

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 1 (1944-1945)

**Heft:** 4

**Artikel:** Zur Frage der Ursache der antagonistischen Wirkung von Vitaminen und Antivitaminen

**Autor:** Karrer, P. / Ruckstuhl, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-306737>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 29.03.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Zürich

## Zur Frage der Ursache der antagonistischen Wirkung von Vitaminen und Antivitaminen

Von P. Karrer und H. Ruckstuhl

Nach Ermittlung der Tatsache, daß p-Aminobenzoesäure die bakteriziden Wirkungen der Sulfanilamide aufzuheben vermag (*D. D. Woods* und *P. Fildes* [1], *S. D. Rubbo* und *J. M. Gillespie* [2]), wozu später die Auffindung anderer «Antivitamine», z.B. des Pantoyltaurins (*McIlwain* [3]) und des Pyridin- $\beta$ -sulfonsäureamids (4) kam, wurde von zahlreichen Forschern wie *Fildes* (5), *Stamp* (6), *Green* (7), *McIntosh* (8), *Woods* (9), *Selbie* (10) und *Kuhn* (11) die Auffassung vertreten, die Wirkung der «Antivitamine» beruhe darauf, daß sie die für den Organismus des Bakteriums notwendigen Vitamine aus ihrem Wirkungsfeld verdrängen, ihren Platz einnehmen, ohne aber deren Funktion ausüben zu können. Diese Verdrängungsreaktionen verglich *R. Kuhn* z.B. mit jener des Sauerstoffs im Oxyhämoglobin durch CO oder mit dem Ersatz einer Molekülart in einem Mischkristall durch die Molekel einer isomorphen Verbindung (11).

Man hat sogar den Begriff der «physiologischen Isomorphie» (12) geprägt und darunter die Erscheinung verstanden, daß sich gelegentlich Substanzen physiologisch vertreten können, die sich strukturell («morphologisch!») durch einen Substituten unterscheiden, z. B. Cocain und die analoge Verbindung, die statt des Restes der Benzoesäure jenen der Thiophencarbonsäure enthält. Man übersieht dabei, daß einigen wenigen Beispielen dieser Art Hunderte andere gegenüberstehen, bei denen die Verhältnisse gerade umgekehrt liegen und daß es andererseits viele Fälle gibt, wo Verbindungen ganz verschiedener Struktur ähnliche pharmakologische Eigenschaften besitzen.

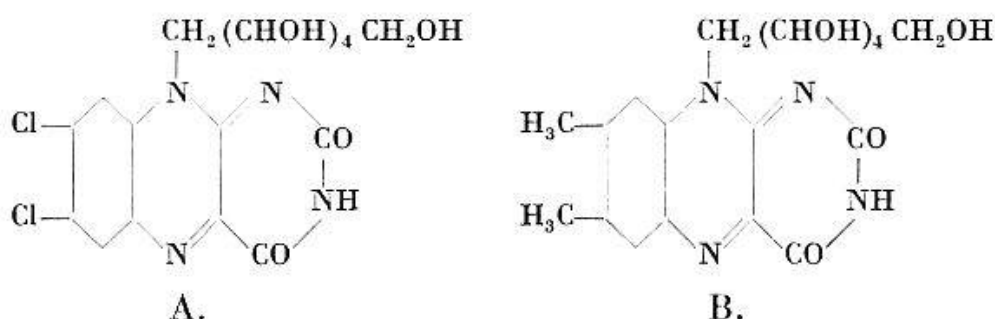
Es ist auffallend, wie wenig Widerspruch diese einfachen Vorstellungen bisher gefunden haben, obwohl ein großes Beobachtungs- und Tatsachenmaterial mit ihnen kaum zu vereinen ist. So kann man sich schwer vorstellen, daß die vielen chemotherapeutisch wirksamen Sulfanilamide, die sich in ihrer Zusammensetzung und Konstitution stark unterscheiden, alle imstande sein sollten, die p-Aminobenzoesäure aus einem für ihre

