Die Protonierung von Ethylbutyrat und die daraus entstehenden Grenzformeln. Das gebildete Carbokation wird durch den elektronenschiebenden Alkylrest stabilisiert.	87
Abb. 6.4 Die Protonierung von Ethylacrylat und die resultierenden Grenzformeln. Der Alkylrest ist elektronenschiebend, während sich der Vinylrest elektronenziehend auswirkt.	87
Abb. 6.5 Die Moleküle Benzoesäure, Benzoesäureethylester, Ethylacrylat und Ethylbutyrat (von links nach rechts) und die dazugehörigen, im Molekül wirkenden induktive Effekte. Die Pfeile beschreiben die Elektronenbewegung und erklären die zunehmenden Empfindlichkeiten der aufgeführten Substanzen von links nach rechts.	88

Abb. 6.6	Acetylsalicylsäure und die Grenzformen seiner protonierten Form.	89
Abb. 6.7	Mögliche Protonierungswege bei Brombenzol, wobei eine Protonierung am Brom laut Literatur als unwahrscheinlich gilt. ^[169] Das protonierte Molekül wird nicht mesomeriestabilisiert, was eine geringe Empfindlichkeit im <i>halo</i> -FAPA-System erklärt.	90
Abb. 6.8	Die Protonierung von i-Butanol und n-Butanol, die in der protonierten Form keine Resonanzstabilisierung erfahren (links). Werden das entsprechende Keton bzw. der entsprechende Aldehyd mit den Alkoholen verglichen, haben erstere aufgrund ihrer Resonanz eine höhere Protonenaffinität.	91
Abb. 6.9	Die Protonierung von Tributylamin und n-Butylamin, die in der protonierten Form keine Resonanzstabilisierung erfahren. Sterisch bedingt ist eine Protonierung an Tributylamin unwahrscheinlich. .	92
Abb. 6.10	Aminophenol und seine zwei möglichen protonierten Formen. . . .	93
Abb. 6.11	Zusammentragung der erhaltenen Empfindlichkeiten verschiedener Analyten im <i>halo</i> -FAPA-MS System. Von links nach rechts: Brenzcatachin, Hydrochinon, Brombenzol, Nitrobenzol, Tributylamin, Acetylsalicylsäure, n-Butanol, i-Butanol, Benzoesäure, Resorcin, Benzoesäureethylester, m-Phenylendiamin, o-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin, Aminophenol, Ethylacrylat, Phenol, Anilin, Butylsäureethylester, Acetophenon, Benzoesäuremethylester	94
Abb. 6.12	Strukturausschnitt des Kunststoffes VESPEL®.	96
Abb. 6.13	Schematische Darstellung des radialen Probeneinlass eines Gaschromatographen in den Nachglühbereich der FAPA.	97
Abb. 6.14	Temperaturverlauf der thermisch unisolierten <i>transfer line</i>	98
Abb. 6.15	Temperaturverlauf der thermisch isolierten <i>transfer line</i>	99
Abb. 6.16	Aufbau der <i>transfer line</i> zur Probenezufuhr in die <i>halo</i> -FAPA. . . .	100
Abb. 6.17	Die verschiedenen Temperaturbereiche, die für das Heizband gewählt werden können.	100
Abb. 6.18	Signal-zu-Untergrund Verhältnisse für Methanol bei verschiedenen Einlassdrücken.	102
Abb. 6.19	Die verschiedenen Temperaturbereiche, die für das Heizband gewählt werden können.	104
Abb. 6.20	Struktur von Benzoesäuremethylester	106
Abb. 6.21	Struktur von Benzoesäuremethylester	106
Abb. 6.22	Massenspektrum nach einem radialen Eintrag von Benzoesäuremethylester in den Nachglühbereich für die Probenvolumina (2, 4, 6 und 10) µL.	107

Abb. 6.23	Massenspektrum von Benzoesäuremethylester (m/z 136) mit einem GC-MS-System und einer EI-Ionenquelle.	107
Abb. 6.24	Chromatogramm nach einem radialen Probeneintrag von Benzoesäuremethylester (m/z 136) für das Fragmentensignal bei m/z 105. .	108
Abb. 6.25	Chromatogramm nach einem radialen Probeneintrag von Benzoesäuremethylester (m/z 136) für das Fragmentensignal bei m/z 136. .	108
Abb. 6.26	Überarbeitete Halterungsröhre zur Halterung der Kapillaren für die FAPA.	110
Abb. 6.27	Temperaturkalibrierung bezüglich der Stärke von Strom und Spannung.	111
Abb. 6.28	Signal-zu-Untergrund Verhältnisse des Mutter- und Fragmentensignals von Benzoesäuremethylester bei verschiedenen Eingangsdrücken. .	112
Abb. 6.29	Die Chromatogramme des Mutter- und Fragmentensignals von Benzoesäuremethylester.	113
Abb. 6.30	Retentionszeiten des Fragment- und Muttersignals von Benzoesäure. .	114
Abb. 6.31	Modifiziertes GC-FAPA-MS-System mit verkürzter <i>transfer line</i> . .	117
Abb. 6.32	Temperaturkalibrierung der modifizierten <i>transfer line</i>	118
Abb. 6.33	Signalintensitäten mit und ohne eine beheizten Gaszufuhr.	119
Abb. 6.34	Chromatogramm von Toluol.	119
Abb. 6.35	Signal-zu-Untergrund Verhältnisse von Toluol für verschiedene Eingangsdrück.	122
Abb. 6.36	Retentionszeiten von Toluol für verschiedene Eingangsdrücke. . . .	123
Abb. 6.37	Breite des Signals im Chromatogramm von Toluol für verschiedene Eingangsdrücke.	124
Abb. 6.38	Chromatogramme von Toluol mit verschiedenen Abständen zwischen Ionenquelle und Interface.	125
Abb. 6.39	Signalbreiten und Signal-zu-Untergrund Verhältnisse von Toluol bei verschiedenen Abständen zwischen Ionenquelle und Interface. .	126
Abb. 6.40	Strukturformel von Buttersäureethylester.	126
Abb. 6.41	Strukturformel von Hexansäureethylester.	127
Abb. 6.42	Strukturformel von Acetophenon.	127
Abb. 6.43	Retentionszeiten bei verschiedenen Injektionstemperaturen.	129
Abb. 6.44	Trennung von Butanol, Buttersäureethylester, Hexansäureethylester und Acetophenon.	130
Abb. 6.45	Retentionszeiten bei Heizraten von 5 und 30 °C min ⁻¹	131
Abb. 6.46	Retentionszeiten bei verschiedenen Injektionsdrücke.	132
Abb. 6.47	Trennung von Butanol, Buttersäureethylester und Acetophenon. .	135
Abb. 6.48	Hydrochlorthiazid.	136

Abb. 6.49 Haloperidol-D4.	137
Abb. 6.50 Mirtazepin.	137
Abb. 6.52 Chromatogramm von Paracetamol und Hydrochlorothiazid.	138
Abb. 6.51 Risperidon.	138
Abb. 6.53 Paracetamol.	138
Abb. 6.54 Chromatogramm von Paracetamol und Hydrochlorothiazid.	139
Abb. 6.55 Chromatogramm von Paracetamol, Mirtazepin, Hydrochlorothiazid, Haloperidol-D4 und Risperidon.	141
Abb. 6.56 Chromatogramm von Paracetamol, Mirtazepin, Hydrochlorothiazid und Haloperidol-D4.	142
Abb. 6.57 Chromatogramm von Paracetamol und Hydrochlorothiazid mit abgeschalteter peristaltischer Pumpe.	144
Abb. 6.58 Chromatogramm von Paracetamol und Hydrochlorothiazid mit verringertem Zerstäubergasflussrate.	144
Abb. 6.59 Phenacetin.	145
Abb. 6.60 Kokain.	145
Abb. 6.61 Chromatogramm von Kokain (oben) und Phenacetin (unten) unter Verwendung einer Zyklonsprühkammer der Firma AHF mit einem Volumen von 32.7 cm ³	146
Abb. 6.62 Chromatogramm von Kokain (oben) und Phenacetin (unten) unter Verwendung einer Zyklonsprühkammer mit einem Volumen von 38.8 cm ³	148
Abb. 6.63 Pseudoephedrin.	150
Abb. 6.64 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA).	150
Abb. 6.66 Amphetamin.	150
Abb. 6.65 Chromatogramm von MDMA (oben), MDE (zweites), Amphetamin <i>m/z</i> 148 und <i>m/z</i> 166 (drittes und viertes) und Pseudoephedrin bei <i>m/z</i> 91, <i>m/z</i> 119 und <i>m/z</i> 136 (fünftes, sechstes, unten).	151
Abb. 6.67 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamin (MDE).	152
Abb. 6.68 Heroin.	154
Abb. 6.69 6-Monoacetylcodein.	155
Abb. 6.70 Chromatogramm von Paracetamol (oben), Koffein (zweites), Heroin (drittes), Papaverin (viertes) und 6-Monoacetylcodein (unten).	156
Abb. 6.71 Papaverin.	158
Abb. 6.72 Koffein.	158
Abb. 12.1 Kalibriergerade für Ethylbutyrat.	192
Abb. 12.2 Kalibriergerade für KaliEthylbenzoat.	193
Abb. 12.3 Kalibriergerade für Acetylsalicylsäure.	194

Abb. 12.4 Kalibriergerade für Brombenzol.	195
Abb. 12.5 Kalibriergerade für i-Butanol.	196
Abb. 12.6 Kalibriergerade für n-Butanol.	197
Abb. 12.7 Kalibriergerade für n-Butylamin.	198
Abb. 12.8 Kalibriergerade für Aminophenol.	199
Abb. 12.9 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 10 psi.	200
Abb. 12.10 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 15 psi.	201
Abb. 12.11 Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 15 psi.	202
Abb. 12.12 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 20 psi.	203
Abb. 12.13 Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 20 psi.	204
Abb. 12.14 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 25 psi.	205
Abb. 12.15 Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 25 psi.	206
Abb. 12.16 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 30 psi.	207
Abb. 12.17 Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 30 psi.	208
Abb. 12.18 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 35 psi.	209
Abb. 12.19 Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 35 psi.	210
Abb. 12.20 Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 40 psi.	211
Abb. 12.21 Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 40 psi.	212
Abb. 12.22 Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 10 psi.	213
Abb. 12.23 Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 20 psi.	214
Abb. 12.24 Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 25 psi.	215

Abb. 12.25	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 30 psi.	216
Abb. 12.26	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 35 psi.	217
Abb. 12.27	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 40 psi.	218
Abb. 12.28	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 45 psi.	219
Abb. 12.29	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 50 psi.	220
Abb. 12.30	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 55 psi.	221
Abb. 12.31	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 60 psi.	222
Abb. 12.32	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 70 psi.	223
Abb. 12.33	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 75 psi.	224
Abb. 12.34	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 80 psi.	225
Abb. 12.35	Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 85 psi.	226
Abb. 12.36	Chromatogramm für Toluol m/z 91 bei einem Abstand zwischen Ionenquelle und MS- <i>Interface</i> von 2,5 cm.	227
Abb. 12.37	Chromatogramm für Toluol m/z 91 bei einem Abstand zwischen Ionenquelle und MS- <i>Interface</i> von 1,7 cm.	228
Abb. 12.38	Chromatogramm für Toluol m/z 91 bei einem Abstand zwischen Ionenquelle und MS- <i>Interface</i> von 0,7 cm.	229
Abb. 12.39	Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 bei einer Injektions- temperatur von 235 °C.	230
Abb. 12.40	Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 bei einer Injektions- temperatur von 245 °C.	230
Abb. 12.41	Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 bei einer Injektions- temperatur von 250 °C.	231
Abb. 12.42	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer In- jektionstemperatur von 235 °C.	232
Abb. 12.43	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer In- jektionstemperatur von 240 °C.	233

Abb. 12.44	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.	234
Abb. 12.45	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.	235
Abb. 12.46	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 255 °C.	236
Abb. 12.47	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 235 °C.	237
Abb. 12.48	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 240 °C.	238
Abb. 12.49	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.	239
Abb. 12.50	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.	240
Abb. 12.51	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 255 °C.	241
Abb. 12.52	Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 235 °C.	242
Abb. 12.53	Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 240 °C.	243
Abb. 12.54	Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.	244
Abb. 12.55	Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.	245
Abb. 12.56	Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 255 °C.	246
Abb. 12.57	Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 mit einer Heizrate von 5 °C min ⁻¹	247
Abb. 12.58	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 mit einer Heizrate von 5 °C min ⁻¹	248
Abb. 12.59	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 mit einer Heizrate von 5 °C min ⁻¹	249
Abb. 12.60	Chromatogramm für Butanol m/z 74 mit einer Heizrate von 5 °C min ⁻¹	250
Abb. 12.61	Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 mit einer Heizrate von 5 °C min ⁻¹ und einem Injektionsdruck von 60 psi.	251
Abb. 12.62	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 mit einer Heizrate von 5 °C min ⁻¹ und einem Injektionsdruck von 60 psi.	252

Abb. 12.63	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 60 psi.	253
Abb. 12.64	Chromatogramm für Butanol m/z 74 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 60 psi.	254
Abb. 12.65	Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 80 psi.	255
Abb. 12.66	Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 80 psi.	256
Abb. 12.67	Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 80 psi.	257
Abb. 12.68	Chromatogramm für Butanol m/z 74 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 80 psi.	258
Abb. 12.69	Chromatogramm von Paracetamol (oben), Mirtazpin (zweites), Hydrochlorothiazid (drittes), Haloperidol-D4 (viertes) und Risperidone (unten), erhalten mit einem konventionellem LC-ESI-MS-System.	259
Abb. 12.70	Chromatogramm von Paracetamol (oben), Mirtazpin (zweites), Hydrochlorothiazid (drittes), Haloperidol-D4 (viertes) und Risperidone (unten), erhalten mit einem konventionellem LC-ESI-MS-System.	260
Abb. 12.71	Chromatogramm von Kokain (oben) und Phenacetin (unten). . .	261
Abb. 12.72	Chromatogramm von Kokain (oben) und Phenacetin (unten). . .	261
Abb. 12.73	Chromatogramm von Paracetamol (zweites), Koffein (drittes), Heroin (viertes), Papaverin (fünftes) und 6-Monoacetylcodein (unten).	262
Abb. 12.74	Chromatogramm von Paracetamol (zweites), Koffein (drittes), Heroin (viertes), Papaverin (fünftes) und 6-Monoacetylcodein (unten).	263
Abb. 12.75	Chromatogramm von MDMA m/z 194 für fünf einzelne Messungen.	264
Abb. 12.76	Chromatogramm von MDE m/z 208 für vier einzelne Messungen.	265
Abb. 12.77	Chromatogramm von Amphetamin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136.	266
Abb. 12.78	Chromatogramm von Amphetamin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136.	266
Abb. 12.79	Chromatogramm von Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166. . .	267
Abb. 12.80	Chromatogramm von Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166. . .	267
Abb. 12.81	Chromatogramm von Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166. . .	267
Abb. 12.82	Chromatogramm von MDMA (oben), MDE (zweites), Ampetamin m/z 148 und m/z 166 (drittes und viertes) und Pseudoephedrin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136 (fünftes, sechstes, unten). . .	268

Abb. 12.83 Chromatogramm von MDMA (oben), MDE (zweites), Ampetamin
 m/z 148 und m/z 166 (drittes und viertes) und Pseudoephedrin
bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136 (fünftes, sechstes, unten). . . . 269

11 Tabellenverzeichnis

Tab. 5.1	Verwendete Chemikalien.	70
Tab. 5.3	Verwendete Gase.	77
Tab. 5.5	Verwendetes Instrumentarium.	78
Tab. 5.7	Verwendete Software.	80
Tab. 6.1	Analytische Kenngrößen der beiden wählbaren Quadrupole Q1 und Q3.	84
Tab. 6.3	Ermittelte Nachweisgrenzen verschiedener organischer Verbindungen und ihre Protonenaffinitäten.	86
Tab. 6.5	Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung der Signal-zu-Untergrund Verhältnisse für verschiedene Alkohole bei verschiedenen Injektionsdrücken.	102
Tab. 6.7	Vergleich der Signalintensitäten und der Höhe des Untergrundes für mehrerer Alkohole im GC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System.	103
Tab. 6.9	Vergleich der Signal-zu-Untergrundwerte mehrerer Alkohole im GC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System.	103
Tab. 6.11	Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des idealen Abstands zwischen Ionenquelle und MS-Interface.	105
Tab. 6.13	Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des Signal-zu-Untergrund Verhältnisses für Buthylsäureethylester in <i>iso</i> -Propanol bei verschiedenen Injektionsdrücken.	113
Tab. 6.15	Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des Signal-zu-Untergrund Verhältnisses für Toluol bei verschiedenen Injektionsdrücken.	120
Tab. 6.17	Umrechnung zwischen Druck und Fluss und der dazu benötigte Vordruck.	121
Tab. 6.19	Verwendete GC-Parameter zur Ermittlung des idealen Abstands zwischen Ionenquelle und MS-Interface.	123
Tab. 6.21	Aromastoffe zur Trennung mittels GC-FAPA-MS.	128
Tab. 6.23	Aromastoffe zur Trennung mittels GC-FAPA-MS.	133
Tab. 6.25	Verwendete HPLC-Parameter zur Trennung ausgewählter Substanzen.	137
Tab. 6.27	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-ESI-MS-System.	140
Tab. 6.29	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC-ESI-MS-System nach geänderter Laufmittelgradienteneinstellung.	140
Tab. 6.31	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System nach geänderter Laufmittelgradienteneinstellung.	143
Tab. 6.33	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain (erstes Signal).	147

Tab. 6.35	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain (zweites Signal).	147
Tab. 6.37	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain mit weiteren Zyklonsprühkammer (erstes Signal).	149
Tab. 6.39	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine gestreckte Probe Kokain mit weiteren Zyklonsprühkammer (zweites Signal).	149
Tab. 6.41	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine Mischung verschiedener Betäubungsmittel (erstes Signal).	153
Tab. 6.43	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine Mischung verschiedener Betäubungsmittel (zweites Signal).	154
Tab. 6.45	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine verunreinigte Probe Heroin (erstes Signal).	157
Tab. 6.47	Ermittelte Retentionszeiten mit einem LC- <i>halo</i> -FAPA-MS-System für eine verunreinigte Probe Heroin (zweites Signal).	157

12 Anhang

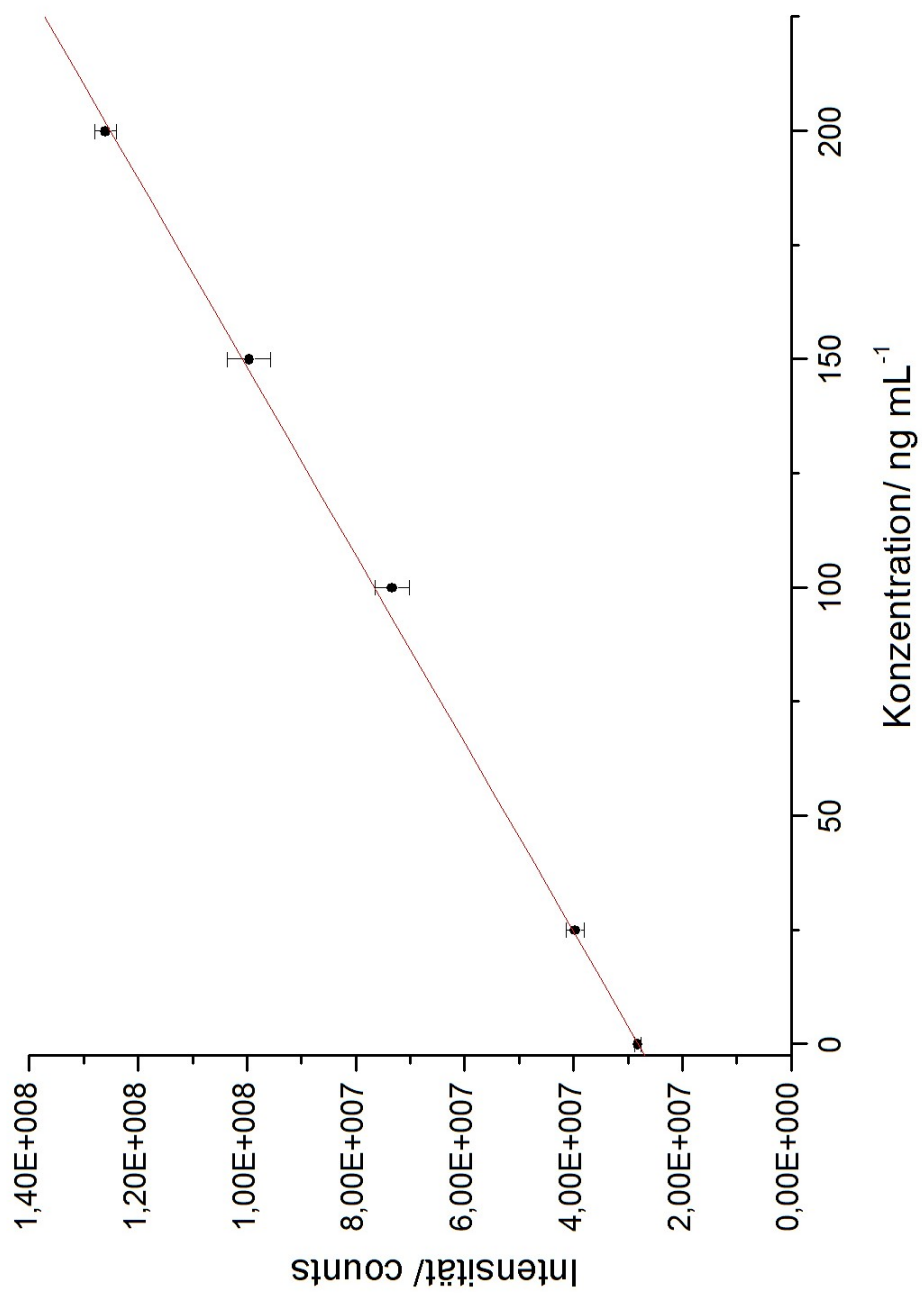


Abbildung 12.1: Kalibriergerade für Ethylbutyrat.

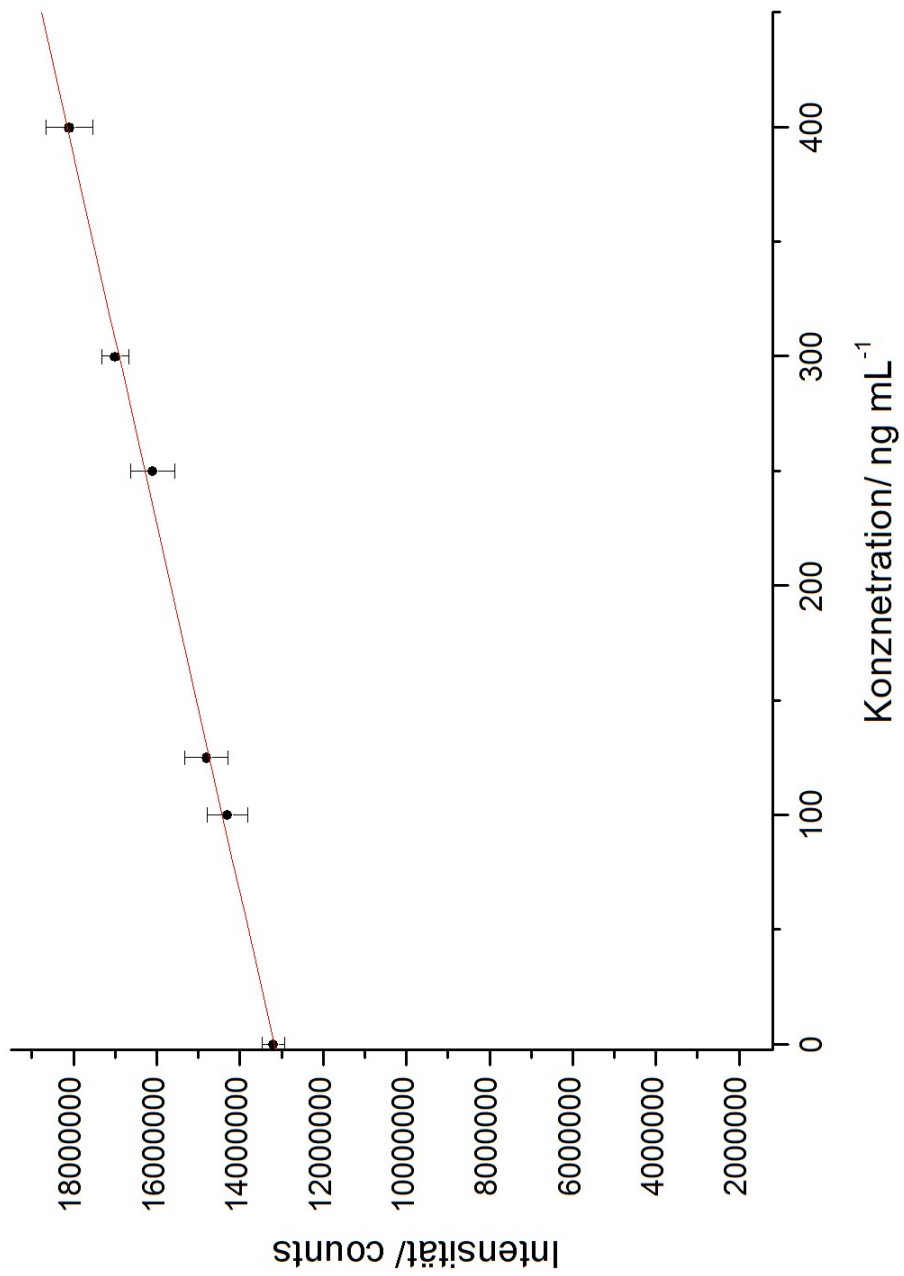


Abbildung 12.2: Kalibriergerade für KaliEthylbenzoat.

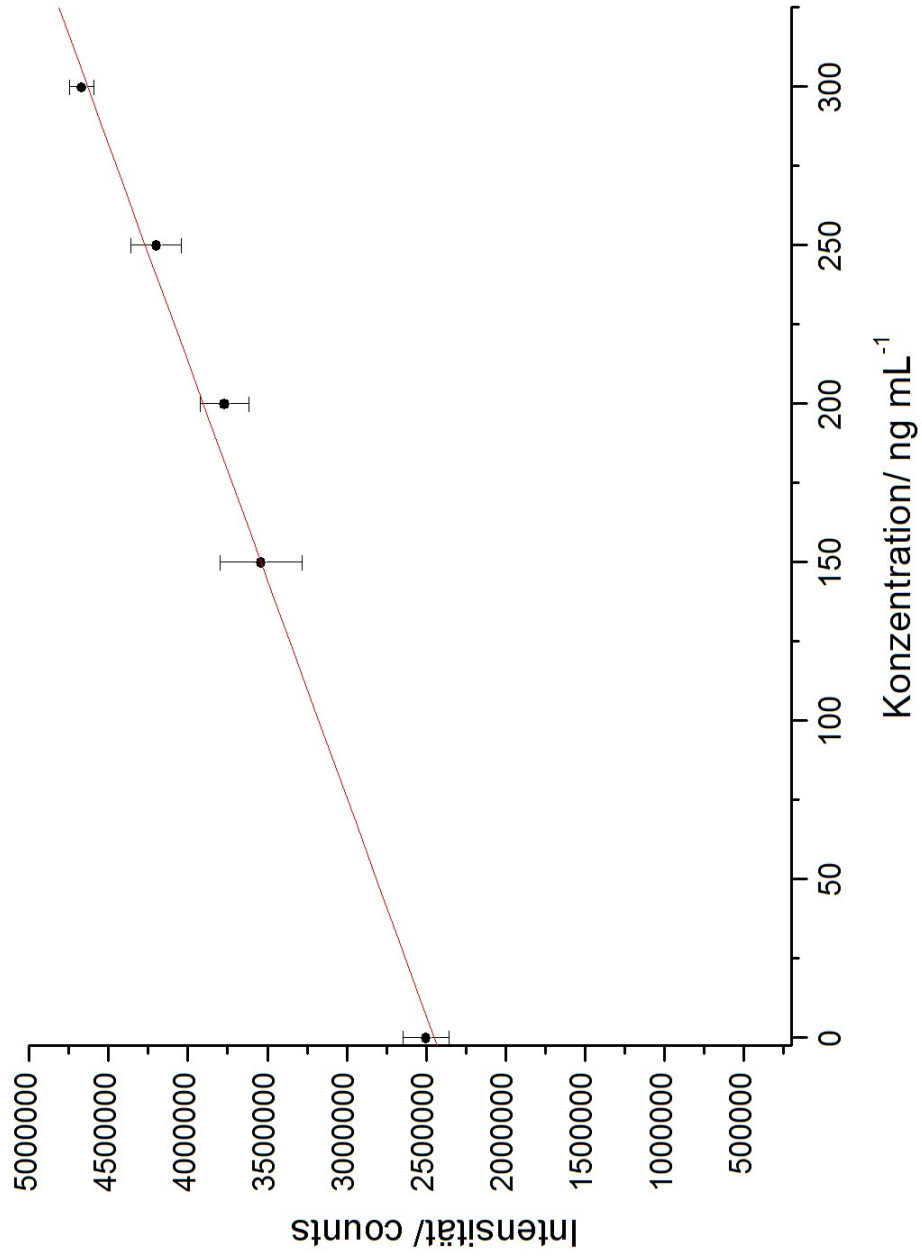


Abbildung 12.3: Kalibriergerade für Acetylsalicylsäure.

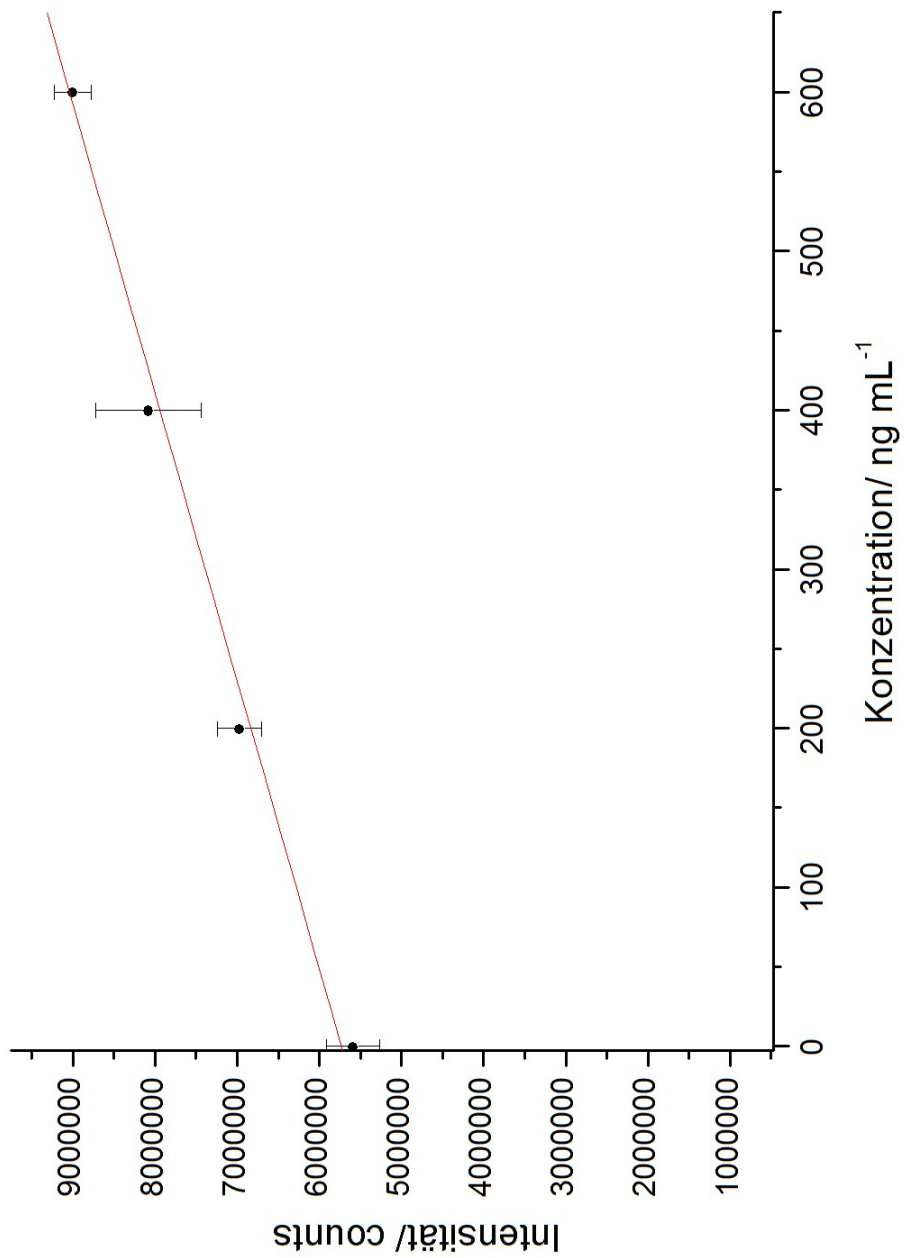


Abbildung 12.4: Kalibriergerade für Brombenzol.

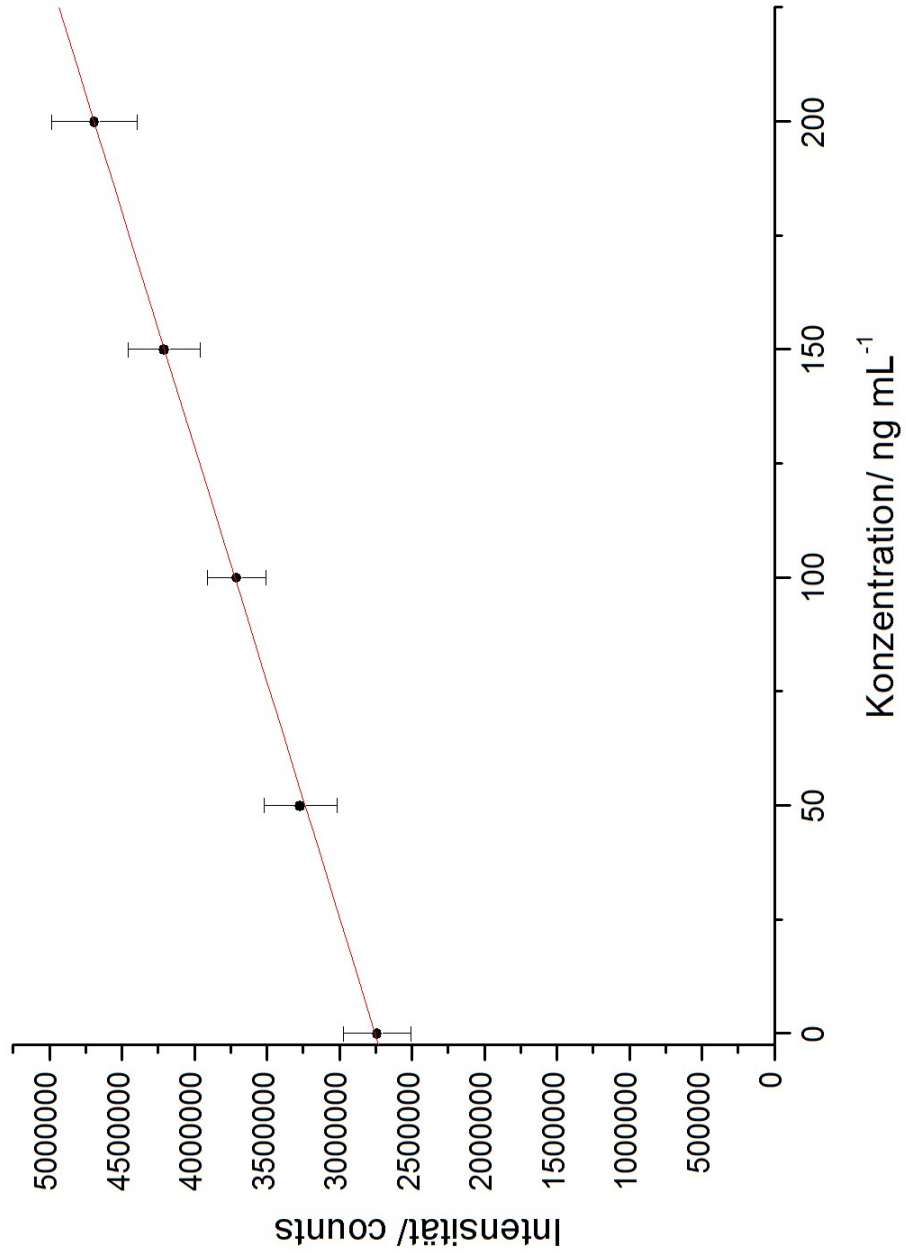


Abbildung 12.5: Kalibriergerade für i-Butanol.

