

Weitere tumorhemmende Verbindungsklassen, V<sup>[1-4]</sup>

## Cytostatische Eigenschaften alkylverzweigter Alkohole und Aldehyde der Kettenlänge C<sub>8</sub>

Günther Weitzel\*, Rolf Jackisch, Heide Meier-Gerwert und Dieter Zinser

(Der Schriftleitung zugegangen am 3. März 1972)

**Zusammenfassung:** Sämtliche DL-Methyloctanole, DL-Äthyloctanole, die an C-2 und C-3 n-propyl- und isopropylsubstituierten Octanole sowie die meisten der entsprechenden Aldehyde wurden synthetisiert.

Der In-vitro-Einbau von [<sup>14</sup>C]Thymidin, -Uridin und -Leucin in suspendierte Asciteszellen wird durch die alkylsubstituierten Octanole stark, durch die Octanale schwächer gehemmt. Die Hemmeffekte der sechs Methyloctanole liegen untereinander in gleicher Höhe; die in 2- und 3-Stellung verzweigten Äthyloctanole zeigen dagegen höhere Hemmeffekte als die an C-4 – C-7 äthylierten Verbindungen. Am Beispiel der 3-Isopropylalkohole wird nachgewiesen, daß bei Ersatz der Hauptkette C<sub>8</sub> durch C<sub>7</sub>, C<sub>6</sub> oder C<sub>5</sub> die Hemmung der Einbauten fortlaufend bis zum völligen Wirkungsverlust abnimmt.

Die Umsatzraten der Verbindungen mit Leber-Alkohol-Dehydrogenase zeigen deutliche Abhängigkeit von Kohlenstoffzahl und Position der

Alkylverzweigung. Die n-propyl- und isopropylverzweigten Verbindungen werden langsamer als die äthyl- oder methylverzweigten umgesetzt.

Das Ascitescarcinom der Maus wird in vivo durch die methylverzweigten Octanole und in etwas stärkerem Maße durch die äthylverzweigten Octanole im Wachstum gehemmt. Am stärksten ist die Wirkung bei den n-propyl- und isopropylverzweigten Octanolen. Im 9-Tage-Versuch genügen z. B. 1–2 mg 2- oder 3-Isopropylalcohol pro Maus und Tag i. p. zur vollständigen Hemmung des Asciteswachstums. – Die alkylverzweigten Octanale sind an der Ascitesmaus durchweg schwächer wirksam als die Octanole.

Als Wirkungsmechanismus der alkylsubstituierten Octanole und Octanale wird angenommen, daß diese Verbindungen aufgrund ihrer Grenzflächenaktivität Zellmembranen angreifen, wobei Krebszellen infolge atypischer Membranstruktur eher geschädigt werden als gesunde Zellen.

---

*Further classes of tumor inhibiting compounds, V: Cytostatic properties of alkylated alcohols and aldehydes of the chain length C<sub>8</sub>*

**Summary:** All the DL-methyloctanols, DL-ethyl octanols and most of the corresponding octanals, 2- and 3-n-propyl and 2- and 3-isopropyl were synthesized.

---

\* *Postanschrift:* Prof. Dr. Dr. G. Weitzel, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, D-74 Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 1.

*Enzym:*

Alkohol-Dehydrogenase, Alkohol:NAD-Oxidoreduktase (EC 1.1.1.1).

<sup>1</sup> I. Mitteil.: Weitzel, G., Schneider, F., Fretzdorff, A.-M., Seynsche, K. & Finger, H. (1963) *diese Z.* **334**, 1–25; (1963) *Z. Naturforsch.* **18b**, 1121–1122.

<sup>2</sup> II. Mitteil.: Weitzel, G., Schneider, F., Seynsche, K. & Finger, H. (1964) *diese Z.* **336**, 107–126.

<sup>3</sup> III. Mitteil.: Weitzel, G., Schneider, F., Guglielmi, H., Sander, J., Durst, J. & Hirschmann, W.-D. (1966) *diese Z.* **346**, 208–223.

<sup>4</sup> IV. Mitteil.: Weitzel, G., Schneider, F., Guglielmi, H., Seif, F., Hirschmann, W.-D. & Durst, J. (1967) *diese Z.* **348**, 1277–1284.

The incorporation of  $^{14}\text{C}$ -labelled thymidine, uridine and leucine by Ascites cells *in vitro* is strongly inhibited by the octanols, but less by the octanals. The inhibition effects of the six methyl-octanols are similar to each other, but in position 2 or 3 branched ethyloctanols produce a stronger inhibition of the incorporation of the  $^{14}\text{C}$ -metabolites than do the C-4, C-5, C-6 and C-7 ethylated octanols. A main chain containing less than 8 C-atoms shows a lesser or no effect, as shown in the case of the 3-isopropylalcohols.

The turnover rates of the alcohols by liver alcohol dehydrogenase clearly depend on the number of C-atoms and the position of the alkyl group. The

n-propyl and isopropyl branched compounds possess a smaller turnover rate than the ethyl or methyl branched compounds.

All branched-chain octanols, especially n-propyl- and isopropylalcohols, inhibit the growth of mouse ascites carcinoma. In a 9-day-assay 1–2 mg of 2- or 3-isopropyloctanol per mouse and day totally stop the growth of the ascites carcinoma. – The alkylbranched octanals show a weaker effect than the octanols.

It is assumed that the mechanism of action is due to the surface activity of the alkyloctanols and -octanals, which attack the atypical carcinoma cell membranes.

Fettsäuren mittlerer Kettenlänge ( $\text{C}_7$ – $\text{C}_{12}$ ) nehmen in verschiedenen biologischen Bereichen eine Sonderstellung ein<sup>5</sup>, u. a. hemmen sie das Wachstum von Pilzen und Bakterien. Die *fungistatische* Wirkung verschiedener Fettsäuren ist schon lange bekannt<sup>6,7</sup>, ebenso die Tatsache, daß das Wirkungsmaximum bei den mittleren Kettenlängen liegt<sup>8,9</sup>. Die *bakteriostatische* Wirkung wurde vor allem an Tuberkelbazillen untersucht<sup>10</sup>. Auch hier finden sich die stärksten Effekte bei den *mittleren* Kettenlängen mit dem Wirkungsmaximum bei  $\text{C}_{11}$ <sup>9,11</sup>. Mehrfach wurde gefunden, daß *Alkylsubstitution* die antituberkulären Effekte erhöht, z. B. im Falle der 3,7-Dimethyloctan- und -octensäuren<sup>12</sup>, der einfach methylierten Dekan- und Dodekansäuren<sup>13</sup>, besonders der 5-Methyl-laurinsäure<sup>13</sup>.

Auch einige Antibiotica besitzen *methylverzweigte* Reste mittlerer Kettenlänge als essentielle Bestandteile. So enthält z. B. die Peptid-Seitenkette der Polymyxine am Kettenende in Säureamidbindung

(+) 6-Methyloctansäure, 7-Methyloctansäure oder 6-Methylheptansäure<sup>14</sup>. Es zeigte sich jedoch, daß die Hemmwirkungen mittelkettiger Fettsäuren nicht einfach als „Seifeneffekte“ klassifiziert werden können; denn primäre *Alkohole* und *Aldehyde* entsprechender Struktur besitzen sehr ähnliche Eigenschaften. So hat z. B. 5-Methyl-dodekansäure unter den 10 möglichen DL-Monomethyl-laurinsäuren die stärkste tuberkulostatische Wirkung; ebenso ist 5-Methyl-1-dodekanol unter den 10 DL-Monomethyl-dodekanolen am stärksten antituberkulär wirksam<sup>13</sup>.