Wirksamkeit maßgebenden Molekülverband, z.B. einem Ferment-system, zu verdrängen und zu ersetzen. Noch weniger wird man dies vom pp-Diamino-diphenylsulfon (Tibatin) erwarten, das, obwohl von der p-Aminobenzoessäure konstitutionell noch mehr verschieden, in seiner Wirksamkeit von letzterer paralytisiert wird; andererseits müßte auch Adenin, dem eine starke Antisulfonamidwirkung zugesprochen wird, durch Sulfonamide verdrängbar sein. (Als weitere, allerdings schwächere Antagonisten werden Methionin, Cozymase, Urethan und Pepton in der Literatur erwähnt.) Ferner spricht gegen die «mechanische» Verdrängungstheorie die Tatsache, daß die verschiedenen Sulfonamide auf pathogene Mikroorganismen nicht gleichartig einwirken, sondern die einen Krankheitserreger durch das eine, andere mehr durch ein anderes Sulfanilamidpräparat in ihrer Entwicklung gehemmt werden; die «Verdrängung» der p-Aminobenzoessäure aus ihrem Wirkungsbereich müßte dann, je nach der Bakterienart, mehr durch das eine oder mehr durch ein anderes Sulfanilamidpräparat erfolgen und wäre somit von der Natur der Bakterienzelle abhängig, was bei rein mechanischer Verdrängungsweise nicht verstanden werden kann. Mit der mechanischen Verdrängungstheorie ist auch die Beobachtung, daß Harnstoff die Antisulfonamidwirkung der p-Aminobenzoessäure aufhebt (13), schwer in Einklang zu bringen.

Eine skeptische Stellung zur «Verdrängungstheorie» nehmen *Adler, v. Euler* und *Skarzynski* (14) in Arbeiten ein, in denen sie sich u. a. mit der Frage der Verdrängung des Nikotinsäureamids aus der Codehydrase I durch Pyridin- $\beta$ -sulfonsäure befassen. Sie versuchten, das Vitamin-Antivitamin-Problem mit Hilfe von Versuchen an *isolierten Enzym-systemen* anzugreifen und gelangten dabei zur Auffassung, daß die Hemmung der Codehydrase I-bedingten Dehydrasen auch in Fällen, wo Codehydrase I enthemmend wirkt, nicht als einfache Cozymaseverdrängung betrachtet zu werden braucht, sondern daß ein komplizierterer Mechanismus vorliegen kann. Gegen die mechanische Verdrängungstheorie haben sich ferner auf Grund eingehender Studien *P. Läger* und *H. Martin* (15) sowie *Martin Allgöwer* (16) ausgesprochen.

Welche Rolle die p-Aminobenzoessäure im Zellgeschehen spielt, wissen wir noch nicht. Dagegen kennen wir die Aufgabe und Rolle einiger anderer Vitamine ( $B_1$ ,  $B_2$  und Nicotinsäureamid) besser. Insbesondere trifft dies auch für Vitamin  $B_2$ , Riboflavin, zu, welches bekanntlich Bestandteil der Wirkungsgruppen zweier Cofermente, des «alten» gelben Coferments («Mononucleotid», Riboflavinphosphorsäure) und des «neuen» gelben Coferments («Dinucleotid», bestehend aus Riboflavin, Adenin, Ribose und Phosphorsäure) ist.

Die durch die «gelben» Fermente bewirkten Dehydrierungs-Reaktionen lassen sich leicht und in übersichtlicher Weise *in vitro* verfolgen. Andererseits haben *K. Kuhn*, *F. Weygand* und *E. Friedrich* vor einiger Zeit (17) im 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin (Formel A) eine Substanz gefunden, welche die durch Riboflavin (Formel B) bedingte Wachstumswirkung bei *Bac. lactis acidi*, einem Milchsäurebakterienstamm, *Staphylococcus aureus* und *Streptobacterium plantarum* aufhebt, somit ein Antivitamin ist. Es schien uns daher hier ein Vitamin-Antivitamin-Paar vorzuliegen, dessen Verhalten im *in-vitro*-Versuch besonders gut verfolgt werden kann. Aus diesem Grunde haben wir an *isolierten Fermentsystemen* mit Riboflavin als Bestandteil der Wirkungsgruppe die Möglichkeit der mechanischen Verdrängung des Riboflavins durch 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin einer Prüfung unterzogen



Erwähnt sei noch, daß 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin das Wachstum der Hefe nicht beeinflußt – ein Beispiel mehr, daß der Antagonismus zwischen Vitamin und Antivitamin nicht in allen Mikroorganismen in Erscheinung tritt und daher offenbar irgendwie mit strukturellen Besonderheiten der Zellen zusammenhängt.