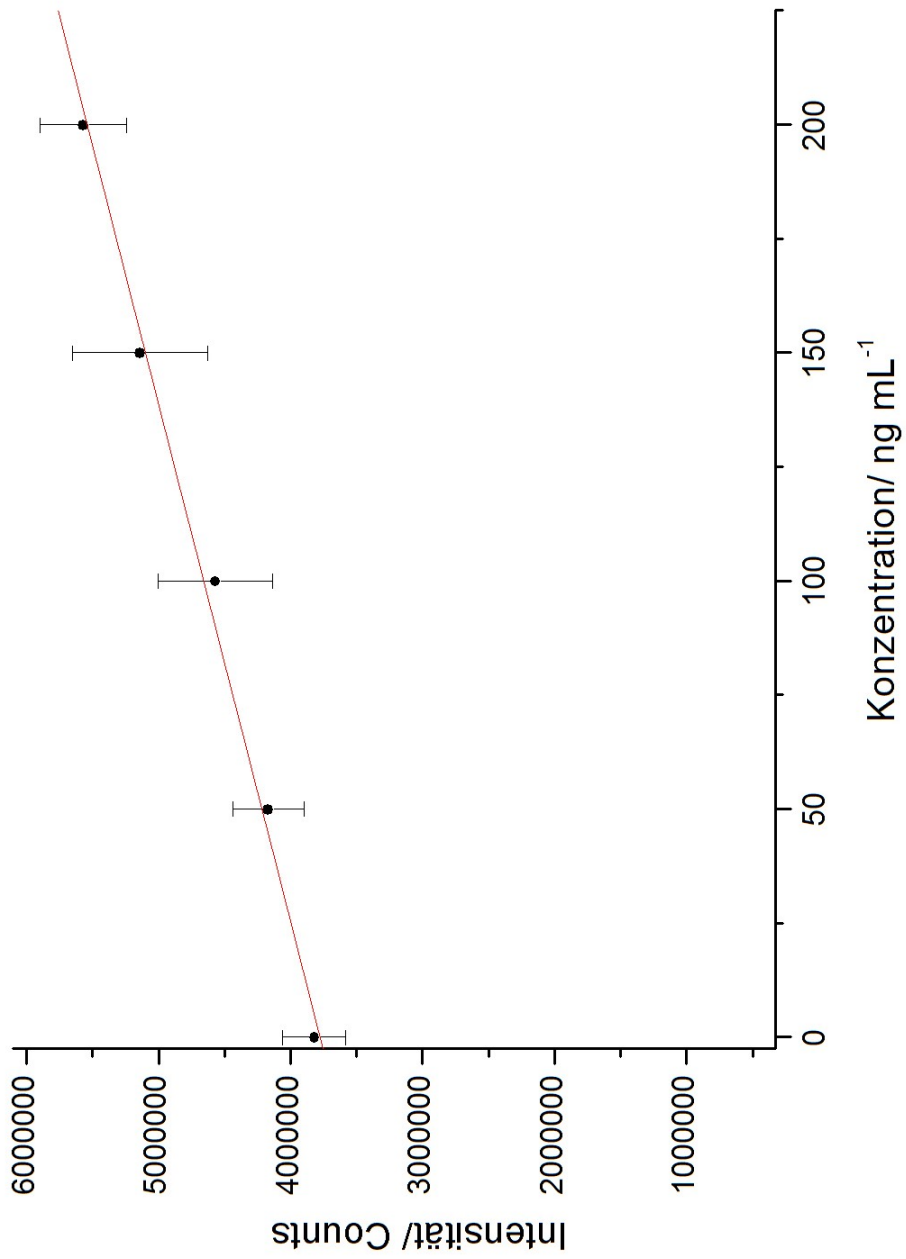


Abbildung 12.6: Kalibriergerade für n-Butanol.

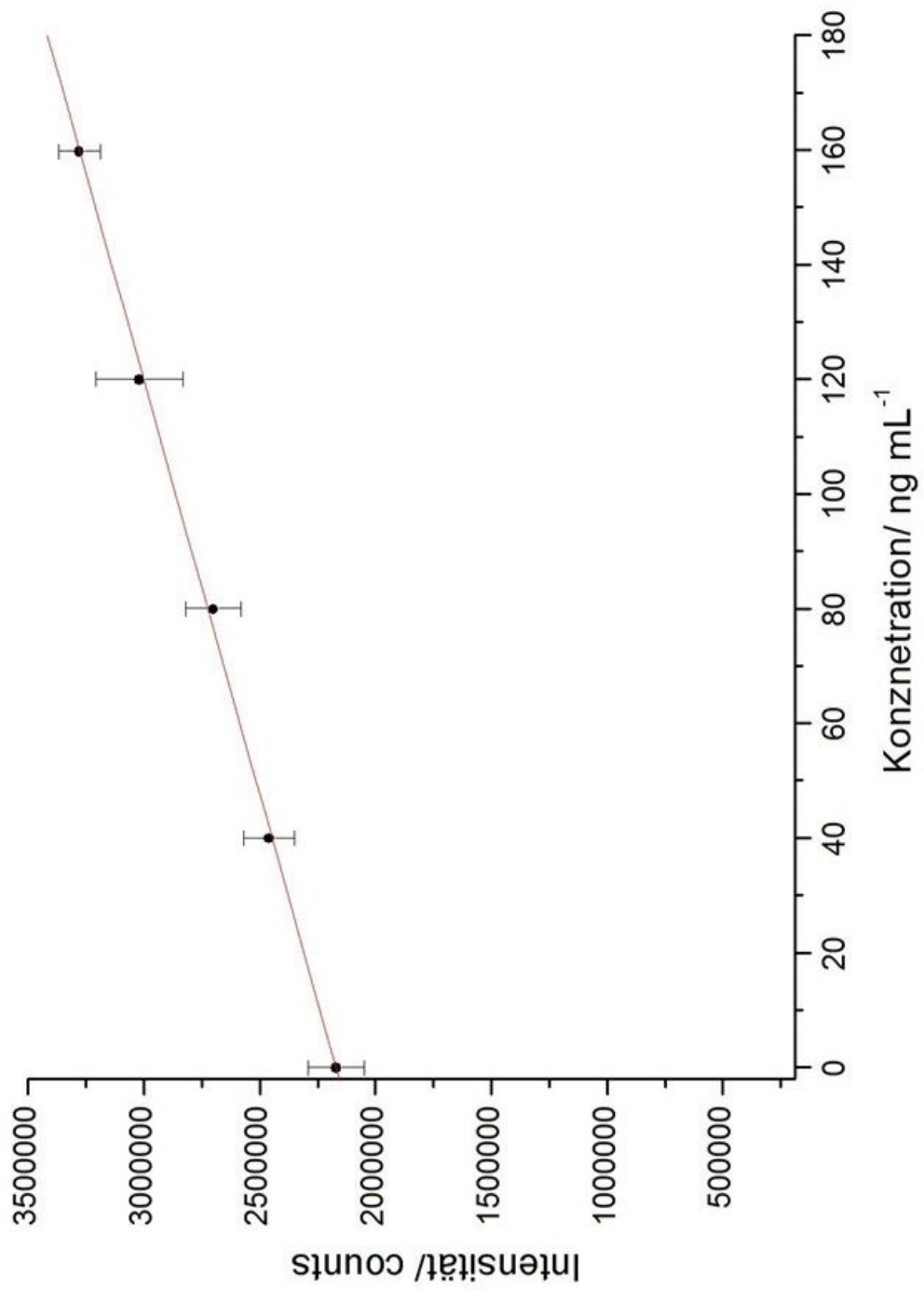


Abbildung 12.7: Kalibriergerade für n-Butylamin.

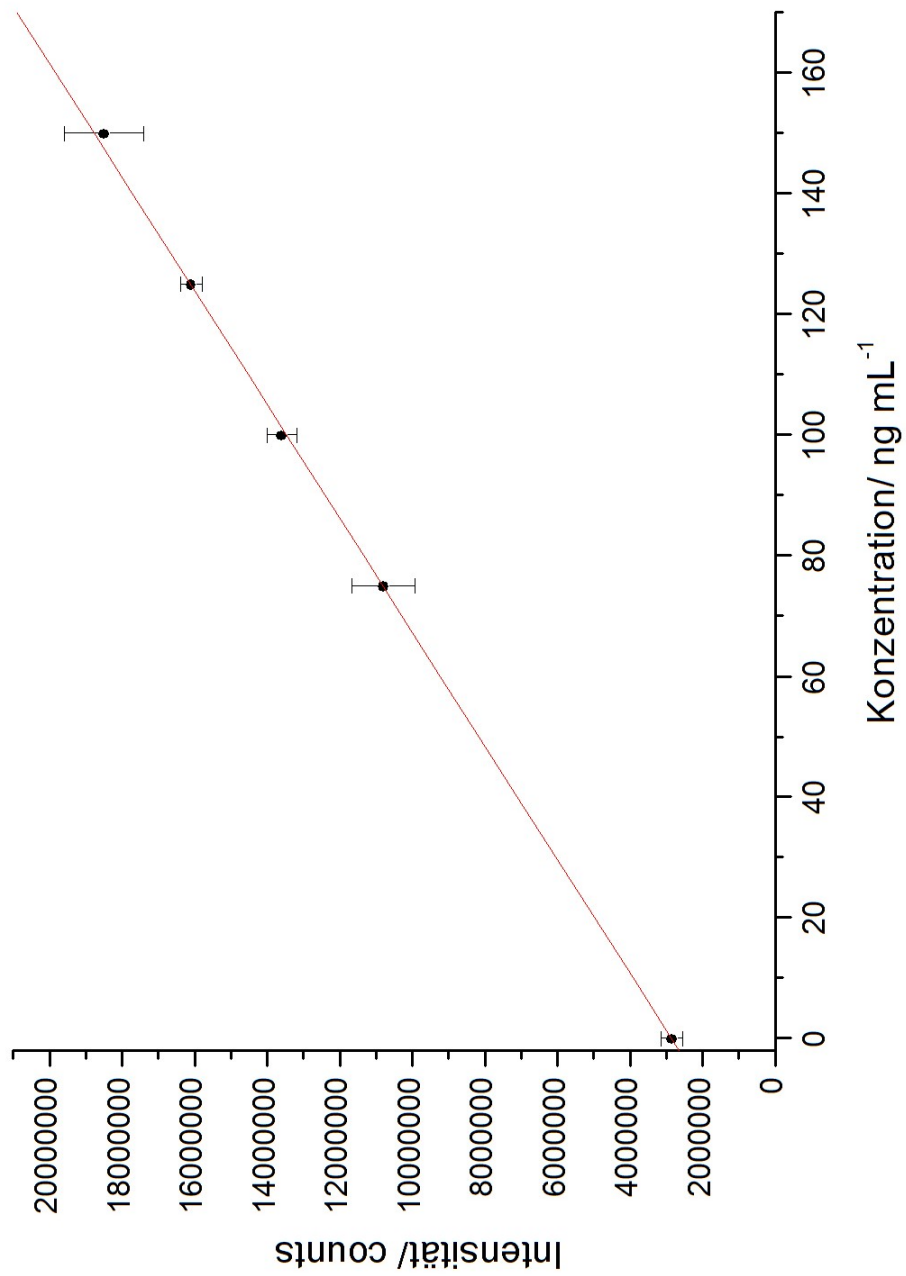


Abbildung 12.8: Kalibriergerade für Aminophenol.

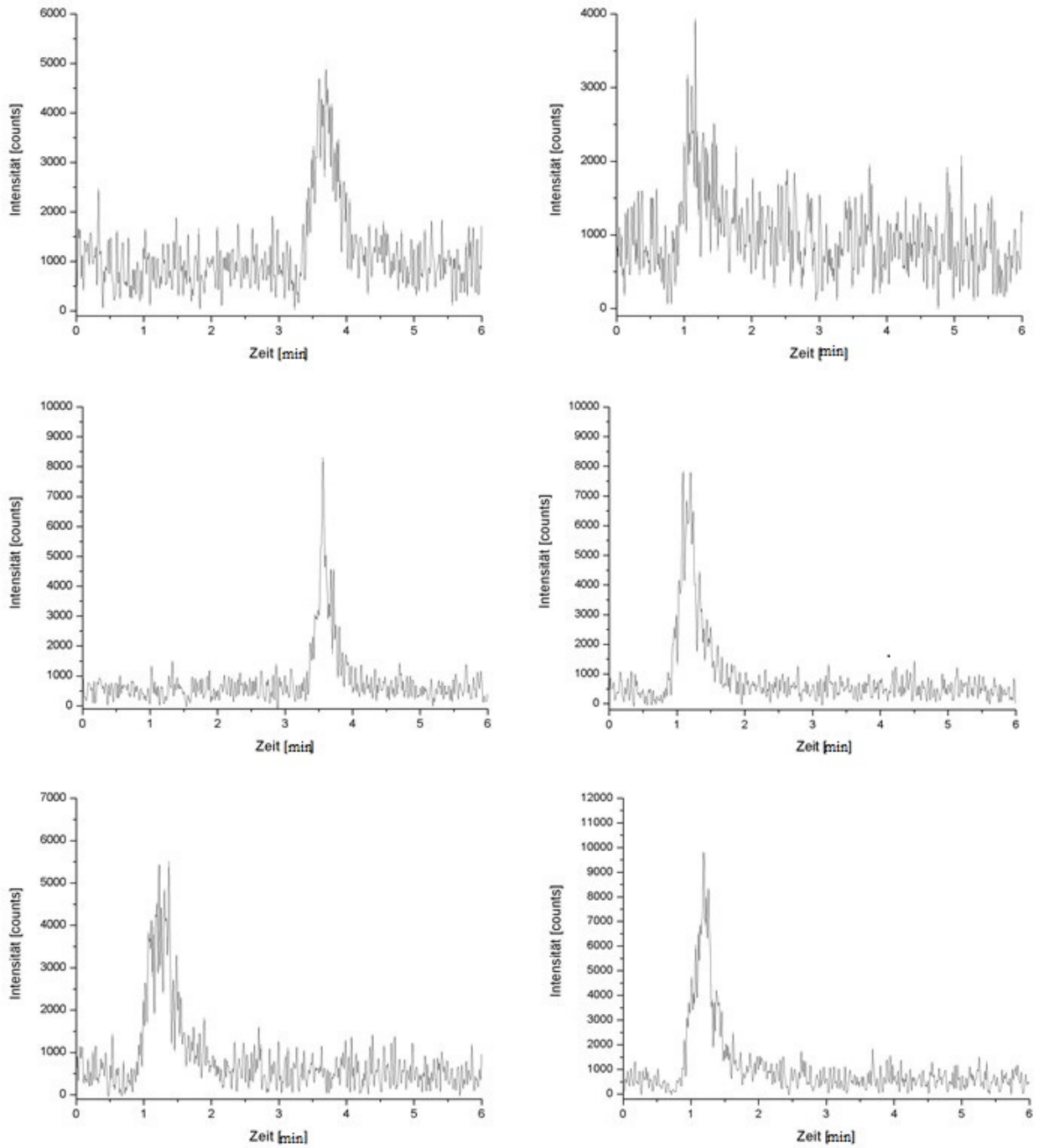


Abbildung 12.9: Chromatogramm für ein Fragmentensignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 10 psi.

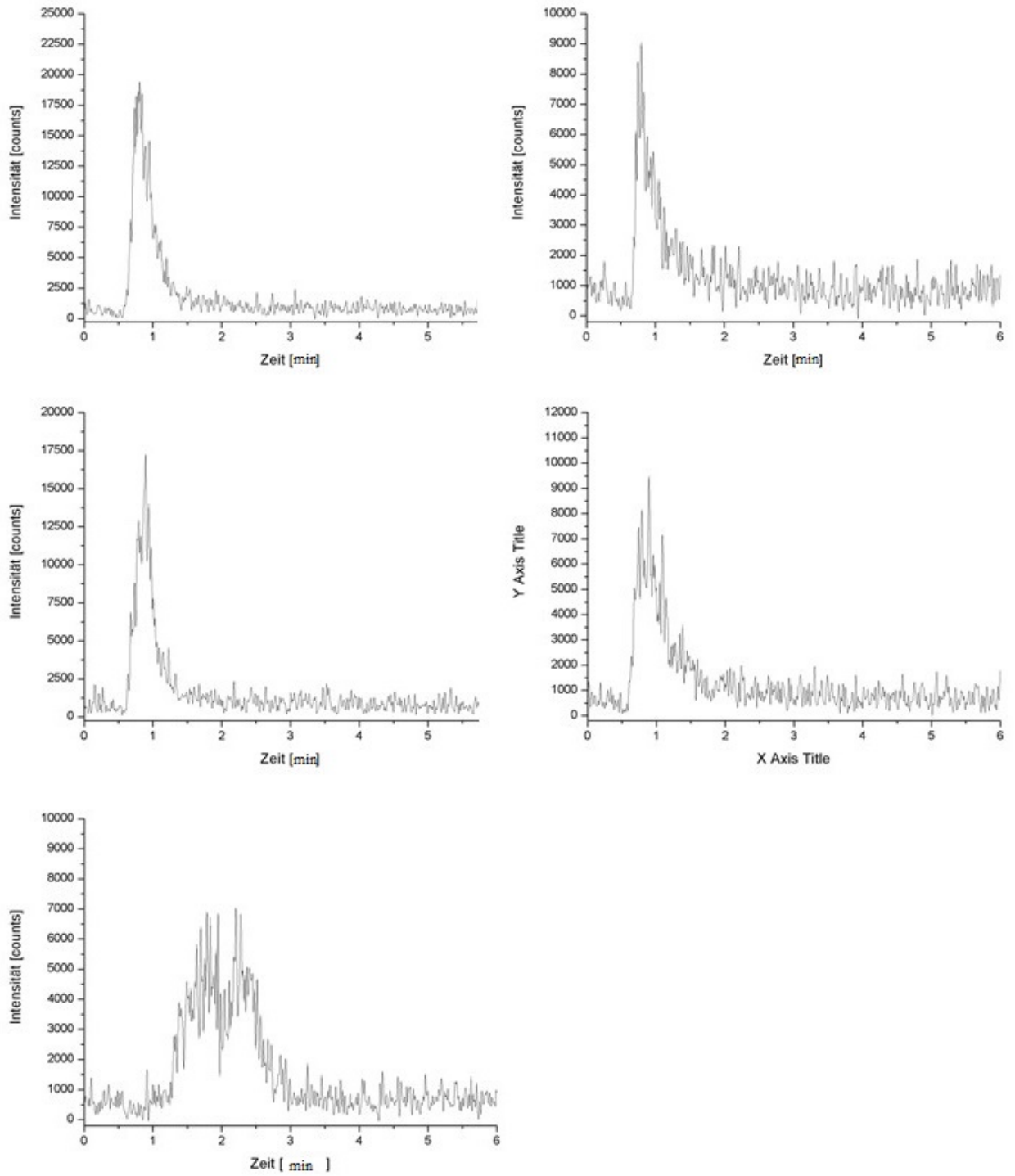


Abbildung 12.10: Chromatogramm für ein Fragmentensignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 15 psi.

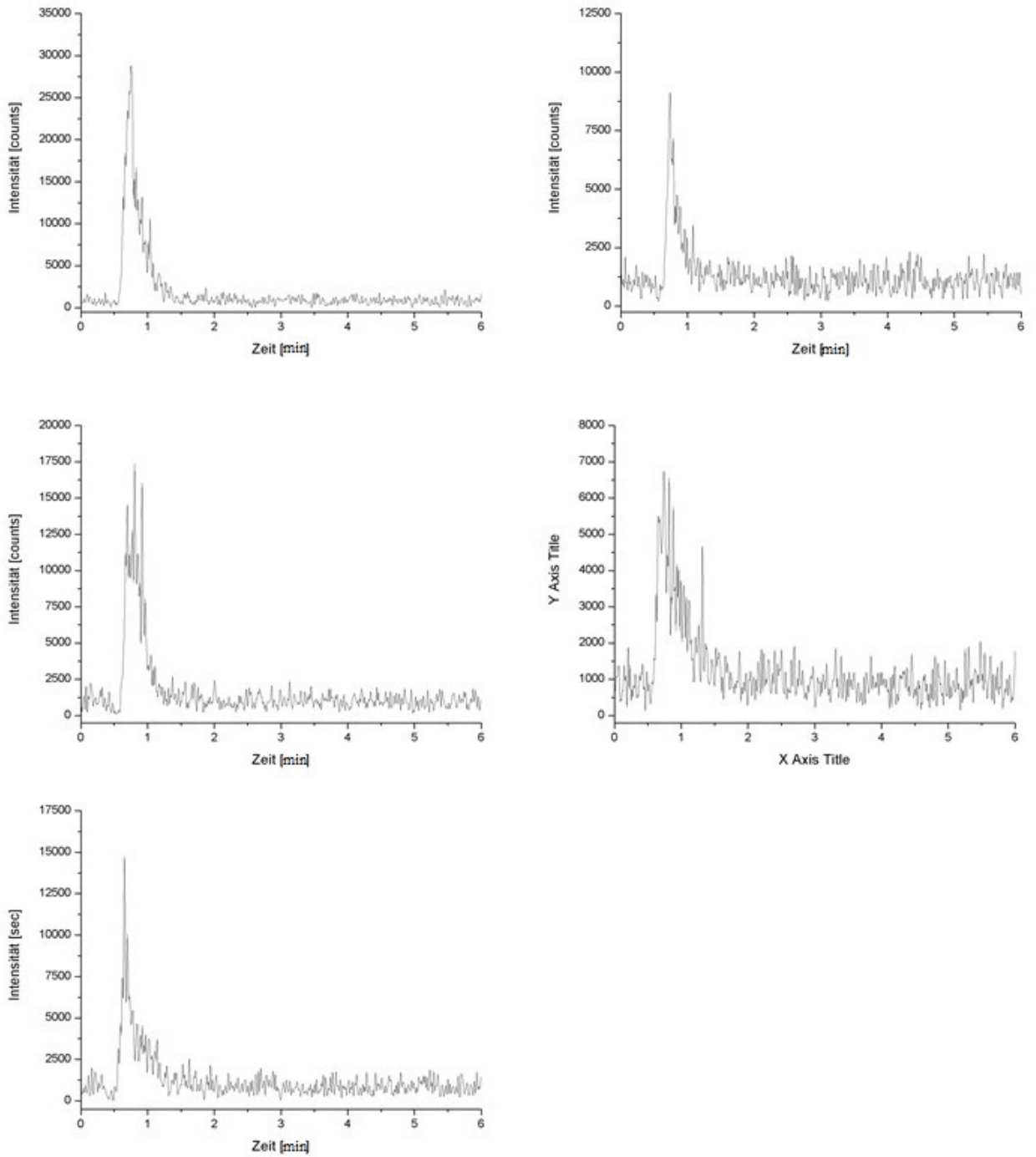


Abbildung 12.11: Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 15 psi.

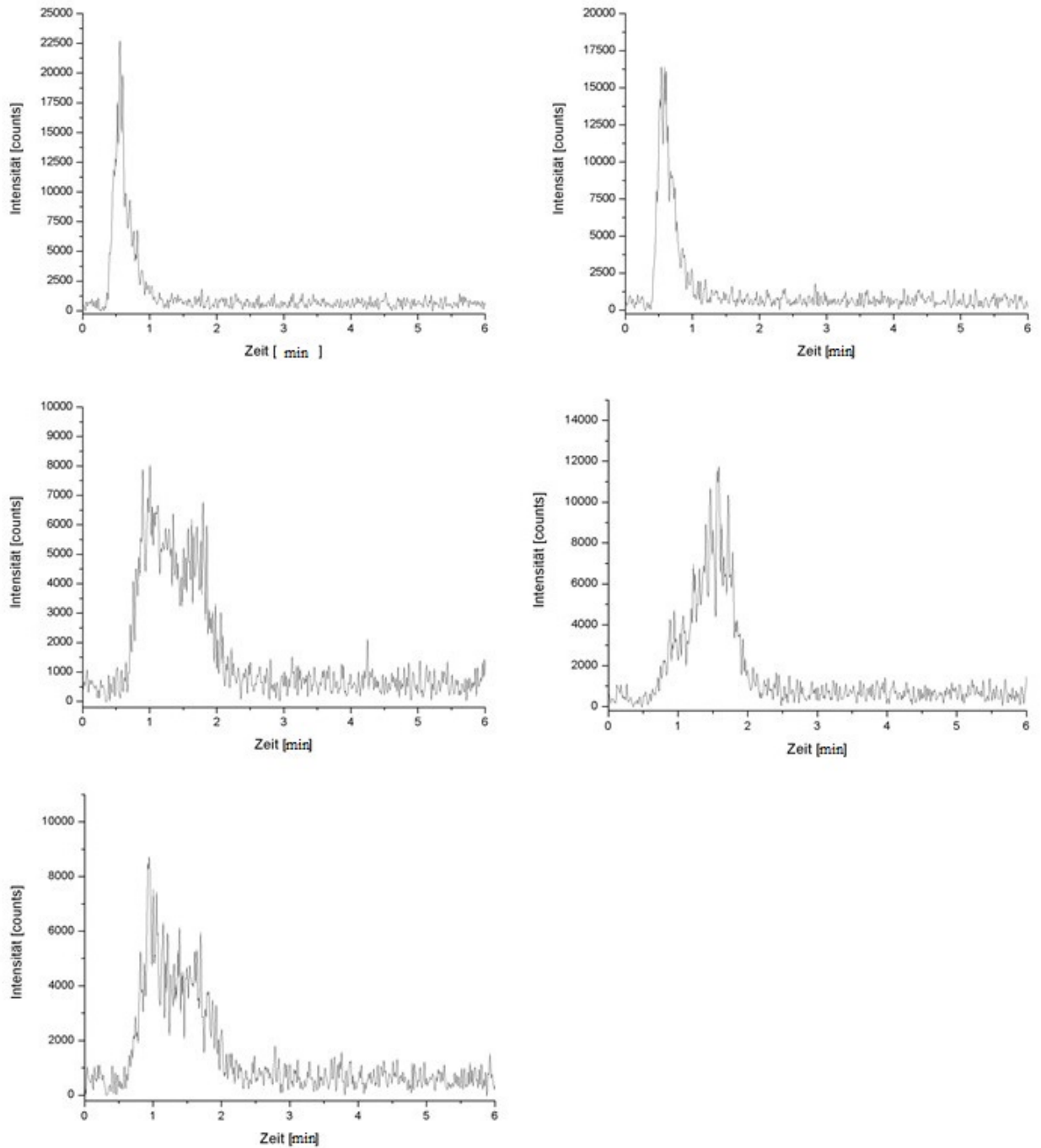


Abbildung 12.12: Chromatogramm für ein Fragmentensignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 20 psi.

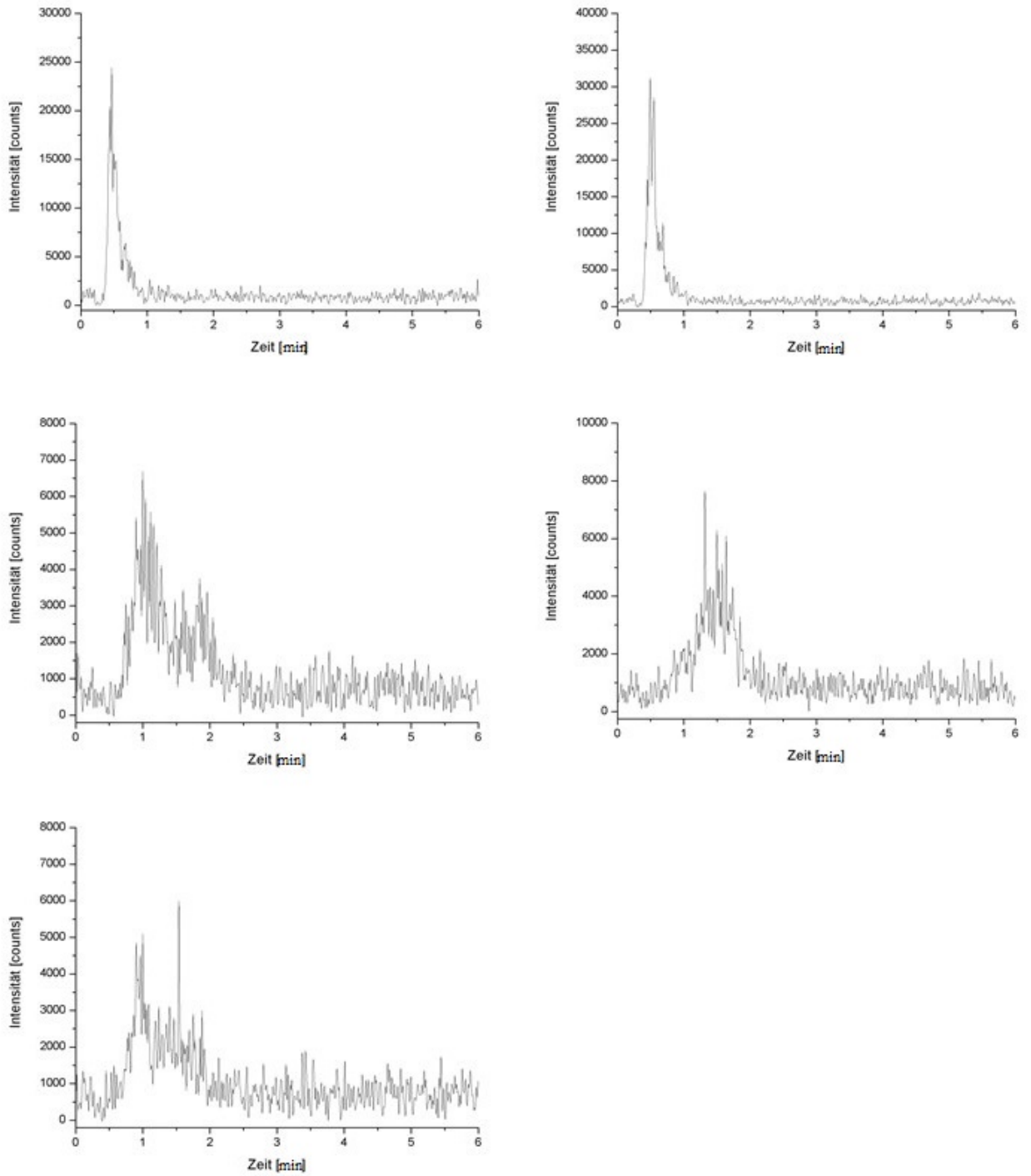


Abbildung 12.13: Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 20 psi.

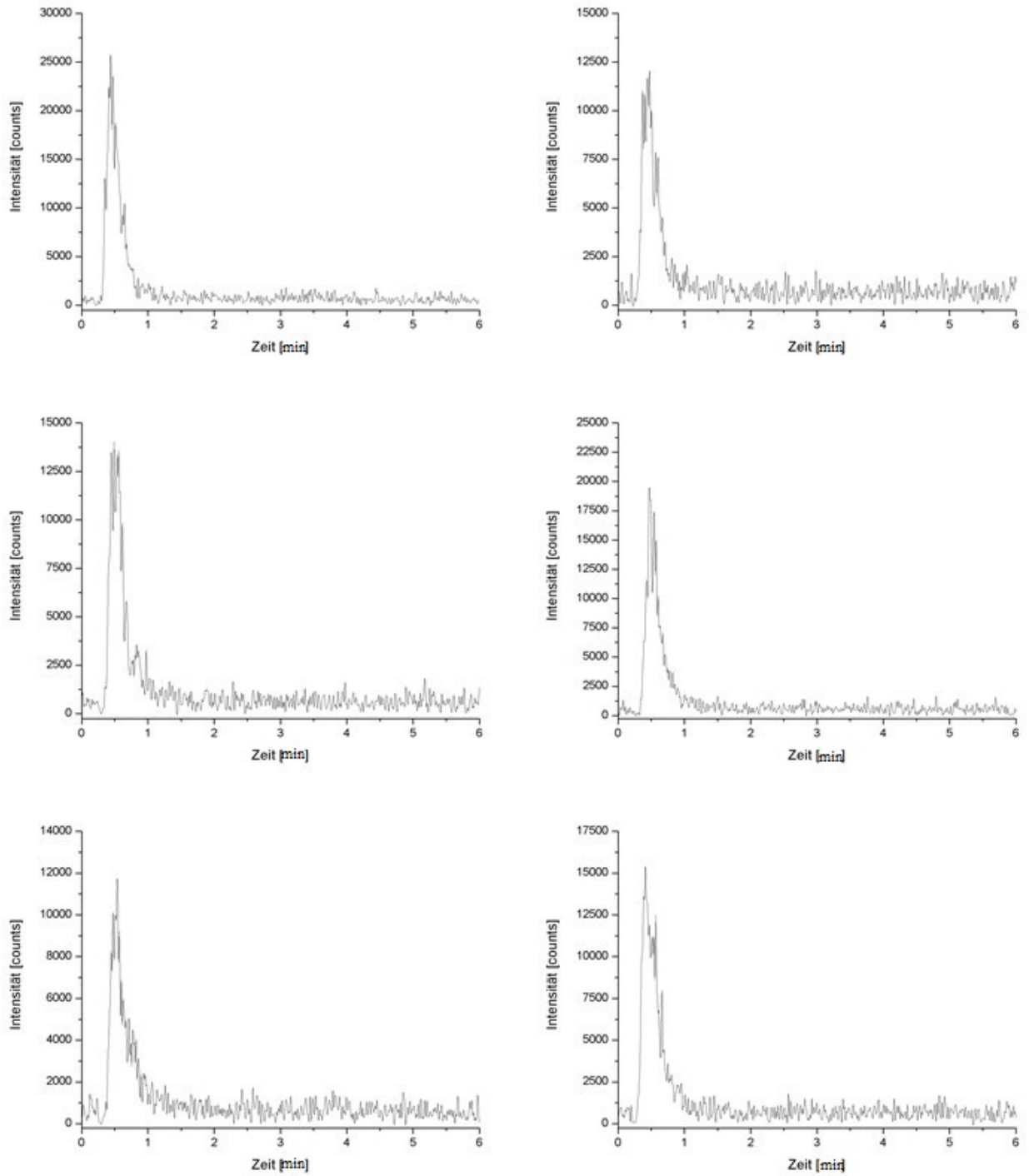


Abbildung 12.14: Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 25 psi.

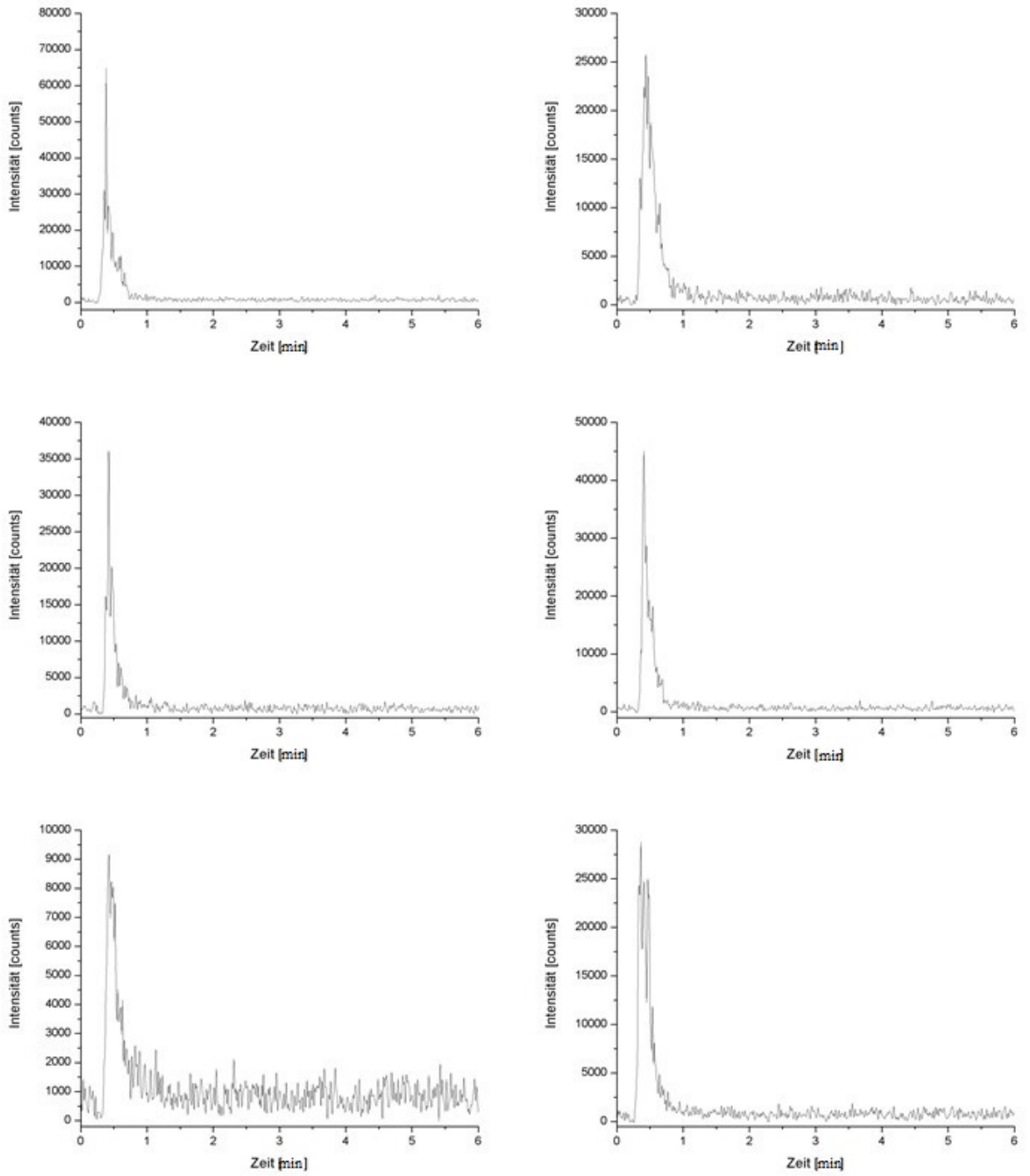


Abbildung 12.15: Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoessäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 25 psi.