Die an Pilzen und Bakterien nachgewiesenen wachstumshemmenden Eigenschaften mittelkettiger Verbindungen führen zu der Frage, ob diese Substanzgruppe auch gegenüber tierischen Zellen, vor allem gegenüber *Krebszellen*, Hemmeffekte entfalten kann. Hierzu liegen im Schrifttum Hinweise vor: Strong<sup>15</sup> beobachtete Wachstumshemmung des spontanen Mammacarcinoms der Maus nach Fütterung von Wintergrünöl aus *Gaultheria*; dabei erwies sich *n-Heptylaldehyd* als das wirksame cytotostatische Prinzip. Schauenstein<sup>16</sup> berichtete über cytotostatische Effekte von ungesättigten Aldehyden, z. B. von 4-Hydroxy-trans-2-octenal. Entsprechend gebaute Aldehyde mit kürzerer Kettenlänge ( $\text{C}_5$ ) waren jedoch eben-

<sup>5</sup> Weitzel, G. (1950) *Deut. Med. Wochenschr.* **75**, 1616–1620.

<sup>6</sup> Kiesel, A. (1913) *Ann. Inst. Pasteur* **27**, 391–420.

<sup>7</sup> Peck, S. M. & Rosenfeld, H. (1938) *J. Invest. Dermatol.* **1**, 237–265.

<sup>8</sup> Grunberg, E. (1947) *Yale J. Biol. Med.* **19**, 855.

<sup>9</sup> Weitzel, G. & Schraufstatter, E. (1950) *diese Z.* **285**, 172–182.

<sup>10</sup> Stanley, W. M., Jay, M. S. & Adams, R. (1929) *J. Amer. Chem. Soc.* **51**, 1261–1266.

<sup>11</sup> Weitzel, G. (1950) *Fette & Seifen* **52**, 670–675.

<sup>12</sup> Katsura, S., Tamura, K., Hatori, S. & Maeda, S. (1948) *Tohoku J. Exp. Med.* **49**, 357.

<sup>13</sup> Weitzel, G. (1951) *diese Z.* **288**, 174–188.

<sup>14</sup> Vogler, K. (1968) *Mondial Pharm.* **3**, 265–277.

<sup>15</sup> Strong, L. C. (1932) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **30**, 386; (1938) *Science* **87**, 144–145; (1939) *Amer. J. Cancer* **35**, 401–407; (1940) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **43**, 634–637.

<sup>16</sup> Schauenstein, E., Esterbauer, H., Jaag, G. & Taufer, M. (1964) *Monatsh. Chem.* **95**, 180–183; Schauenstein, E., Zangger, J. & Ratzenhofer, M. (1964) *Z. Naturforsch.* **19b**, 923–929.

Tab. 1. Synthetisierte Methyloctanole<sup>[18]</sup>.

Verbindung	Sdp. [ <sup>0</sup> C/torr]	C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> O (144,3)		Darstellung nach l. c.
		C ber. 74,93	H ber. 13,97	
		C gef.:	H gef.:	
2-Methyl-1-octanol*	202–204/760	74,67	13,96	l. c. <sup>[19,20]</sup>
3-Methyl-1-octanol	98–99/12	74,54	13,89	l. c. <sup>[19,20]</sup>
4-Methyl-1-octanol	100–101/12	74,88	13,95	l. c. <sup>[20]</sup>
5-Methyl-1-octanol	98–100/12	74,64	13,95	l. c. <sup>[21]</sup>
6-Methyl-1-octanol	99–101/12	74,56	13,92	l. c. <sup>[21]</sup>
7-Methyl-1-octanol	98–100/12	74,62	13,89	l. c. <sup>[22]</sup>

\* Phenylurethan C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N (263,39) N ber. 5,32 gef. 5,33.

falls wirksam<sup>[17]</sup>. Der cytotostatische Effekt geht offenbar von der 4-Hydroxy-*trans*-2-enal-Struktur aus<sup>[17]</sup>; für die Wirkung des 4-Hydroxyoctenals könnte aber auch die Kettenlänge eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir am Beispiel der Kettenlänge C<sub>8</sub>, ob *alkylsubstituierte Derivate* von 1-Octanol und Octanal cytotostatische Eigenschaften erkennen lassen. Dafür synthetisierten wir die vollständigen Reihen der *methyl-* und *äthylverzweigten Octanole*, einige *n-propyl-* und *isopropylverzweigte Octanole*, die entsprechenden *Aldehyde* und weitere zum Vergleich dienende Verbindungen. Die Mehrzahl dieser Substanzen war bisher nicht bekannt. Die Messungen der potentiellen cytotostatischen Aktivität erfolgten an isolierten suspendierten Zellen des Mäuse-Ascitescarcinoms (Ehrlich, flüssig) und im Tierversuch. Die Abbaumöglichkeit dieser Verbindungen im Stoffwechsel wurde durch Bestimmung der Umsatzraten mit Leber-Alkohol-Dehydrogenase untersucht.

## Material und Methoden

### Substanzen

Die normalen Alkohole und Aldehyde sowie die Ausgangsprodukte für die Synthesen wurden von der Firma Th. Schuchardt (München) bezogen.

<sup>17</sup> Schauenstein, E., Wünschmann, B. & Esterbauer, H. (1968) *Z. Krebsforsch.* **71**, 21–29.

<sup>18</sup> Bisher unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. Dieter Zinser, Physiol.-chemisches Institut der Univ. Tübingen.

<sup>19</sup> Weitzel, G. & Wojahn, J. (1951) *diese Z.* **287**, 65–89, S. 82.

<sup>20</sup> Wilson, C. V. (1945) *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 2161–2162.

In der Nomenklatur der Octanole wurde auf Bezeichnung der Chiralität verzichtet, wahrscheinlich wurden Racemate erhalten.

Alle Schmelzpunkte und Siedepunkte sind unkorrigiert angegeben.

Die Analysen wurden von *Herrn Dipl.-Chem. Robert Glier*, Schweinfurt-Röthlein, und dem analytischen Labor des Physiologisch-chemischen Instituts unter Leitung von *Frau Dr. Anna-Maria Fretzdorff* ausgeführt.

### Synthesen

Unter den zahlreichen präparativen Möglichkeiten zur Gewinnung primärer aliphatischer Alkohole wurden zwei Verfahren ausgewählt:

1. Die Kettenverlängerung eines Alkylbromids über eine Grignardreaktion mit Äthylenoxid oder Formaldehyd.

2. Die Reduktion eines über Malonestersynthese gewonnenen Säurechlorids mit Lithiumalanat zum Alkohol.

Die erste Methode besitzt den Nachteil, daß sich, besonders im Fall sekundärer Bromide, zahlreiche Nebenprodukte bilden, die die Ausbeute vermindern und die Reinigung des Endproduktes erschweren. Trotzdem wurde dieses Verfahren bevorzugt, da es über verhältnismäßig wenig Zwischenstufen zum gewünschten Alkohol führt. Die zweite, über Malonestersynthesen führende Methode, liefert hohe Ausbeuten und reinere Produkte. Da aber bis zur Erreichung des Endproduktes wesentlich mehr Reaktionsschritte notwendig sind, ist die Gesamtausbeute an Alkohol, bezogen auf die Ausgangsverbindung, nicht höher als im Falle der Grignardreaktion über Äthylenoxid. bzw. Formaldehyd.

Die synthetisierten *Methyloctanole* sind in Tab. 1 zusammengestellt; sie sind alle schon in der Literatur beschrieben.

<sup>21</sup> Cason, J. & Prout, F. S. (1944) *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 46–50, 1766–1767.

<sup>22</sup> Cason, J. (1942) *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1106–1110.

Tab. 2. Synthetisierte Äthyl-octanole (näheres s. l. c.<sup>[23]</sup>).

