

Fred Warren McLafferty (1923-2021), pionnier de la spectrométrie de masse et de son application à l'analyse protéomique.

Tout chimiste ayant reçu un minimum d'enseignement académique en spectrométrie de masse connaît le nom de ce grand scientifique qui vient de disparaître le 26 décembre dernier à l'âge de 98 ans. Le réarrangement de McLafferty, le seul des mécanismes réactionnels en spectrométrie de masse associé au nom d'une personne physique, contrairement à la chimie organique de synthèse où ces associations abondent. Que de discussions byzantines au sujet de ce réarrangement ! il suffisait de lancer dans une assemblée – alors, c'est concerté, ou séquentiel, ou s'agit-il plutôt d'un complexe ion-neutre - pour animer de longs débats, et de nombreux scientifiques s'y sont frottés. En pratique, le mécanisme sous sa forme la plus simple reste une aide incontestable pour lire le spectre de masse de plusieurs catégories de substances sous ionisation électronique. Les quatre éditions successives (1967, 1973, 1980, 1993<sup>1</sup>) du classique « Interpretation of Mass Spectra » ont été pour chacune d'elles le livre de chevet de nombreux analystes en spectrométrie de masse et l'ouvrage reste encore aujourd'hui une bible incontournable. Seule la première édition fut traduite en Français par Jacques Goré<sup>2</sup>.

Cependant les contributions scientifiques au cours de la longue vie académique de Fred McLafferty ne se limitent pas à ce seul moment, étant multiples et leurs retombées toujours actuelles. Résumer en une ou deux pages ce parcours relève de la gageure, tant les chiffres concernant ses publications (plus de 500 publications dans des revues dites « dures » et au moins 5 livres) ; le nombre de ses collaborateurs (étudiants en thèse, postdoctorants, professeurs lui ayant rendu visite : 176 dans une liste récente et sans doute non exhaustive) – sont impressionnants. De multiples sources relatent cette carrière à différents stades, en 2003 à l'occasion de ses 80 ans<sup>3</sup>, Wikipedia bien sûr<sup>4</sup>, et McLafferty lui-même lors d'interviews retranscrites<sup>5 6</sup>, ou dans son autoportrait en 2011<sup>7</sup>.

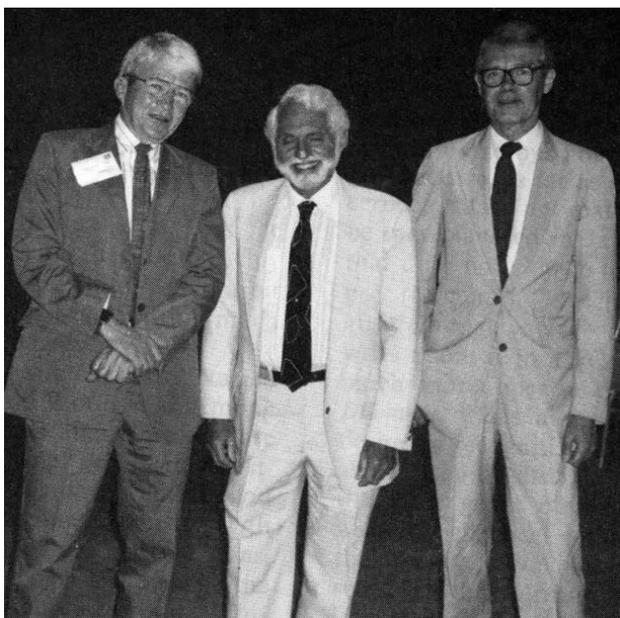
**Ce fut un battant** tout au long de sa vie, et d'abord un combattant quand en 1944 peu après avoir obtenu son BS (l'équivalent de notre baccalauréat) au début des années 1940 et entamé un Master à l'Université de Nebraska-Lincoln à Omaha, il préféra interrompre ses études pour s'engager dans l'armée comme officier, mais l'armée le jugea d'aspect trop gamin pour diriger des troupes et c'est comme simple soldat qu'il suivit l'épopée du deuxième bataillon de la 253<sup>ème</sup> division d'infanterie auquel il fut affecté, tel qu'il le racontera plus tard<sup>6</sup>, depuis le débarquement à Marseille en décembre 1944, la traversée de la France, puis du Rhin, pour terminer lors de rudes combats contre une division SS en Bavière en mai 1945 où il fut blessé<sup>6</sup> puis décoré du « Combat Infantry Badge ». L'armée changea d'avis à son sujet et voulut le retenir, mais lui refusa et retourna au pays pour reprendre et terminer ses études, Master, Thèse, Postdoctorat, et épouser en 1948 Tibby Curley, qui lui survit aujourd'hui.