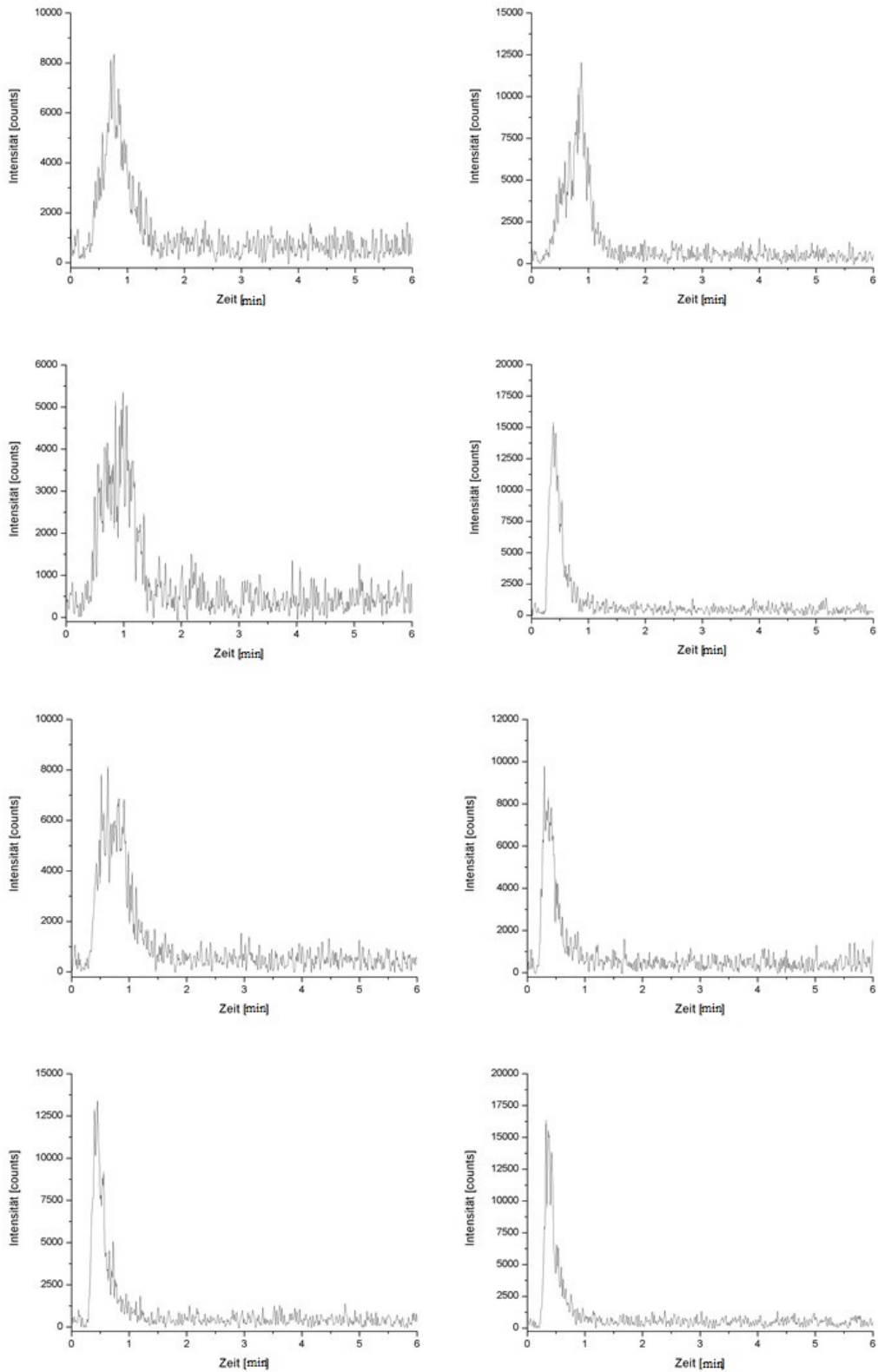


Abbildung 12.16: Chromatogramm für ein Fragmentsignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 30 psi.

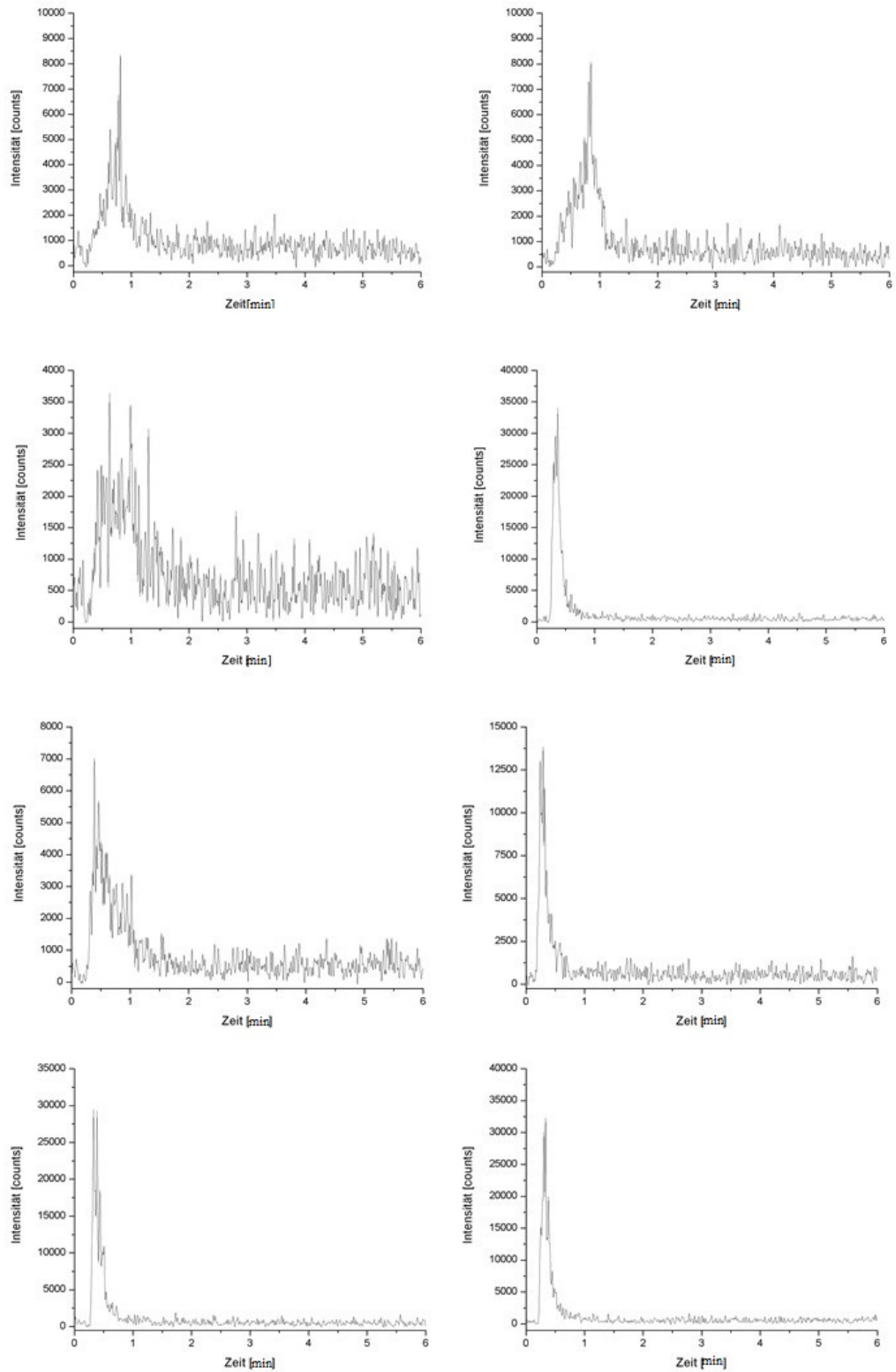


Abbildung 12.17: Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 30 psi.

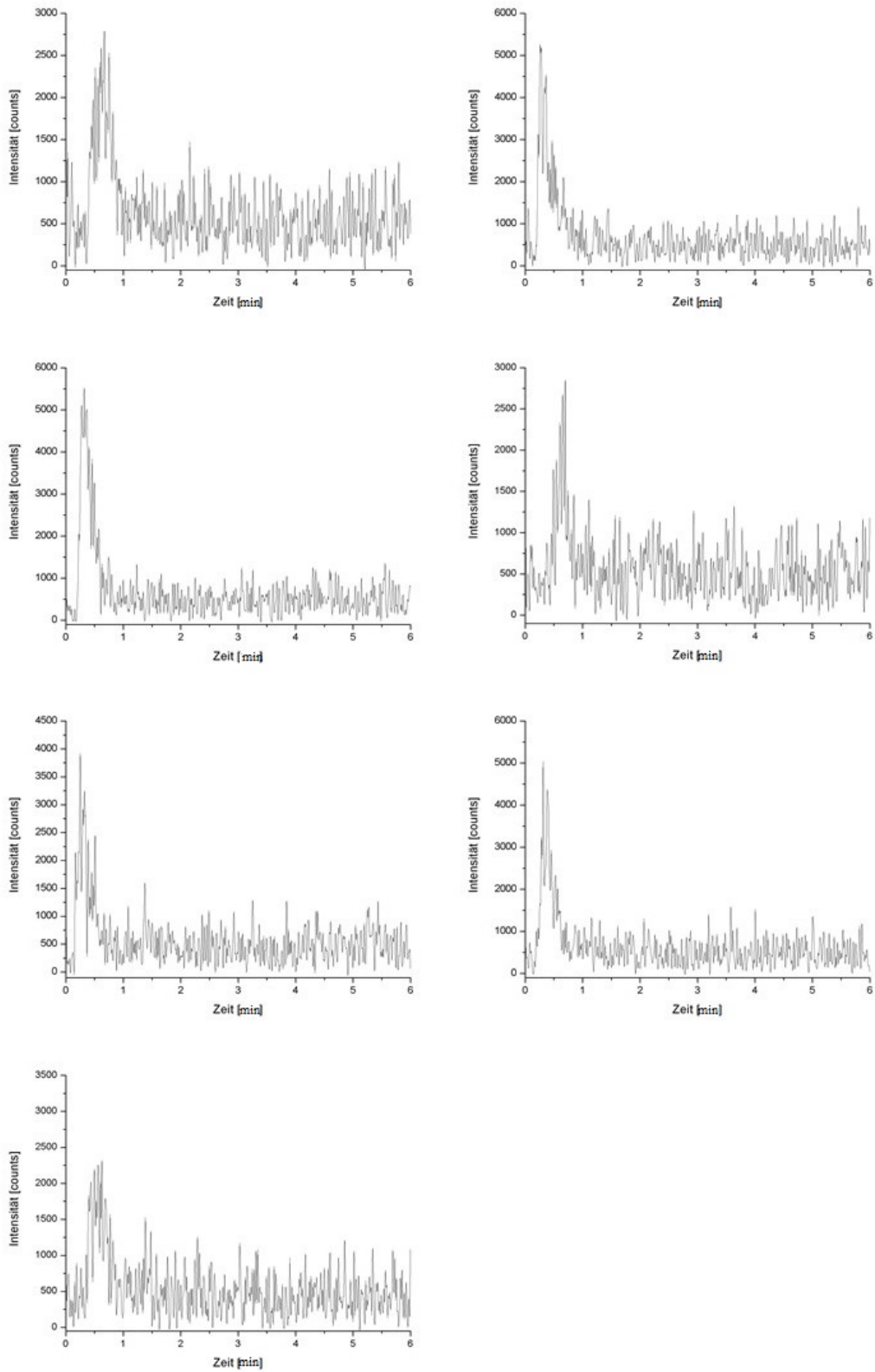


Abbildung 12.18: Chromatogramm für ein Fragmentensignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 35 psi.

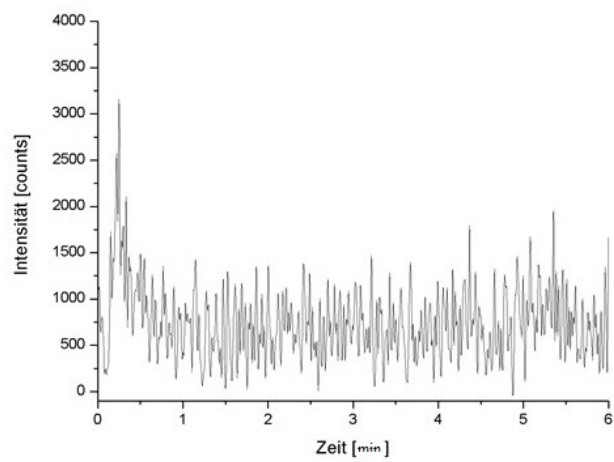
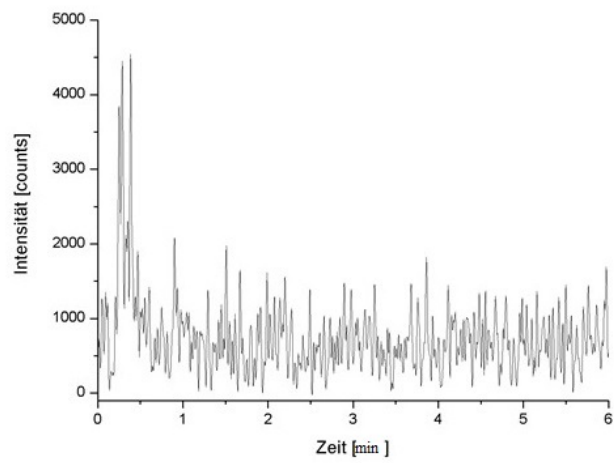
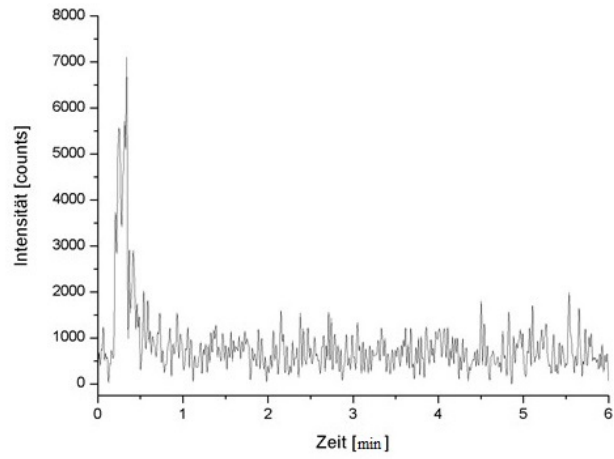


Abbildung 12.19: Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 35 psi.

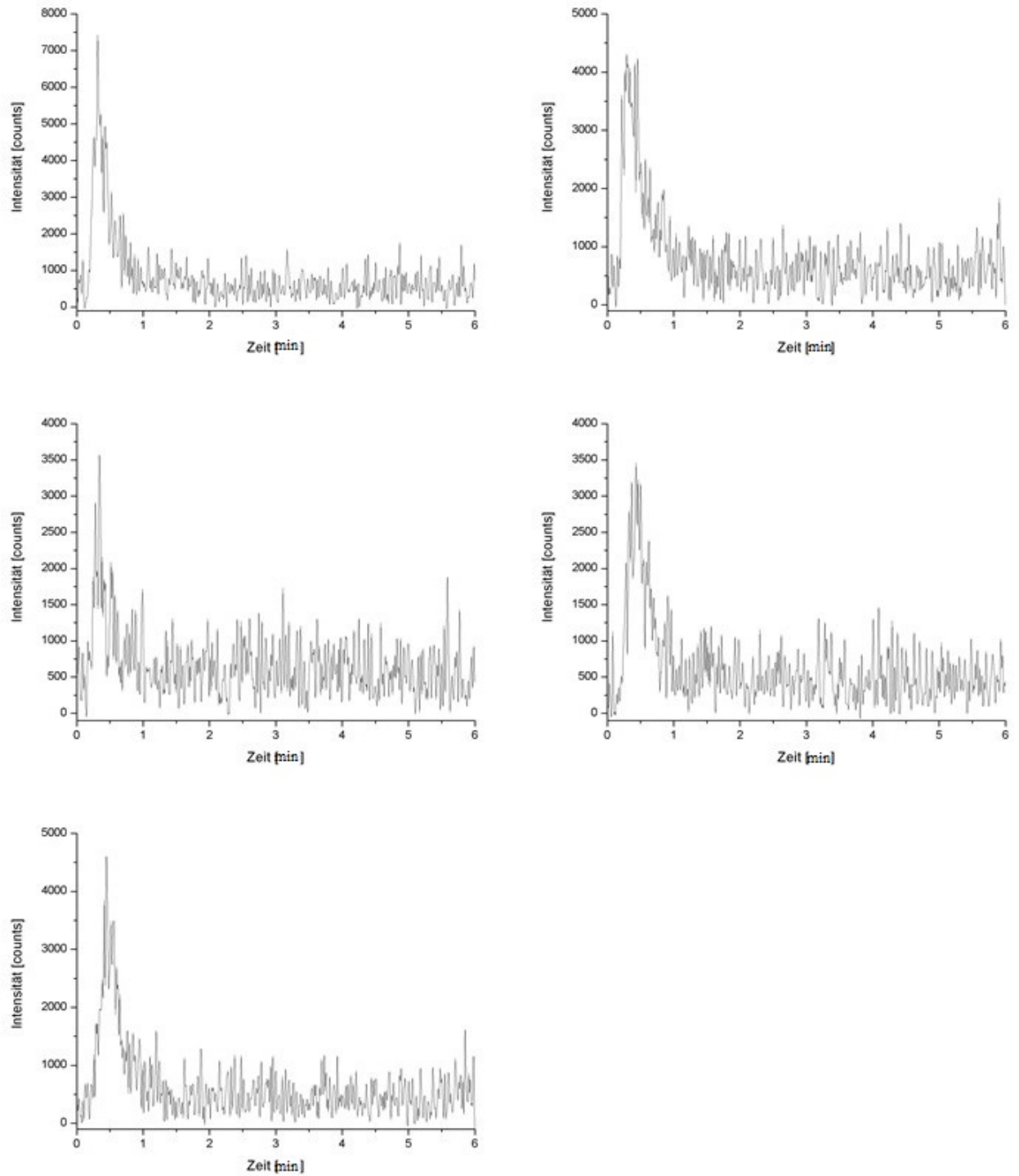


Abbildung 12.20: Chromatogramm für ein Fragmentensignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 105 für einen Einlassdruck von 40 psi.

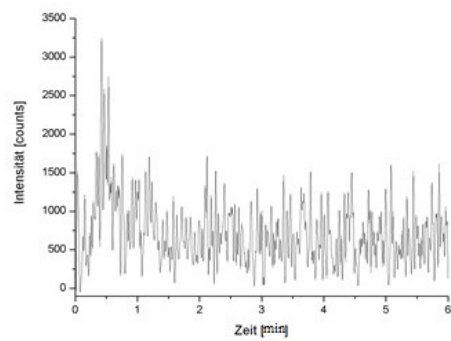
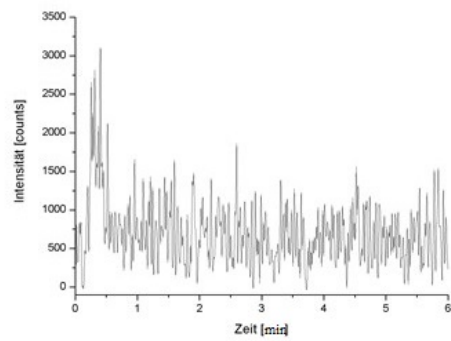
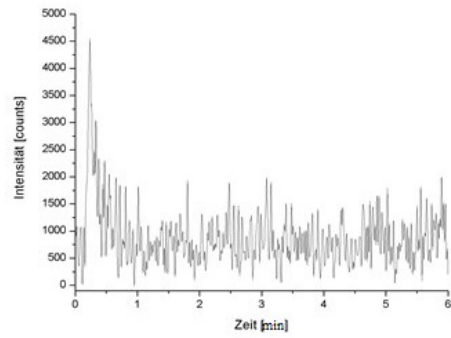
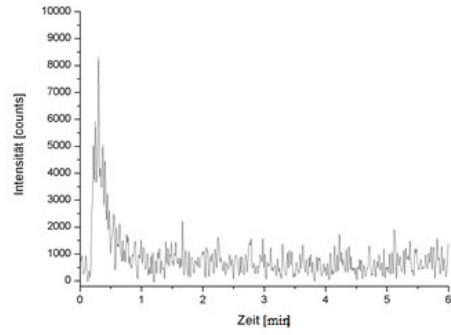


Abbildung 12.21: Chromatogramm für das Mutterfragmentsignal von Benzoesäuremethylester bei m/z 136 für einen Einlassdruck von 40 psi.

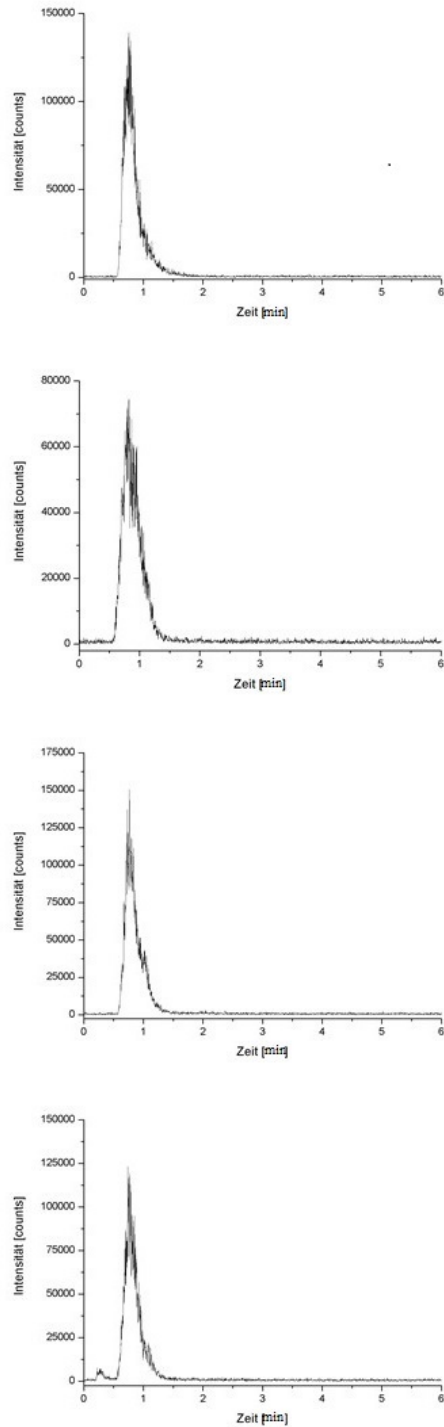


Abbildung 12.22: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 10 psi.

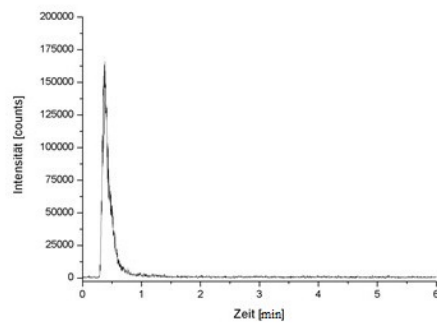
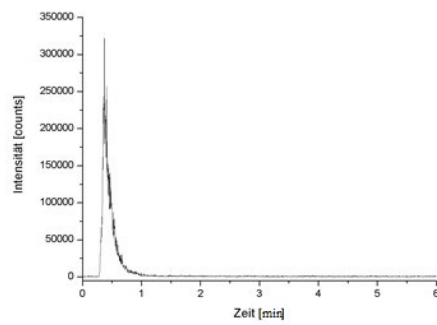
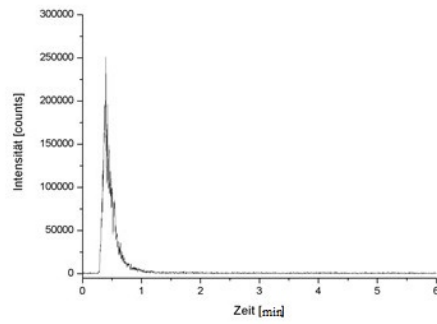
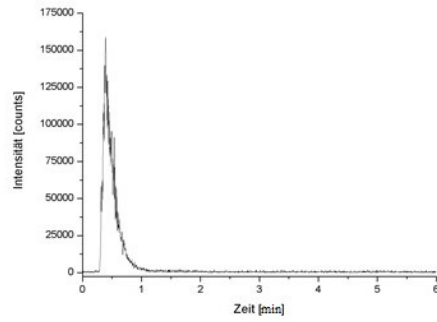


Abbildung 12.23: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 20 psi.

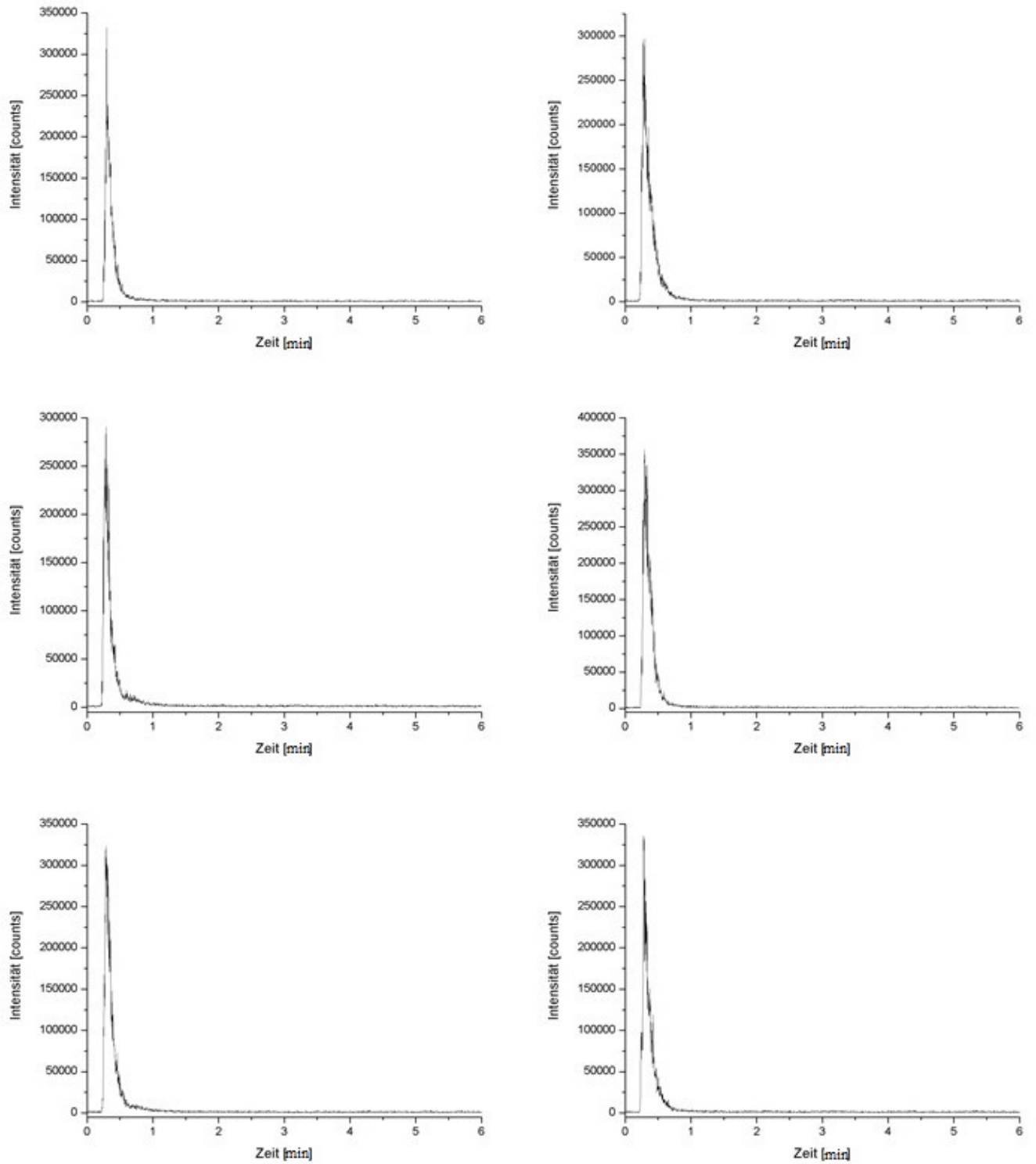


Abbildung 12.24: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 25 psi.

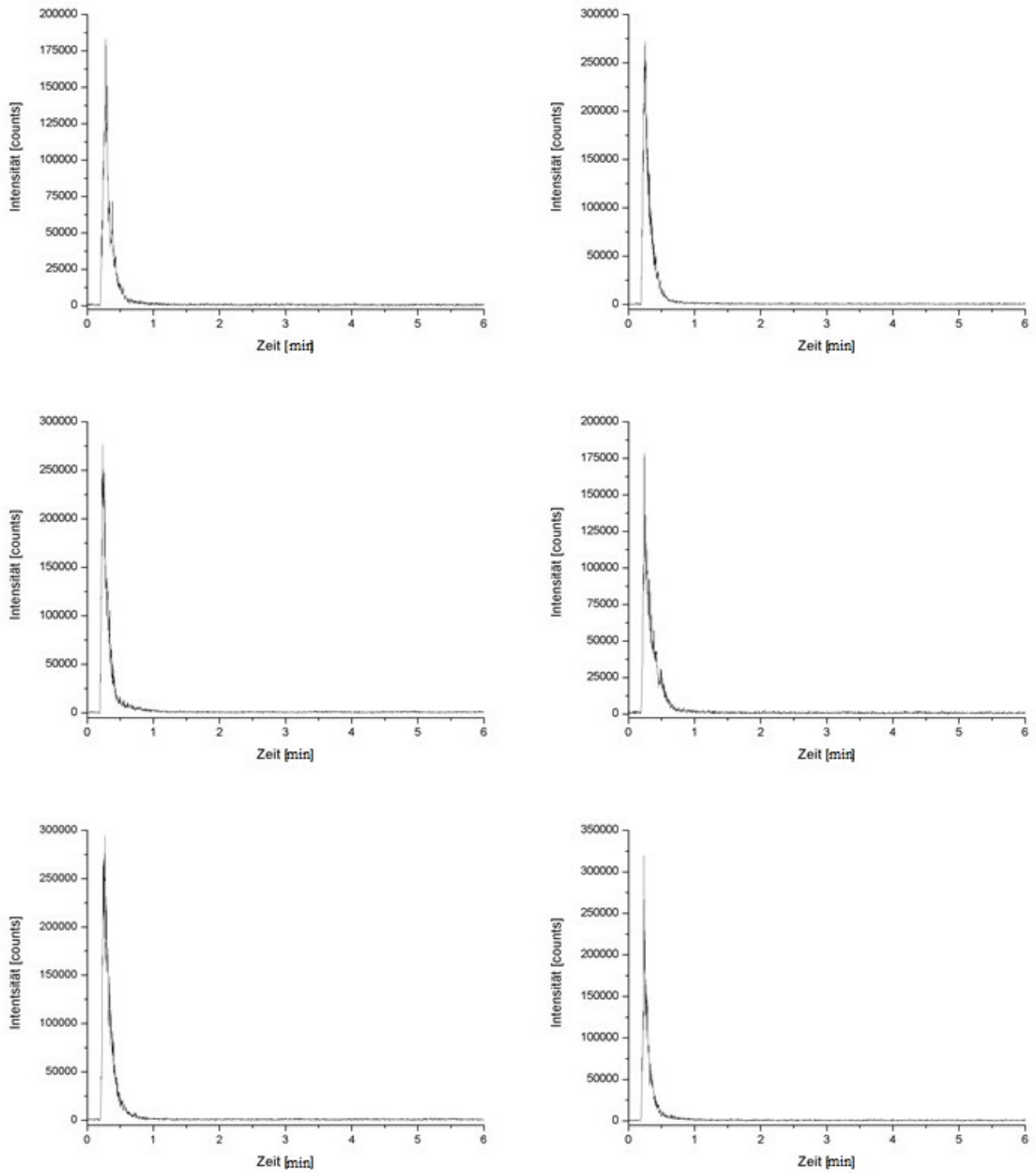


Abbildung 12.25: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 30 psi.

12 Anhang

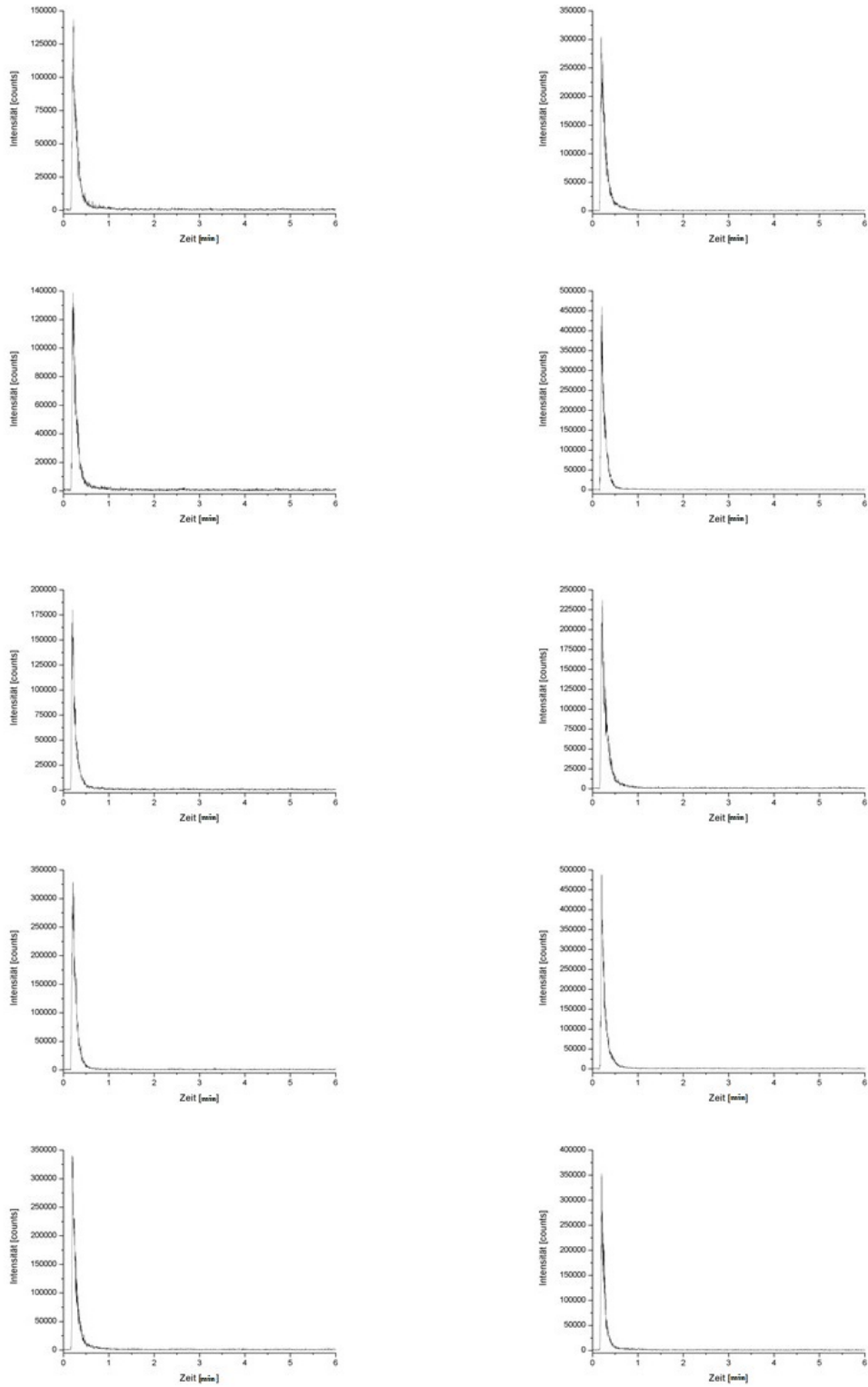


Abbildung 12.26: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 35 psi.