Verbindung	Sdp. [°C/torr]	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O (158,3)		Literatur
		C ber. 75,88 C gef:	H ber. 14,05 H gef:	
2-Äthyl-1-octanol	100–102/14	75,90	14,00	– *
3-Äthyl-1-octanol	104–106/14	75,90	13,90	l. c. <sup>[24]</sup>
4-Äthyl-1-octanol	110/15	75,98	13,98	l. c. <sup>[25]</sup>
5-Äthyl-1-octanol	106/15	76,05	13,96	l. c. <sup>[25]</sup>
6-Äthyl-1-octanol	115/16	76,20	14,05	l. c. <sup>[26]</sup>
7-Äthyl-1-octanol	113–114/16	75,90	13,95	– *

\* Nach unserem Wissen bisher nicht beschrieben.

Tab. 3. Synthetisierte n-propyl- und isopropylverzweigte Alkohole (näheres s. l. c.<sup>[28]</sup>).

Alkohol	Sdp. [°C/torr] unkorrigiert	n <sup>25</sup>	% C		% H	
			ber.	gef.	ber.	gef.
2-n-Propyl-1-octanol	114–115/11	1,4370	76,67	76,77	14,05	14,05
2-Isopropyl-1-octanol	110–111/8	1,4383	76,67	76,50	14,05	14,10
3-n-Propyl-1-octanol	110–111/9	1,4378	76,67	76,35	14,05	13,95
3-Isopropyl-1-octanol	113–114/12	1,4400	76,67	76,55	14,05	14,02
3-Isopropyl-1-heptanol	94–95/7,5	1,4377	75,88	75,80	14,01	14,00
3-Isopropyl-1-hexanol	88–89/7,5	1,4347	74,94	74,98	13,97	13,94
3-Isopropyl-1-pentanol	78–78/10	1,4321	73,78	73,65	13,93	13,90

Die *äthylverzweigten Octanole* sind in Tab. 2 zusammengestellt. Zu ihrer Synthese wurde die Grignardreaktion mit Äthylenoxid oder Formaldehyd bevorzugt. Die Malonestersynthese wurde nur zur Darstellung von 2-Äthyl-1-octanol herangezogen.

Die *2-n-Propyl-* und *2-Isopropyl-octanole* wurden durch Malonestersynthese gewonnen. Die Alkylierung von Isopropylmalonester wurde dabei vorteilhaft in Diäthylcarbonat nach l. c.<sup>[27]</sup> durchgeführt. Auch 3-n-Propyl-1-octanol wurde mit Hilfe der Malonestersynthese erhalten. Dagegen ließen sich die zur Darstellung der 3-Isopropylalkohole erforderlichen (1-Isopropylalkyl)malonester nicht durch Alkylierung von Malonester mit einem entsprechend verzweigten sekundären Bromid darstellen, sondern nur durch Grignard-

Reaktion von Alkylmagnesiumbromid mit – durch Knoevenagel-Kondensation erhaltenem – Isobutylidenmalonester. Die dargestellten n-propyl- und isopropylverzweigten Alkohole sind in Tab. 3 zusammengefaßt (s. a. l. c.<sup>[28]</sup>). Sie sind mit Ausnahme von 3-Isopropyl-1-heptanol<sup>[29]</sup> in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Zur Darstellung *verzweigt-kettiger Aldehyde* aus den entsprechenden Octanolen benutzten wir deren katalytische Dehydrierung in der Dampfphase am Silberkontakt nach l. c.<sup>[30]</sup>. Als günstiger erwies sich die Reduktion der Carbonsäureimidazole nach l. c.<sup>[31]</sup>. Die dargestellten verzweigt-kettigen Aldehyde sind in

<sup>23</sup> Meier-Gerwert, H. (1970) Dissertat. Univ. Tübingen.

<sup>24</sup> Levene, P. A. & Marker, R. E. (1931) *J. Biol. Chem.* **91**, 687–704.

<sup>25</sup> Keil, W. M. (1942) *diese Z.* **274**, 175–185.

<sup>26</sup> Prout, F. S. (1949) *J. Org. Chem.* **14**, 132–136.

<sup>27</sup> Wallingford, V. H., Thorpe, M. A. & Homeyer, A. H. (1942) *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 580–582.

<sup>28</sup> Jackisch, R. (1970) Dissertat. Univ. Tübingen.

<sup>29</sup> Kitaoka, R. (1957) *Nippon Kagaku Zasshi* **78**, 1594–1598; (1960) *C. A.* **54**, 1263b.

<sup>30</sup> Bayer, O. (1954) in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Müller, E., Hrsg.) 4. Aufl., Bd. VII/1 S. 162, Thieme-Verlag, Stuttgart.

<sup>31</sup> Staab, H. A. & Bräunling, H. (1962) *Liebigs Ann. Chem.* **654**, 119–130; Staab, H. A., Lüking, M. & Dürr, F. H. (1962) *Chem. Ber.* **95**, 1275–1283.

Tab. 4. Synthetisierte verzweigt-kettige Aldehyde (Einzelheiten s. I. c.<sup>[2,3]</sup>).

Verbindung	Siedepunkt [°C/torr]	2,4-Dinitrophenylhydrazon	
		% N ber.	% N gef.
2-Methyloctanal	67–70/12	17,37	17,61
3-Methyloctanal	70–75/12	17,37	17,84
2-Äthyloctanal	92–93/14	16,65	16,84
3-Äthyloctanal	89–90/12	16,65	16,57
4-Äthyloctanal	90–91/14	16,65	16,65
6-Äthyloctanal	87–89/12	16,65	16,97
2-n-Propyloctanal	100–102/14	15,99	15,90
3-n-Propyloctanal	44–45/0,05	15,99	16,17
2-Isopropyloctanal	90–91/10	15,99	15,84
3-Isopropyloctanal	58–59/0,30	15,99	16,00

Tab. 4 zusammengefaßt. Von ihnen war nur das 2-Methyloctanal bereits bekannt<sup>[32]</sup>.

#### Einbauversuche mit radioaktiv markierten Metaboliten

Die Messung des Einbaus von [<sup>14</sup>C]Thymidin, [<sup>14</sup>C]-Uridin und [<sup>14</sup>C]Leucin in Asciteszellen des Ehrlich-Ascites-Carcinoms (flüssig) wurde durchgeführt nach einer früher von uns<sup>[33]</sup> beschriebenen Methode. Untersucht man damit flüssige Verbindungen auf cyto-statische Wirksamkeit, so werden diese mit einer Mikrospritze unmittelbar ins Inkubationsgefäß gegeben. Dieses muß sofort verschlossen werden und bleibt es auch während des Versuchs, um Verflüchtigung der Substanzen zu vermeiden.

Zur Bestimmung der markierten Nucleoside bzw. Nucleotide im säurelöslichen Überstand werden die Zellen nach 120 min Inkubation mit eiskalter Ringerlösung zweimal gewaschen. Der nach der Zentrifugation verbleibende Zellrückstand wird mit 1 ml 5proz. Trichloressigsäure aufgewirbelt, 30 min im Eisbad belassen und hochtourig abzentrifugiert. 0,5 ml des „säurelöslichen“ Überstandes werden in 15 ml Dioxan-Szintillator<sup>[34]</sup> pipettiert. Die Aktivität wird im Packard Tri-Carb (Modell 3003) gemessen. Unter Berücksichtigung der im gleichen Versuch ermittelten Einbauraten in das säureunlösliche Material<sup>[33]</sup> sind Schlüsse möglich auf die Nucleosidpermeation.

