

В. Г. МАНУСАДЖЯН

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (ПРОГЕСТЕРОН, ТЕСТОСТЕРОН И АЛЬДОСТЕРОН)

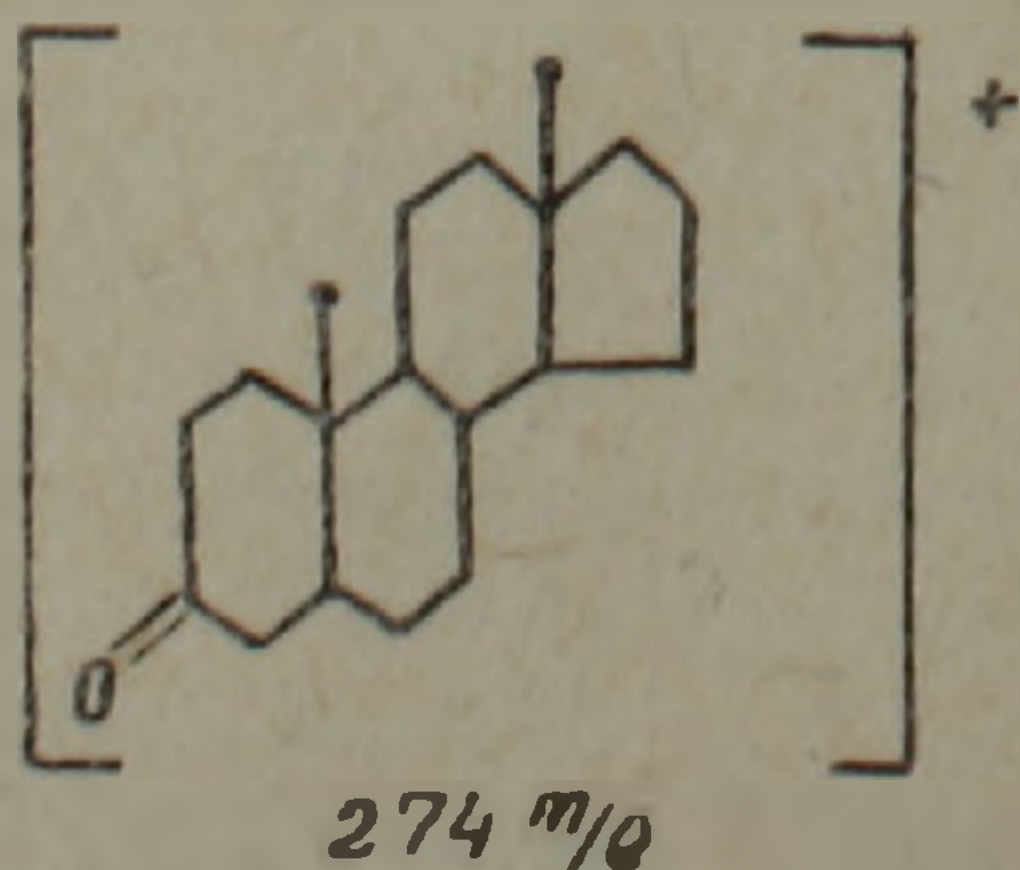
В статье рассмотрены масс-спектры Δ^4 -прегнен-3,20-диона, Δ^4 -андростен-3-он-17-(β)-ол-17-пропионата и Δ^4 -прегнен-11 β -21-лиол-18-аль-3,20-диона. Рассмотрены схемы распада молекулярных ионов и проведена аналогия с метаболическими превращениями указанных веществ в живом организме.

Техника проведения масс-спектрометрического эксперимента описана в одной из наших работ [1].

Температура плавления прогестерона—127—129°C, температура испарителя—24°C, температура спирали подогрева тигля в ионизационной камере (здесь и далее)—1000°C; тестостерон-пропионата $T_{пл} = 118—123^\circ\text{C}$, температура испарителя—105°C, альдостерона $T_{пл} = 155—160^\circ\text{C}$, температура испарителя—112°C и 70°C. Брутто формулы и молекулярный вес—в атомных единицах массы (а. е. м.) $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$, $\text{MB}=314$ а. е. м.—для прогестерона; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$, $\text{MB}=344$ а. е. м.—для тестостерон-пропионата соответственно и $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$, $\text{MB}=360$ а. е. м.—для альдостероната его моногидрата, $\text{MB}=372$ а. е. м.