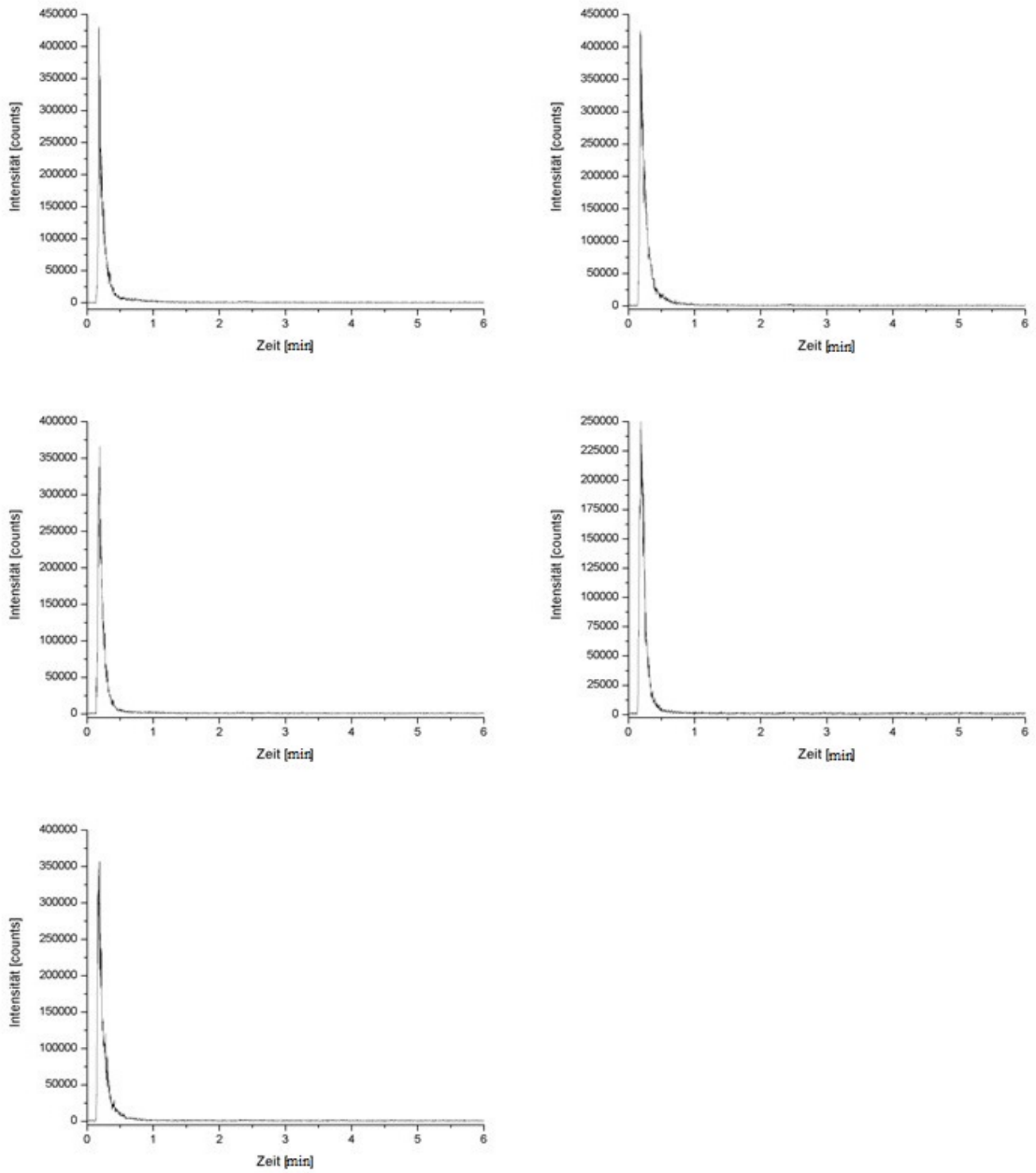


Abbildung 12.27: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 40 psi.

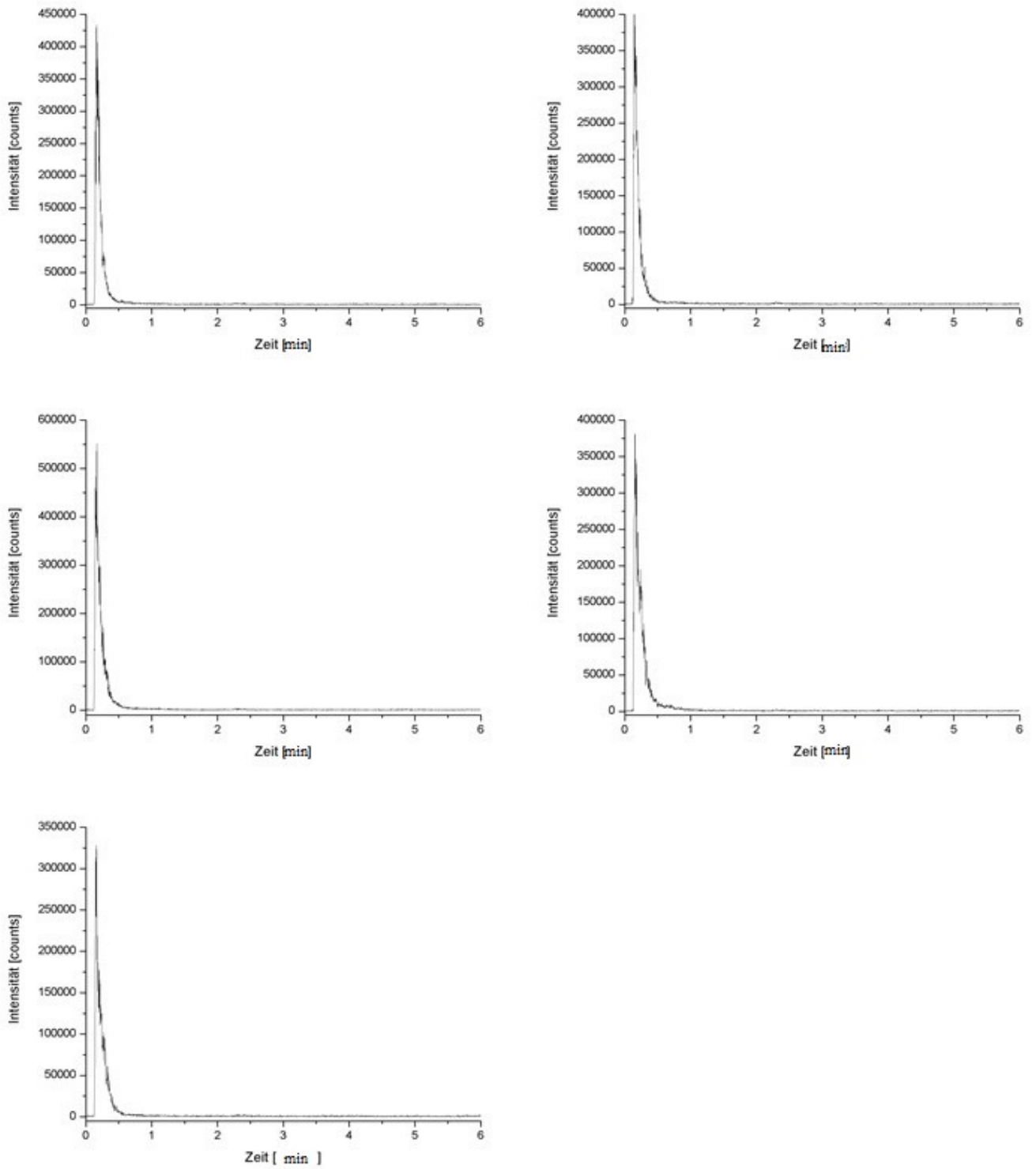


Abbildung 12.28: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 45 psi.

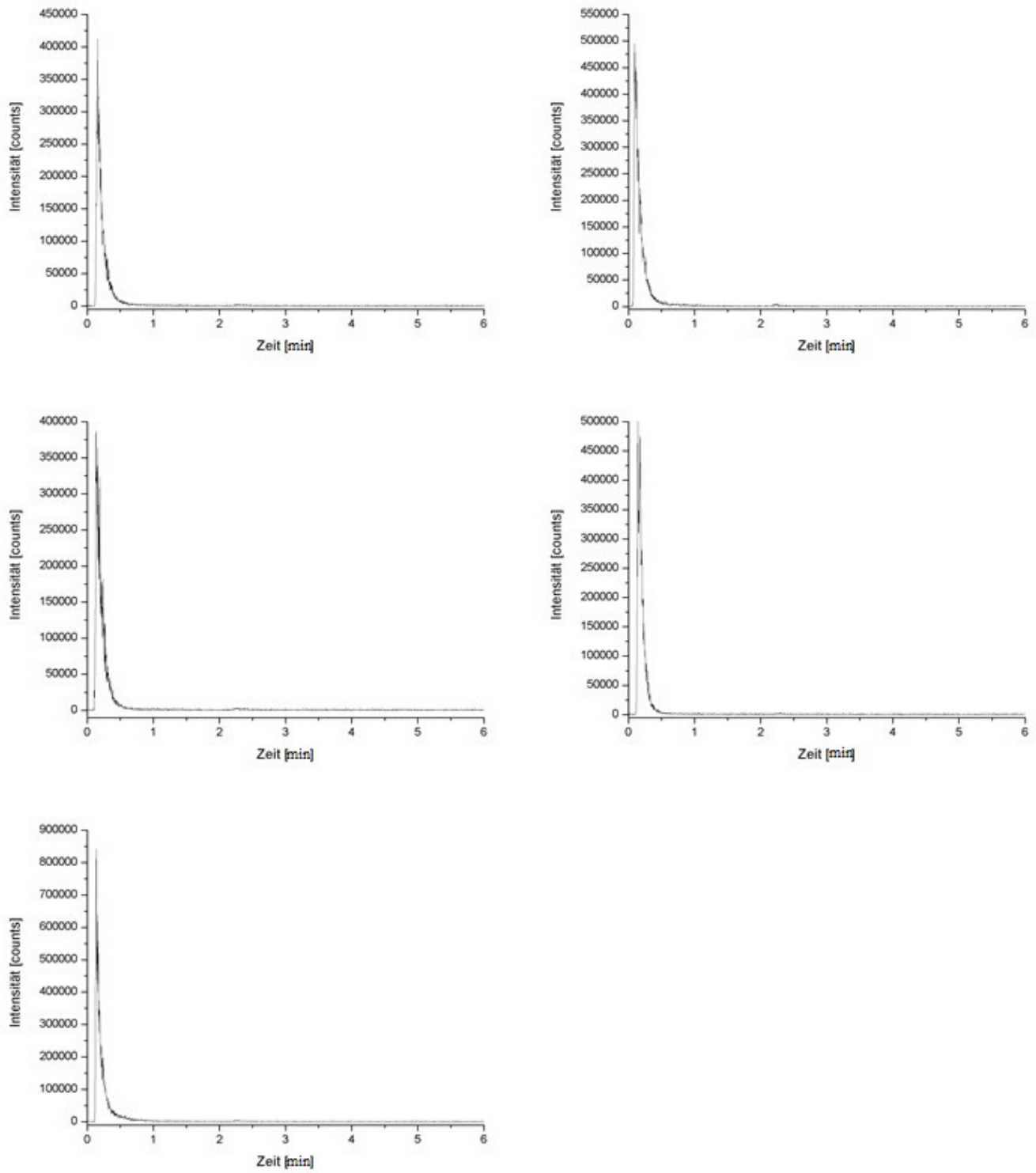


Abbildung 12.29: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 50 psi.

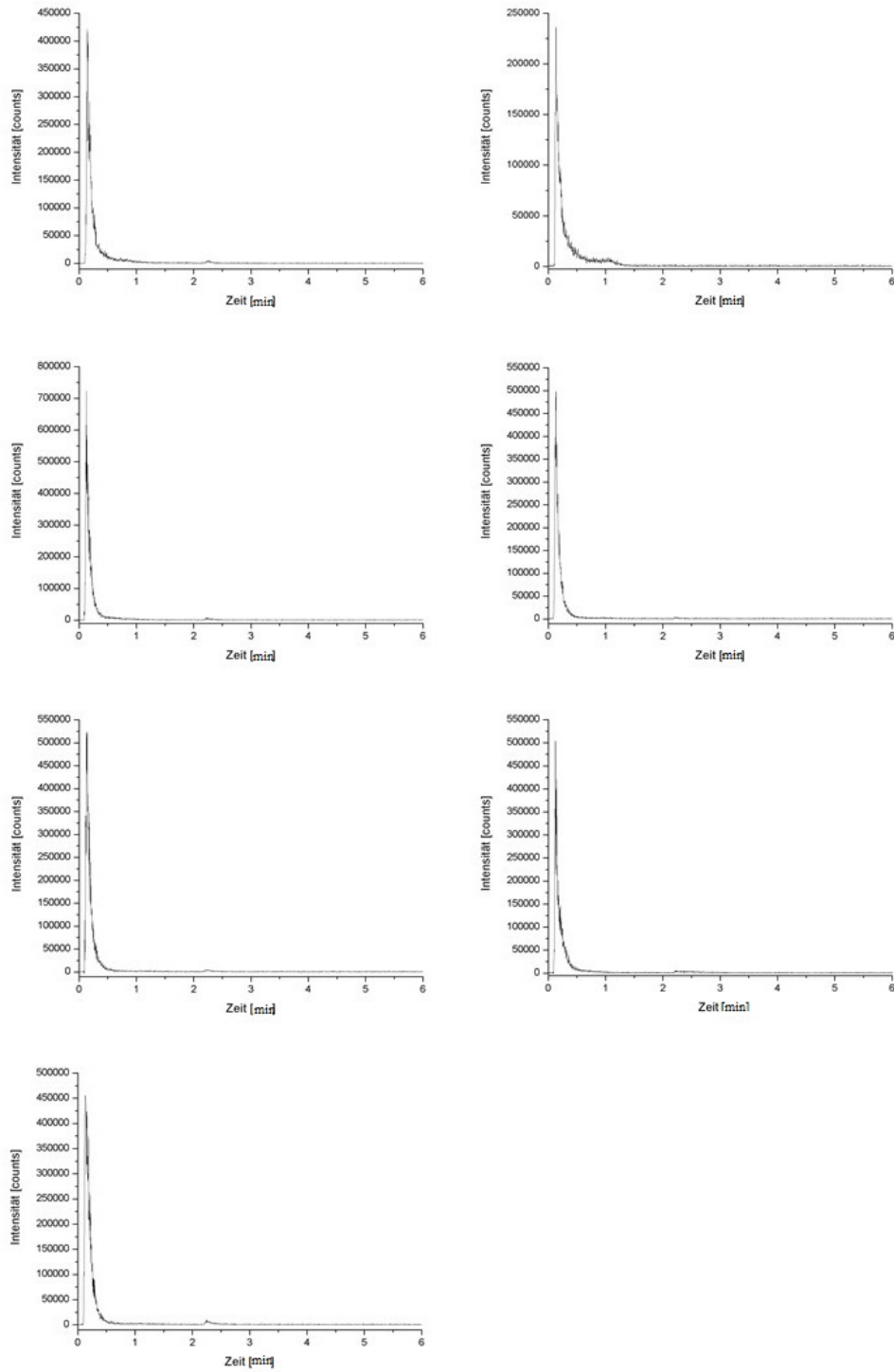


Abbildung 12.30: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 55 psi.

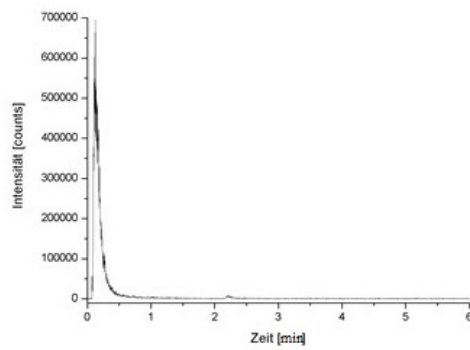
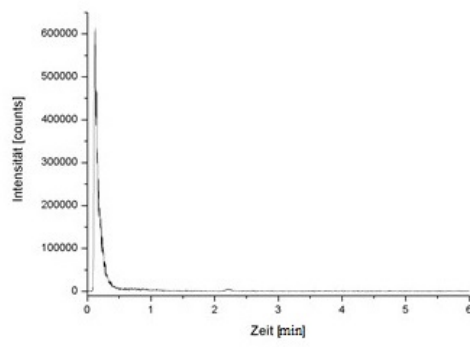
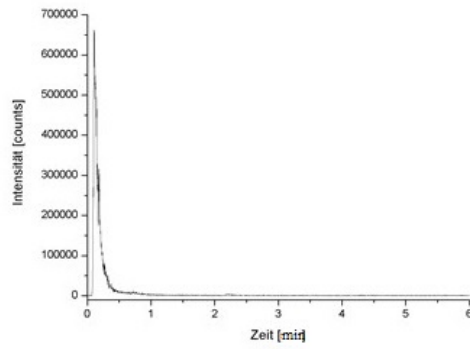
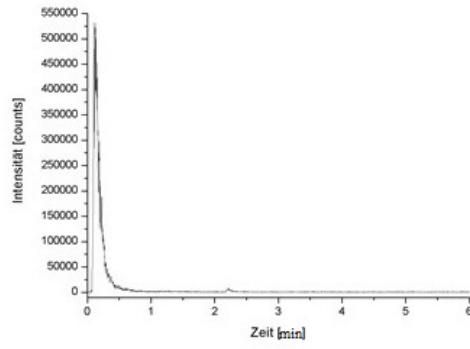


Abbildung 12.31: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 60 psi.

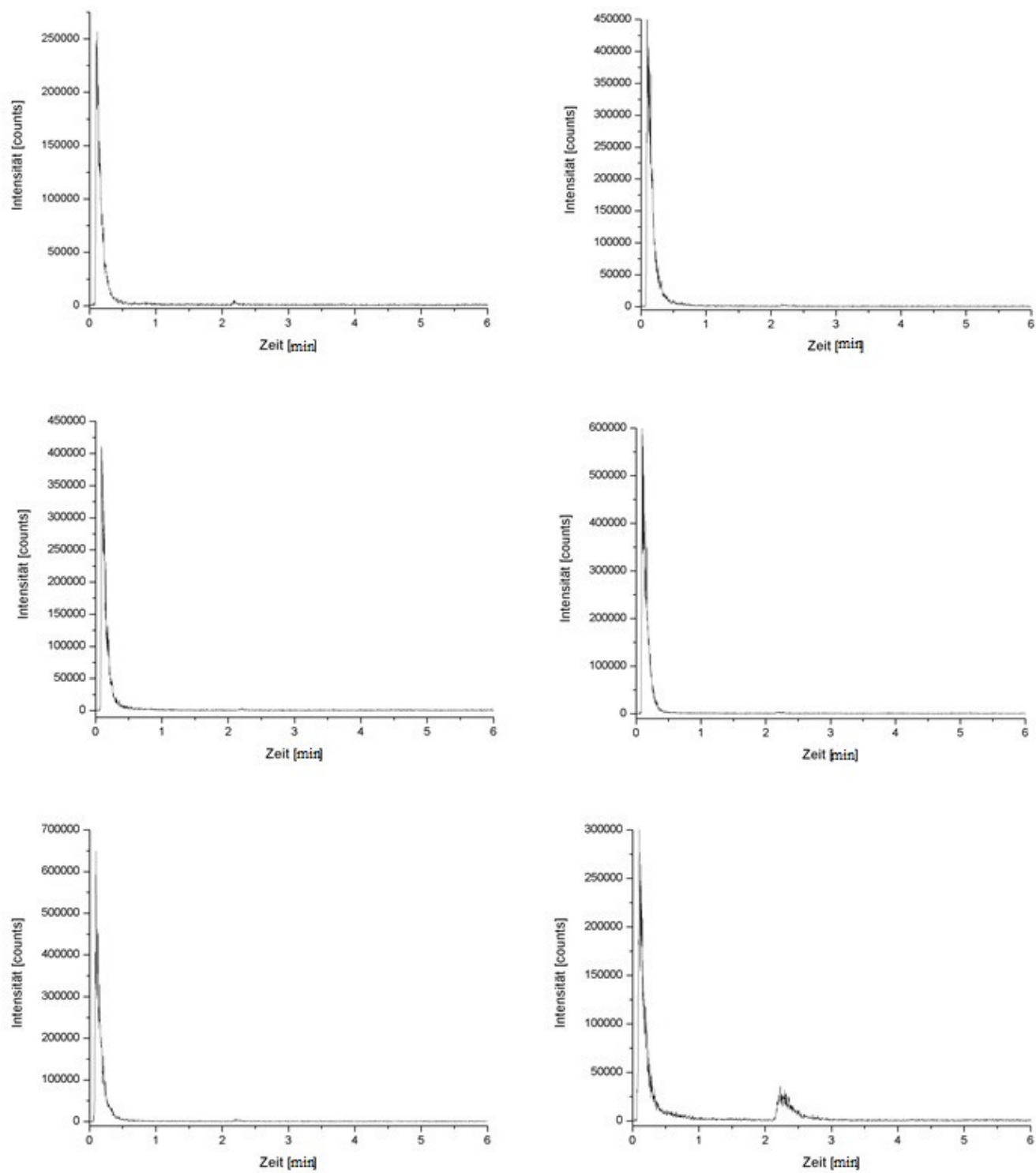


Abbildung 12.32: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 70 psi.

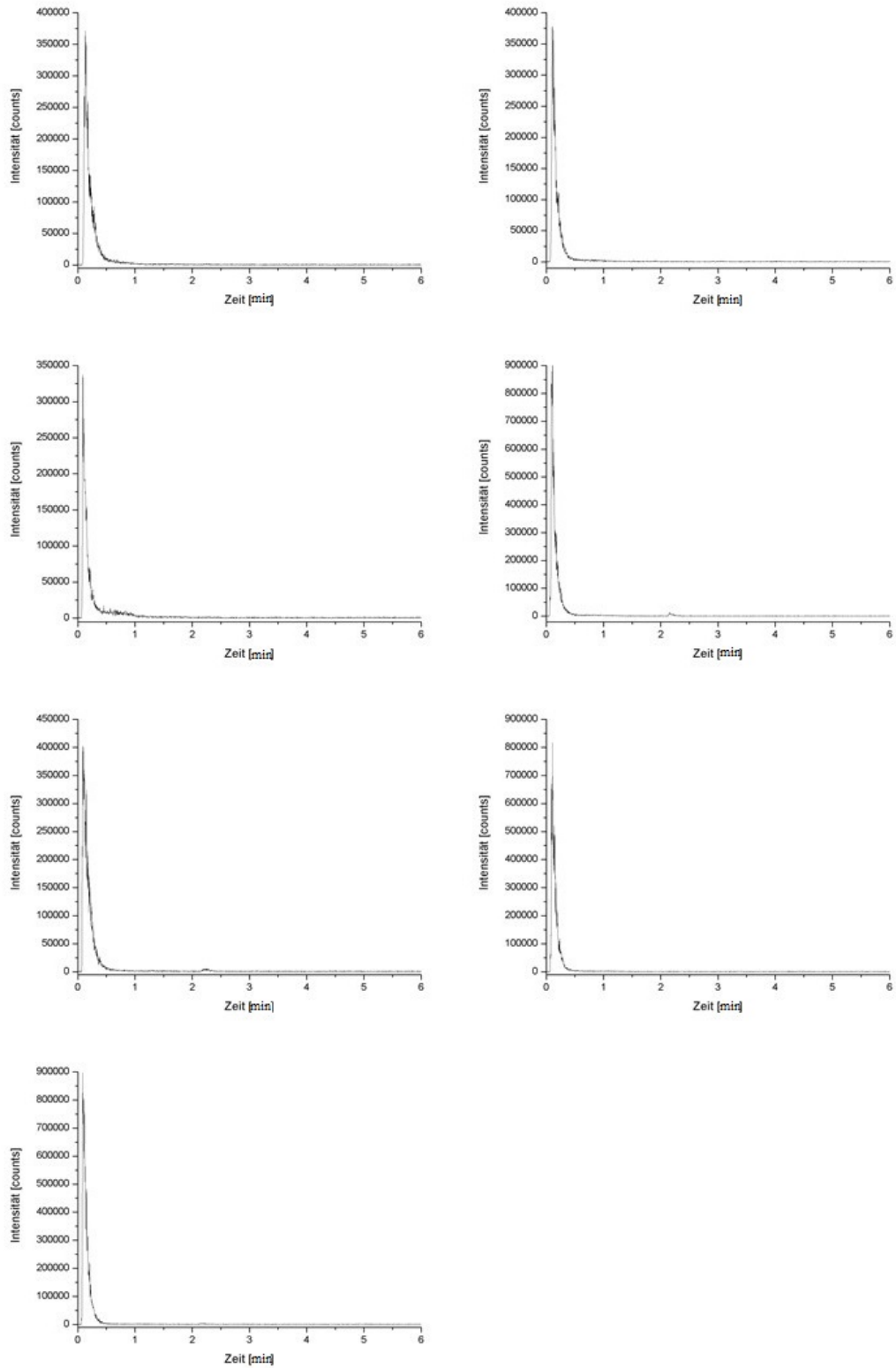


Abbildung 12.33: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 75 psi.

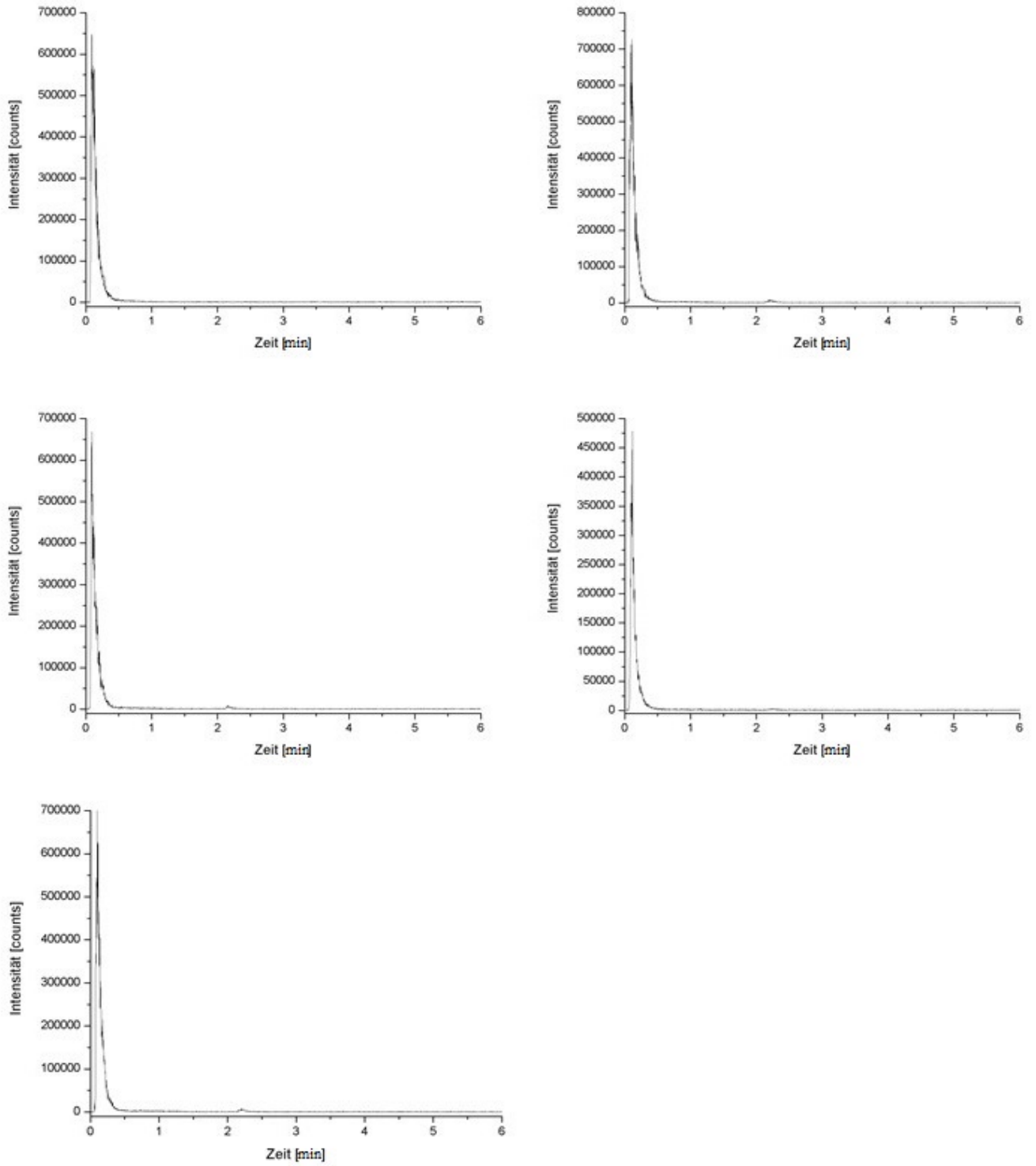


Abbildung 12.34: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 80 psi.

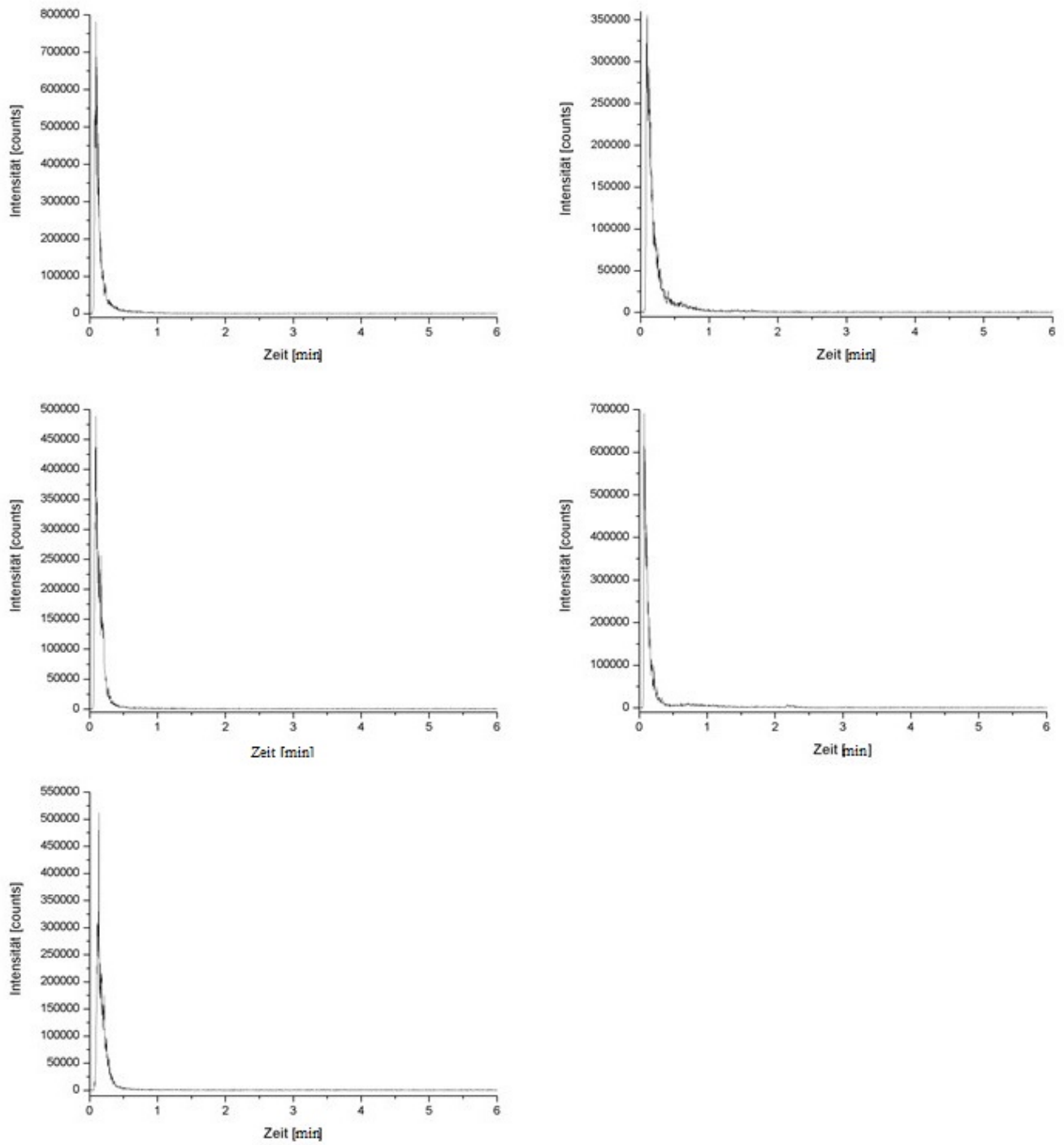


Abbildung 12.35: Chromatogramm für Toluol m/z 91 für einen Einlassdruck von 85 psi.

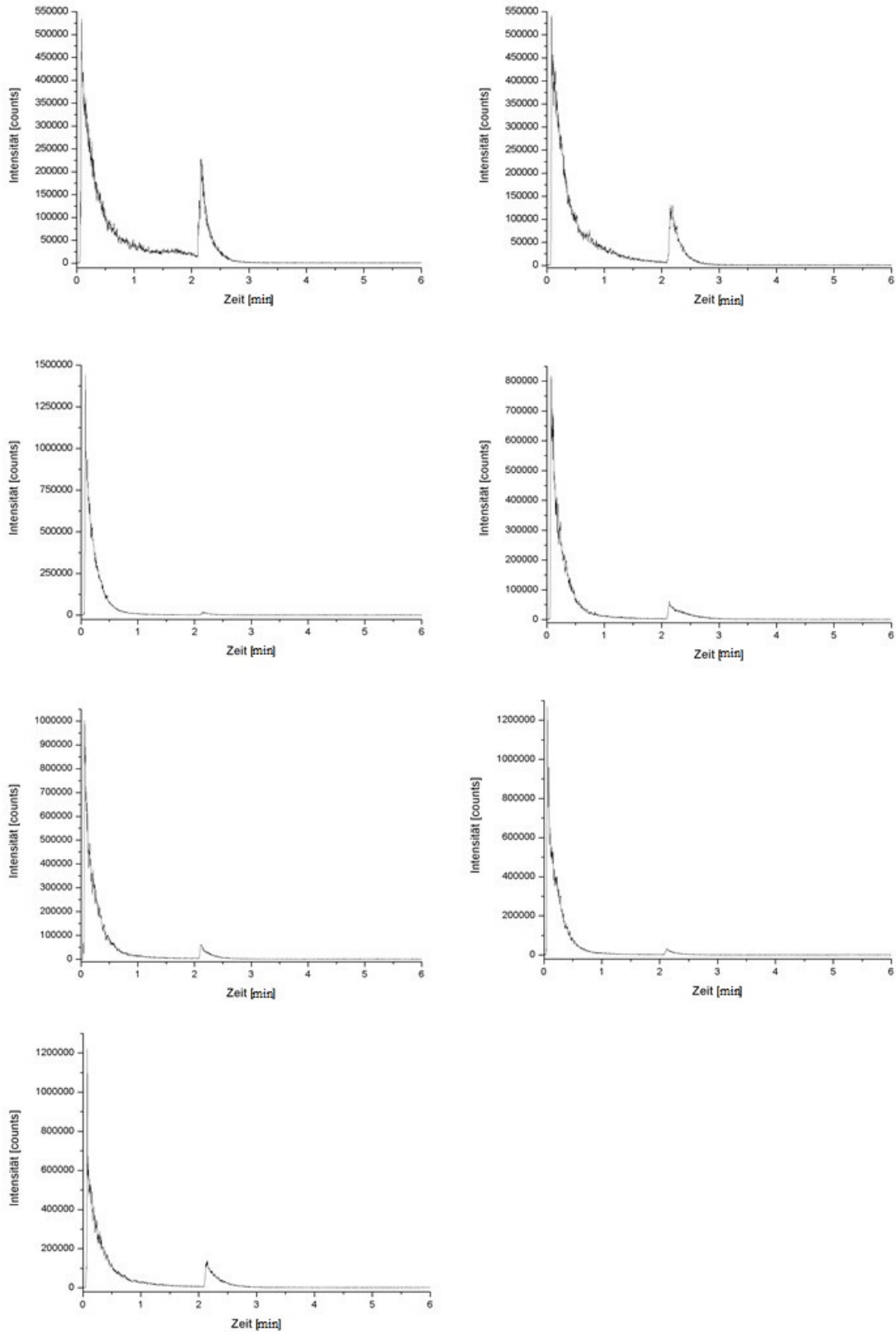


Abbildung 12.36: Chromatogramm für Toluol m/z 91 bei einem Abstand zwischen Ionenquelle und MS-Interface von 2,5 cm.