#### Versuche an Tumortieren

Mäuse mit Ehrlich-Ascitescarcinom (flüssig): 11 Mäuse

<sup>32</sup> Béhal, A. & Sommelet, M. (1904) *C. R. Acad. Sci.* **138**, 89–92.

<sup>33</sup> Weitzel, G., Schneider, F., Fretzdorff, A.-M., Durst, J. & Hirschmann, W.-D. (1967) *diese Z.* **348**, 433–442.

<sup>34</sup> Elovson, J. (1964) *Biochim. Biophys. Acta* **84**, 275–293.

pro Versuchsgruppe (Tiergewicht 25 g) erhalten die Inokulation i. p. am 1. Versuchstag, je eine i. p. Injektion am 2.–10. Versuchstag.

Am 11. Versuchstag werden die Tiere getötet; die Ascitesmenge wird gewogen. Die Kontrollgruppe erhält täglich 0,5 ml Ringerlösung i. p. Die Tiergewichte werden täglich registriert. Flüssige wasserunlösliche Substanzen werden als Emulsion injiziert. Hierzu werden die Verbindungen mit 2–3 Tropfen „Prästabitol V“ (Chem. Fabrik Stockhausen & Cie., Krefeld) in Ringerlösung gegeben und falls erforderlich mit Ultraschall behandelt.

Die letalen Dosen liegen bei den einzelnen Verbindungen im Bereich von 25–40 mg pro Maus (25 g). Die innerhalb unserer Versuchsreihe angewandten Dosen (vgl. Tab. 8) erwiesen sich als gut verträglich: Mäuse, die unter der Behandlung totale Wachstumshemmung der Krebszellen zeigten, nahmen trotzdem an Körpergewicht zu.

#### Messungen mit Leber-Alkohol-Dehydrogenase

Die Umsatzraten der verschiedenen Alkohole mit Pferdeleber-Alkohol-Dehydrogenase (L-ADH, Boehringer Mannheim GmbH) wurden in einem Volumen von 3 ml/Ansatz bei 25°C und folgenden Konzentrationen bestimmt: 0,1M Glycin/NaOH-Puffer, pH 9,5;  $3 \times 10^{-3}$ M Semicarbazid;  $8,0 \times 10^{-4}$ M NAD<sup>+</sup> (Boehringer Mannheim GmbH);  $6,6 \times 10^{-4}$ M Substrat (jeweiliger Alkohol);  $8,0 \times 10^{-8}$ M Alkohol-Dehydrogenase. Die zeitliche Änderung der NADH-Konzentration wurde bei 366 nm in einem Eppendorf-Photometer mit Schreiber verfolgt. Da in den meisten Fällen die starke Krümmung der Kurven eine exakte Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeiten nicht zuließ, wurde lediglich der Gesamtumsatz/3 min ermittelt. Die Fehlerbreite der Messungen betrug  $\pm 5\%$ .

## Ergebnisse

### 1. In-vitro-Einbau markierter Metaboliten in Ascites-Krebszellen

Die von uns<sup>[33]</sup> benutzte Methode gestattet einen Einblick in den Zellstoffwechsel von isolierten Ascites-Krebszellen, die unter der Einwirkung eines cytostatisch wirksamen Stoffes stehen. Dabei wird eine Ascites-Zellsuspension mit der zu prüfenden Substanz inkubiert; zugleich wird der Einbau radioaktiv markierter Metaboliten, welche die Zelle für DNA-, RNA- und Proteinbiosynthese benötigt, zeitlich verfolgt. Liegt der Angriffspunkt des Cytostatikums in einem dieser drei Systeme, so sollte das aus Markierungsversuchen mit den Vorstufen [<sup>14</sup>C]Thymidin, [<sup>14</sup>C]Uridin, [<sup>14</sup>C]Leucin ersichtlich sein.

### Methylverzweigte Verbindungen

Die *Methyloctanole* zeigen in dieser Versuchsanordnung ausgeprägte Hemmeffekte. Schon nach 30 min sind die Einbauraten der 3 markierten Metaboliten stark herabgesetzt, bis zum Ende des Versuches (120 min) sinken die Einbauraten noch weiter ab. In Tab. 5 sind die nach 90 min gemessenen Hemmeffekte für sämtliche Methyloctanole in der Konzentration  $2 \times 10^{-4} \text{M}$  zusammengestellt. Der Thymidin-Einbau wird auf 14–24% (Kontrolle = 100%) gesenkt, der Einbau von Uridin und Leucin sinkt auf 4–23% ab. Die methylverzweigten *Octyl-Aldehyde* zeigen in der Ascites-Zellsuspension *schwächere* Hemmeffekte als die entsprechenden Octanole. Als Beispiel sind in Tab. 5 2-Methyl-

octanal und 3-Methyloctanal aufgeführt. Während die Alkohole bis zum Versuchsende nach 120 min den Einbau der 3 Metaboliten fast vollständig hemmten (s. Abb. 1), führten die Aldehyde zu erheblich geringeren Hemmungen.

### Äthylverzweigte Verbindungen

Die äthylverzweigten Octanole bewirken Einbauhemmungen, die in ihrem Ausmaß denen der Methyloctanole ähnlich sind (s. o.). Die 60 min nach Versuchsbeginn erhaltenen Meßwerte sind in Tab. 6 zusammengestellt. Die bei den einzelnen Verbindungen fast gleichmäßige Senkung aller drei Parameter spricht dafür, daß die äthylverzweigten Octanole ebenso wie die methylverzweigten (s. o.) keine *spezifischen* Angriffspunkte in der DNA-, RNA- und Proteinbiosynthese besitzen. Wie Tab. 6 zeigt, wird der Leucineinbau etwas stärker gehemmt als der Thymidin- und Uridineinbau; die Unterschiede reichen jedoch nicht aus, um eine spezifische Hemmung der Proteinbiosynthese abzuleiten.

Aus Tab. 6 geht weiter hervor, daß unter den äthylverzweigten Alkoholen die *2- und 3-Äthyl-octanole* die *wirksamsten* Verbindungen sind. Dieses Verhalten wird am Beispiel des Thymidin-Einbaus auch durch das in Abb. 1 wiedergegebene Diagramm ersichtlich. Die darin nicht enthaltenen Kurven für 5-, 6- und 7-Äthyl-octanol sind derjenigen des 4-Äthyl-octanols sehr ähnlich.

Die *Äthyl-octanale* zeigen in Ascites-Zellsuspensionen eine viel schwächere Wirkung als die entsprechenden Alkohole; dies ging sehr deutlich aus

Tab. 5. In-vitro-Einbau von [<sup>14</sup>C]Thymidin, -Uridin und -Leucin in Asciteszellen in Gegenwart methylverzweigter Octanole und Octanale (stets  $2 \times 10^{-4} \text{M}$ ).

Die Meßwerte wurden 90 min nach Versuchsbeginn gewonnen; sie sind angegeben in % der Kontrolle (diese = 100%).

Verbindung	[ <sup>14</sup> C]Thymidin	[ <sup>14</sup> C]Uridin	[ <sup>14</sup> C]Leucin
2-Methyl-1-octanol	16	6	8
3-Methyl-1-octanol	14	5	4
4-Methyl-1-octanol	20	15	11
5-Methyl-1-octanol	16	9	9
6-Methyl-1-octanol	18	14	8
7-Methyl-1-octanol	24	23	11
2-Methyloctanal	44	20	33
3-Methyloctanal	74	100	59

Tab. 6. In-vitro-Einbau von [ $^{14}\text{C}$ ]Thymidin, -Uridin und -Leucin in Gegenwart äthylverzweigter Octanole und Octanale (stets  $2 \times 10^{-4}\text{M}$ ).

Es sind die 60 min nach Versuchsbeginn erhaltenen Meßwerte angeführt, ausgedrückt in % der Kontrolle (diese = 100%).