Результаты и их обсуждение. Прогестерон (рис. 1а). Масс-спектр получен в области 75—320 м/е.

Молекулярный пик хорошо стабилизирован. Если исходить из принципа эквивалентности масс-спектров продуктам метаболизма для некоторых диссоциативных ионов, то время полужизни молекулы прогестерона достаточно велико по сравнению, например, с альдостероном (см. ниже), молекулярный ион которого имеет очень слабую интенсивность. Деметилирование происходит при ионизации редко, зато потеря боковой CH_3CO -группы в виде уксусного альдегида приводит к появлению ионов с м/е 270, а миграция на C_{17} двух атомов водорода дает пик 272 м/е. Гидрирование может происходить в $\text{C}^{(3)}=\text{O}$ или $\text{C}^{(4)}=\text{C}^{(5)}$ связях, однако мы отдаем предпочтение следующей структурной формуле, основанной на химическом восстановлении стероидов по А-кольцу:



Восстановление может быть достигнуто при димеризации молекул прогестерона в газовой фазе со стабилизацией положительного заряда

на атоме кислорода А-кольца. Однако возможен и другой путь интерпретации пика 274 м/е. Если молекулярный ион потеряет молекулу аллена $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$ (а. е. м. 40), то возникнет та же линия.

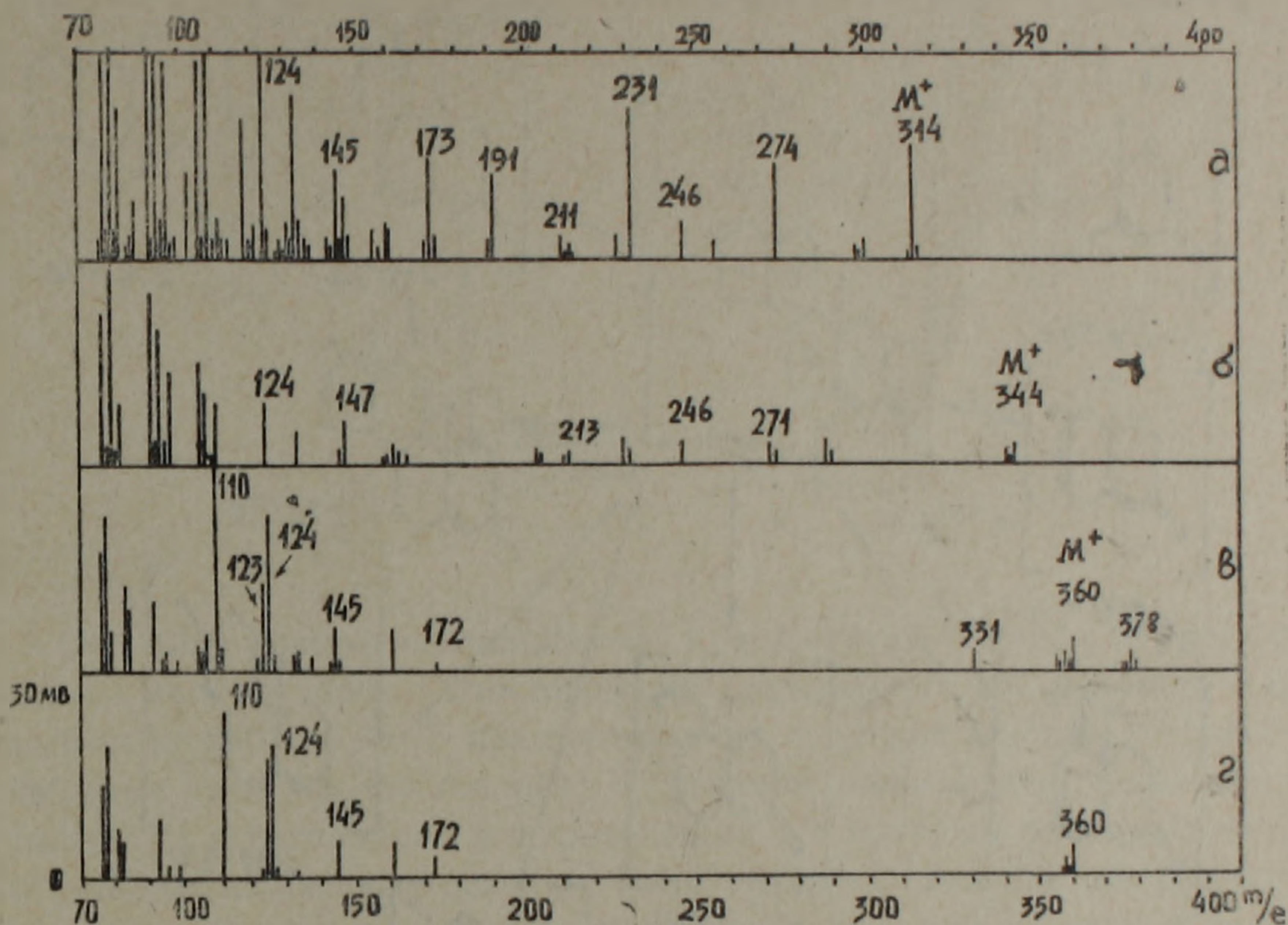
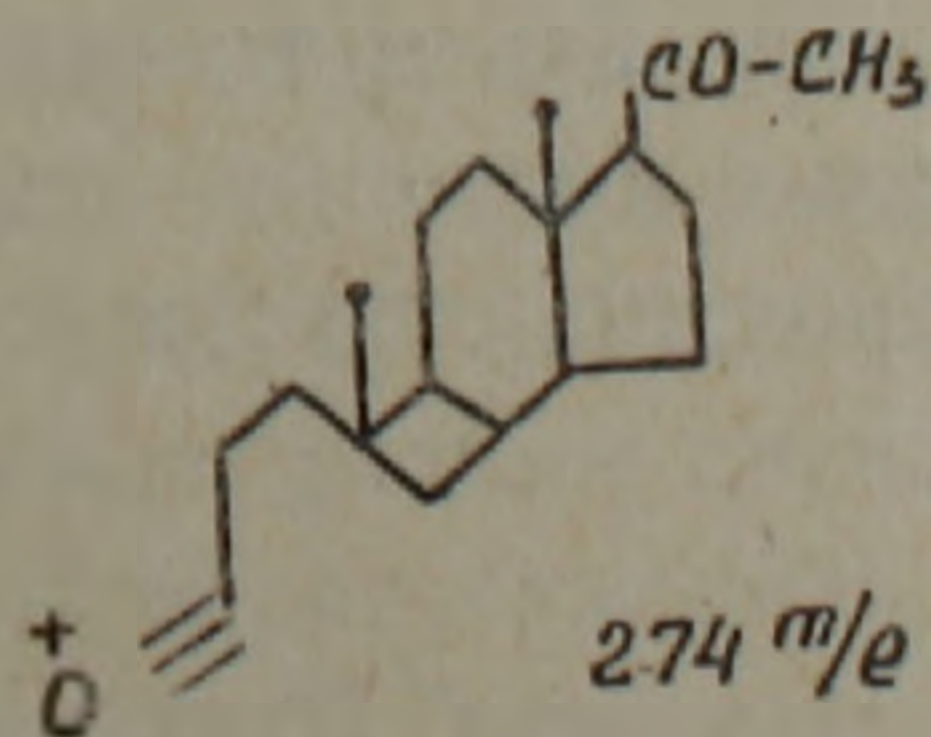