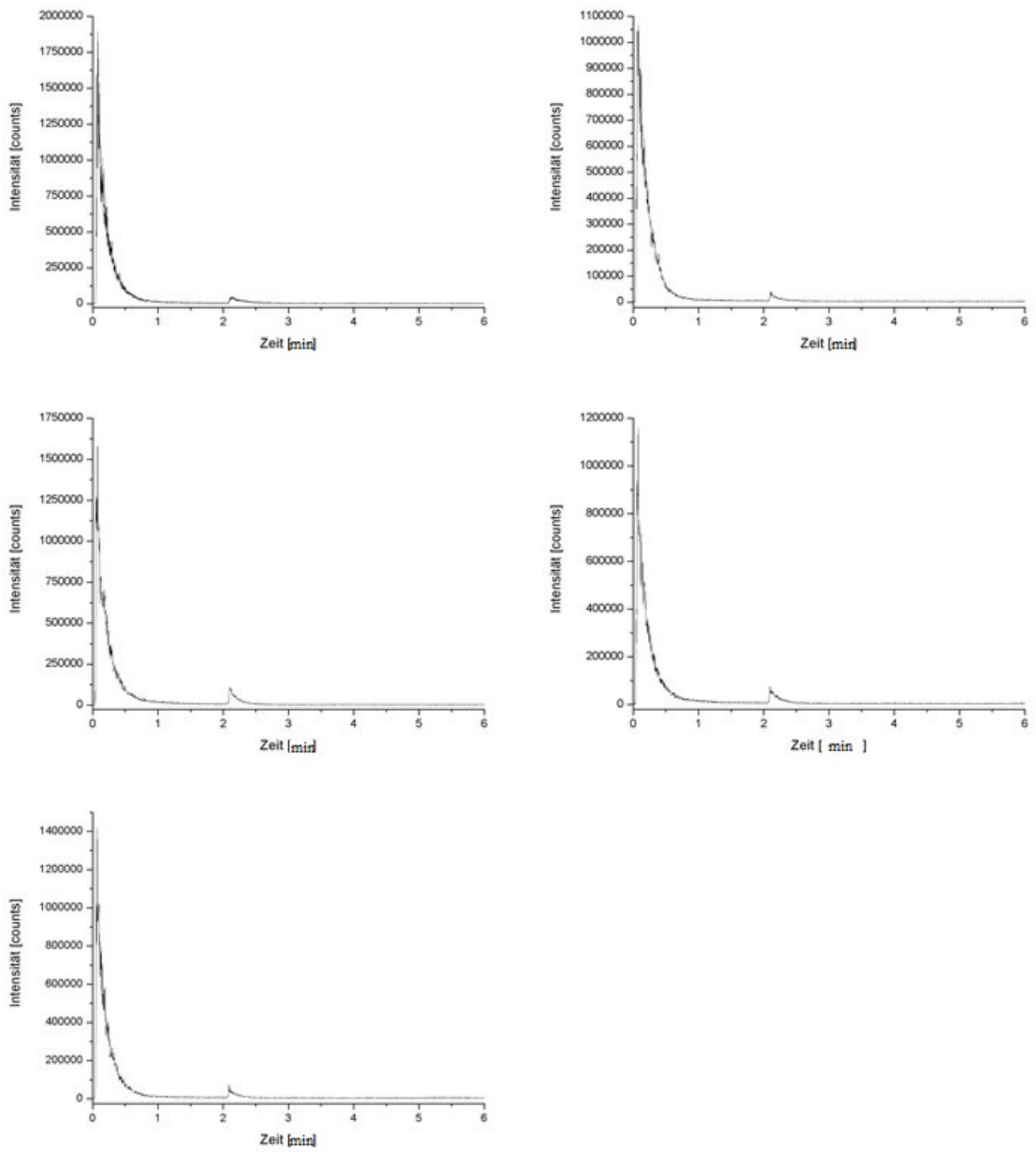


Abbildung 12.37: Chromatogramm für Toluol m/z 91 bei einem Abstand zwischen Ionenquelle und MS-*Interface* von 1,7 cm.

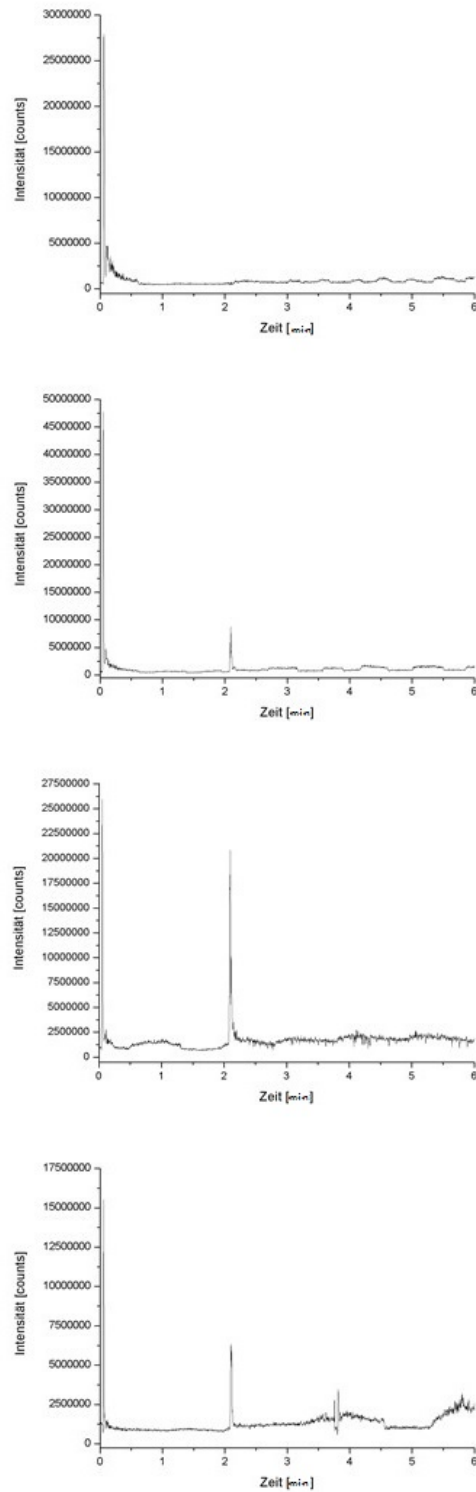


Abbildung 12.38: Chromatogramm für Toluol m/z 91 bei einem Abstand zwischen Ionenquelle und MS-Interface von 0,7 cm.

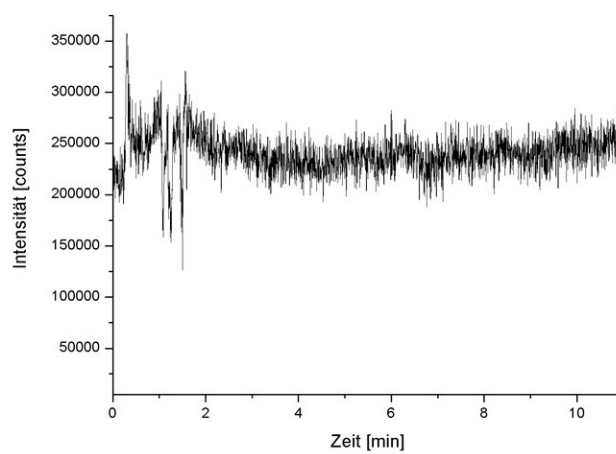
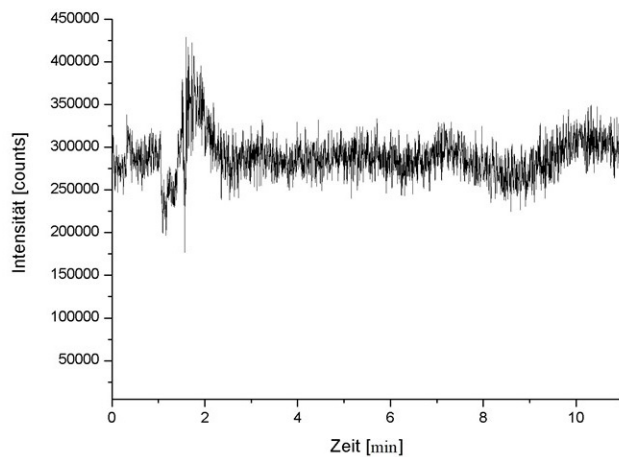


Abbildung 12.39: Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 bei einer Injektionstemperatur von 235 °C.

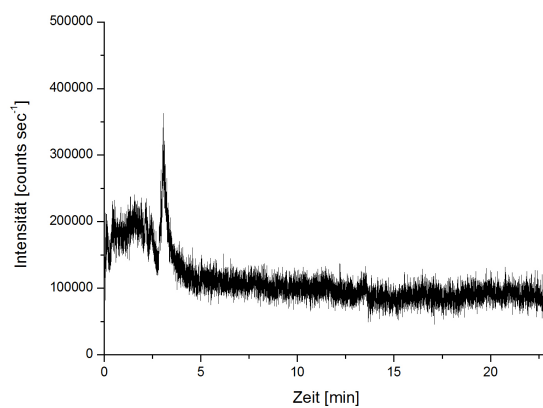


Abbildung 12.40: Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.

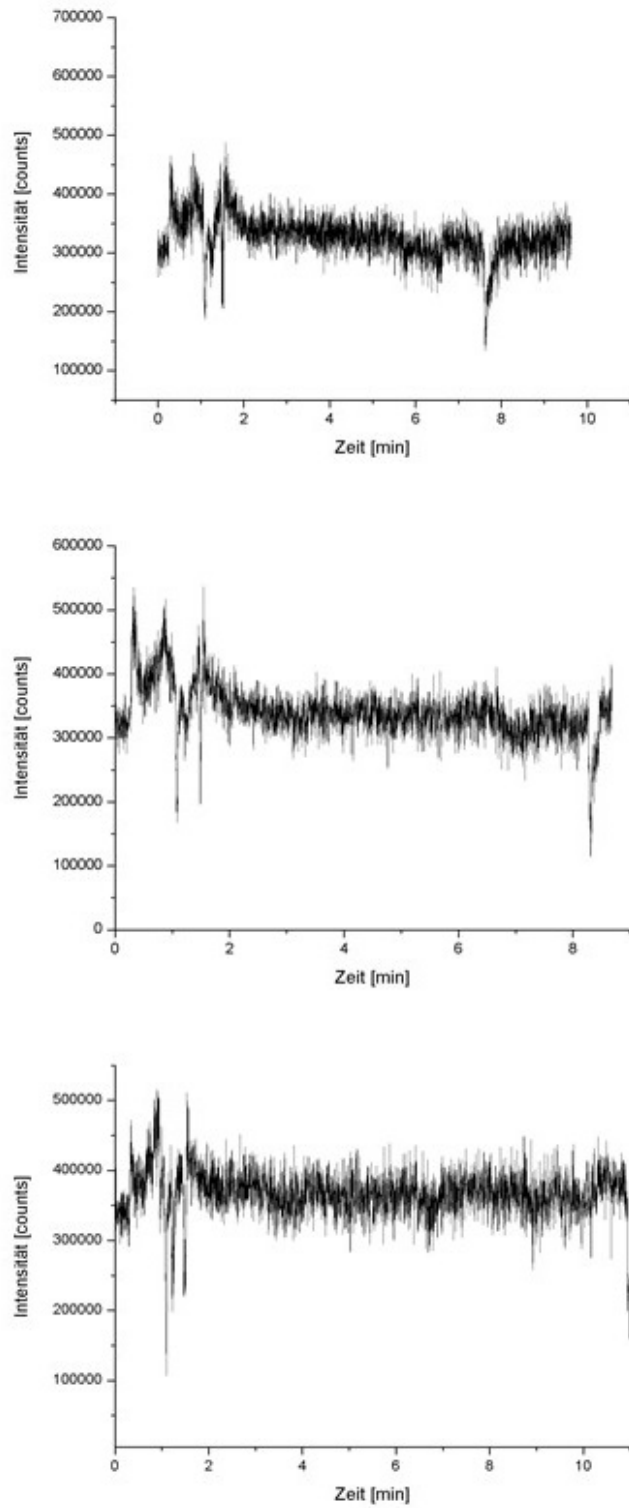


Abbildung 12.41: Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.

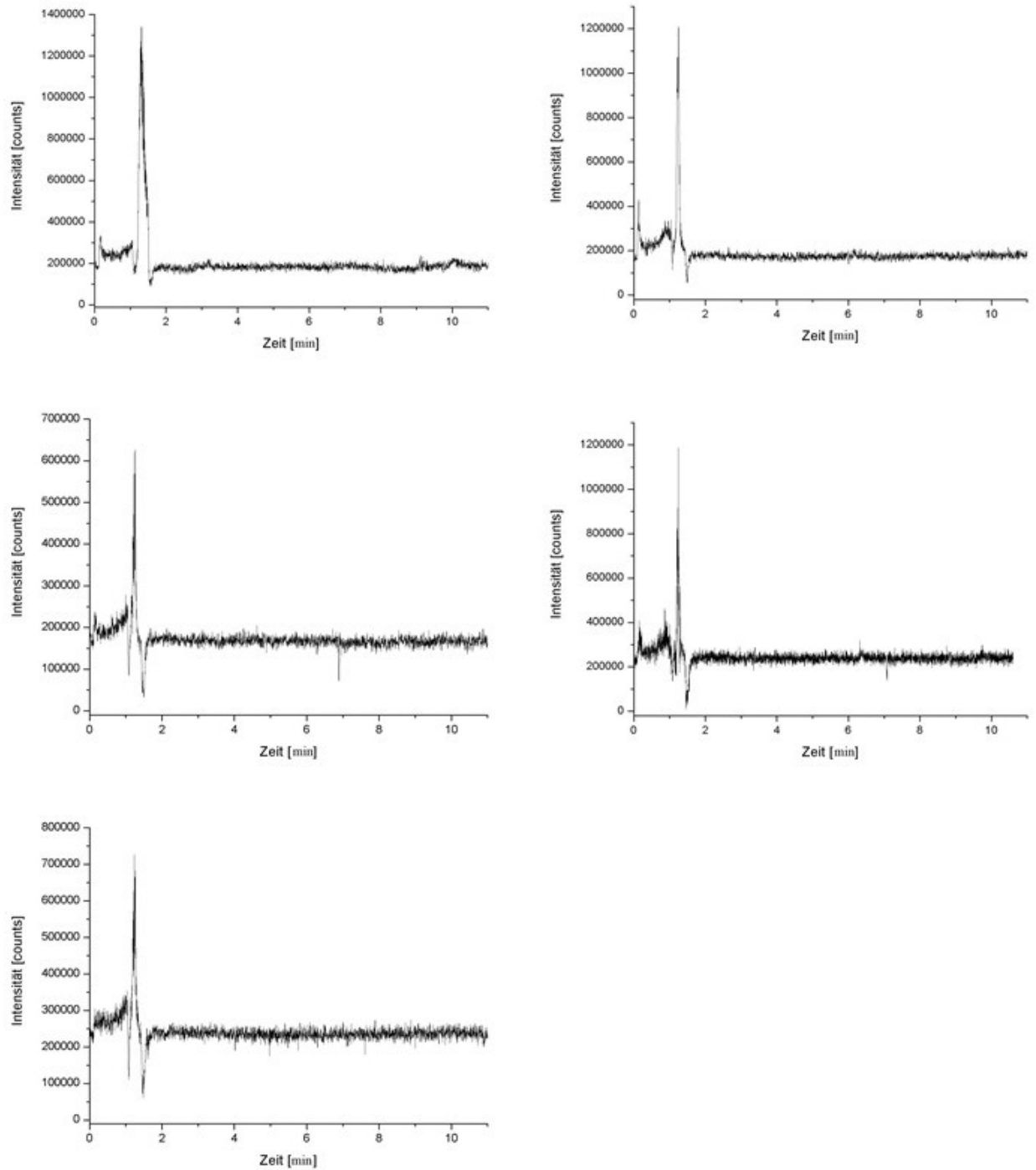


Abbildung 12.42: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 235 °C.

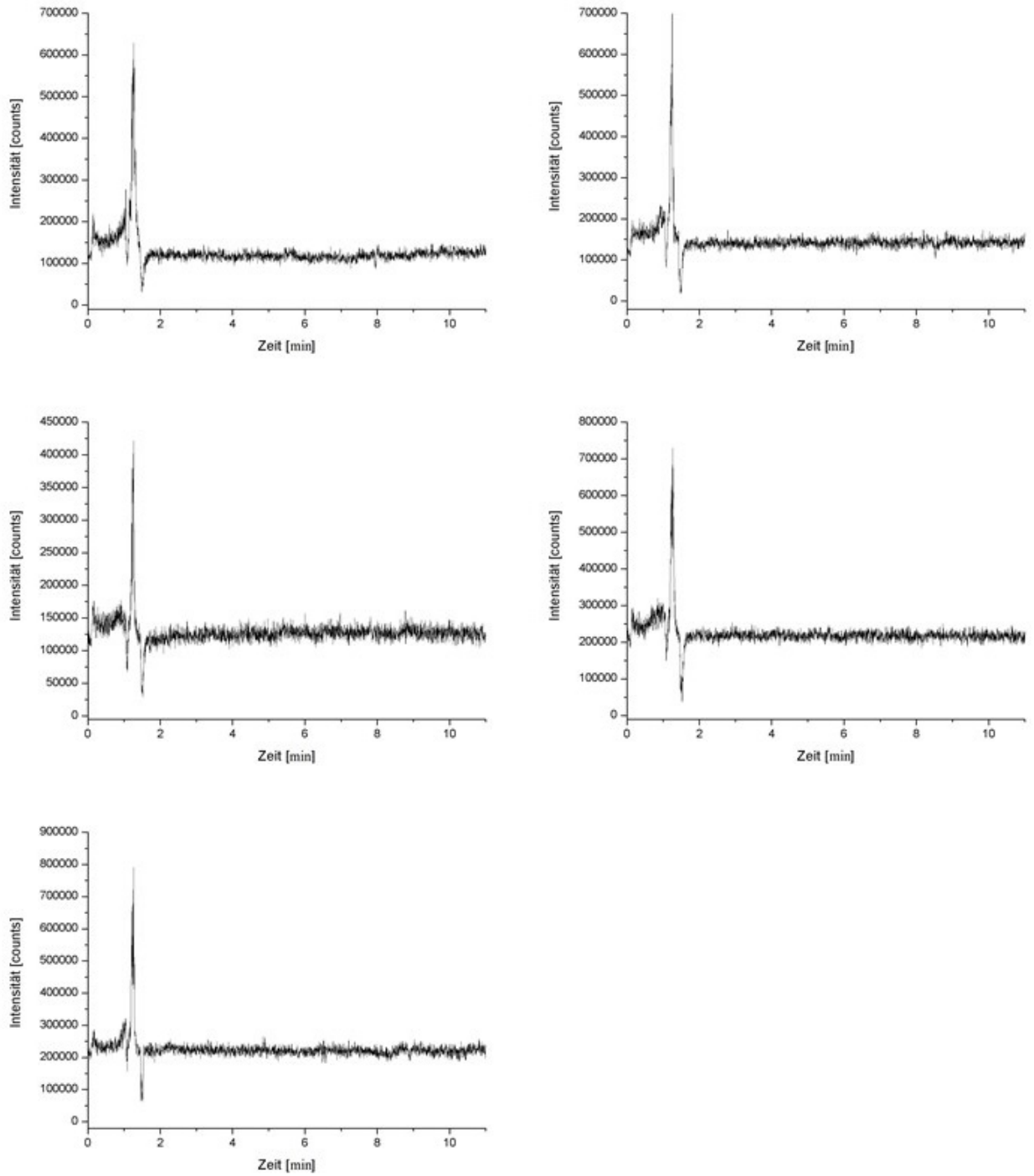


Abbildung 12.43: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 240 °C.

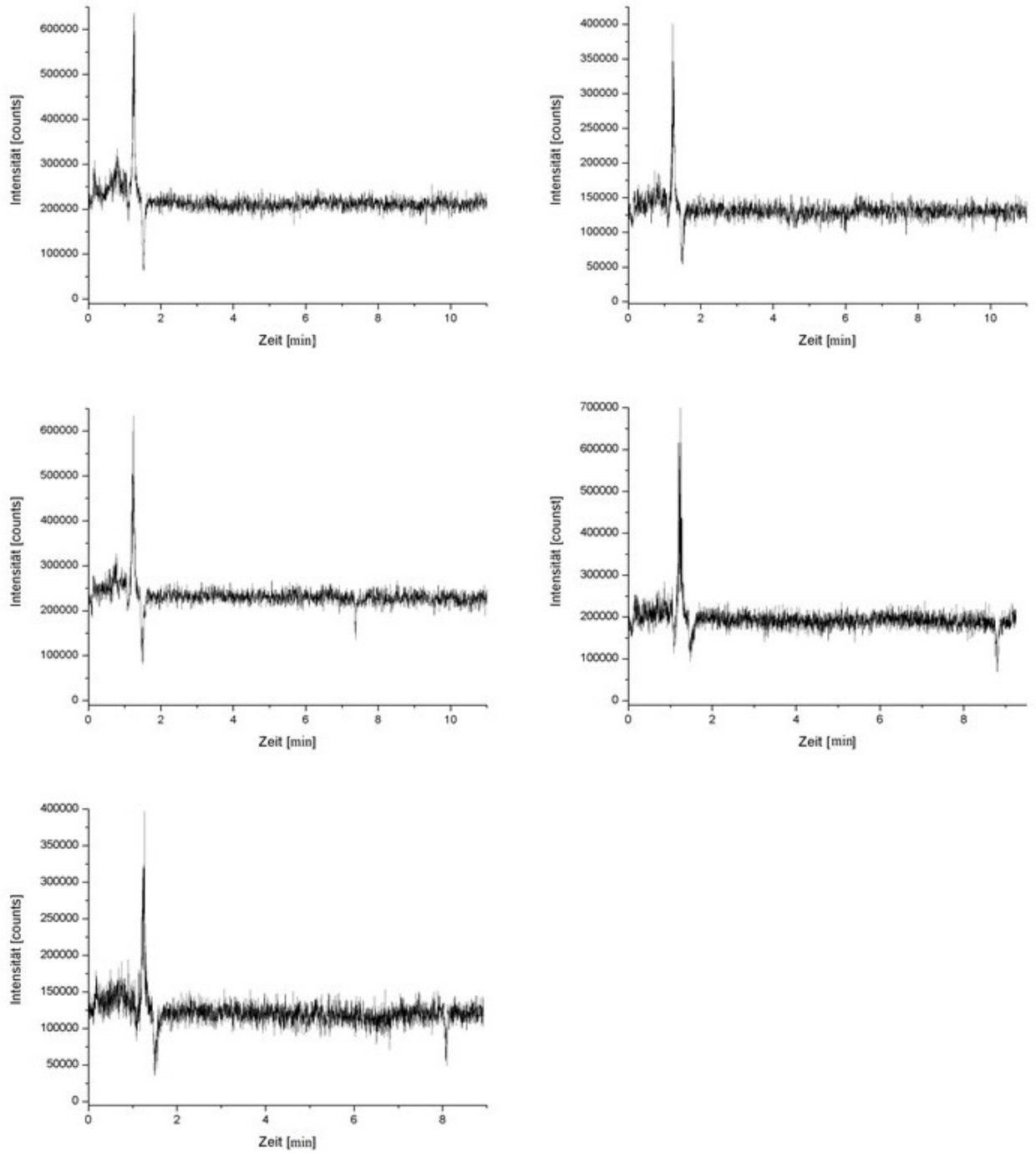


Abbildung 12.44: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.

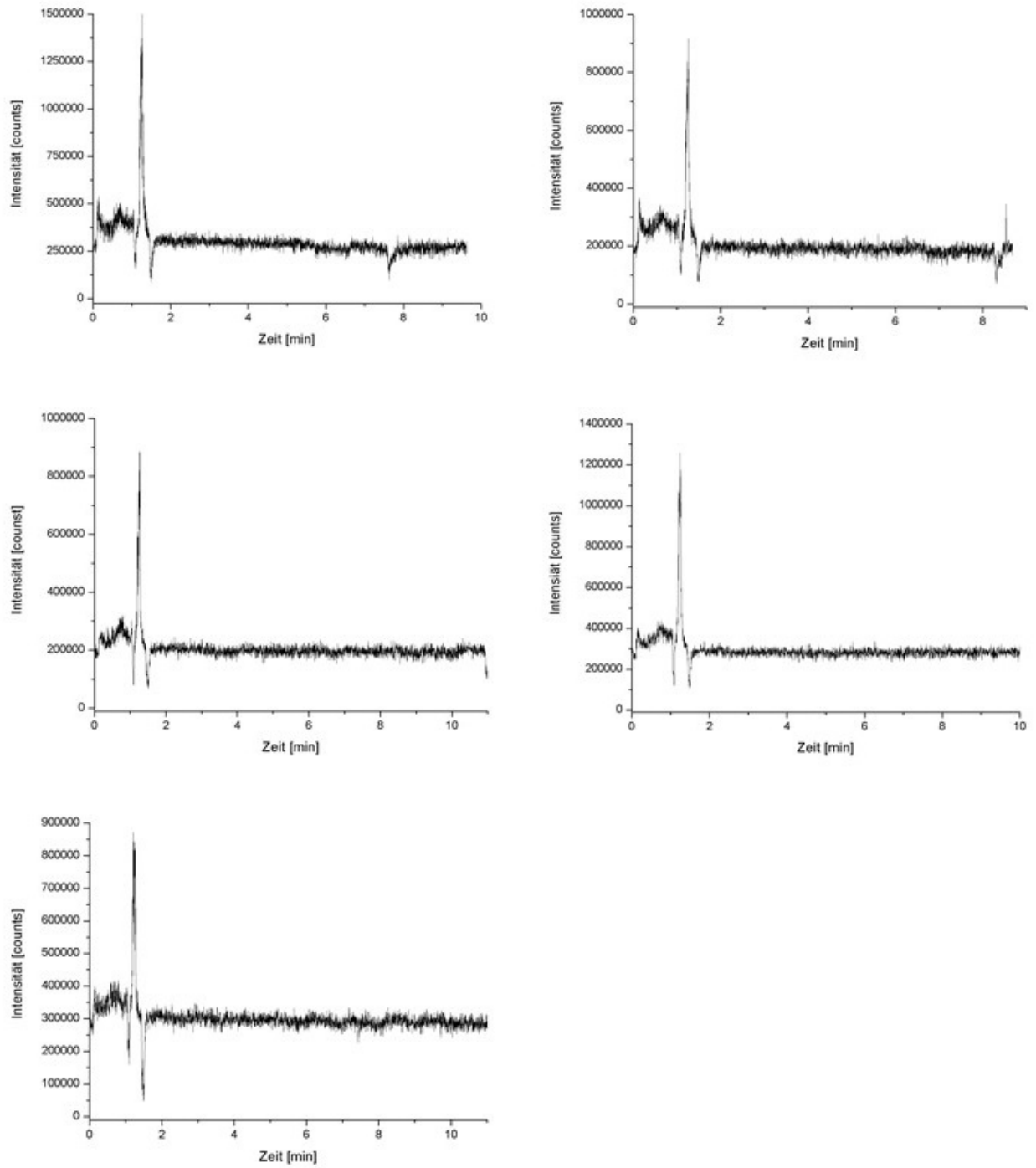


Abbildung 12.45: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.

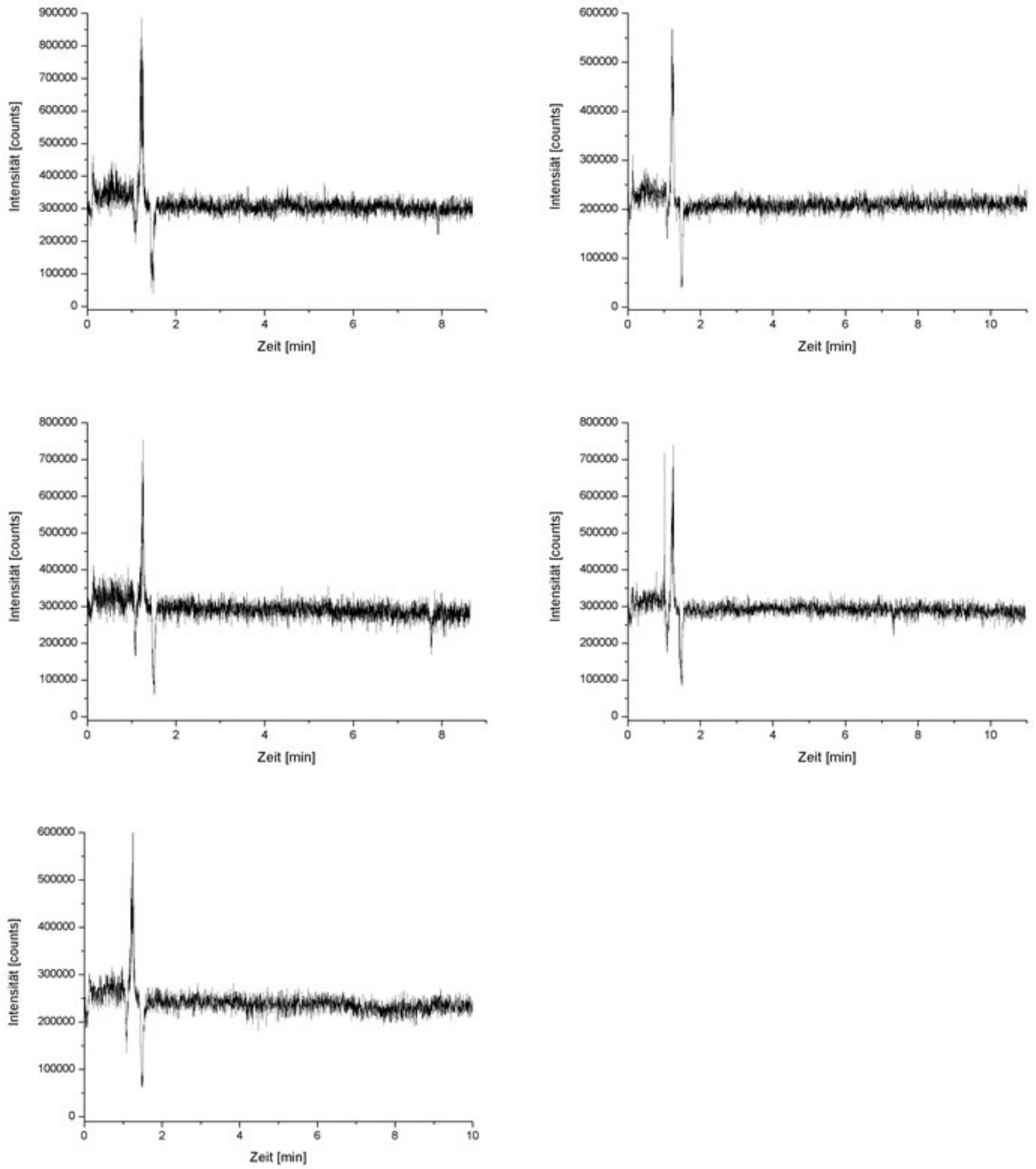


Abbildung 12.46: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 bei einer Injektionstemperatur von 255 °C.

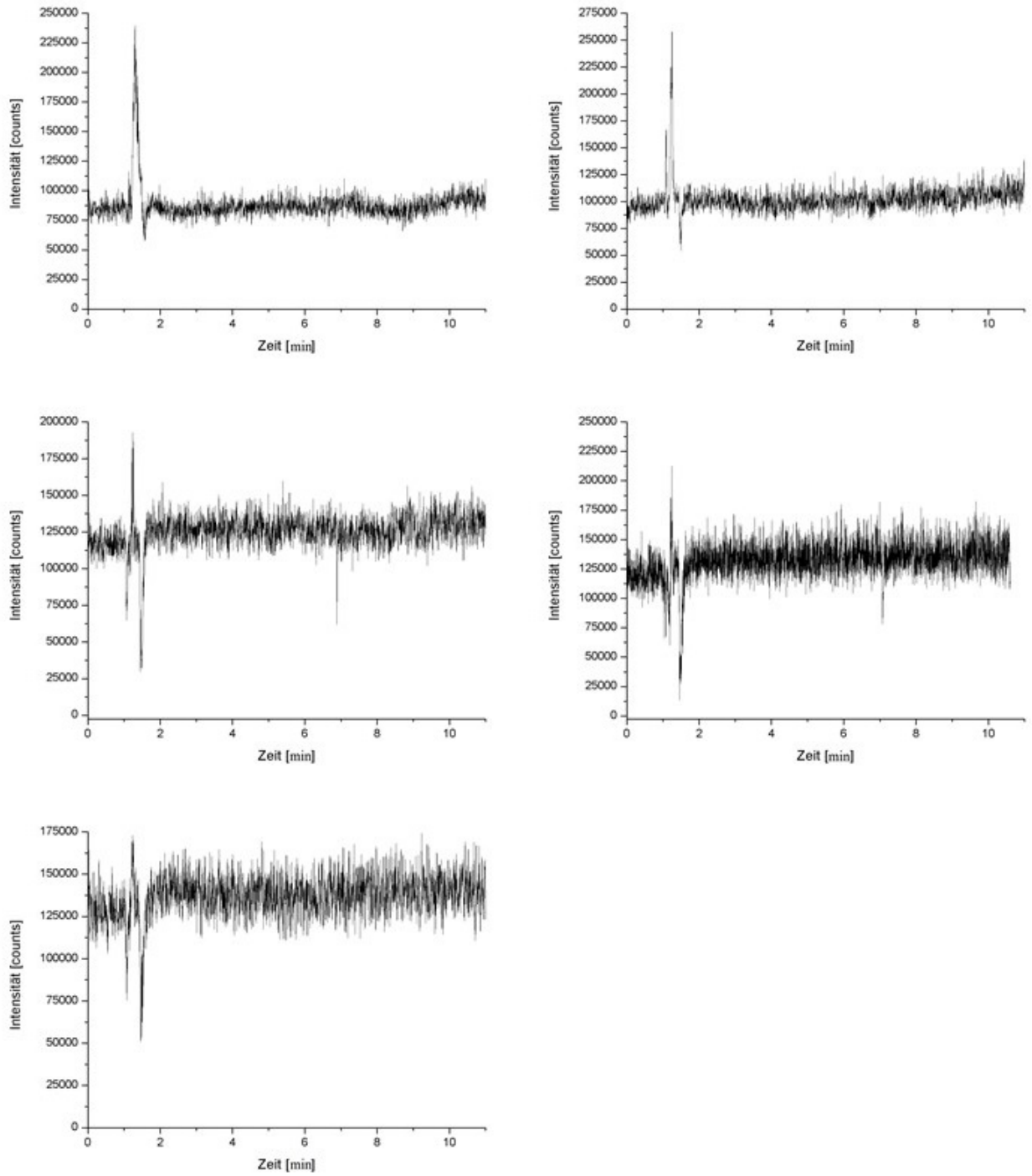


Abbildung 12.47: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 235 °C.

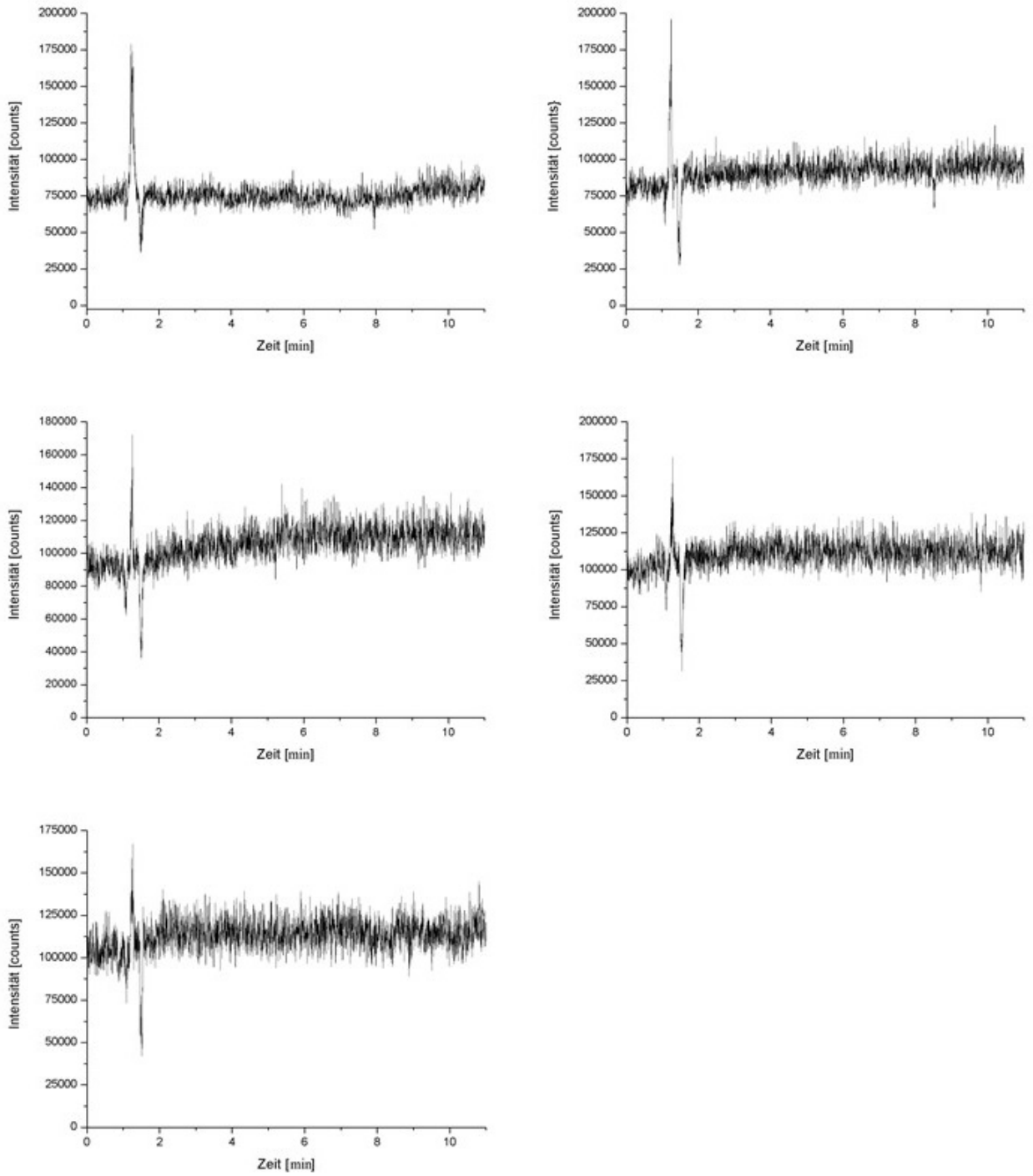


Abbildung 12.48: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 240 °C.