**Il était un chimiste organicien** accompli, depuis son Master en 1948 sous la direction de H. Pagel à l'université du Nebraska sur le sujet « tributyl phosphate as organic agent for organic acids »<sup>8</sup>, puis son PhD en 1950 à l'Université de Cornell, où il retournera bien plus tard en 1968 jusqu'à la fin de sa carrière, puis un séjour postdoctoral dans l'Iowa. Il se prit d'intérêt pour la spectrométrie de masse dès le début de sa carrière dans l'industrie à partir de 1952, dans des centres de la Dow Chemical et adapta les mécanismes réactionnels en chimie organique à la spectrométrie de masse, pour en théoriser et prévoir certains de ses réarrangements<sup>9</sup> : celui qui porte son nom date de cette époque.



**Homme du Midwest Américain**, né à Evanston dans l'Illinois, il passa son adolescence à Lincoln dans le Nebraska, effectua une partie de son parcours dans l'Iowa et ses premiers postes industriels dans le Michigan. De cette fréquentation des paysages des grandes plaines du Midwest américain résulte sans doute son goût pour des réalisations les plus grandes, les plus grosses, les plus impressionnantes de son temps. En témoigne le spectromètre de masse à haute résolution conçu selon ses directives par Hitachi-Perkin Elmer. Le modèle RMH-2 avait des caractéristiques instrumentales supérieures à toutes celles des appareils commerciaux équivalents de l'époque, avec un trajet optique supérieur à 3m et une tension d'accélération des ions dans la source de 10 kV. Il en fit installer un premier à Purdue, son premier poste académique de 1964 à 1968, après son départ de la Dow Chemical, puis un second à Cornell. Graham Cooks et John Beynon héritèrent de l'appareil de Purdue, et l'utilisèrent avec succès pour de nombreuses études fondamentales <sup>10</sup>. Cependant, l'instrument était trop énorme et ne rencontra pas de succès commercial. Plus tard, au cours de la dernière partie de son parcours à Cornell, ce fut un imposant instrument à transformée de Fourier, FT-ICR, incluant un aimant supra conducteur de 9,4 Tesla <sup>11</sup>. Les appareils compacts, les *benchtops*, ne l'intéressaient guère, et s'il y eut au début à Cornell un petit GC/MS à double focalisation électrique/magnétique, un Perkin Elmer Modèle 270, historiquement le deuxième GC/MS commercial de l'histoire après le Suédois LKB 9000, le GC/MS de Cornell fut très peu utilisé et n'eut aucun successeur sur place.

**Combattant**, il l'était également avec ses collègues académiques, notamment son *alter ego*, Klaus Biemann (1926-2016), autre immense monument de la spectrométrie de masse, également marqué par la Seconde Guerre mondiale, mais de l'autre côté que celui où se battit McLafferty. Tels deux tennismen qui s'affrontent sur tous les courts, en se respectant et en bénéficiant de l'émulation que procure le souci de devancer l'autre. On suit longtemps cette rivalité dans le développement des premiers séparateurs pour GC/MS, les traitements informatiques pour soustraire le bruit de fond des données spectrales, les premières approches pour le séquençage des oligopeptides<sup>12</sup>.



Fred McLafferty, Carl Djerassi, Klaus Biemann

**Battant**, Fred McLafferty était un homme dur avec lui-même au travail, mais aussi avec ses collaborateurs, n'hésitant pas à passer inopinément à 10h00 dans les locaux du laboratoire, les soirées d'hiver quand la neige avait déjà envahi le campus de Cornell, pour remercier « ses postdocs et ses chercheurs » d'être à leur poste, derrière les machines. Cela soude un groupe, assurément, mais un séjour postdoctoral à Cornell ne fut une sinécure pour aucun collaborateur. Cependant le parcours professionnel individuel qui s'en suivait en était généralement profondément marqué à jamais de manière bénéfique - je peux en attester.

Passer de l'industrie à l'Université était déjà un trait peu courant. Une autre facette de sa prodigieuse productivité est le nombre de ses travaux publiés à partir de 1988, c'est-à-dire passé la barrière des 65 ans, à l'âge où par ici, il est recommandé de faire de la place aux générations montantes. De ses plus de 500 publications, au moins 190 le furent à partir de cette date, et pour des domaines particulièrement novateurs tels les dissociations de protéines induites par capture résonante d'électrons (ECD, electron capture dissociation <sup>13</sup>), ou l'analyse protéomique « *top-down* <sup>14</sup>».

**Fred McLafferty aimait-il la chromatographie ?** Question *a priori* surprenante puisque dès le début de sa carrière à la Dow Chemical à partir de 1956, au côté de Roland Gohlke, le département de spectroscopie où il s'installa avait entre autres pour objectif le développement du couplage GC/MS. Il y réalisa le premier GC/MS de l'histoire, au moyen d'un appareil Bendix à temps de vol. La machine était cependant trop en avance de son temps, en raison des vitesses limitées d'acquisition des données, et il faudra attendre presque 4 décennies, jusqu'au milieu des années 1990, pour que des GC/MS à temps de vol commerciaux prennent leur place dans le paysage des appareils de routine au laboratoire. Il marqua de son nom les premiers travaux en GC/MS comme résumé en 1993<sup>15</sup>, puis en LC/MS<sup>16</sup>, mais sans beaucoup s'y attarder par la suite. Le traitement des données obtenues en GC/MS, la constitution de bibliothèques interrogeables à distance, le programme *Probability Based Match* (PBM)<sup>17</sup>, le dépouillement intelligent des spectres de masse assisté par ordinateur (*Self-Training Interpretive and Retrieval System* -STIRS) <sup>18</sup>, l'intéressèrent plus que les aspects matériels et les applications des couplages GC/MS.