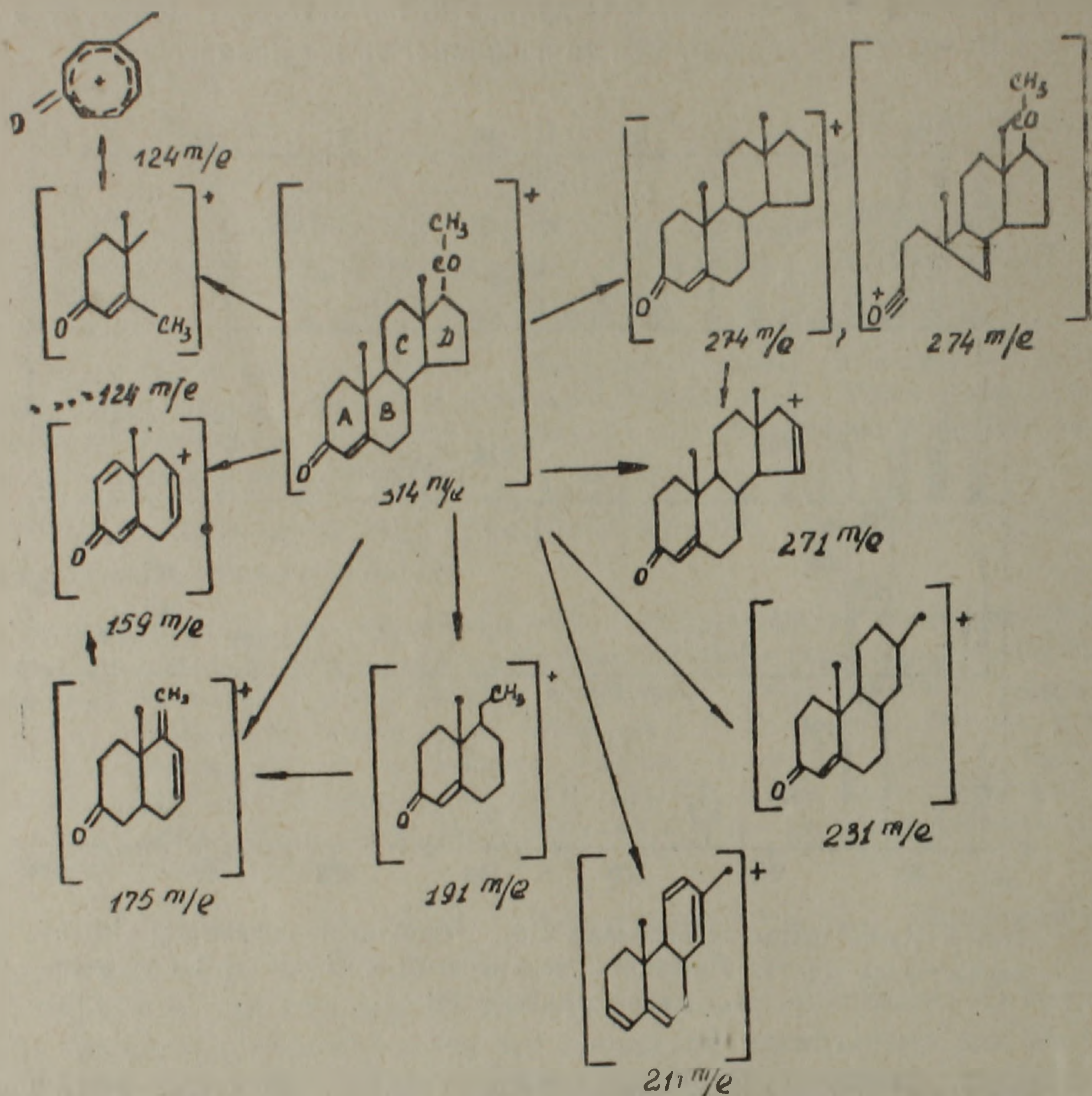
Рис. 1. Масс-спектры прогестерона (1а), тестостерон пропионата (1б) и альдостерона (1в, г). Потенциал ионизации 70 в, а спектр 1 г получен при потенциале 35в.

Предпочтение в такой элюминации можно отдать 4, 5, 6-углеродным атомам, так как 5-атом не содержит водорода, миграция $\text{C}_6 \xrightarrow{\text{H}} \text{C}_5$ легко может произойти, и, кроме того, этому процессу будет способствовать стабилизация положительного заряда на атоме кислорода с образованием осколочного иона со структурой:

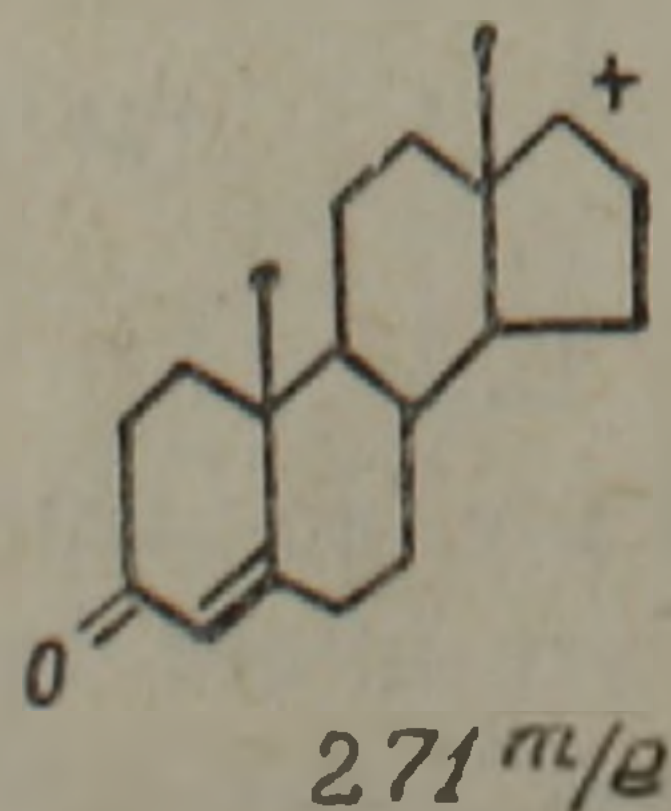


Пики в области 236 и 266 м/е, по-видимому, образуются при перегруппировке в D-кольце, как это имеет место при большинстве диссоциаций стероидных ионов. Пик 211 м/е можно отнести к иону, состоящему из остова А, В, С-колец с элюминацией молекулы воды. Интерпретация пиков 140—200 м/е может быть произведена при рассмотрении распадов по С-кольцу, а ниже 140 м/е—по В-кольцу (схема 1):