Verbindung	[ $^{14}\text{C}$ ]Thymidin	[ $^{14}\text{C}$ ]Uridin	[ $^{14}\text{C}$ ]Leucin
2-Äthyl-1-octanol	28	24	18
3-Äthyl-1-octanol	20	21	12
4-Äthyl-1-octanol	68	58	45
5-Äthyl-1-octanol	59	57	63
6-Äthyl-1-octanol	58	60	30
7-Äthyl-1-octanol	61	49	27
2-Äthyl-1-octanal	78	86	90
3-Äthyl-1-octanal	100	98	92

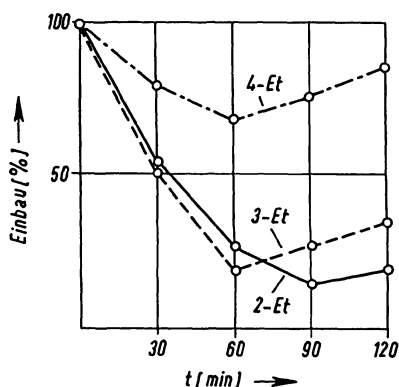


Abb. 1. In-vitro-Einbau von [ $^{14}\text{C}$ ]Thymidin in Asciteszellen in Gegenwart von 2-Äthyl-1-octanol, 3-Äthyl-1-octanol, 4-Äthyl-1-octanol (stets  $2 \times 10^{-4}\text{M}$ ).

Parallelversuchen mit Alkohol-Aldehyd-Paaren unter identischen Versuchsbedingungen hervor. In Tab. 6 sind als Beispiele 2- und 3-Äthyl-1-octanal angeführt.

#### *n*-Propyl- und isopropylverzweigte Verbindungen

Abb. 2 zeigt charakteristische Versuchsergebnisse, die mit *n*-propyl-verzweigten Octanolen und Octanalen an Ascites-Zellsuspensionen erhalten wurden. Die geprüften *n*-Propyloctanole senken nach 60 min in der Konzentration  $2 \times 10^{-4}\text{M}$  den Einbau aller drei Parameter auf 0% der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigen die analogen Aldehyde bei doppelt so hoher Konzentration ( $4 \times 10^{-4}\text{M}$ ) wesentlich geringere Effekte. 2- und 3-substituierte

Propyl-octanole sind hinsichtlich ihrer Einbaukurven ebenso wirksam wie die entsprechenden Isopropyloctanole (in Abb. 2 nicht dargestellt).

In der vorliegenden Arbeit ist die Kettenlänge  $\text{C}_8$  als konstante Größe gewählt; an ihr wird der Einfluß von Struktur und Position verschiedener Verzweigungen auf die cytotatischen Eigenschaften untersucht. Zur Erweiterung der Befunde war es erwünscht, in Stichproben den Einfluß variiert Länge der Hauptkette bei gleichbleibender Verzweigung kennenzulernen.

Abb. 3 veranschaulicht die Zunahme der Hemmeffekte innerhalb einer Gruppe gleichartig verzweigter Alkohole, die sich jedoch in der Länge ihrer Hauptkette unterscheiden: 3-Isopropyloctanol ist die wirksamste, 3-Isopropylpentanol die am schwächsten wirkende Verbindung; die Zunahme der cytotatischen Aktivität innerhalb der Reihe ist fast linear.

#### 2. Hemmung des Eintritts von Nucleosiden in Ascites-Krebszellen

Aus der gleichförmigen Herabsetzung der Einbau-raten der 3 Vorstufen der DNA-, RNA- und Proteinbiosynthese ist zu schließen, daß die Asciteszelle nicht spezifisch in *einem* dieser Stoffwechselwege, sondern in einem gemeinsamen metabolischen Bereich getroffen wird. Das legt die Vermutung nahe, daß im Hinblick auf die bekannte Grenzflächenaktivität höherer Alkohole z. B. die Membranpassage der 3 Metaboliten unter dem Einfluß der Alkyloctanole gestört sein könnte.

Eine früher von uns<sup>[33]</sup> beschriebene Methode vermittelt Informationen über die Permeation von Nucleosiden in Asciteszellen, die der Einwirkung eines Cytostatikums ausgesetzt sind: <sup>14</sup>C-markierte Metaboliten der Nucleinsäurebiosynthese werden der Zelle angeboten; der Einbau in die entsprechenden Makromoleküle wird verfolgt wie in den vorangegangenen Experimenten. Gleichzeitig wird

jedoch die Menge der Nucleoside, die die Zellmembran passiert haben, aber noch nicht eingebaut sind, bestimmt im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrolle. In dieser Versuchsanordnung wurden einige alkylverzweigte Octanole und Octanale geprüft. In Tab. 7 sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Tab. 7 zeigt zunächst, daß die Nucleosidpermeation

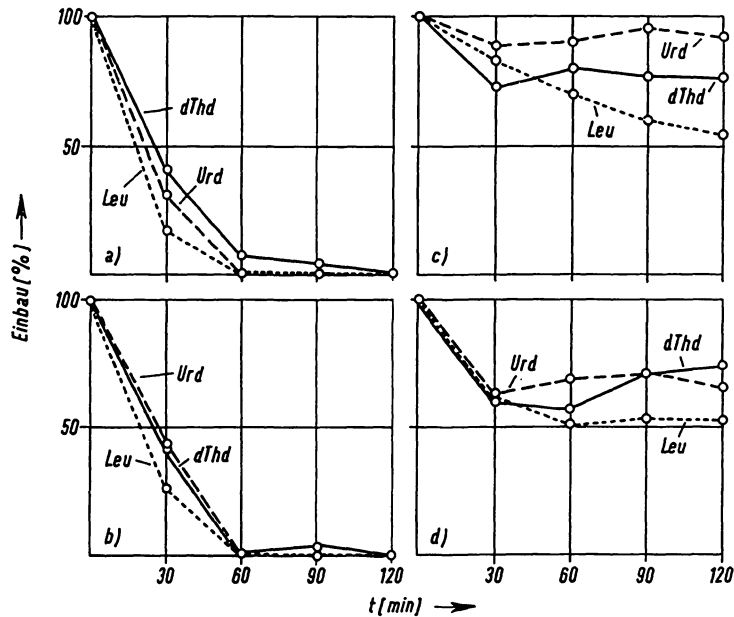


Abb. 2. In-vitro-Einbau von [<sup>14</sup>C]Thymidin (dThd), [<sup>14</sup>C]Uridin (Urd) und [<sup>14</sup>C]Leucin (Leu) in Asciteszellen unter Einwirkung von  $2 \times 10^{-4}$  M 2- und 3-n-Propyl-1-octanol (a und b) sowie  $4 \times 10^{-4}$  M 2- und 3-n-Propyloctanal (c und d).

Tab. 7. Konzentration markierter Nucleoside und Nucleotide in isolierten Asciteszellen unter dem Einfluß (120 min) verzweigter Octanole und Octanale.

Die markierten Nucleoside wurden 20 min vor Versuchsende zugegeben.