Unsere Versuche betreffen die Frage, ob die Fermente d-Aminosäureoxydase aus Leber sowie Xanthindehydrase und Aldehyddehydrase aus Milch, welche Riboflavinphosphorsäure in ihren Wirkungsgruppen enthalten, bei Zusatz eines großen Überschusses von 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin oder 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin-5'-phosphorsäureester<sup>1)</sup> in ihrer Wirksamkeit geschwächt werden. Wenn die antagonistische Wirkung letzterer Verbindung zu Riboflavin auf einer mechanischen Verdrängung des Riboflavins durch die Chlorverbindung beruhen würde, müßten 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin oder ihr Phosphorsäureester im Enzymversuch hemmend wirken. Bekanntlich dissoziieren die «gelben» Holofermente leicht in die prosthetischen

<sup>1)</sup> Diesen Phosphorsäureester haben wir in analoger Weise hergestellt wie den Lactoflavinphosphorsäureester. (Vgl. *R. Kuhn*, *H. Rudy* und *F. Weygand* Ber. **69**, 1543 (1936). – Dissertation *H. Meerwein*, Zürich 1937).

Gruppen (Cofermente) und Apofermente (Eiweißkomponente). Für eine mechanische Verdrängung der Riboflavinphosphorsäure (Coferment) durch den Antagonisten (6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazinphosphorsäure) wären die Voraussetzungen daher besonders günstig. Um eine allenfalls eintretende Verdrängung zu begünstigen, haben wir 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin und seinen Phosphorsäureester 5–22 Stunden vor Durchführung des enzymatischen Versuchs der Fermentlösung zugesetzt. Die Resultate waren vollkommen eindeutig. In keinem Fall ließen sich die durch die gelben Fermente katalysierten Reaktionen durch Zusatz von 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin oder dessen Phosphorsäureester verzögern, obwohl die Dichlorverbindung, das «Antivitamin», in bis zu 1000fachem Überschuß zugefügt wurde. Daraus muß gefolgert werden, daß die antagonistische Wirkung des 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazins gegenüber Riboflavin nicht auf eine *mechanische* Verdrängung des letzteren aus den gelben Fermenten durch die Chlorverbindung bedingt sein kann. Die Aufhebung der Wachstumswirkung des Riboflavins bei verschiedenen Mikroorganismen durch 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin ist offenbar komplizierterer Art und vorläufig in ihrer Natur nicht zu überblicken. Bei anderen Antivitaminwirkungen dürften vielleicht ähnliche Verhältnisse vorliegen.

### Experimentelles.

#### *Fermentative Oxydation von d-Alanin.*

Hauptversuch: Im Hauptraum der Warburggefäße:	} Mischung 22 Std. vor Versuch!
2 ccm Schweinsleberrohextrakt (18)	
1 ccm Dichlorflavinlösung <sup>1)</sup> (1 mg in 1 ccm Puffer)	
dazu 1 ccm d,l-Alanin-Lösung (10 mg dl-Alanin in 1 ccm 0,067 m Phosphatpuffer)	
Blindversuch: 2 ccm Schweinsleberrohextrakt	} Mischung 22 Std. vor Versuch.
1 ccm Phosphatpuffer	
dazu 1 ccm d,l-Alaninlösung	
Leerversuch: 2 ccm Schweinsleberrohextrakt	} Mischung 22 Std. vor Versuch.
1 ccm Phosphatpuffer	
dazu 1 ccm Phosphatpuffer	

Im Seitenansatz: 7 Tropfen 30%ige Kalilauge. Im Gasraum: Luft. Versuchstemperatur: 37,7°. Schließen der Hähne nach 10 Minuten.

<sup>1)</sup> 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin.

Zeit	Alanin mit Dichlorflavin			Alanin		Ferment m. Puffer	
00 Min.	0	0	0	0	0	0	0
10 Min.	9	10	11	10	12	3	4
20 Min.	18	21	24	21	25	8	9
30 Min.	27	31	37	32	38	14	15
40 Min.	36	42	49	43	50	18	20
50 Min.	46	55	63	55	64	23	25
60 Min.	54	66	76	66	77	28	30

Sauerstoffverbrauch in mm<sup>3</sup>

Versuch 2. Im Hauptraum der Warburggefäße: 2 ccm Schweinsleberrohextrakt, 10 mg d,l-Alanin in 1 ccm 0,067 mol. Phosphatpuffer, p<sub>H</sub> = 7,6, dazu 1 mg Dichlorflavin in 1 ccm Puffer (gesättigt).