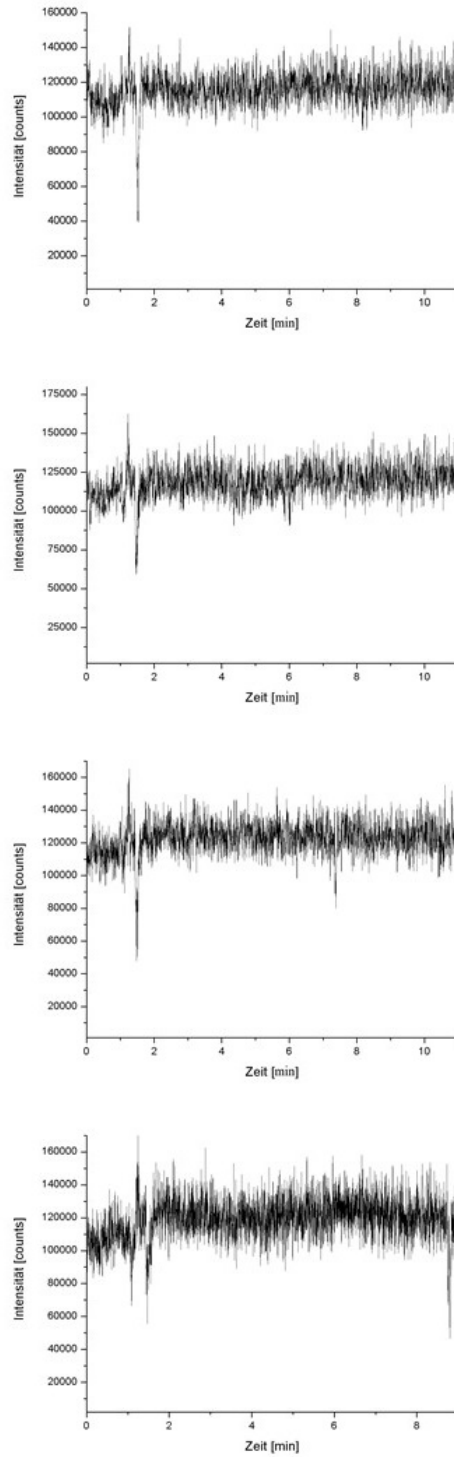


Abbildung 12.49: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.

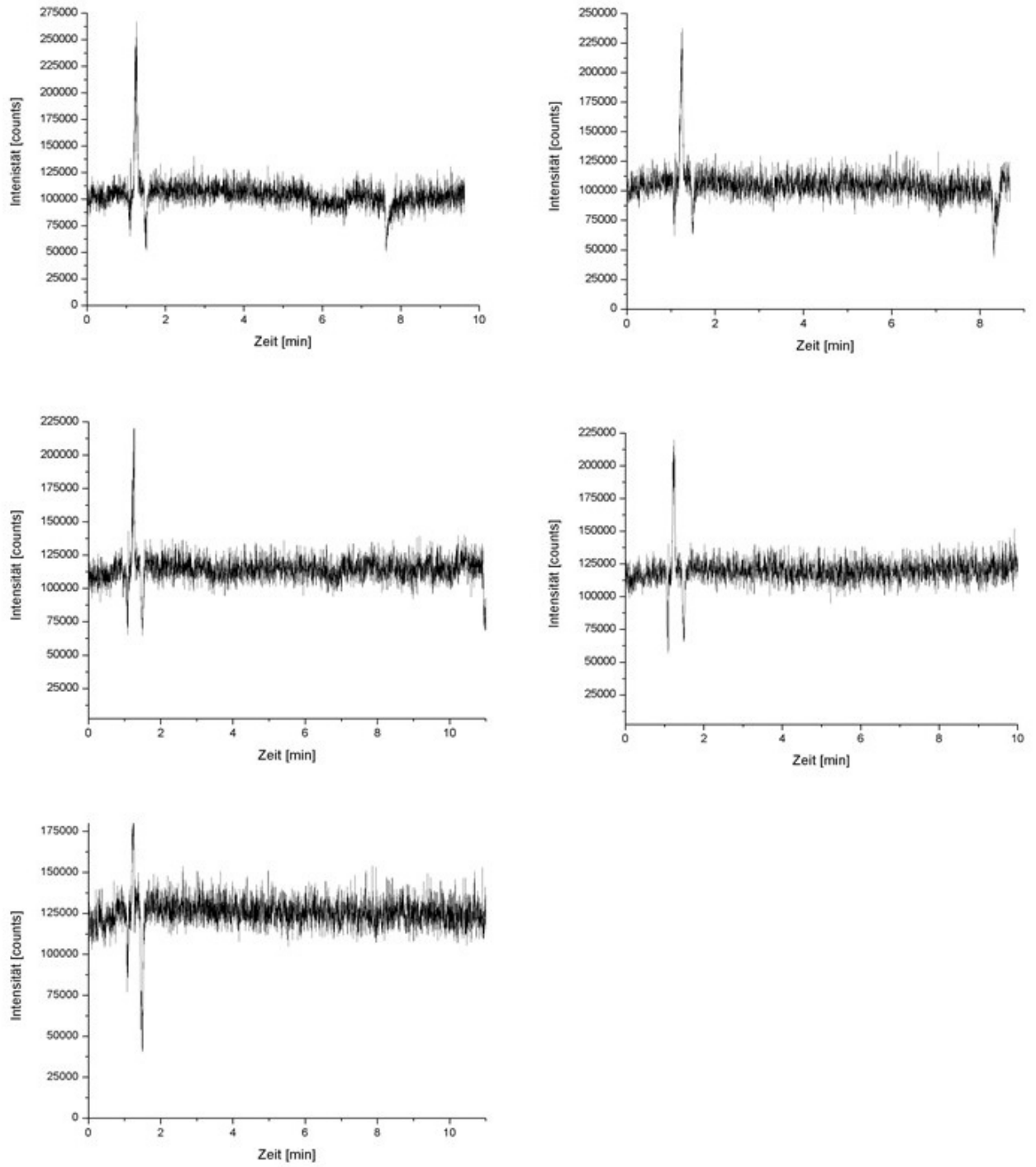


Abbildung 12.50: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.

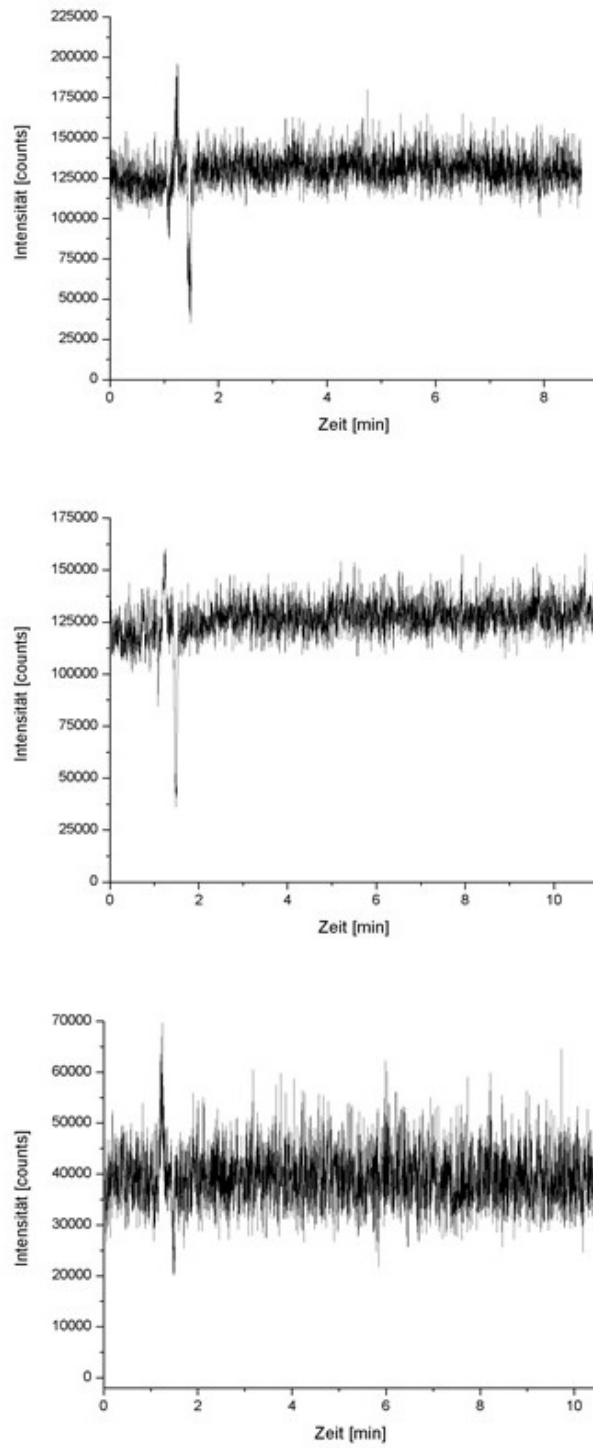


Abbildung 12.51: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 bei einer Injektionstemperatur von 255 °C.

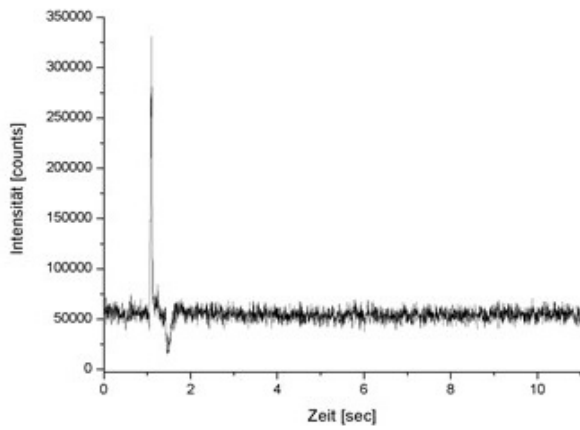
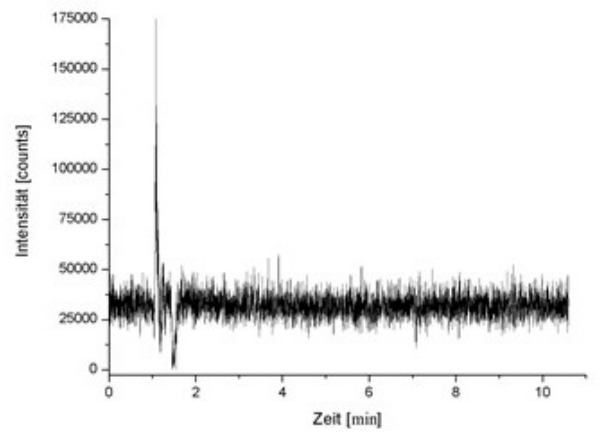
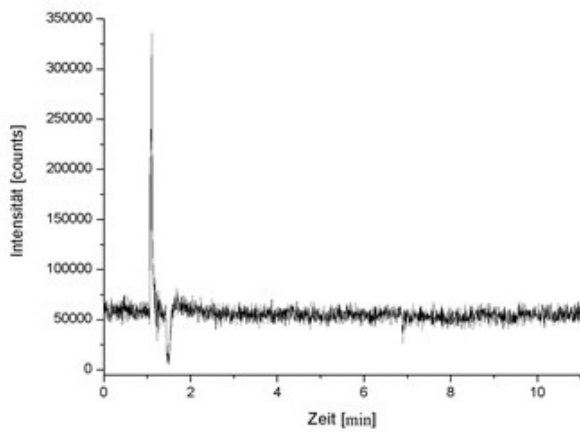
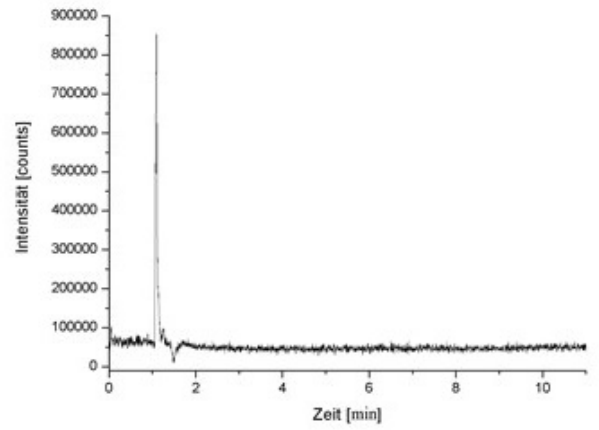
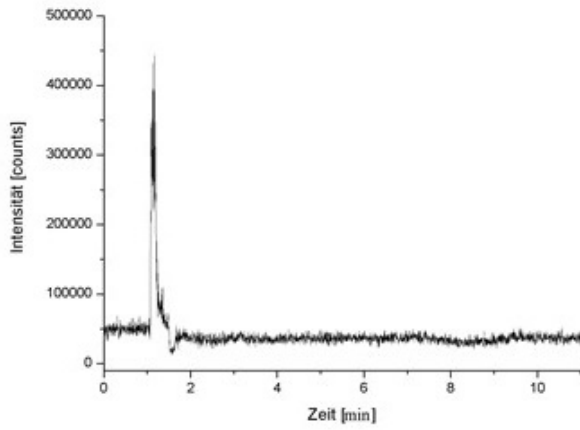


Abbildung 12.52: Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 235 °C.

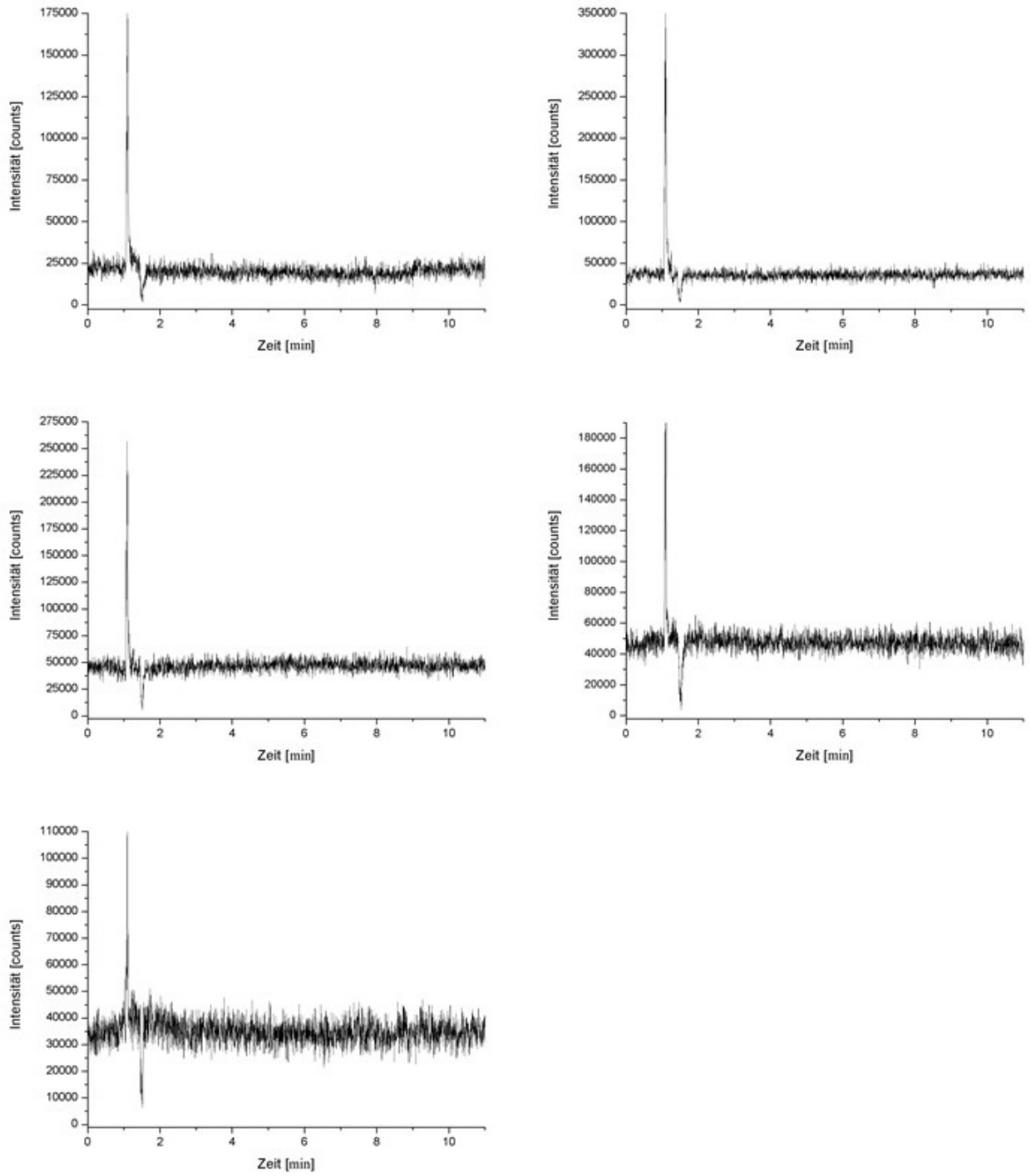


Abbildung 12.53: Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 240 °C.

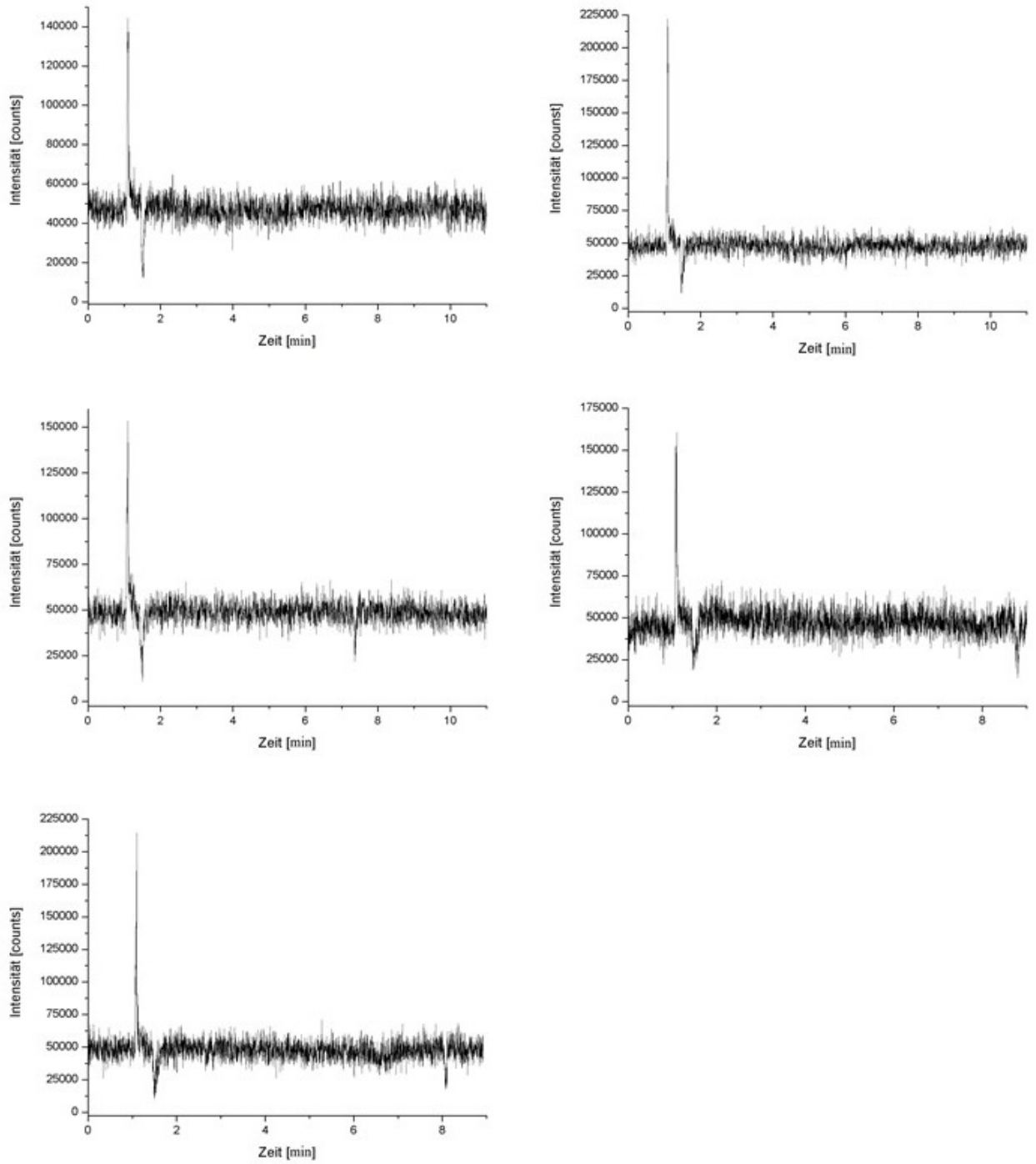


Abbildung 12.54: Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 245 °C.

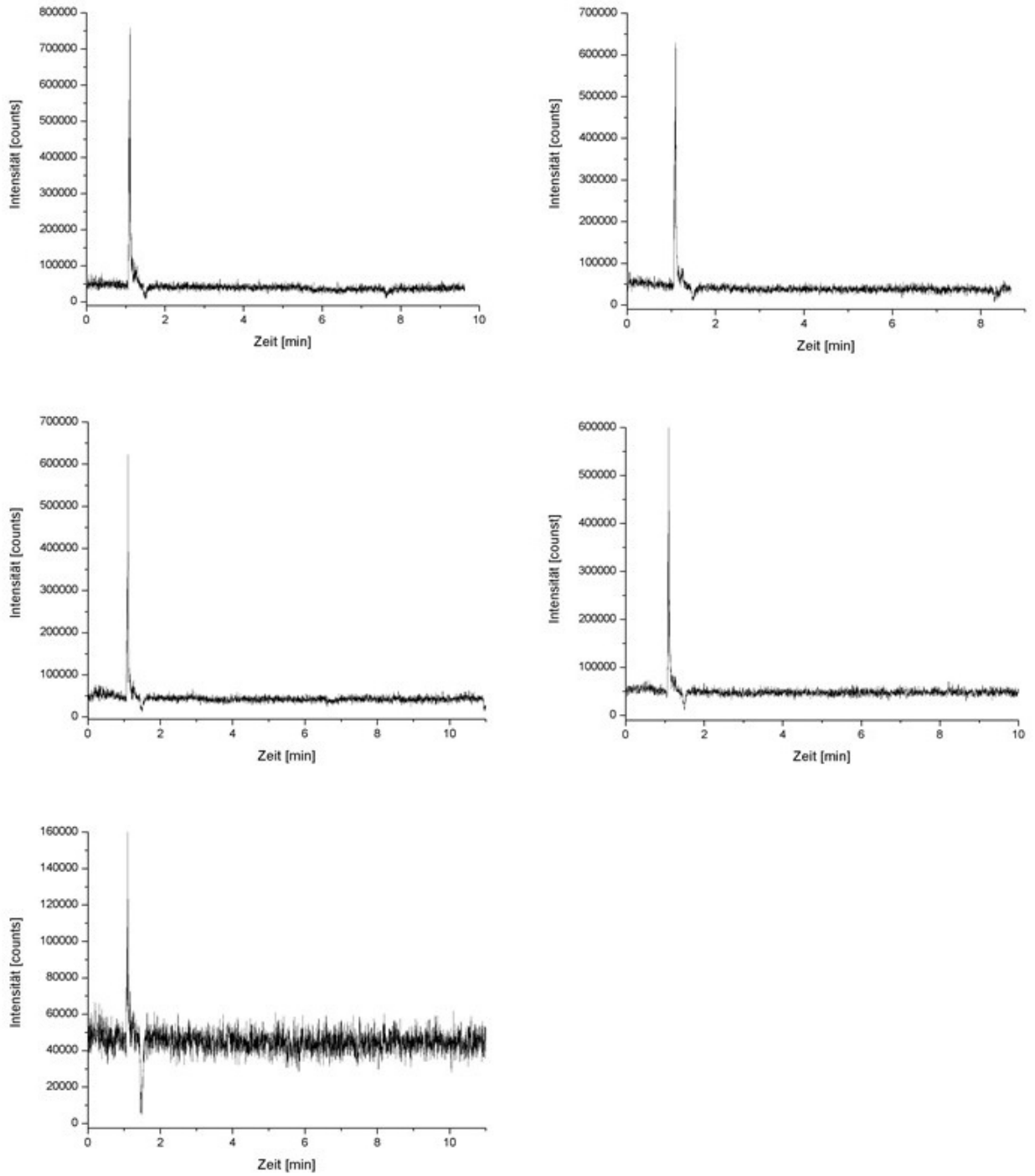


Abbildung 12.55: Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 250 °C.

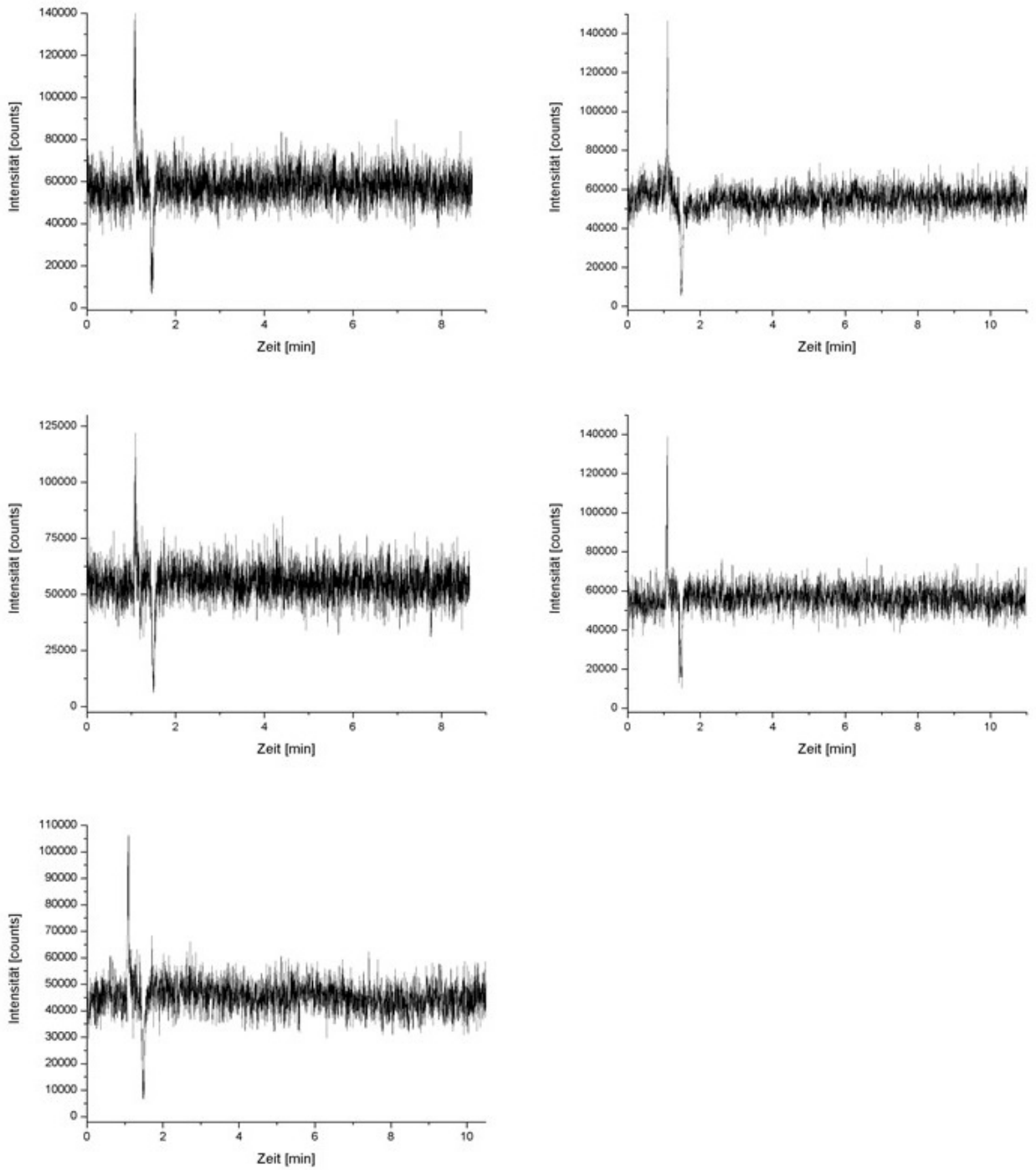


Abbildung 12.56: Chromatogramm für Butanol m/z 74 bei einer Injektionstemperatur von 255 °C.

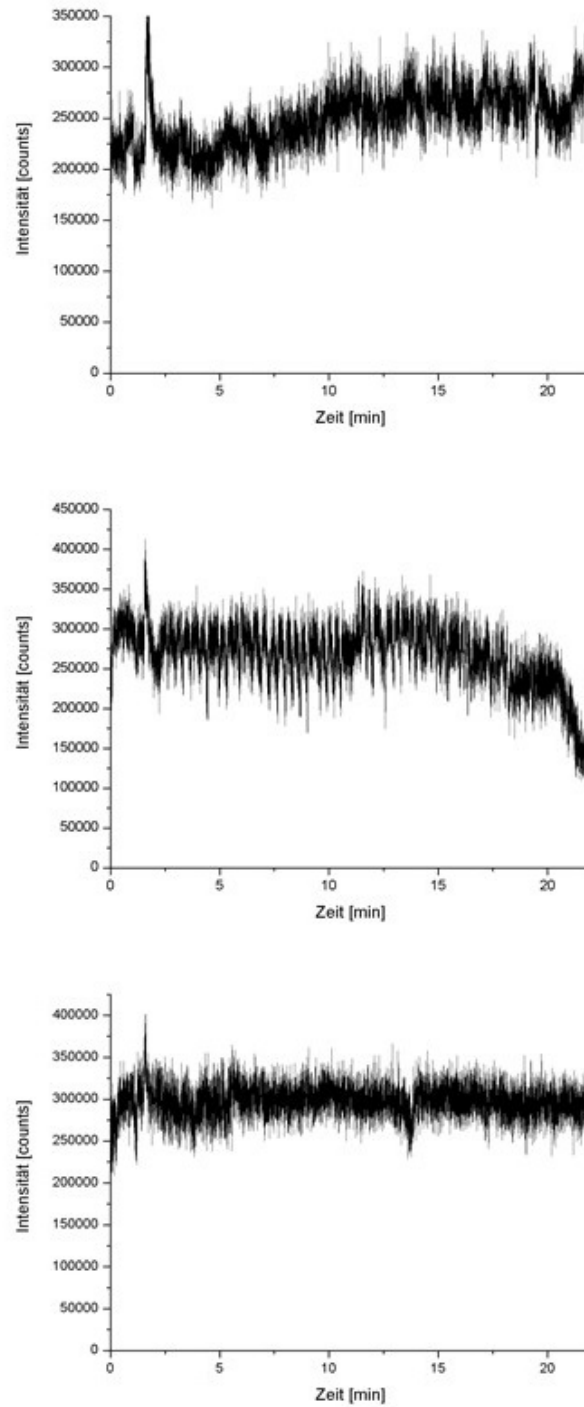


Abbildung 12.57: Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

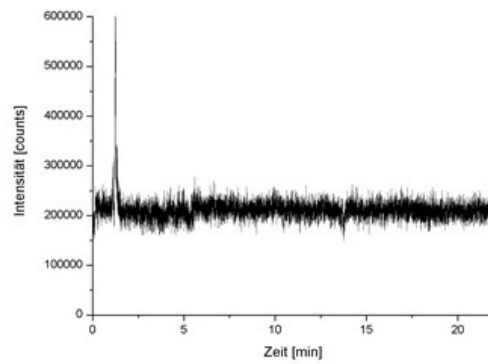
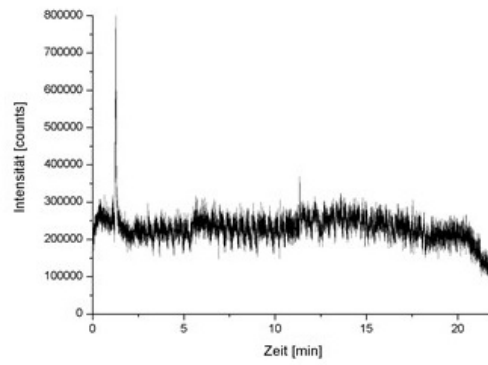
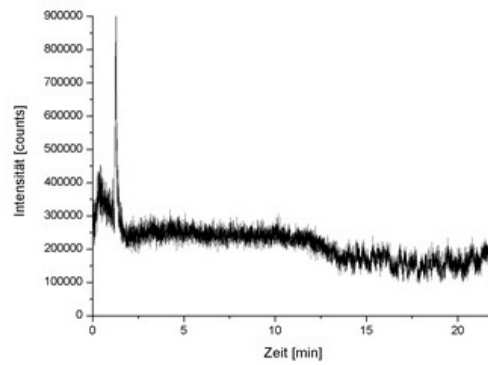
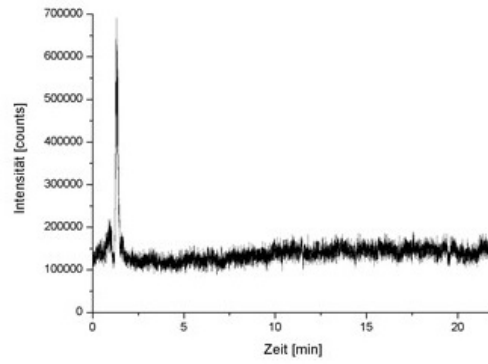


Abbildung 12.58: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

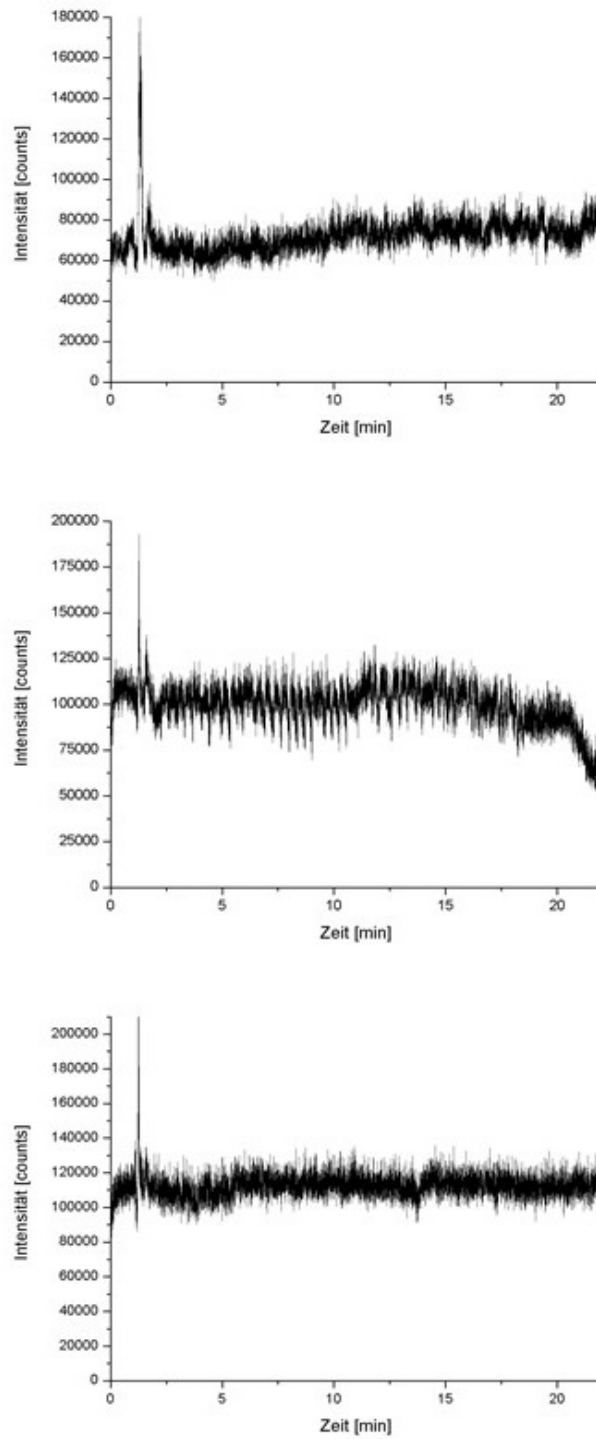


Abbildung 12.59: Chromatogramm für Hexabsäureethylester m/z 144 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