Il fut parmi l'instigateur des méthodes et des applications de spectromètres de masse en tandem



17 janvier 2022

Patrick Arpino

Postdoctorant (1974-1975) au laboratoire du Pr. FW. McLafferty.

Enseignant à ChimieParistech

Membre de la Société Française d'Histoire de la Chimie (SFHC) et du groupe Histoire de la Chimie (GHC) de la Société Chimique de France.

patrick.arpino@chimieparistech.psl.eu

## Remerciements

Je remercie Michael Gross (Washington University in St Louis, USA) de m'avoir accordé la permission de reproduire les deux premières photos qu'il avait obtenues directement de Fred et Tibby McLafferty lors du passage de ce dernier au statut de professeur émérite en 1992.

## Références

- (1) McLafferty, F. W.; Tureček, F. *Interpretation of Mass Spectra*; University science books, 1993.
- (2) McLafferty, F. W. *Spectrographie de Masse: Introduction à l'interprétation Des Spectres de Masse*; Ediscience, 1969.
- (3) Gross, M. L. Focus in Honor of Fred McLafferty, 2003 Distinguished Contribution Awardee, for the Discovery of the "McLafferty Rearrangement." *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2004**, *15* (7), 951–955.
- (4) Wikipedia: Fred Warren McLafferty [https://en.wikipedia.org/wiki/Fred\\_McLafferty](https://en.wikipedia.org/wiki/Fred_McLafferty).
- (5) McLafferty, F. W. McLafferty Oral History, 2007, <https://digital.sciencehistory.org/works/fb4949477#tab=ohDescription>.
- (6) Yu, K. Man of the Masses. *LCGC Eur.* **2013**, *2* (26), 86–90.
- (7) McLafferty, F. W. A Century of Progress in Molecular Mass Spectrometry. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2011**, *4* (1), 1–22.
- (8) Pagel, H. A.; McLafferty, F. W. Use of Tributyl Phosphate for Extracting Organic Acids from Aqueous Solution. *Anal. Chem.* **1948**, *20* (3), 272–272.
- (9) McLafferty, F. W. Mass Spectrometric Analysis. Molecular Rearrangements. *Anal. Chem.* **1959**, *31* (1), 82–87.
- (10) Amy, J. W.; Baitinger, W. E.; Cooks, R. G. Building Mass Spectrometers and a Philosophy of Research. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1990**, *1* (2), 119–128.
- (11) Kelleher, N. L.; Senko, M. W.; Siegel, M. M.; McLafferty, F. W. Unit Resolution Mass Spectra of 112 KDa Molecules with 3 Da Accuracy. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, *8* (4), 380–383.
- (12) Arpino, P. J.; McLafferty, F. Amino Acid Sequencing of Oligopeptides by Mass Spectrometry. In *Determination of Organic Structures by Physical Methods V6*; Academic Press, 1976; pp 1–89.
- (13) Zubarev, R. A.; Horn, D. M.; Fridriksson, E. K.; Kelleher, N. L.; Kruger, N. A.; Lewis, M. A.; Carpenter, B. K.; McLafferty, F. W. Electron Capture Dissociation for Structural Characterization of Multiply Charged Protein Cations. *Anal. Chem.* **2000**, *72* (3), 563–573.
- (14) Breuker, K.; Jin, M.; Han, X.; Jiang, H.; McLafferty, F. W. Top-down Identification and Characterization of Biomolecules by Mass Spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2008**, *19* (8), 1045–1053.
- (15) Gohlke, R. S.; McLafferty, F. W. Early Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1993**, *4* (5), 367–371.
- (16) Arpino, P.; Baldwin, M. A.; McLafferty, F. W. Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. II: Continuous Monitoring. *Biomed Mass Spectrom* **1974**, *1*, 80–82.
- (17) Pesyna, G. M.; Venkataraghavan, R.; Dayringer, H. E.; McLafferty, F. W. Probability Based

Matching System Using a Large Collection of Reference Mass Spectra. *Anal. Chem.* **1976**, *48* (9), 1362–1368.

- (18) Dayringer, H. E.; Pesyna, G. M.; Venkataraghavan, R.; McLafferty, F. Computer- aided Interpretation of Mass Spectra. Information on Substructural Probabilities Form Stirrs. *Org. Mass Spectrom.* **1976**, *11* (5), 529–542.
- (19) McLafferty, F. W. Tandem Mass Spectrometry (MS/MS): A Promising New Analytical Technique for Specific Component Determination in Complex Mixtures. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13* (2), 33–39.
- (20) Anisimov, V. N.; Zharinov, G. M. Mean Age of Death and Longevity for Male Scientists of Different Specialties. *Mosc. Univ. Biol. Sci. Bull.* **2016**, *71* (4), 193–198.