Verbindung	Konzentration [Mol/l]	% [ <sup>14</sup> C]Nucleoside und -Nucleotide im säurelöslichen Überstand (Kontrolle = 100%) nach Angebot von				
		dCyd	dAdo	Ado	Urd	dThd
2-Methyl-1-octanol	$5 \times 10^{-4}$	76	39	37	44	—
4-Äthyl-1-octanol	$5 \times 10^{-4}$	14	12	19	6	—
2-Propyl-1-octanol	$5 \times 10^{-4}$	11	8	7	3	—
2-Äthyl-1-octanol	$2 \times 10^{-4}$	—	—	—	10	20
2-Äthyloctanal	$2 \times 10^{-4}$	—	—	—	64	56
2-Propyl-1-octanol	$4 \times 10^{-4}$	—	—	—	20	0
2-Propyloctanal	$4 \times 10^{-4}$	—	—	—	73	70



in die Zelle bei zunehmender Kohlenstoffzahl der Alkyl-Verzweigung in steigendem Maße gehemmt wird. Die in die Asciteszellen eingetretenen Nucleoside entsprechen in Gegenwart von Äthyl- und Propyl-*n*-Octanol 6–19% und in Gegenwart von *n*-Propyl-*n*-Octanol nur noch 3–11% der Kontrolle. Auch der Vergleich von Alkohol-Aldehyd-Paaren gleicher Struktur zeigt – wiederum in Parallele zum Einbauver-

such (s. vorangehenden Abschnitt) –, daß der verzweigte Alkohol stärker hemmt als der entsprechende Aldehyd. Wie aus Tab. 7 hervorgeht, sind die in die Zellen gelangten Anteile von Uridin und Thymidin in Gegenwart von Äthyl- und Propyl-*n*-Octanol mit 0–20% der Kontrolle erheblich geringer als in Gegenwart der entsprechenden Aldehyde (56–73%).

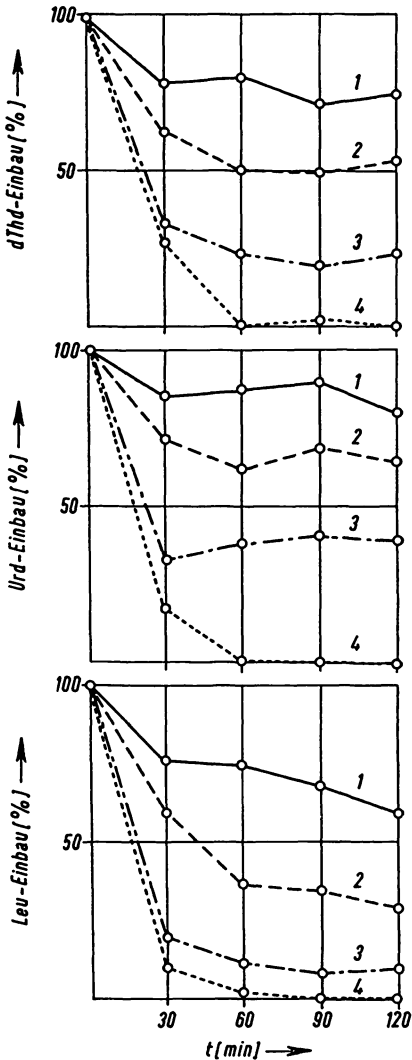


Abb. 3. In-vitro-Einbau in Asciteszellen unter der Einwirkung isopropylverzweigter aliphater Alkohole.

1 = 3-Isopropyl-1-pentanol, 2 = 3-Isopropyl-1-hexanol, 3 = 3-Isopropyl-1-heptanol, 4 = 3-Isopropyl-1-octanol, je  $2 \times 10^{-4}M$ .

### 3. Versuche am Mäuse-Ascitescarcinom in vivo

Die alkyverzweigten Octanole und Octanale wurden an der Ascitesmaus auf cytostatische Wirksamkeit untersucht (Versuchsordnung s. unter „Methoden“). Für die Octanole sind die gewonnenen Daten in Tab. 8 zusammengestellt, welche die Ergebnisse von Parallelversuchen enthält, die direkt miteinander vergleichbar sind. Zunächst geht aus der Tabelle hervor, daß alle hier aufgeführten verzweigten Octanole das Wachstum des Mäuse-Ascitescarcinoms in vivo ganz oder teilweise hemmen. Die vollständigen Serien der Methyl- und Äthyl-*n*-Octanole lassen zugleich erkennen, daß die Position der Verzweigung im Verlaufe der Hauptkette keinen erkennbaren Einfluß auf die Größe des Hemmeffektes hat. Die in vitro beobachteten Wirkungsunterschiede (s. o.) prägen sich im Tierversuch nicht aus.

Dabei gilt für methyl- und äthylverzweigte Octanole in gleicher Weise, daß mit 4 mg/Maus u. Tag fast alle Tiere frei von Ascites bleiben. Summiert man jeweils die Ergebnisse der vollständigen Serie, so führen die methylverzweigten Octanole bei 60 von 66 Tieren zu totaler Wachstumshemmung, bei den äthylverzweigten bleiben 59 von 65 Tieren ascitesfrei. Wird die Dosis auf 3 mg/Maus u. Tag herabgesetzt, dann sinkt der Anteil der ascitesfreien Tiere: Bei den methylverzweigten Octanolen sind dann noch 20 von 66, bei den äthylverzweigten 47 von 65 Tieren ohne Krebswachstum. Daraus läßt sich ein etwas stärkerer Hemmeffekt der Äthyl- gegenüber der Methylverzweigung ableiten.

Die *n*-propyl- und isopropylverzweigten Octanole (s. Tab. 8) lassen gegenüber den methyl- und äthylverzweigten Octanolen eine *Wirkungssteigerung* erkennen. Während die letzteren mit 2 mg/Maus u. Tag nur noch Teilhemmungen auslösen, bewirken die vier *n*-Propyl- bzw. Isopropyl-*n*-Octanole mit dieser Dosis bei insgesamt 42 von 43 Tieren vollständige Wachstumshemmung des Ascitescarcinoms. Bei weiterer Senkung der Dosis auf 1 mg/Maus u. Tag führen 2- und 3-*n*-Propyl-*n*-Octanol

Tab. 8. Einwirkung der verzweigten Octanole auf das Ehrlich-Ascites-Carcinom der Maus in vivo.  
Versuchsordnung s. „Methoden“.

Substanz	Werte am 11. Versuchstag			
	Dosis p. Maus u. Tag i. p. mg	Ascitesmenge in % der Kontrolle	überlebende Tiere von 11	davon mit Ascites
2-Methyl-1-octanol	4	0	11	0
	3	0	11	0
3-Methyl-1-octanol	4	0	11	0
	3	5	11	7
4-Methyl-1-octanol	4	1	11	2
	3	33	11	11
5-Methyl-1-octanol	4	0	11	0
	3	14	11	10
6-Methyl-1-octanol	4	3	11	3
	3	18	11	7
7-Methyl-1-octanol	4	1	11	1
	3	21	11	11
2-Äthyl-1-octanol	4	0	11	0
	3	2	11	1
3-Äthyl-1-octanol	4	0	11	0
	3	19	11	5
4-Äthyl-1-octanol	4	4	11	2
	3	10	10	3
5-Äthyl-1-octanol	4	0	10	0
	3	2	11	3
6-Äthyl-1-octanol	4	2	11	1
	3	3	11	2
7-Äthyl-1-octanol	4	4	11	3
	3	11	11	5
2-n-Propyl-1-octanol	5	0	10	0
	3	2	11	1
	2	1	11	1
	1	44	9	5
3-n-Propyl-1-octanol	2	0	11	0
	1	70	11	10
2-Isopropyl-1-octanol	2	0	10	0
	1	57	11	10
3-Isopropyl-1-octanol	2	0	11	0
	1	3	11	1
3-Isopropyl-1-pentanol	2	98	11	11
3-Isopropyl-1-hexanol	2	75	11	11
3-Isopropyl-1-heptanol	2	40	11	11

sowie 2-Isopropyloctanol nur zur Teilhemmungen (Ascitesmenge 44–70% der Kontrolle); von insgesamt 31 Tieren zeigen 25 Asciteswachstum. Dagegen bewirkt 3-Isopropyloctanol noch mit der 1-mg-Dosis starke Wachstumshemmung: von 11 Tieren bleiben 10 ascitesfrei. Damit ist 3-Isopropyl-1-octanol die wirksamste Verbindung in Tab. 8.