Схема 1

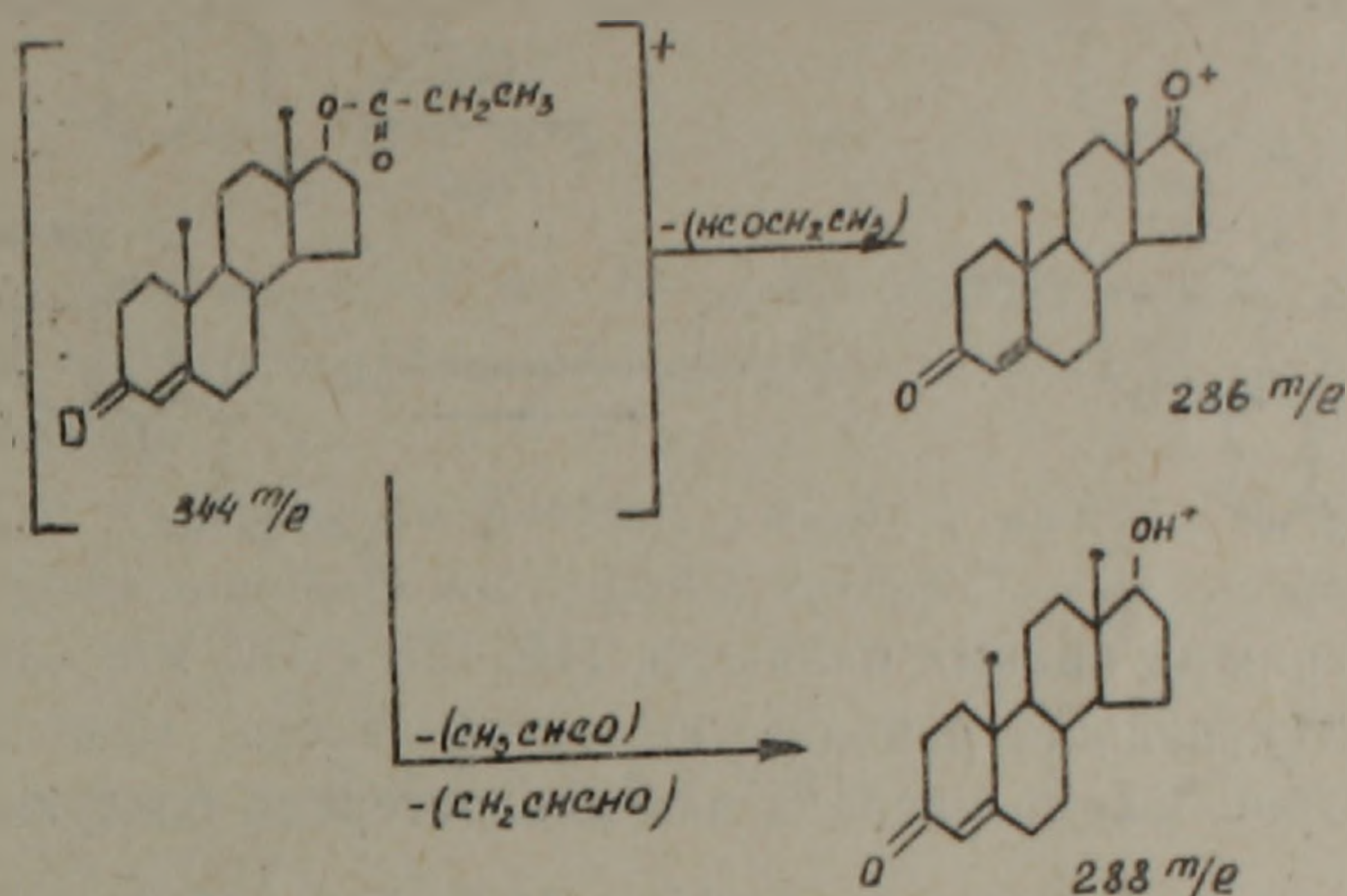


Тестостерон-пропионат (рис. 16). Для фармакологии масс-спектрометрии этого производного имеет особое значение, так как вещество неактивно до его распада по сложноэфирной связи. Интерпретация пиков 124, 133, 147, 161, 213, 229, 246 м/е аналогично пикам