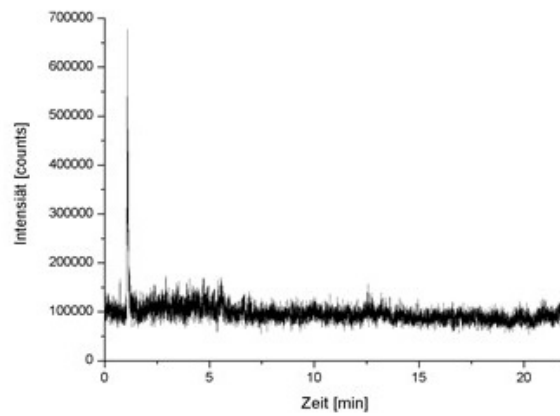
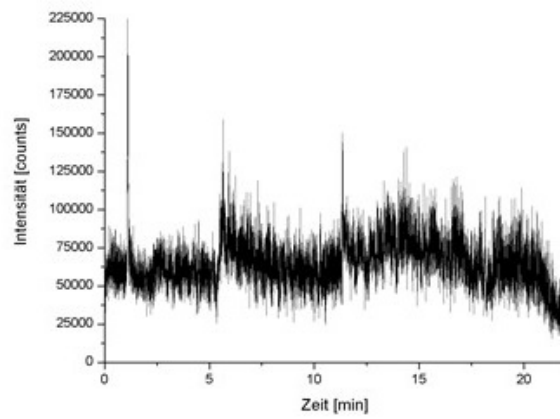
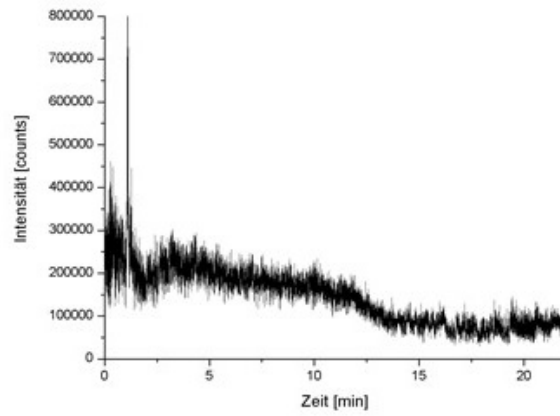


Abbildung 12.60: Chromatogramm für Butanol m/z 74 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

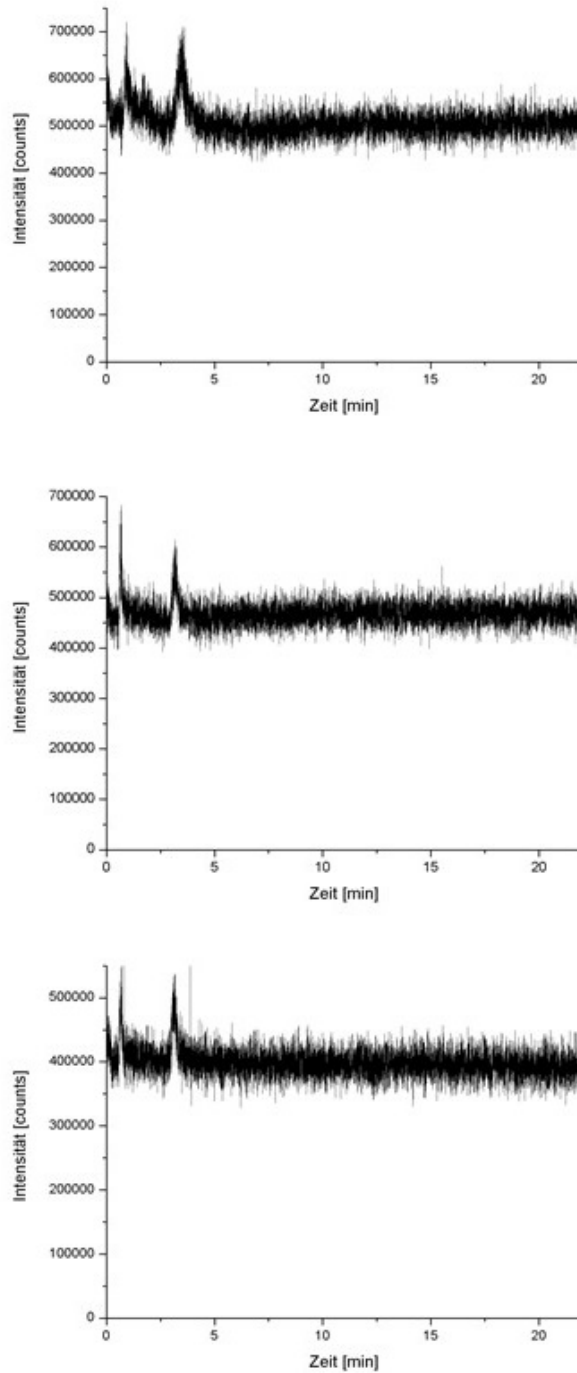


Abbildung 12.61: Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 60 psi.

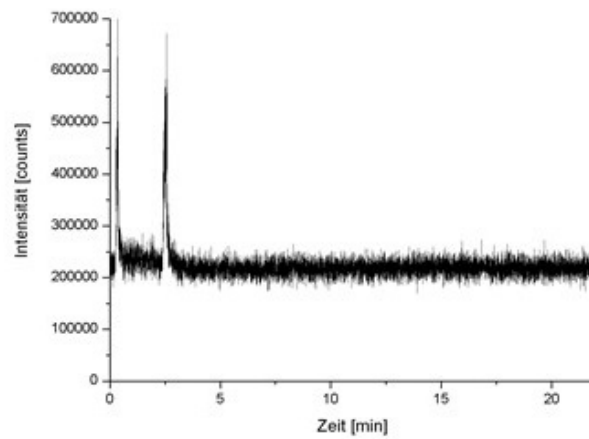
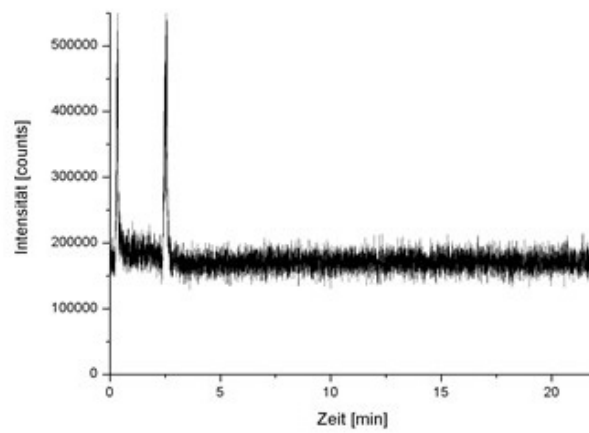
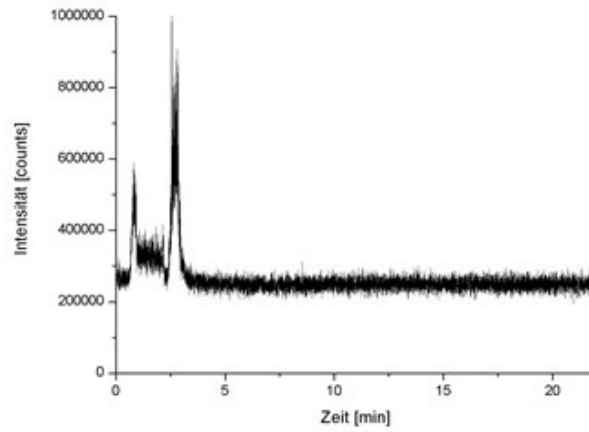


Abbildung 12.62: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 60 psi.

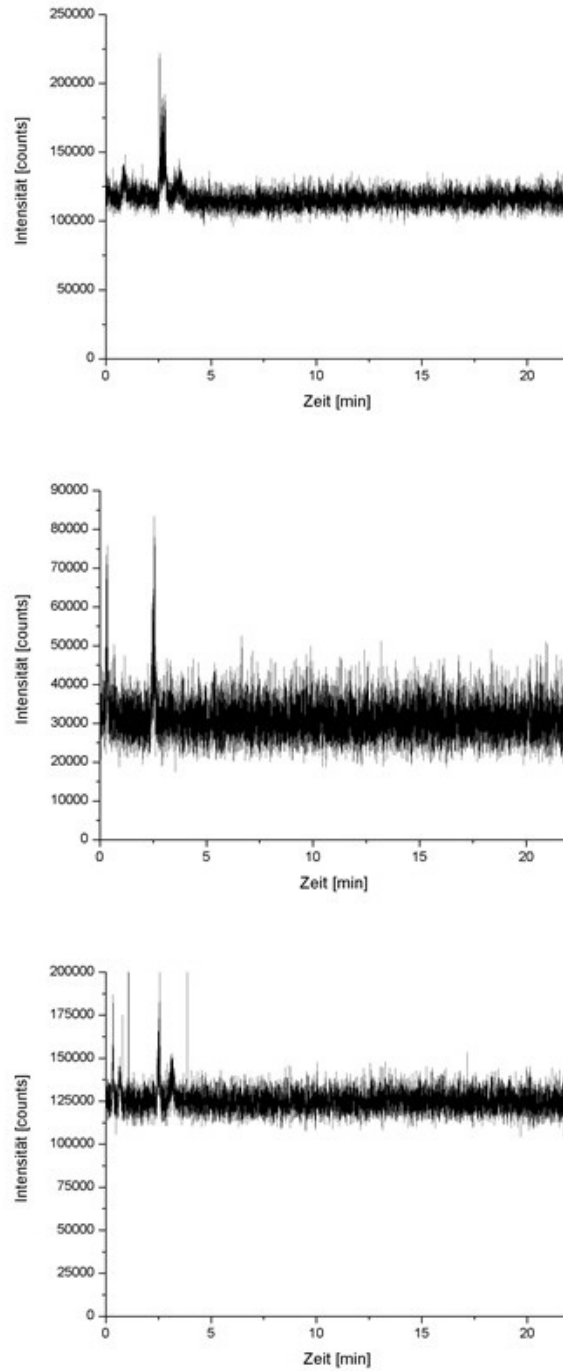


Abbildung 12.63: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 60 psi.

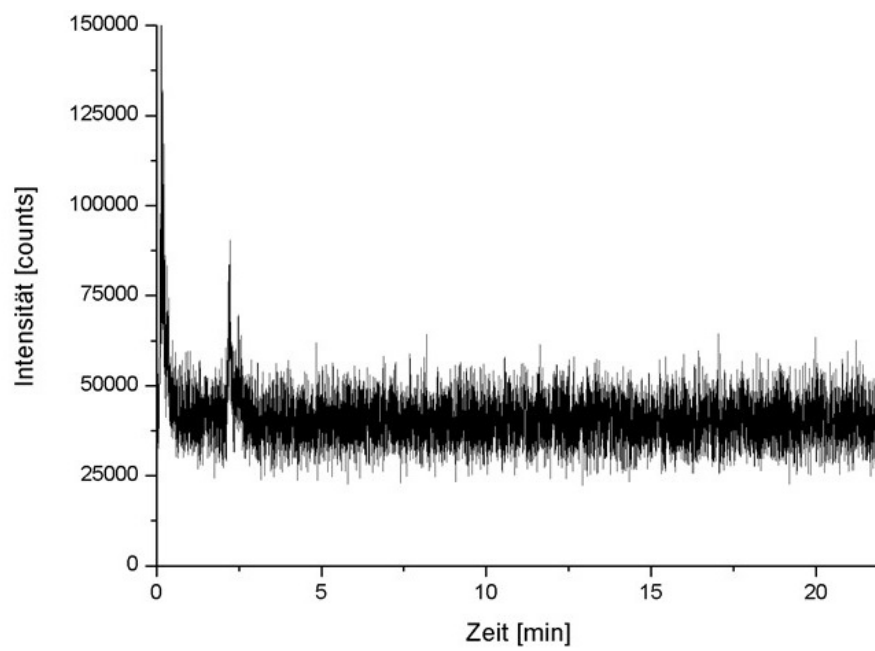
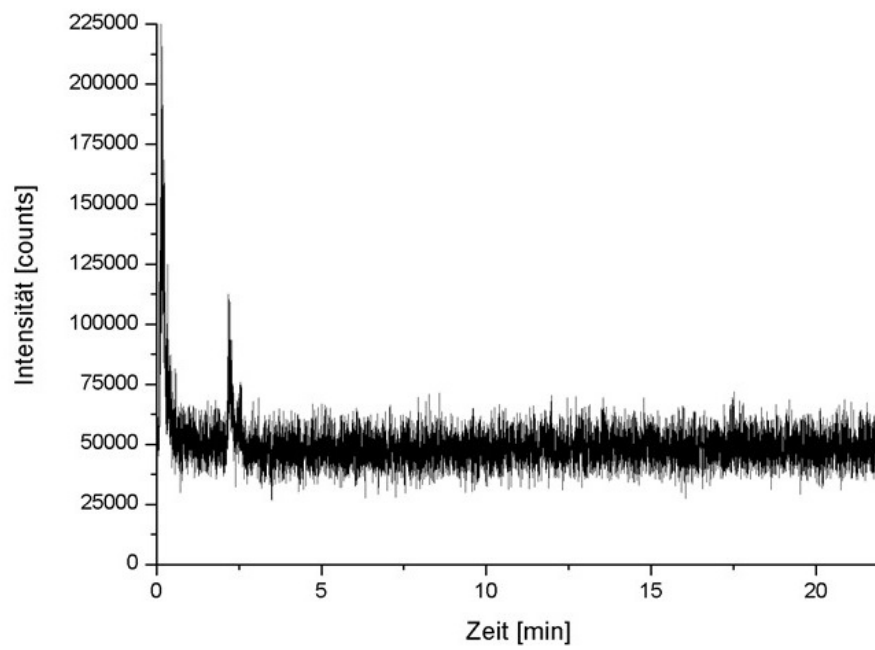


Abbildung 12.64: Chromatogramm für Butanol m/z 74 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 60 psi.

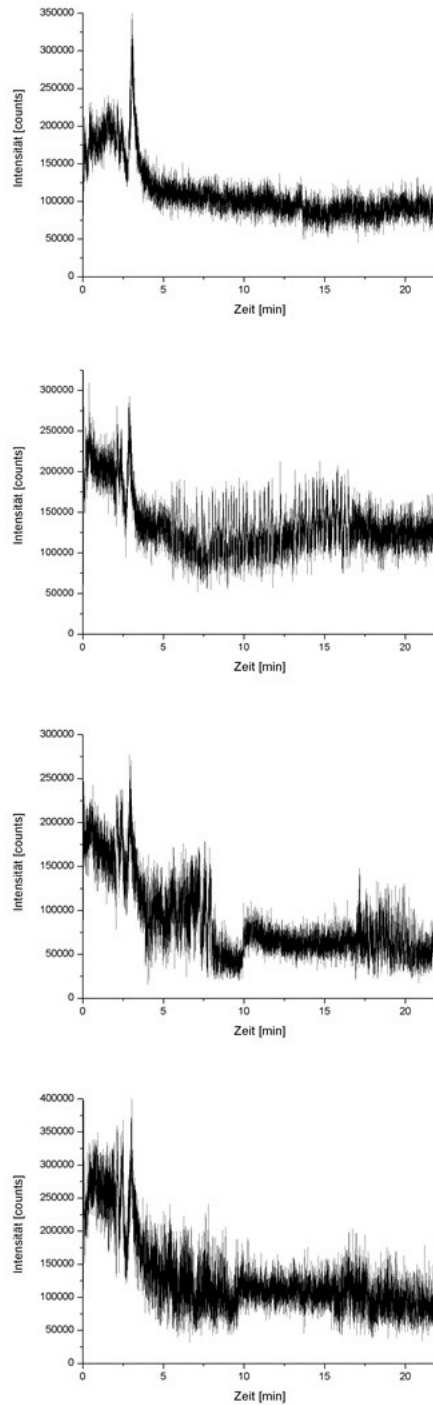


Abbildung 12.65: Chromatogramm für Acetophenon m/z 120 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 80 psi.

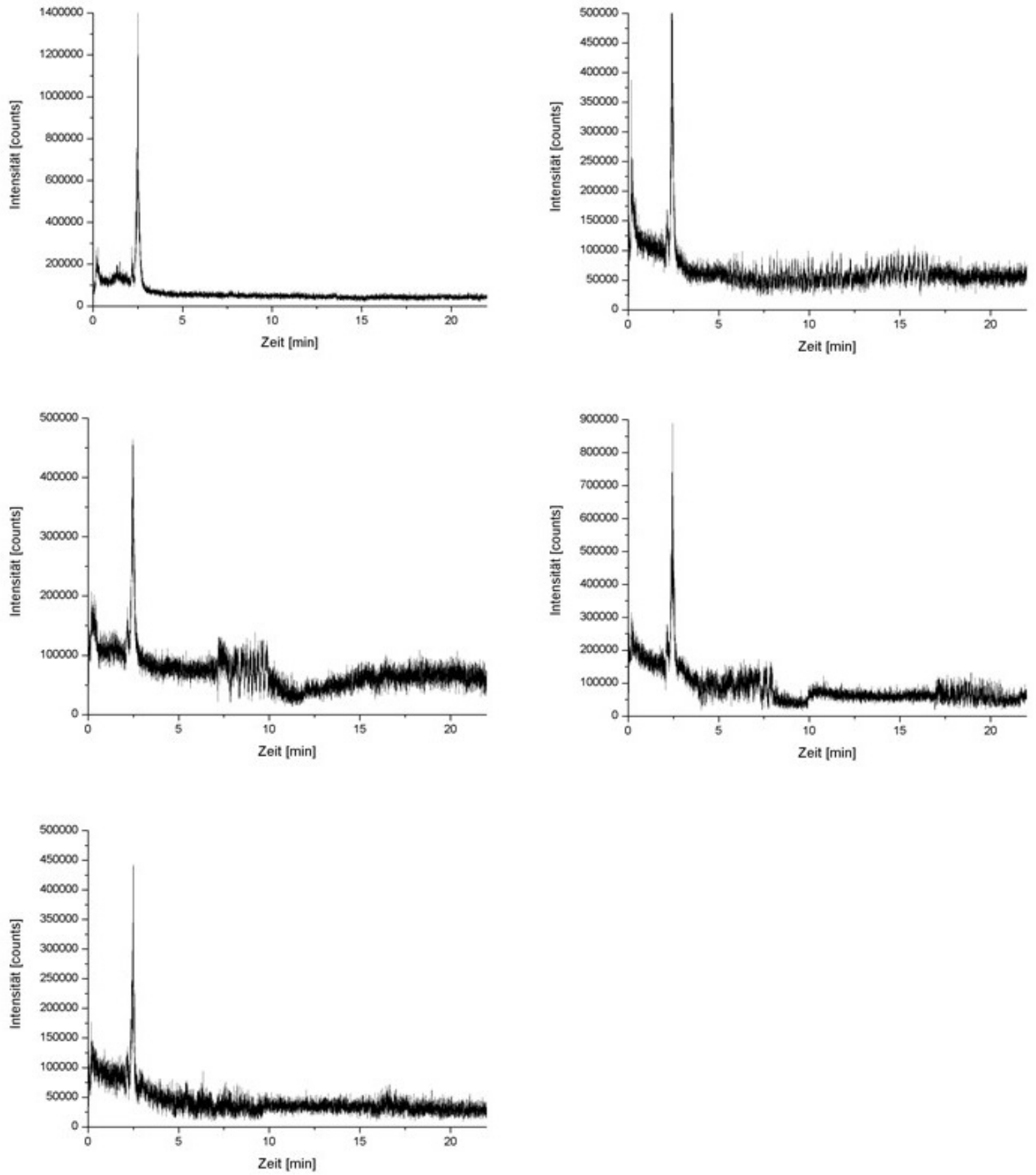


Abbildung 12.66: Chromatogramm für Buttersäureethylester m/z 116 mit einer Heizrate von 5 °C min^{-1} und einem Injektionsdruck von 80 psi.

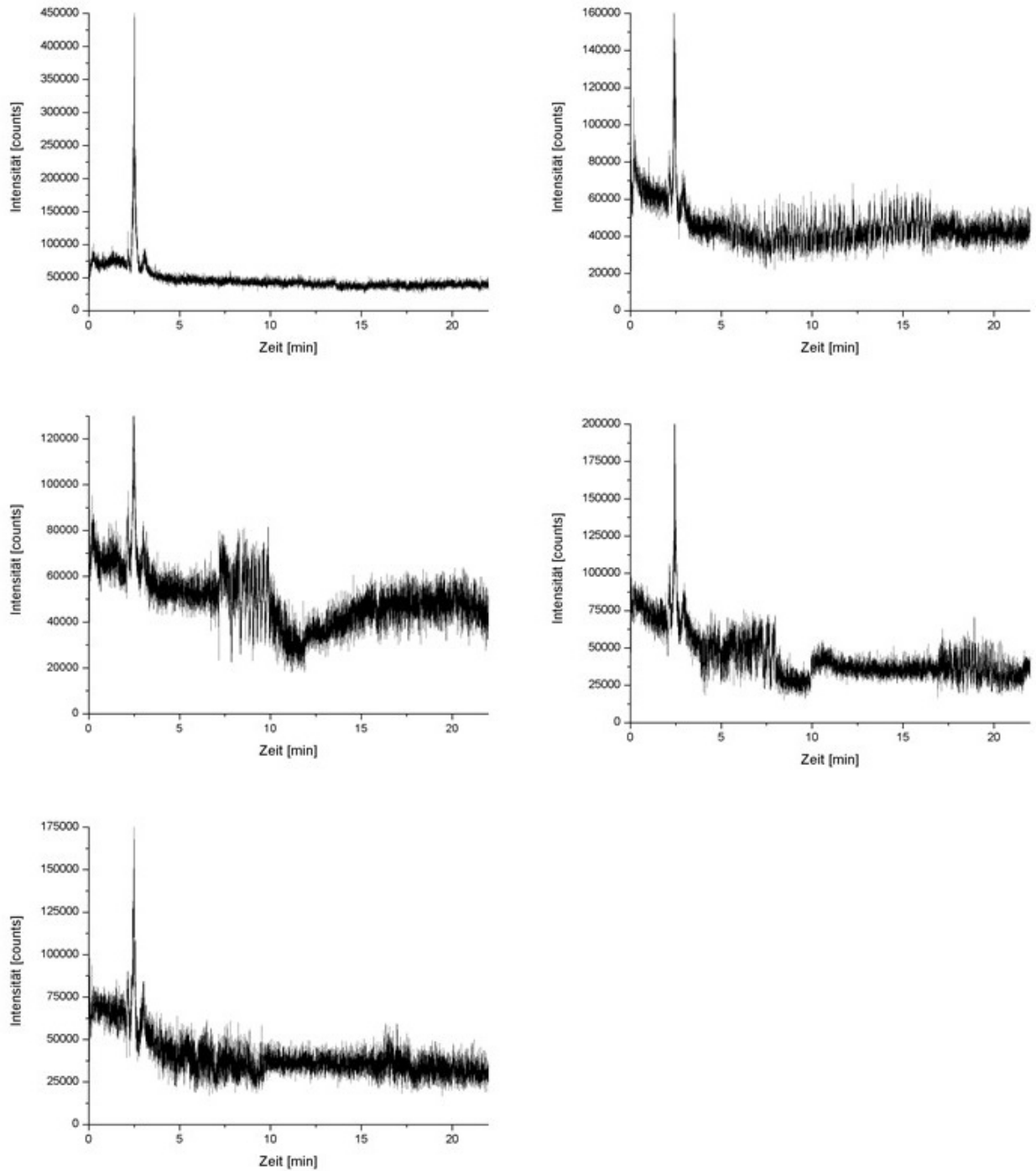


Abbildung 12.67: Chromatogramm für Hexansäureethylester m/z 144 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 80 psi.

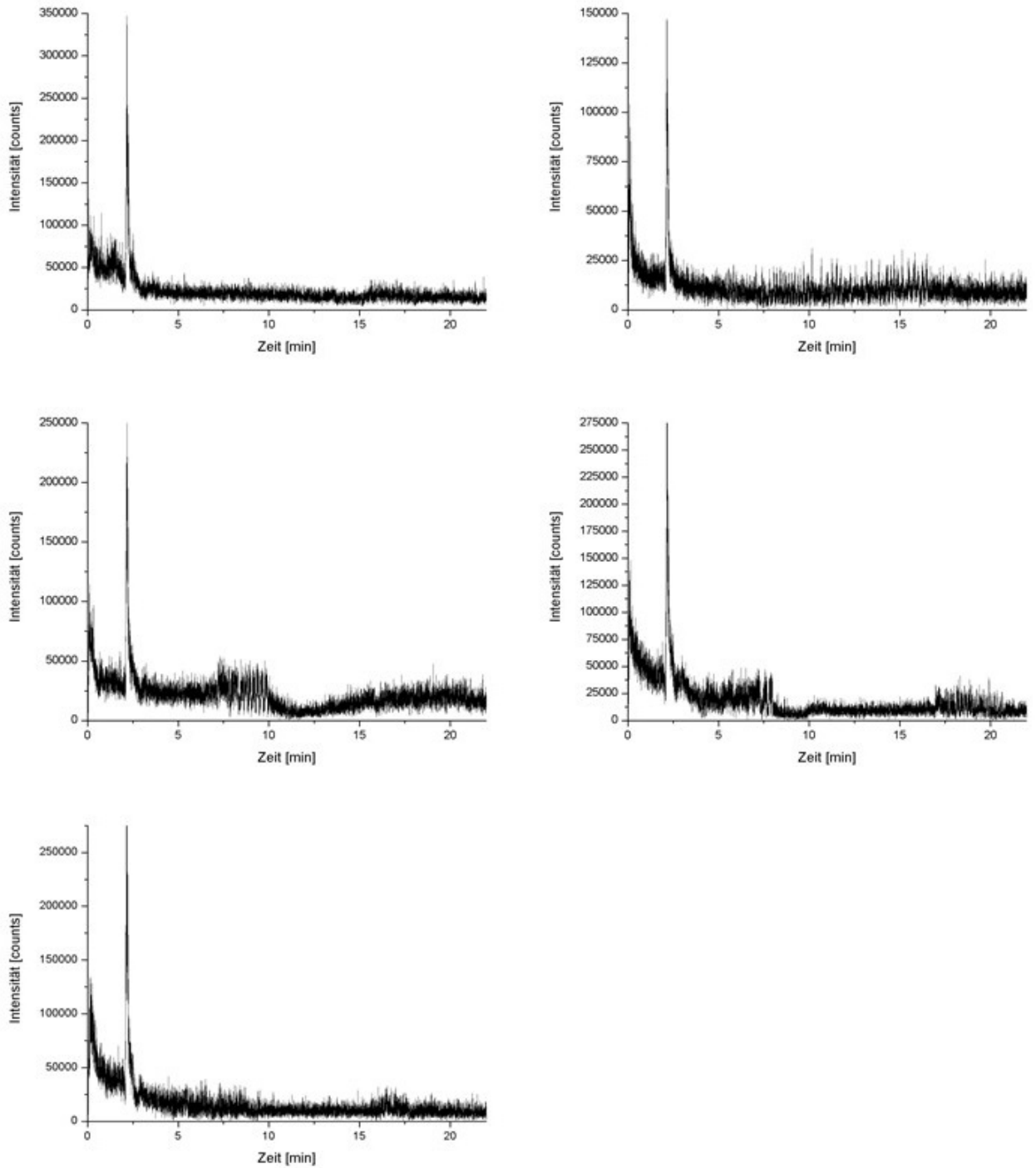


Abbildung 12.68: Chromatogramm für Butanol m/z 74 mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ und einem Injektionsdruck von 80 psi.

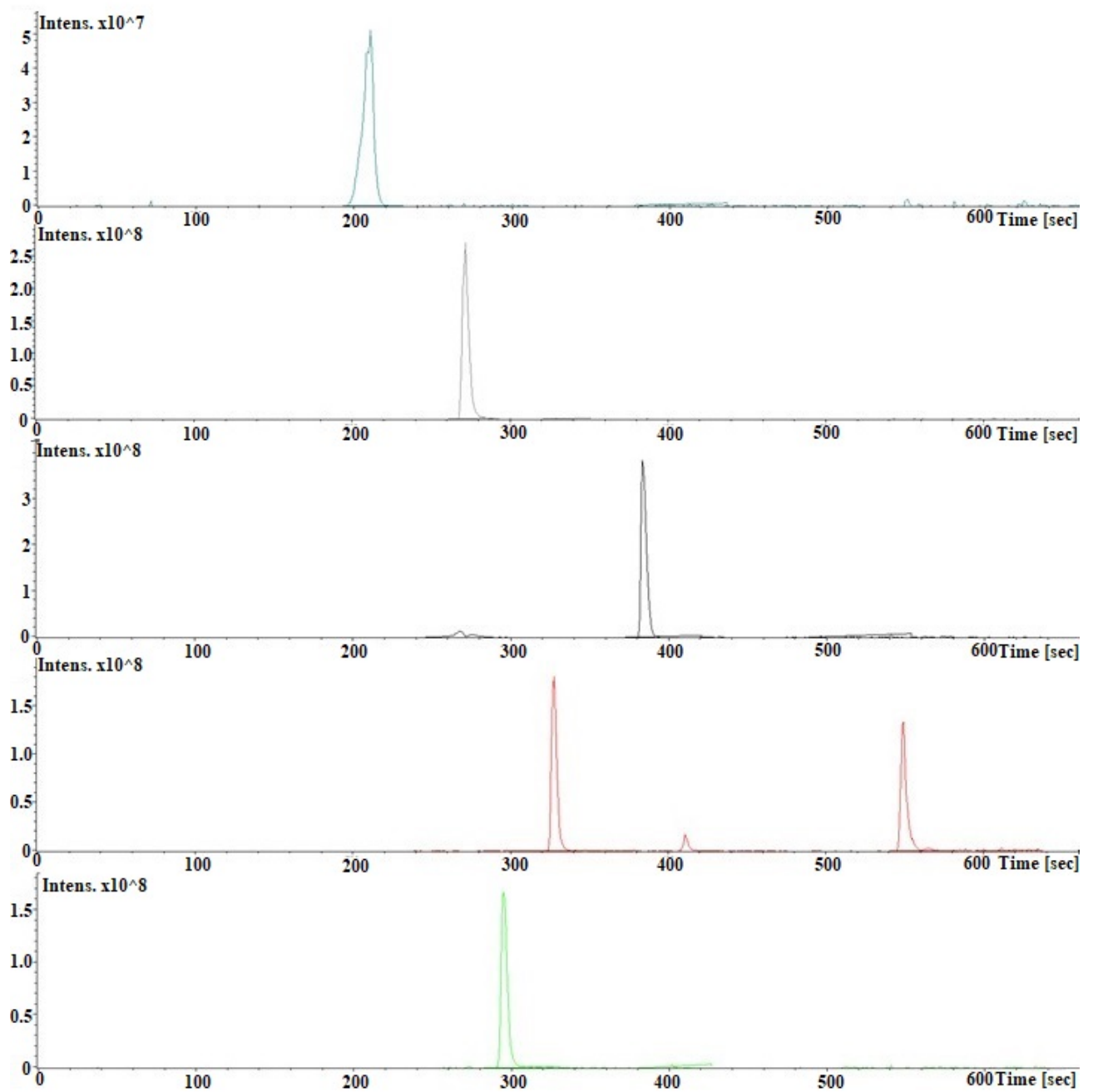


Abbildung 12.69: Chromatogramm von Paracetamol (oben), Mirtazpin (zweites), Hydrochlorothiazid (drittes), Haloperidol-D4 (viertes) und Risperidone (unten), erhalten mit einem konventionellem LC-ESI-MS-System.

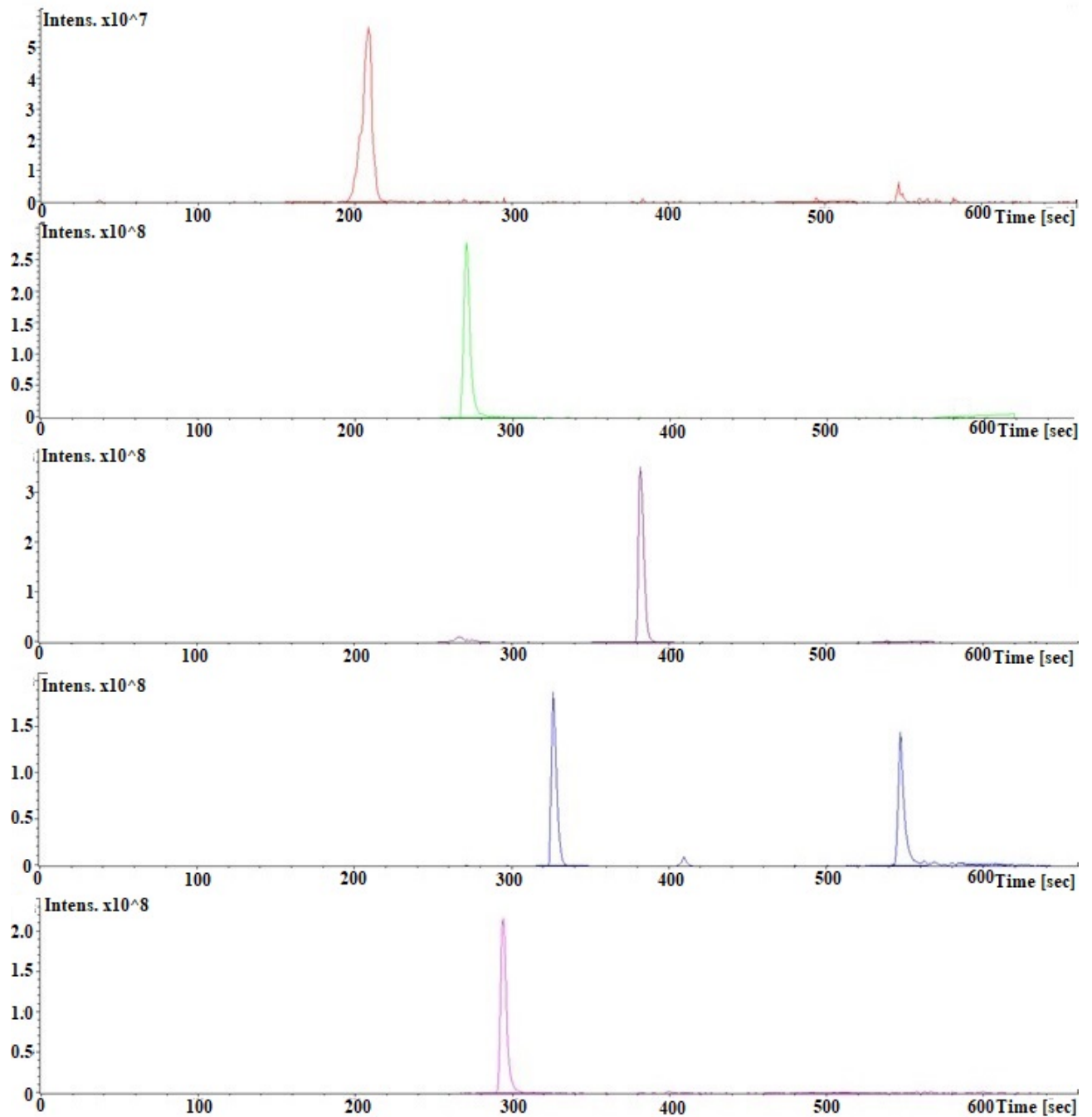


Abbildung 12.70: Chromatogramm von Paracetamol (oben), Mirtazpin (zweites), Hydrochlorothiazid (drittes), Haloperidol-D4 (viertes) und Risperidone (unten), erhalten mit einem konventionellem LC-ESI-MS-System.