Vergleicht man die Effekte der verzweigten Octanole mit der Wirkung von *n*-Octanol, so zeigt dieses mit 4 mg/Maus u. Tag ebenfalls starke Wachstumshemmung, mit 3 mg/Maus treten noch Teilhemmungen auf, mit 2 mg/Maus ist der Hemmeffekt praktisch verschwunden.

Die Bedeutung der Octanolkomponente für die cytostatische Wirkung geht aus den 3 zuletzt aufgeführten Verbindungen in Tab. 8 hervor. Wird die Hauptkette auf C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> oder C<sub>7</sub> verkürzt, so kommt es zum Verlust bzw. zu starker Verminderung der Hemmeffekte, obwohl in 3-Stellung ein 3-Isopropylrest vorhanden ist.

Die *alkylsubstituierten Octanale* wurden an der Ascitesmaus in gleicher Weise geprüft wie die in Tab. 8 angeführten Alkohole. Eine Aufstellung der Einzelergebnisse erübrigt sich; denn ebenso wie in der Zellsuspension (s. o.) waren die Aldehyde auch am Ascitescarcinom *in vivo* durchweg *schwächer wirksam* als die entsprechenden Alkohole. Als Beispiel seien die propylsubstituierten Verbindungen angeführt: Mit 2 mg/Maus u. Tag i. p. betrug die am 11. Versuchstage gebildete Ascitesmenge in % der Kontrolle bei Behandlung mit 2-*n*-Propyloctanal 62%, mit 3-*n*-Propyloctanal 11%, mit 2-Isopropyloctanal 71% und mit 3-Isopropyloctanal 20%. Bei den entsprechenden, im Parallelversuch in gleicher Dosis verabreichten 4 Alkoholen dagegen betrug die gebildete Ascitesmenge 0%.

#### 4. Versuche an soliden Tumoren *in vivo*

Die alkylverzweigten Octanole und Octanale – die letzteren z. B. als Diäthylacetale – wurden auch an einigen soliden Transplantationstumoren der Ratte geprüft (Yoshida-Sarkom und Walker-Carcinosarkom, s. l. c.<sup>[1-4]</sup>). Die Verbindungen waren nur schwach wirksam; mit hoher Dosierung (200 mg/kg i. p.) wurde das Tumorwachstum auf etwa 50% vermindert. Da die Verbindungen tumorfern appliziert wurden, besteht die Möglichkeit, daß sie im Stoffwechsel weitgehend abgebaut wurden, bevor sie den Tumor erreichten. Als Abbaupfad ist in erster Linie die Oxidation der Alkohole zu Carbonsäuren über die entsprechenden Aldehyde anzunehmen.

#### 5. Versuche mit Leber-Alkohol-Dehydrogenase

Primäre aliphatische Alkohole werden im Organismus zunächst durch Alkohol-Dehydrogenase<sup>[35,36]</sup> – in geringem Umfang auch durch mischfunktionelle Oxygenasen der Lebermikrosomen<sup>[37]</sup> – zu den Aldehyden oxidiert, welche durch Aldehyd-Oxidase in die entsprechenden Carbonsäuren überführt werden. In der vorliegenden Arbeit prüften wir, ob und wie rasch die hier beschriebenen Alkohole durch Leber-Alkohol-Dehydrogenase umgesetzt werden und ob Zusammenhänge erkennbar sind zwischen Abbaugeschwindigkeit und cytostatischer Wirkung.

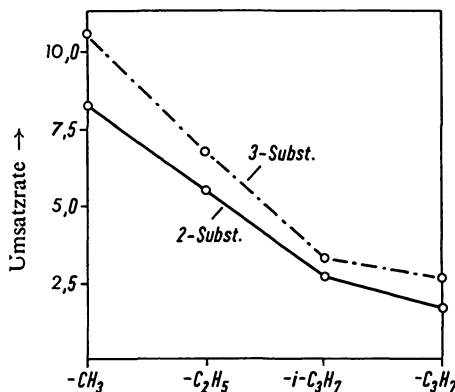


Abb. 4. Umsatzraten von in 2- bzw. 3-Stellung substituierten Octanolen mit Leber-Alkohol-Dehydrogenase in nMol/3 min.

○—○ Substituent in 2-Stellung, ○- - -○ Substituent in 3-Stellung.

Wie aus Abb. 4 ersichtlich, ist die Umsatzrate von Alkoholen mit Leber-Alkohol-Dehydrogenase abhängig von *Struktur und Position* der Verzweigung: 2-*n*-Propyloctanol wird am langsamsten umgesetzt. Interessant ist auch das Verhalten der 3-isopropylverzweigten Alkohole unterschiedlicher *Kettenlänge* (Tab. 9): Vom 3-Isopropylpentanol zum 3-Isopropyloctanol nimmt die Umsatzgeschwindigkeit kontinuierlich ab. Bei den unverzweigten Alkoholen ist dieser Zusammenhang ebenfalls vorhanden, aber weniger ausgeprägt.

<sup>35</sup> Mardones, J. (1963) in *Physiol. Pharmacol.* (Root, W. S. & Hofmann, F. G., Hrsg.) Bd. I, S. 99–153, Academic Press, New York.

<sup>36</sup> Kamil, J. A., Smith, J. N. & Williams, R. T. (1953) *Biochem. J.* 53, 129–140.

<sup>37</sup> Rietbrock, N. & Abshagen, U. (1971) *Arzneim.-Forsch.* 21, 1309–1319.

Tab. 9. Umsatzraten verzweigter und unverzweigter Alkohole verschiedener Kettenlänge mit Alkohol-Dehydrogenase in nMol/3 min.

Alkohol	Umsatz/3 min	Alkohol	Umsatz/3 min
3-Isopropyl-1-pentanol	11,9	Pentanol	8,2
3-Isopropyl-1-hexanol	8,7	Hexanol	8,6
3-Isopropyl-1-heptanol	5,5	Heptanol	6,4
3-Isopropyl-1-octanol	3,2	Octanol	6,6

## Diskussion

Seit langem sind die bakteriostatischen und fungistatischen Eigenschaften normaler und verzweigter Alkohole und Aldehyde mittlerer Kettenlänge (C<sub>7</sub>–C<sub>12</sub>) bekannt (s. Einleitung). Cytostatische Effekte mittelkettiger Verbindungen wurden bislang nur bei *n*-Heptylaldehyd<sup>[15]</sup> und bei 4-Hydroxyoctenal<sup>[16]</sup> festgestellt. Die cytostatische Wirkung des *n*-Heptylaldehyds ist umstritten; die von Strong<sup>[15]</sup> gefundene Hemmwirkung dieses Aldehyds am Spontanmammarcarcinom der Maus konnte von anderen Autoren<sup>[38,39]</sup> nicht bestätigt werden. Bei den 4-Hydroxyenalen findet sich die stärkste cytostatische Wirkung nicht im Bereiche der mittleren Kettenlängen, denn die wirksamste Verbindung dieser Reihe scheint das 4-Hydroxypentenal<sup>[17]</sup> zu sein.