прогестерона-распады по В, С, D-кольцам с протонной перегруппировкой в них. Только пик 271 м/е следует, вероятно, отнести к осколку:



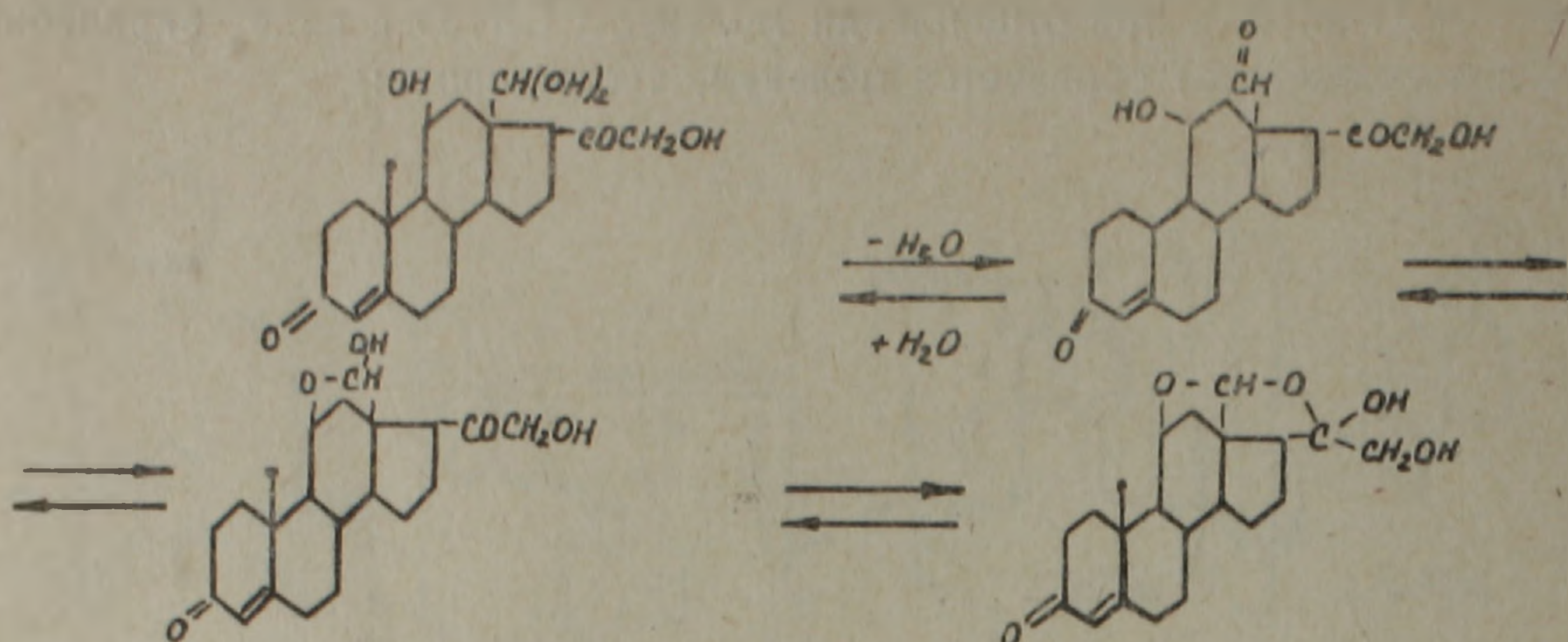
При мономолекулярной активизации тестостерон-пропионата возможна элюминация как пропионового альдегида, дающего Δ^4 -андро-