Blindversuch: 2 ccm Schweinsleberextrakt, 10 mg d,l-Alanin in 1 ccm Puffer, 1 ccm Puffer.

Im Seitenansatz: 7 Tropfen 30%ige Kalilauge. Im Gasraum: Luft. Versuchstemperatur: 37,7°. Schließen der Hähne nach 10 Minuten.

Zeit	Alanin mit Dichlorflavin				Alanin			
00 Min.	0	0	0	0	0	0	0	0
10 Min.	3	3	3	2	4	3	4	2
20 Min.	8	7	8	7	9	8	8	7
30 Min.	12	11	13	12	13	12	12	12
40 Min.	17	16	18	17	18	17	17	16
50 Min.	22	21	23	22	23	22	22	21
60 Min.	27	26	28	27	28	27	26	26
70 Min.	31	30	32	31	32	31	30	30

Sauerstoffverbrauch in mm<sup>3</sup>

### *Xanthinoxydase* (19)

Fermentquelle: Milch.

Ausführung des Versuches in der Warburgapparatur.

1. Milch mit Dichlorflavinlösung 30 Min. vor Versuchsbeginn zusammengegeben (Milch drei Stunden alt).

Hauptversuch: 2 ccm Milch

1 ccm Dichlorflavinlösung (1 mg in 1 ccm 0,067 mol. Phosphatpuffer p<sub>H</sub> = 7,6)

dazu 1 ccm Hypoxanthinlösung (10 mg in 1 ccm Puffer)

Blindversuch: 2 ccm Milch

1 ccm Puffer

dazu 1 ccm Hypoxanthinlösung

Leerversuch: 2 ccm Milch

1 ccm Puffer

dazu 1 ccm Puffer

Im Seitenansatz: 5 Tropfen 30%ige Kalilauge. Im Gasraum: Luft. Temperatur: 37,7° C. Schließen der Hähne nach 12 Minuten.

Zeit	Hypoxanthin mit Dichlorflavin			Hypoxanthin		Ferment mit Puffer	
00 Min.	0	0	0	0	0	0	0
10 Min.	8,5	9	7	7	7	-1	0
20 Min.	14	16	14,5	14	15	-2	0
30 Min.	22,5	23,5	21,5	21	21,5	-1	0
40 Min.	31	33	31	30	30,5	+1	3
50 Min.	39	42	38,5	39	39	2	4,5
60 Min.	48	52	47,5	48,5	48	4	6
70 Min.	56	59	54	55	54	4,5	7
95 Min.	76	80	76	76	75	9	12

2. Milch mit Dichlorflavinlösung 7 Stunden bei  $+5^{\circ}$  gestanden. Temperatur des Thermostates:  $37,7^{\circ}$ , im Seitenansatz: 5 Tropfen KOH. Schließen der Hähne nach 20 Minuten.

Zeit	Hypoxanthin mit Dichlorflavin			Hypoxanthin		Puffer + Ferment	
00 Min.	0	0	-1	0	+1	0	0
10 Min.	2	3	+1	2	3	-4	-5
15 Min.						-10	-11
20 Min.	5	7	5	6	7	-7	-7
30 Min.	13	15	12	14	16	-5	-5
40 Min.	23	26	23	24	27	-2	-3
50 Min.	30	34	30	32	34	-1	-3
60 Min.	35	40	35	37	40	-2	-4
70 Min.	46	49	44	46	49	+1	-1
85 Min.	55	59	53	55	59	0	-2

3. Milch mit Dichlorflavinlösung 23 Stunden bei  $+5^{\circ}$  gestanden. Temperatur  $37,7^{\circ}$ . Im Seitenansatz: 8 Tropfen Kalilauge (30%ig). Schließen der Hähne nach 10 Minuten.