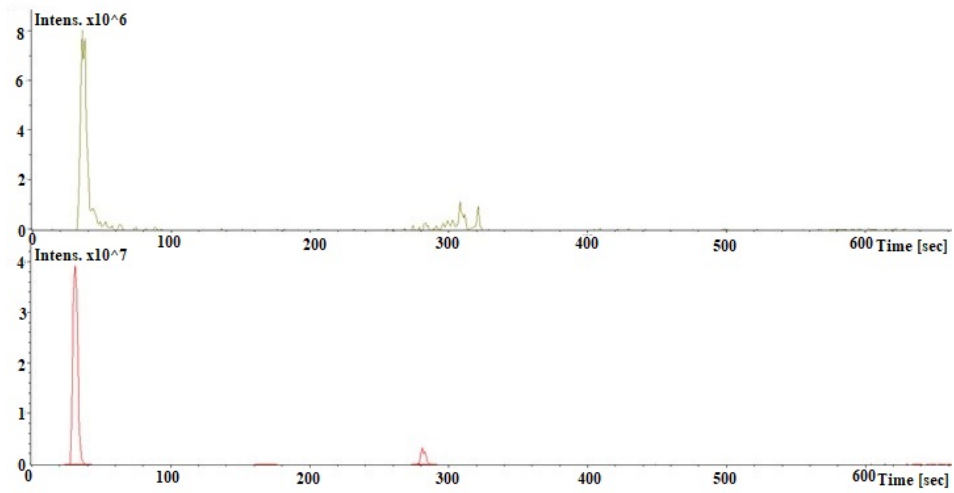


Abbildung 12.71: Chromatogramm von Phenacetin (unten, m/z 180) und Kokain (oben, m/z 304).

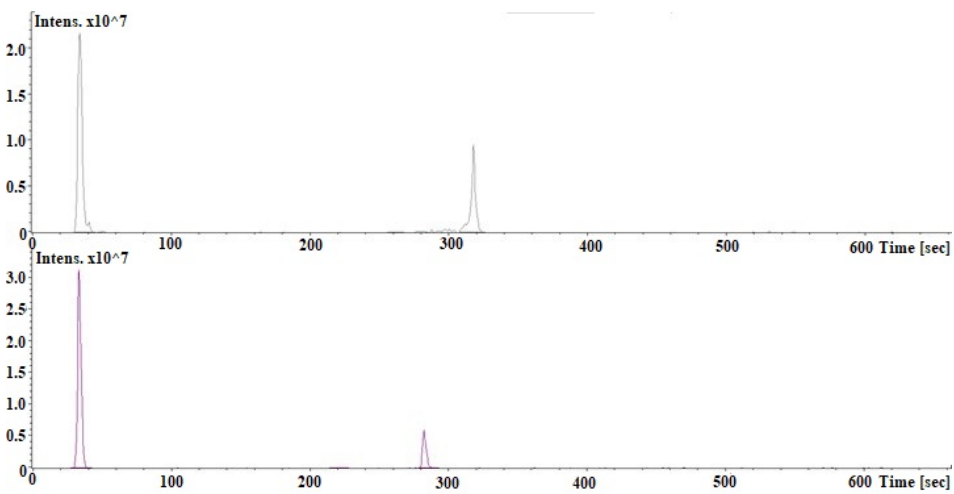


Abbildung 12.72: Chromatogramm von Phenacetin (unten, m/z 180) und Kokain (oben, m/z 304).

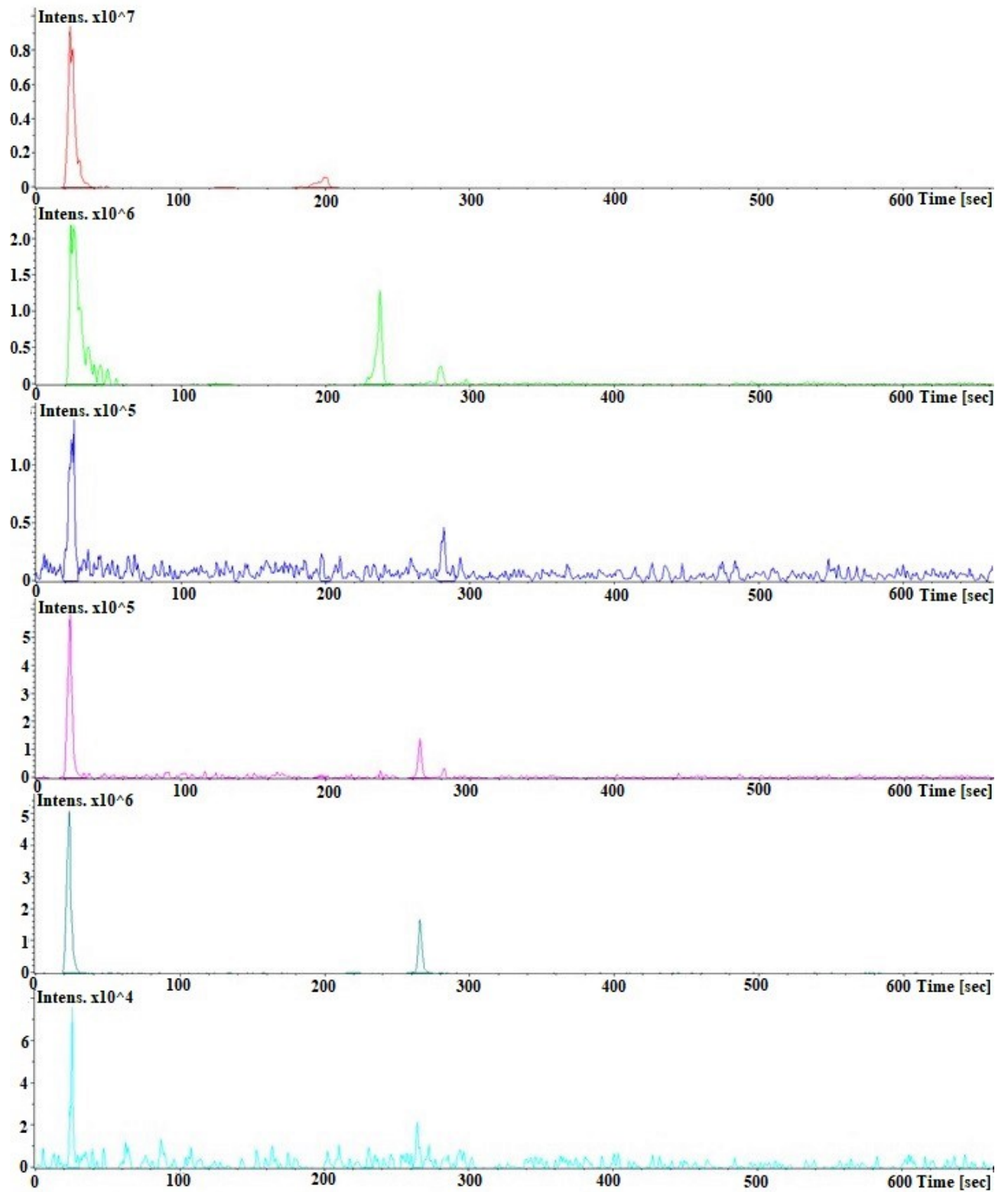


Abbildung 12.73: Chromatogramm von Paracetamol (zweites), Koffein (drittes), Heroin (viertes), Papaverin (fünftes) und 6-Monoacetylcodein (unten).

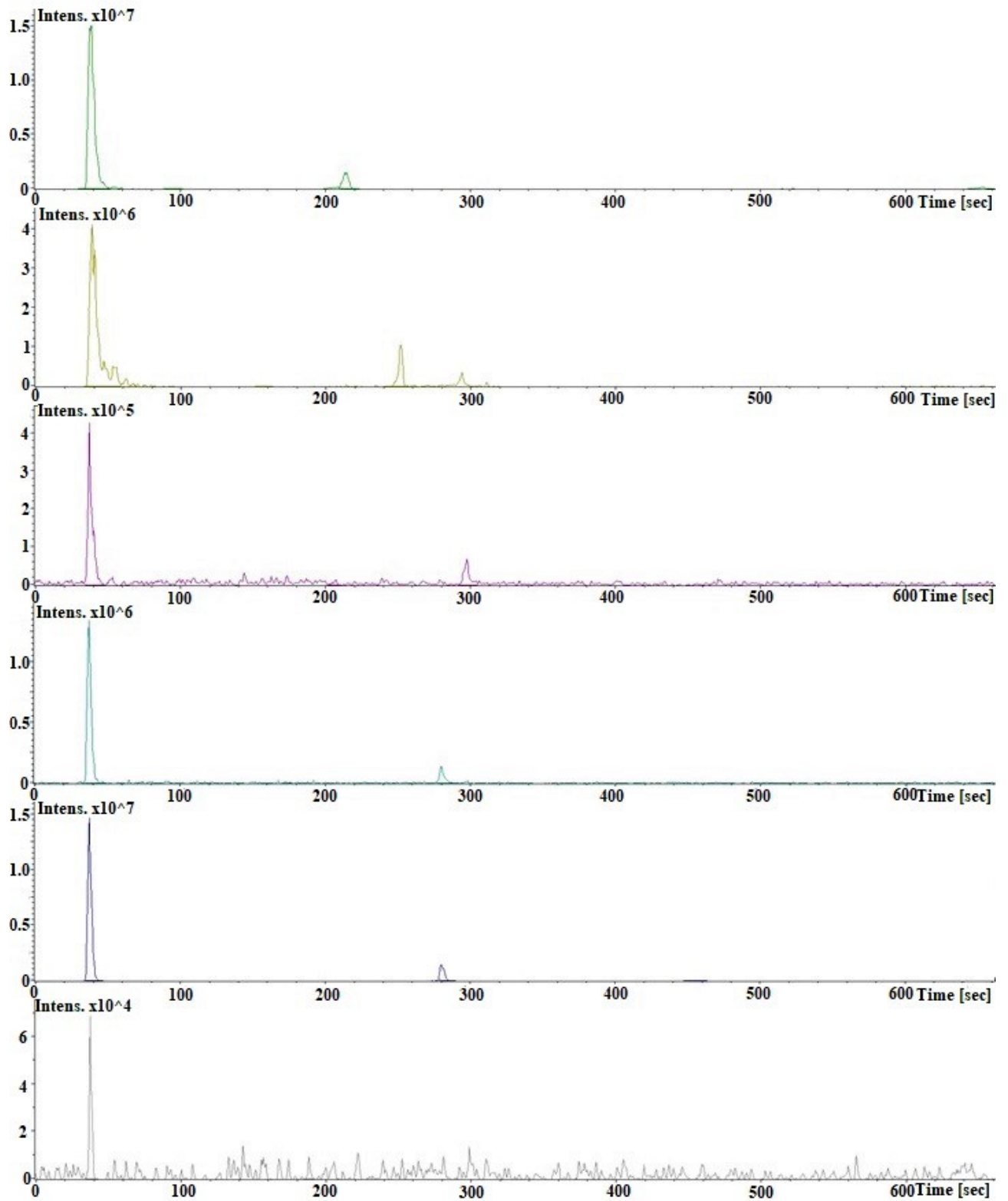


Abbildung 12.74: Chromatogramm von Paracetamol (zweites), Koffein (drittes), Heroin (viertes), Papaverin (fünftes) und 6-Monoacetylcodein (unten).

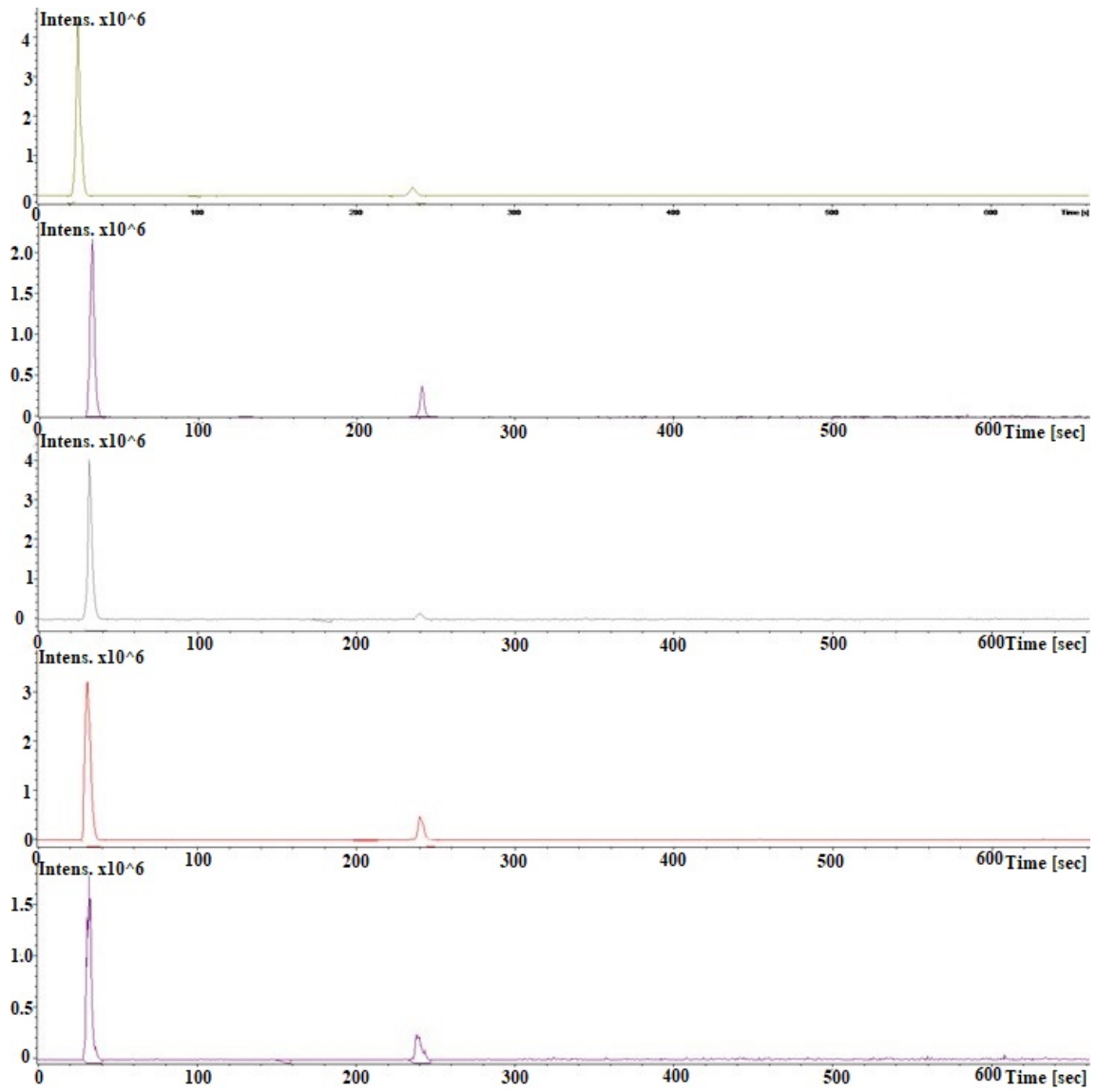


Abbildung 12.75: Chromatogramm von MDMA m/z 194 für fünf einzelne Messungen.

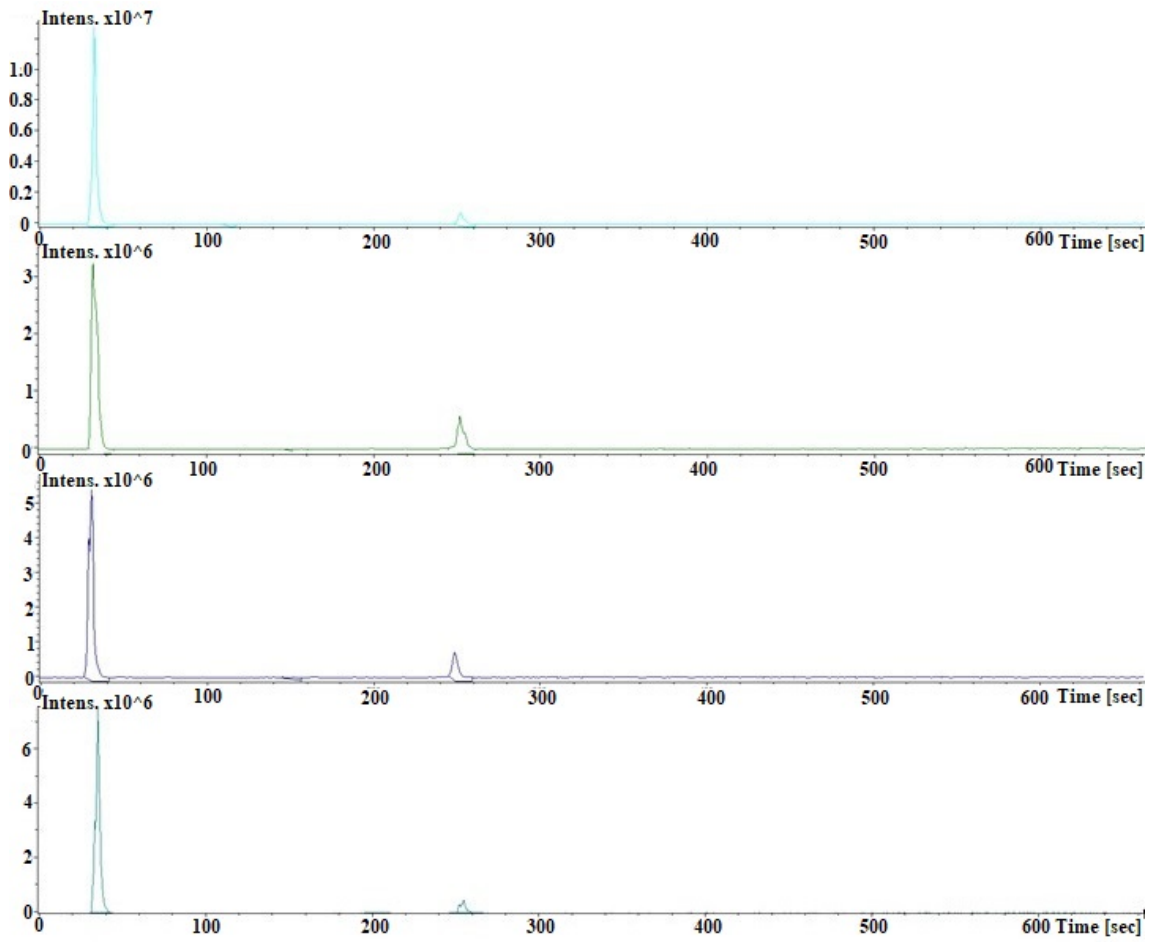


Abbildung 12.76: Chromatogramm von MDE m/z 208 für vier einzelne Messungen.

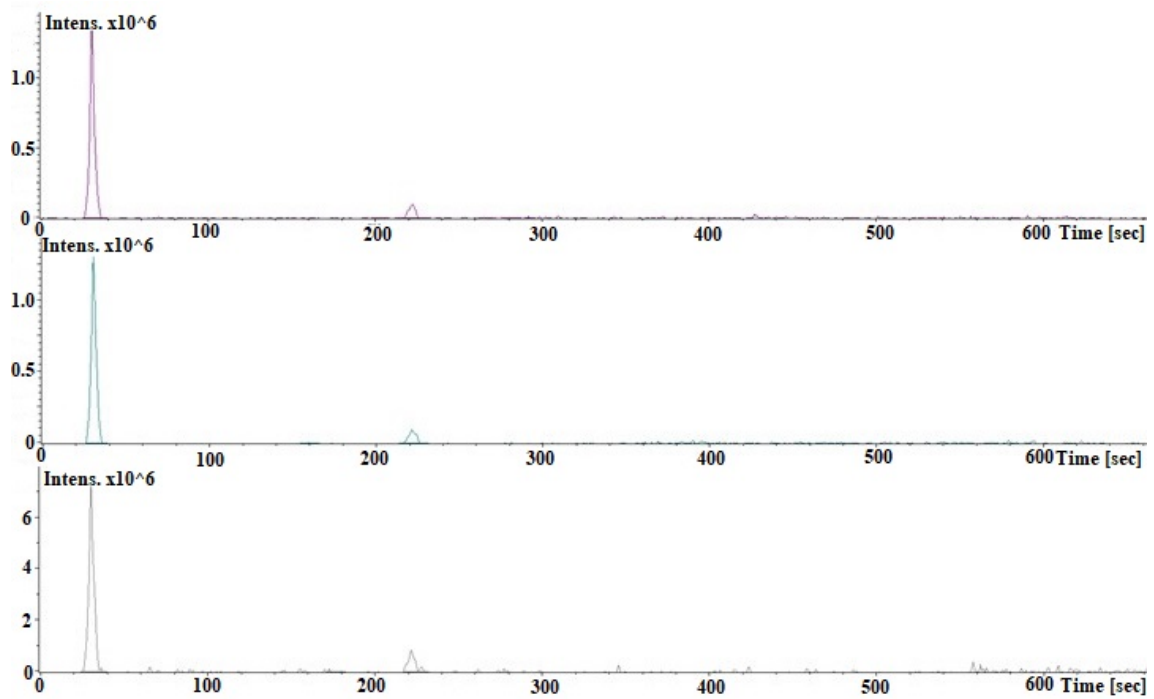


Abbildung 12.77: Chromatogramm von Amphetamin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136.

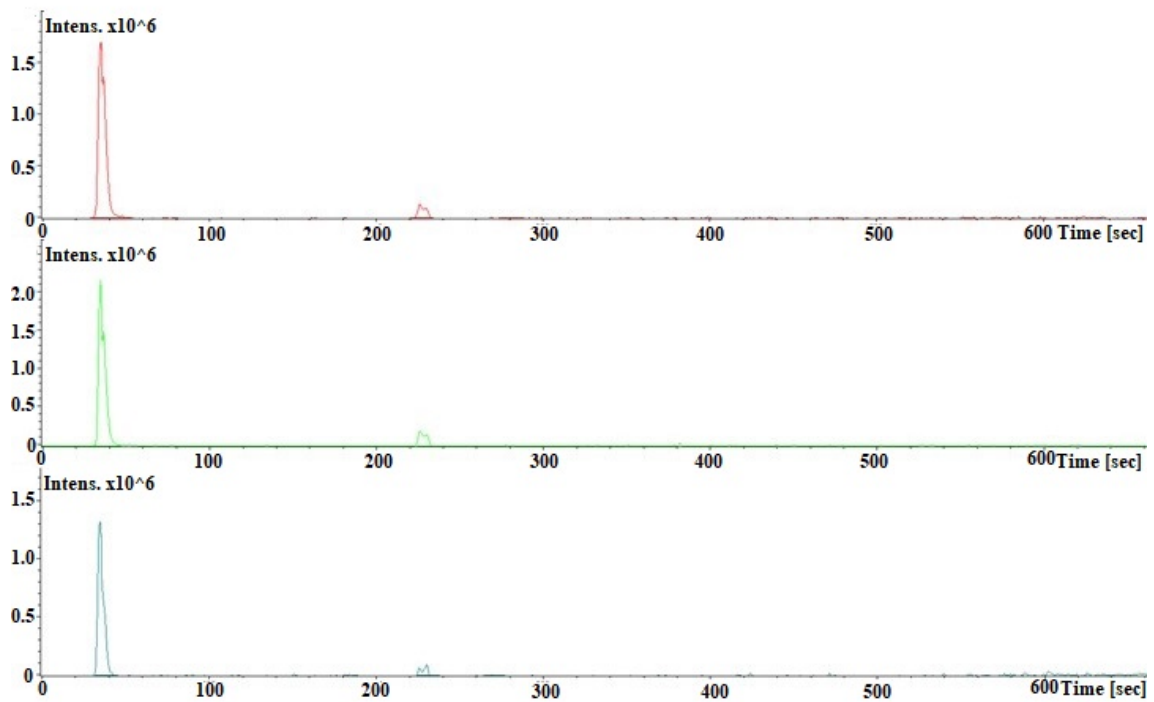


Abbildung 12.78: Chromatogramm von Amphetamin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136.

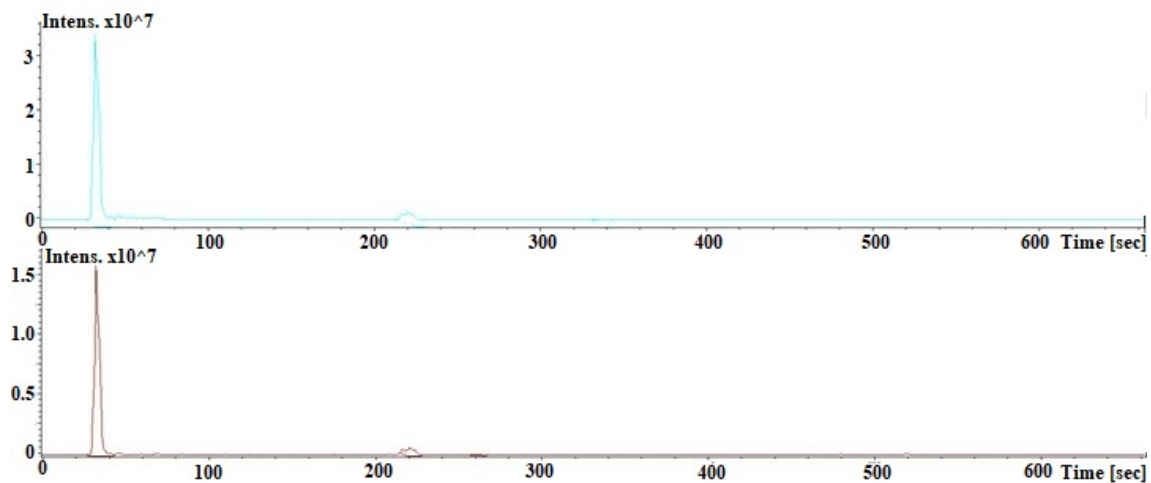


Abbildung 12.79: Chromatogramm von Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166.

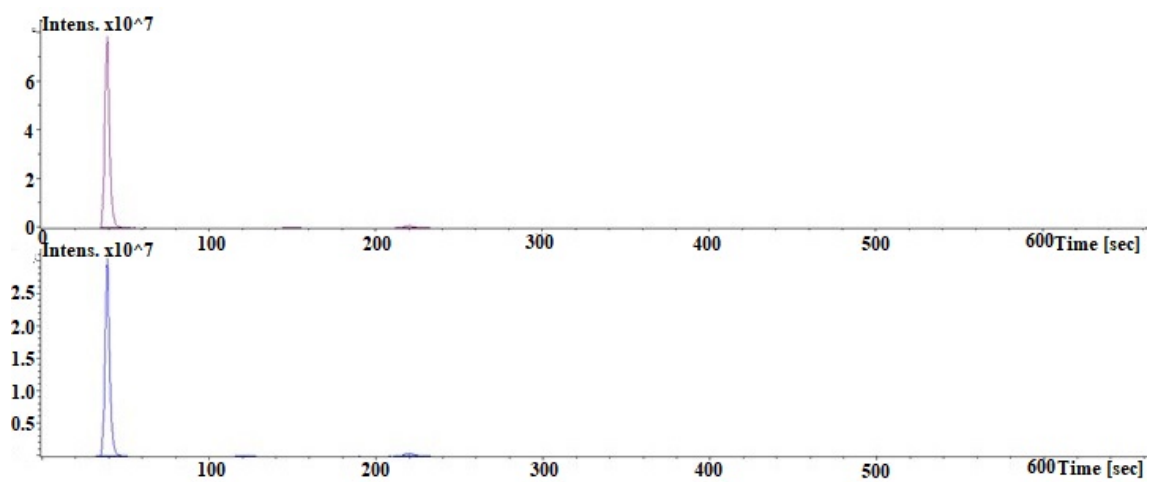


Abbildung 12.80: Chromatogramm von Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166.

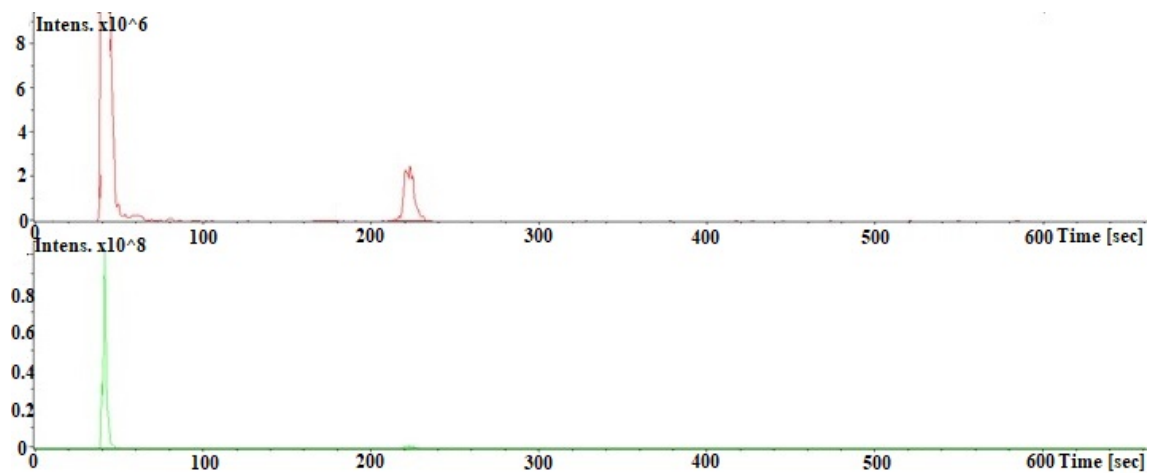


Abbildung 12.81: Chromatogramm von Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166.

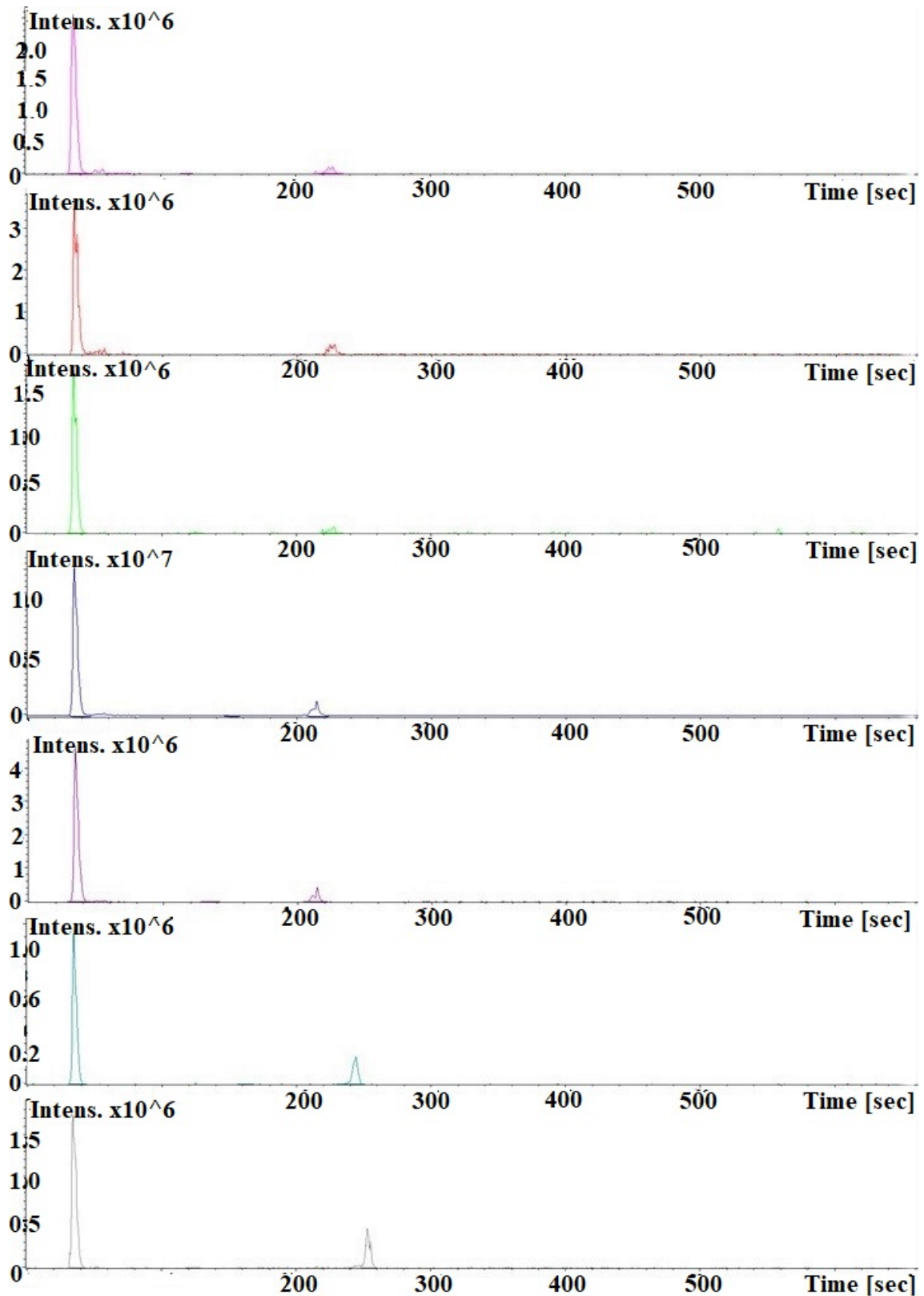


Abbildung 12.82: Chromatogramm von MDMA (oben), MDE (zweites), Pseudoephedrin m/z 148 und m/z 166 (drittes und viertes) und Amphetamin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136 (fünftes, sechstes, unten).

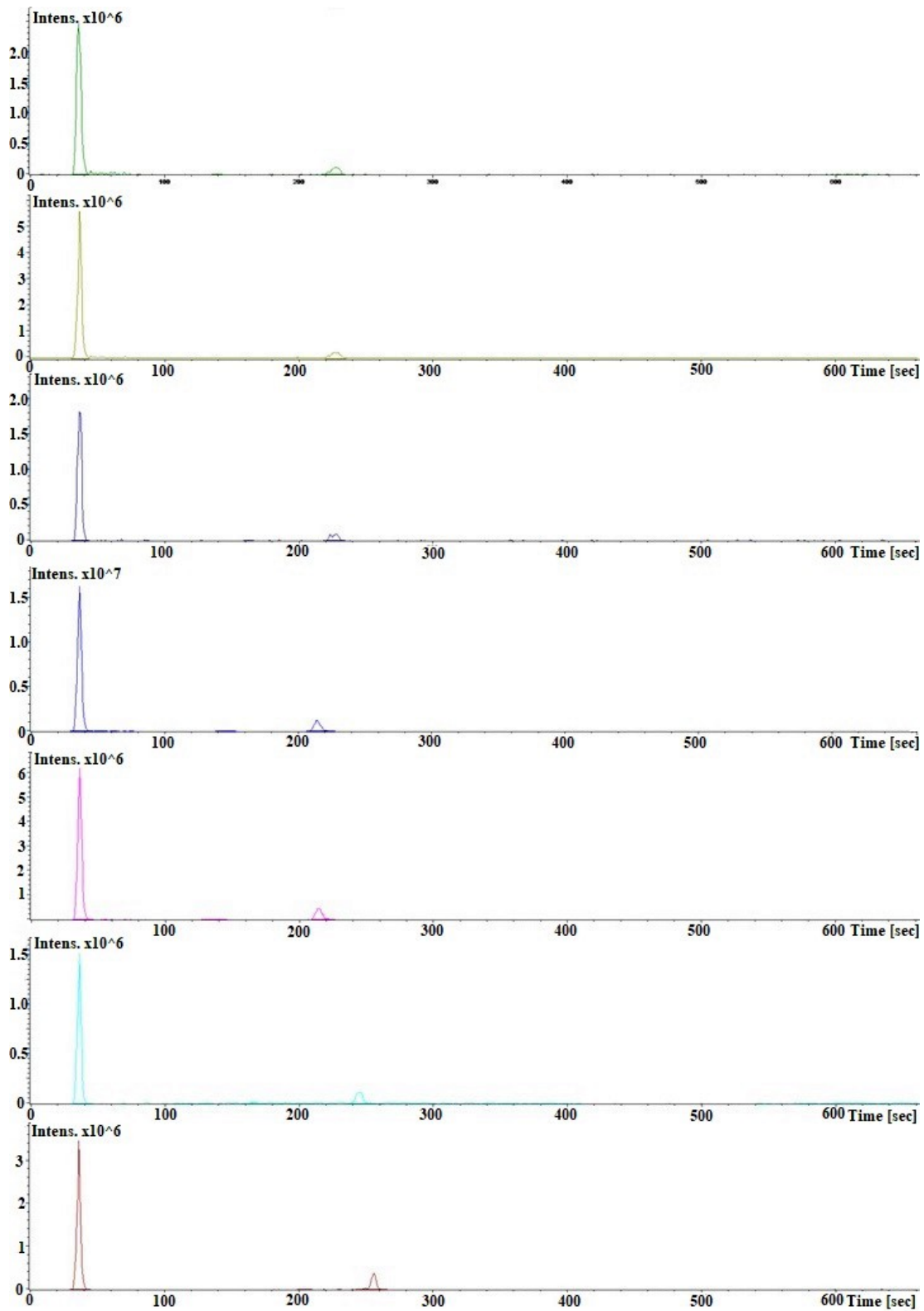


Abbildung 12.83: Chromatogramm von MDMA (oben), MDE (zweites), Amphetamin m/z 148 und m/z 166 (drittes und viertes) und Pseudoephedrin bei m/z 91, m/z 119 und m/z 136 (fünftes, sechstes, unten).

Lebenslauf

Anonymisiert/ Gelöscht