стен—3,17-дион, а при отщеплении молекулы C_3H_4O в виде акролеина (или метилкетена) образуется молекула тестостерона:

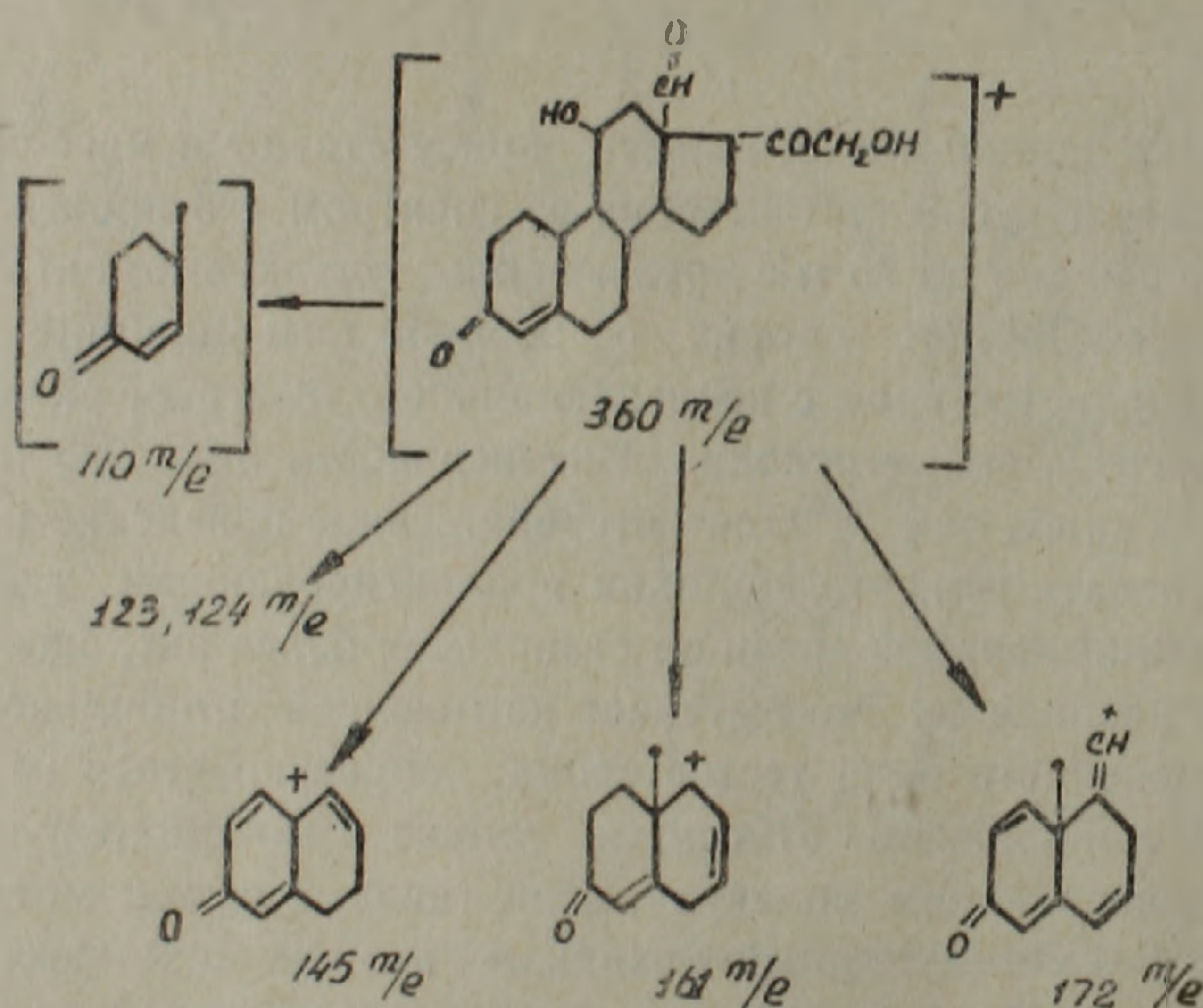


Оба пика слабой интенсивности присутствуют в масс-спектре. Совпадение масс-спектров тестостерона со спектром его производного в области ниже $280\ m/e$ до $75\ m/e$ чрезвычайно удачное и повторяет все интенсивные пики [3]. Это говорит о двойной диссоциации—тестостерон-пропионата в тестостерон с последующим его быстрым распадом на более низкомолекулярные осколки. Интенсивность пика $288\ m/e$ при этом значительно ниже, чем у тестостерона. Такое поведение производного можно объяснить тем, что, обладая пролонгированным действием, при наличии сложноэфирной связи он становится более активным, чем тестостерон при распаде ее. Это вытекает из меньшей стабильности положительно заряженного иона тестостерона, образующегося из своего пропионата. Это заключение относится только к мономолекулярным реакциям, активизирующим молекулу, если таковые имеют место при метаболизме. Биомолекулярный механизм активизации этого гормона, наоборот, будет обладать только пролонгированным действием, не влияя на активность и скорость превращения тестостерона.

Альдостерон (рис. 1в, г). Масс-спектр альдостерона получен в области $400—20\ m/e$. В отличие от двух вышеприведенных соединений, масс-спектр альдостерона (рис. 1в) не содержит пиков в области $173—355\ m/e$, что является довольно редким случаем для молекул стероидного строения. Возможно, при более «мягких» условиях анализа, снижая ионизирующее напряжение или температуру ионизационной камеры, можно получить более характерный спектр (рис. 1г). На спектрах наблюдаются пики, при $378\ m/e$ соответствующие моногидрату альдостерона, который, как известно, существует в четырех таутомерных формах [2]:



Характерными пиками являются 110, 123 и 124 м/е линии, имеющие высокую интенсивность и большую устойчивость при многократном снятии спектров. Схема распада для альдостерона следующая:



Вероятно, наличие альдегидной группы в C_{13} -положении и особенно легкость перехода ее свободной формы в полукеталь и полуацеталь создают такое напряжение в С и D-кольцах, что распад по ним становится невозможным. Это же обстоятельство мешает отщеплению боковой группы в C_{17} -положении, что исключает появление пиков в области 300—302 м/е. По-видимому, неустойчивость ионной формы альдостерона является также причиной трудности его изучения. Пик 110 м/е является наиболее характерным для этого стероидного гормона и может служить совместно с очень слабой молекулярной линией основой для его идентификации.

И МОЛГНИ
им. Н. П. Пирогова

Поступило 15.V 1972 г.

Վ. Գ. ՄԱՆՈՒՍԱԶՅԱՆ

ՈՐՈՇ ՍՏԵՐՈԻԴ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ՄԱՍ-ՍՊԵԿՏՐՈՄԵՏՐԻԿ ԱՆԱԼԻԶԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հոդվածում ուսումնասիրված են Δ^4 -պրեգնեն-3, 20-դիոն, Δ^4 -անդրոստեն-3-ոն-17 (β)-ոլ-17-պրոպինատ Δ^4 -պրեգնեն-11 β -21-լիոլ-18-ալ-3, 20-դիոն մաս-ապեկտրները:

Քննարկված է մոլեկուլային իոնների ձեղքման սխեման և ղուգանո է անցկացված կենդանի օրգանիզմում նշված նյութերի մետաբոլիկ փոխարկումների հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сергеев П. В., Манусаджян В. Г., Сейфулла Р. Д., Мультановский М. М. Арм. хим журн., XXIV, 2, 1971.
2. Панков Ю. А. Альдостерон, Хим. Энцикл., 1, Сов. Энцикл., М., 1961.
3. Mass-Spectral Data, Data 1, Hitachi, Ltd., Tokyo. Japan.