Zeit	Hypoxanthin mit Dichlorflavin			Hypoxanthin		Puffer + Ferment	
00 Min.	0	0	0	0	0	0	0
10 Min.	5	6	5	4	5	-1	-1
20 Min.	11	12	11	10	11	-2	-2
30 Min.	17	18	17	16	17	-1	-2
40 Min.	23	25	22	22	23	0	-1
50 Min.	29	31	29	28	29	1	0
60 Min.	38	40	37	37	38	3	2

*Fermentative Oxydation von d-Alanin.*

Untersuchung der Hemmung durch 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin-phosphorsäure-Kalzium.

Ausführung des Versuches in der Warburgapparatur.

*Im Hauptraum der Gefäße:*

**Hauptversuch:** 2 ccm Schweinsleberrohextrakt  
1 ccm d,1-Alaninlösung (10 mg)  
0,5 ccm einer Lösung von dichlorflavinphosphorsaurem Kalzium (1 mg).

**Blindversuch:** 2 ccm Schweinsleberrohextrakt  
1 ccm d,1-Alaninlösung  
0,5 ccm Wasser

Leerversuch mit Fermentlösung allein zeigte keinen in Betracht fallenden Sauerstoffverbrauch.

Temperatur: 37,0°. Austemperierung: 10 Minuten. Im Seitenansatz: 5 Tropfen 30%ige Kalilauge.

1. Versuch nach Zusammengeben der Komponenten ausgeführt:

Zeit	Alanin mit dichlorflavinphosphorsaurem Kalzium		Alanin	
00 Min.	0	0	0	0
5 Min.	14	18	17	19
10 Min.		37	35	39
15 Min.		54	53	58
20 Min.		70	69	76

2. Versuch: Fermentlösung und Lösung des dichlorflavinphosphorsauren Kalziums, 2½ Stunden vor Versuch gemischt.

Zeit	Alanin mit dichlorflavinphosphorsaurem Kalzium		Alanin	
00 Min.	0	0	0	0
5 Min.	7	7	8	9
10 Min.	13	12	14	15
15 Min.	18	18	19	19
20 Min.	22	23	23	24

Sauerstoffverbrauch in mm<sup>3</sup>.

*Xanthinoxydase.*

Versuch mit 6,7-dichlor-9-ribityl-isoalloxazin-phosphorsaurem Kalzium

**Hauptversuch:** 2 ccm Milch, 0,5 ccm einer Lösung von 1 mg dichlorflavinphosphorsaurem Kalzium in Phosphatpuffer, 1 ccm Hypoxanthinlösung (10 mg in 1 ccm Puffer).

**Blindversuch:** 2 ccm Milch, 0,5 ccm Puffer, 1 ccm Hypoxanthinlösung.

**Leerversuch:** 2 ccm Milch, 1,5 ccm Puffer.

Im Seitenansatz: 6 Tropfen 30%ige Kalilauge. Im Gasraum: Luft. Temperatur: 37,5°. Schließen der Hähne nach 15 Minuten.



Zeit	Hypoxanthin mit dichlorflavinphosphorsaurem Kalzium			Hypoxanthin			Puffer + Ferment
00 Min.	0	0	0	0	0	0	0
10 Min.	6	6	5	5	6	6	—3
20 Min.	12	12	11	10	12	12	—5
30 Min.	19	19	17,5	16	19	18	—5
40 Min.	25	25	23	22	25	23	—5
50 Min.	31	31	29	27,5	31	29	—9
60 Min.	37	37	36	35	37	36	—10
70 Min.	44	44	42,5	41	43	43	—9

Sauerstoffverbrauch in mm<sup>3</sup>.

Versuch 2. Gleiche Lösungen wie im vorhergehenden Versuch. 4 Stunden vor Versuchsbeginn wurde die Milch mit der Lösung des dichlorflavinphosphorsauren Kalziums versetzt.