In der vorliegenden Arbeit wird an ca. 25 mittelkettigen alkyverzweigten Alkoholen und Aldehyden gezeigt, daß diesen eine z. T. erhebliche cytostatische Wirksamkeit zukommt. Die untersuchten Verbindungen besitzen – abgesehen von Vergleichssubstanzen – durchweg die Kohlenstoffzahl C<sub>8</sub> in der Hauptkette, während die C-Zahl der seitenständigen Reste und deren Stellung längs der Hauptkette variiert sind. Die Gruppierung der alkylierten Verbindungen erfolgt in der vorliegenden Arbeit nach der Hauptkette und nicht nach der Gesamtkohlenstoffzahl; denn es hat sich immer wieder gezeigt, daß die Länge der Hauptkette die biochemischen Eigenschaften bestimmt. So entspricht auch in der vorliegenden Arbeit die cytostatische Wirkung z. B. des Isopropylpentanols dem Pentanol (unwirksam) und

nicht dem Octanol (wirksam), das Isopropylhexanol dem *n*-Hexanol (unwirksam) und nicht einem Methyloctanol oder dem Nonanol (wirksam) (Tab. 8).

Auch *n*-Octanol ist cytostatisch wirksam. Im Vergleich dazu bringt die Alkylsubstitution eine Steigerung der tumorhemmenden Wirkung, die von der Methyl- über die Äthyl- zur *n*-Propyl- und Isopropyl-Verzweigung zunimmt. – In Serien mit „durchwandernder“ Methylverzweigung hatten wir<sup>[13]</sup> früher in Versuchen mit Tuberkelbazillen starke Abhängigkeit des antituberkulären Effektes von der Position der Methylgruppe festgestellt: Die Methylsubstitution an C-5 der Hauptkette löste stets die stärkste Hemmwirkung aus. Dagegen zeigen die oben beschriebenen cytostatischen Effekte der sechs Monomethyl- und der sechs Monoäthyl-octanole ebenso wie die entsprechenden Octanale nur schwache Wirkungsunterschiede in Abhängigkeit von der Stellung der Verzweigung längs der Hauptkette.

Aus unseren Versuchsergebnissen geht hervor, daß die alkylierten Octanole bei *intraperitonealer* Injektion hohe tumorhemmende Wirkung an der Ascitesmaus zeigen. Werden die Verbindungen jedoch *tumorfern* appliziert, so ist die Wirkung nur schwach ausgeprägt. Dieses Verhalten ist durch die Annahme erklärbar, daß die verzweigten Alkohole einem raschen oxidativen Abbau im Stoffwechsel unterliegen.

Hierzu geben die Untersuchungen mit *Leber-Alkohol-Dehydrogenase* Hinweise: Sämtliche Alkohole, wenn auch zum Teil mit relativ kleinen Umsatzraten, können von diesem Enzym in die entsprechenden Aldehyde umgewandelt werden. Dabei sollte hohe cytostatische Wirksamkeit bei denjenigen Alkoholen vorliegen, die von Alkohol-Dehydrogenase mit geringer Umsatzgeschwindigkeit angegriffen werden – und umgekehrt. Dies

<sup>38</sup> Boyland, E. & Mawson, E. H. (1938) *Biochem. J.* **32**, 1982–1987; Boyland, E. (1940) *Biochem. J.* **34**, 1196–1201.

<sup>39</sup> Garai, F. (1941) *Cancer Res.* **1**, 144–145.

ist im allgemeinen der Fall: Die stärker wirksamen n-propyl- und isopropylverzweigten Alkohole werden langsamer dehydriert als die schwächer wirksamen methyl- und äthylverzweigten Alkohole. Die Umwandlung der Aldehyde zu den entsprechenden Carbonsäuren erfolgt durch die Aldehyd-Oxidase<sup>[40]</sup>.

Über den eigentlichen cytotatischen *Wirkungsmechanismus* der alkylsubstituierten Octanole und Octanale ist bislang nichts sicheres bekannt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen aber darauf hin, daß es sich nicht um einen eng begrenzten Eingriff in eine spezifische Stoffwechselkette handeln kann. Denn der Einbau der markierten Metaboliten Thymidin, Uridin und Leucin wird stets in fast gleichem Ausmaße gehemmt, zugleich lassen sich bei der Nucleosid-Permeation aus dem interzellulären Raum in das Zellinnere Hemmeffekte wahrscheinlich machen. Da auch normale mittelkettige Alkohole diese Effekte zeigen und die Alkylverzweigung offenbar die cytotatische Wirkung nur verstärkt, liegt die Annahme nahe, daß den Hemmeffekten eine *physiko-chemische Eigenschaft der mittleren Kettenlängen* zugrundeliegt.

Es ist seit längerem bekannt, daß die normalen aliphatischen Alkohole (C<sub>4</sub>–C<sub>8</sub>) in wäßriger Lösung Oberflächenspannung und -potential stark beeinflussen<sup>[41]</sup>. Gegenüber Zellmembranen kann sich die mit wachsender Kettenlänge zunehmende Grenzflächenaktivität zerstörend auswirken. So zeigen z. B. im *Hämolyseversuch*<sup>[42,43]</sup> die normalen Alkohole mit wachsender Kohlenstoffzahl zunehmende Hämolysewirkung. Es liegt nahe, die cyto-

statischen Effekte von verzweigten Octanolen auf eine *Schädigung der Zellmembranen* von Krebszellen zurückzuführen, wobei neben der äußeren Membran auch intrazelluläre Grenzflächen in Frage kommen. Hier könnten sich Unterschiede in den Membraneigenschaften von Krebszellen und von gesunden Zellen auswirken. Denn es ist nachgewiesen, daß die Membranen von Krebszellen in der chemischen Zusammensetzung<sup>[44]</sup>, in der Permeabilität<sup>[45]</sup>, in elektrischen Eigenschaften<sup>[46]</sup> und im Ausbleiben der sogenannten „Kontaktthemen“<sup>[47]</sup> von den Membraneigenschaften gesunder Zellen abweichen (vgl. hierzu l. c.<sup>[48]</sup>). Einen umfassenden Überblick über die atypischen Eigenschaften äußerer und innerer Membranen von Krebszellen gibt Wallach<sup>[49]</sup>. Er vertritt die Ansicht, daß cancerogene Agentien *primär durch Membranschädigung* die Umwandlung der gesunden in eine maligne Zelle induzieren.

Die von uns (s. o.) synthetisierten alkylsubstituierten Octanole und Octanale sind aufgrund ihrer Grenzflächenaktivität als *membranaktive* Substanzen anzusehen. Zur Erklärung der gefundenen cytotatischen Effekte nehmen wir daher vorerst an, daß Krebszellen durch diese Verbindungen in ihrer atypischen Membranstruktur geschädigt werden.

Für wertvolle experimentelle Mitarbeit danken wir Frau *Eva Hofmann*. — Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für eine Sachbeihilfe.

<sup>40</sup> Williams, R. T. (1959) Detoxication mechanisms, Chapman & Hall, London.

<sup>41</sup> Posner, A. M., Anderson, J. R. & Alexander, A. E. (1952) *J. Colloid Sci.* **7**, 623–644.

<sup>42</sup> Fühner, H. & Neubauer, E. (1907) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **56**, 333–345.

<sup>43</sup> McLain, P. (1939) *J. Lab. Clin. Med.* **25**, 531–534, 869–872.

<sup>44</sup> Hellstrom, K. E. & Moller, G. (1965) *Progr. Allergy* **9**, 158–245.

<sup>45</sup> Gause, G. F. (1966) *Microbial Models of Cancer Cells*, North Holland Publ., Amsterdam.

<sup>46</sup> Cook, G. M. W. & Jacobson, W. (1968) *Biochem. J.* **107**, 549–557.

<sup>47</sup> Rubin, H. (1966) *Symp. Soc. Develop. Biol.* **25**, 315–377.

<sup>48</sup> Abercrombie, M. & Ambrose, E. J. (1962) *Cancer Res.* **22**, 525–548.

<sup>49</sup> Wallach, D. F. H. (1968) *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **61**, 868–874.