Zeit	Hypoxanthin mit dichlorflavinphosphorsaurem Kalzium			Hypoxanthin			Puffer + Ferment
00 Min.	0	0	0	0	0	0	0
10 Min.	6,5	6,5	6	5,5	6	6	—2
20 Min.	14	14	13	12	13	13	—4
30 Min.	21	21	19	18	20	19	—4
40 Min.	28	28	26	25	27	26	—4
50 Min.	35	35	33	32	34	33	—5
60 Min.	41,5	42	40	38,5	41	40	—6

Sauerstoffverbrauch in mm<sup>3</sup>.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

1. J. Soc. Chem. Ind. **59**, 133 (1940). — 2. Nature **146**, 838 (1940). — 3. Biochem. J. **36**, 417 (1942). — 4. Mellwain, Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 136 (1940). Erlenmeyer u. Würgler Helv. Chim. Acta **25**, 249 (1942). — 5. Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 67 (1940); Lancet **233**, 955 (1940). — 6. Lancet **237**, 10 (1939). — 7. Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 38 (1940). — 8. Lancet **236**, 431 (1939). — 9. Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 74 (1940). — 10. Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 90 (1940). — 11. Die Chemie **55**, 1 (1942); Ber. **74**, 1617 (1941). — 12. Die Chemie **57**, 37 (1944). — 13. Wallersteiner, Nature **151**, 586 (1943); Tenenberg, Tsuchiya, Clark u. Strakosch, Nature **145**, 464 (1940); Mirick, Nature **149**, 501 (1942). — 14. E. Adler, H. v. Euler, B. Skarzynski, Ark. Kem. Serie A **16**, Nr. 9 (1942); **17**, Nr. 1 (1943). — H. v. Euler, B. **75**, 1876 (1942). H. v. Euler, L. Ahlström, Ark. Kem. Serie B **16**, Heft 5 (1943). — 15. Schweiz. med. Wschr. **73**, 399 (1943). — 16. Helv. Physiol. Pharmac. Acta **2**, 569 (1944). — 17. B. **73**, 1084 (1943). — 18. Krebs, Biochem. J. **29**, 1620 (1935). — 19. J. Biol. Chem. **128**, 51 (1939).

### *Diskussion:*

*E. Rothlin:* Die Untersuchungen des Vortragenden haben deshalb eine besondere Bedeutung, weil die für die Sulfonamid-Wirkung angenommene Verdrängungstheorie einfach per analogiam zur Erklärung des Wirkungsmechanismus anderer Pharmaka übertragen wird. Daß die Verdrängungstheorie aber auch für die Sulfonamide nicht allgemein zutreffen kann, ergibt sich aus dem Fehlen des Antagonismus zwischen p-Aminobenzoesäure und dem Marfanil, wie *Schreuf* gezeigt hat.

### *Zusammenfassung*

Nach *R. Kuhn*, *F. Weygand* und *E. Friedrich* hebt 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin die durch Riboflavin bedingte Wachstumswirkung bei *Bac. lactis acidi*, *Staphylococcus aureus* und *Streptobacterium plantarum* auf, ist somit ein Antivitamin des Riboflavins. Es scheint hier ein Vitamin-Antivitaminpaar vorzuliegen, dessen Verhalten im in vitro-Versuch verfolgt werden kann. Wenn die Theorie richtig wäre, daß die Wirkung des Antivitamins darauf beruht, daß es das Vitamin aus der Wirkungsgruppe eines Fermentsystems verdrängt, so müßte es möglich sein, an isolierten Fermentsystemen mit Riboflavin als Bestandteil der Wirkungsgruppe dieses durch das 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin zu verdrängen.

Es wurde daher untersucht, ob die Fermente d-Aminosäureoxydase aus Leber, sowie Xanthin-dehydrase und Aldehyd-dehydrase aus Milch, welche Riboflavinphosphorsäure in ihren Wirkungsgruppen enthalten, bei Zusatz eines sehr großen Überschusses von 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin oder 6,7-Dichlor-9-ribityl-isoalloxazin-5'-phosphorsäureester in ihrer Wirksamkeit geschwächt werden. Dies war bei keinem Versuch der Fall, auch dann nicht, wenn das chlorierte Flavin vor Durchführung des enzymatischen Versuches längere Zeit auf die Fermentlösung einwirken konnte. Daraus ist die Schlußfolgerung zu ziehen, daß in dem vorliegenden Fall die sog. Antivitaminwirkung nicht auf eine einfache mechanische Verdrängung des Vitamins aus dem Fermentsystem zurückgeführt werden kann.

### *Résumé*

D'après *R. Kuhn*, *F. Weygand* et *E. Friedrich*, la 6,7-dichlor-9-ribityl-isoalloxazine empêche la croissance, conditionnée par la riboflavine, du *bact. lactis acidi*, du *staphylococcus aureus* et du *streptobacterium plantarum*; c'est donc une antivitaminne de la riboflavine. Il semble qu'il s'agit ici d'un couple vitamine-antivitaminne dont on peut étudier les processus in vitro. Si l'hypothèse est exacte que l'antivitaminne agit en déplaçant la vitamine d'un groupement actif d'un système fermentaire,

il doit être possible de déplacer la riboflavine, élément du groupement actif dans un système fermentaire, par la 6,7-dichlor-9-ribityl-isoalloxazine.

On a recherché si les ferments d-aminoacide-oxydase du foie ainsi que la xanthine-déhydrase et l'aldéhyde-déhydrase du lait qui contiennent dans leurs groupements actifs de l'acide lactoflavine phosphorique seraient affaiblis par addition d'un très gros excès de 6,7-dichlor-9-ribityl-isoalloxazine ou l'ester 6,7-dichlor-9-ribityl-isoalloxazine-5'-phosphorique. Ce ne fut jamais le cas dans aucune expérience, même quand la flavine chlorée pouvait agir longtemps sur la solution fermentaire avant la réalisation de l'expérience. On peut donc conclure que dans ce cas la soi-disante action antivitaminique ne repose pas sur un simple déplacement mécanique de la vitamine du système fermentaire.

### *Riassunto*

Secondo *R. Kuhn, P. Weygand* ed *E. Friedrich* la 6,7-dicloro-9-ribitil-isoallossazina annulla l'azione sulla crescita del *Bac. lactis acidii*, del *Staphylococcus aureus* e del *Streptobacterium plantarum* della riboflavina, è dunque un'antivitamina della riboflavina. Pare che ci si trovi in presenza di una coppia vitamina-antivitamina, il cui comportamento può esser controllato nell'esperimento *in vitro*. Se la teoria, secondo la quale l'azione dell'antivitamina si basa sul fatto che esso è in grado di spostare la vitamina dal gruppo attivo di un sistema fermentativo, fosse giusta, dovrebbe esser possibile di spostare la riboflavina come componente del gruppo attivo di sistemi fermentativi isolati colla 6,7-dicloro-9-ribitil-isoallossazina.

Venne perciò esaminato se i fermenti d-aminoacido-ossidasi del fegato nonché la santina-deidrasi e la aldeide-deidrasi del latte che contengono nel loro gruppo attivo la riboflavina-fosfato diminuiscono la loro attività dopo l'aggiunta di esuberanti quantità di 6,7-dicloro-9-ribitil-isoallossazina o di estere fosforico del 6,7-dicloro-9-ribitil-isoallossazina. Ciò non si riscontrò in nessun esperimento nemmeno se la flavina clorica venne fatta agire prima dell'esecuzione dell'esperimento enzimatico per un tempo protratto sulla soluzione di fermento. Da ciò si poteva trarre la deduzione che nel caso presente la cosiddetta azione antivitaminica non si basa sul semplice spostamento meccanico della vitamina dal sistema fermentativo.

### *Summary*

According to *R. Kuhn, F. Weygand*, and *E. Friedrich* 6,7-dichlor-9-ribityl-iso-alloxazin eliminates the growth effect of riboflavin on *Bac.*

*lactis acidii*, *Staphylococcus aureus* and *Streptobacterium plantarum* and is therefore an anti-vitamine of riboflavin. It would seem that here is a vitamine-anti-vitamine pair and that this antagonism can be examined by means of experiments *in vitro*. If the hypothesis is correct, that the anti-vitamine possesses the property of eliminating the vitamine from an active group in a ferment system, it must then be possible to eliminate with 6,7-dichlor-9-ribityl-iso-alloxazin, the riboflavin content of active groups in isolated ferment systems.

Very abundant quantities of 6,7-dichlor-9-ribityl-iso-alloxazin or 6,7-dichlor-9-ribityl-iso-alloxazin-5'-phosphoric acid ester were therefore added to the ferments d-amino acid-oxydase from liver, xanthine-dehydrogenase and aldehyde-dehydrogenase from milk, which contain riboflavin phosphoric acid in their active groups, to see whether their activity would be weakened. In none of the experiments was this the case, also not when chlorinated flavin was allowed to affect the ferment solution a long time before carrying out the enzymatic experiment. It therefore follows, that in the above cases, the so-called anti-vitamine action is not due to a simple mechanical elimination of the vitamine from the ferment system.