

49. Iso-alloxazinderivate als Antagonisten des Riboflavins

von H. von Euler und P. Karrer.

(6. II. 46.)

6,7-Dichlor-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin ist von *R. Kuhn*, *F. Weygand* und *E. F. Möller*¹⁾ als Antagonist des Riboflavins (Lactoflavins) angesprochen worden, indem es die Wirkung des genannten Vitamins herabsetzt oder aufhebt. In Veröffentlichungen aus den letzten zwei Jahren, die uns erst heute bekannt werden, machten amerikanische Forscher²⁾ weitere Iso-alloxazinverbindungen namhaft, welche die Wirkung von suboptimalen Dosen von Riboflavin herabsetzen können; solche Stoffe sind 5,6-Dimethyl-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin, 6,7-Dimethyl-10-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin, das Phenazin-Analoge des Riboflavins und 6,7-Dimethyl-9-(*d*,1'-dulcetyl)-iso-alloxazin.

Diese Mitteilungen veranlassen uns, über einige eigene Versuche zu berichten, die schon Ende des Jahres 1942 ausgeführt wurden und die der Frage galten, ob *d*-Araboflavin und *l*-Araboflavin die Zuwachswirkung des Lactoflavins bei Ratten zu beeinflussen vermögen. Wie die nachstehend aufgeführten Protokollauszüge zeigen, scheint *d*-Araboflavin die durch Lactoflavin hervorgerufene Zuwachswirkung deutlich herabzusetzen, während ein solcher antagonistischer Effekt für *l*-Araboflavin zweifelhaft ist.

Was die Wirkungsweise solcher „Antagonisten“ anbetrifft, so konnte der eine von uns zeigen³⁾, dass 6,7-Dichlor-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin und 6,7-Dichlor-9-(*d*,1'-ribityl)-iso-alloxazin-5'-phosphorsäure-ester die Wirksamkeit von Fermenten, welche Lactoflavinphosphorsäure in ihrer prosthetischen Gruppe enthalten, wie *d*-Aminosäure-oxydase aus Leber, sowie Xanthin-dehydrase und Aldehyd-dehydrase aus Milch, im *in vitro*-Versuch nicht beeinflussen, selbst wenn sie in 1000fach grösserer Menge als die „gelben“ Fermente anwesend sind. Ihre „antagonistische“ Wirkung im Tierversuch kann daher nicht auf eine einfache mechanische Verdrängung des Riboflavins aus einem Fermentsystem zurückgeführt werden.

¹⁾ *B. 76*, 1044 (1943).

²⁾ *G. A. Emerson, M. Tishler*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **55**, 184 (1944); *D. W. Woolley, J. Biol. Chem.* **154**, 31 (1944); *G. A. Emerson, E. Wurtz, O. H. Johnson*, J. Biol. Chem. **160**, 165 (1945).

³⁾ *P. Karrer, H. Ruckstuhl*, Bl. Schweiz. Akad. Med. Wiss. **1**, 236 (1945).

Tierversuche.

Grundkost: Casein 60 g, Weizenstärke 316 g, Salzmischung 16 g, Holzmehl 8 g, Wasser.
— Zusatz von 0,1 cm³ Tran in Olivenöl-Lösung 2mal wöchentlich.

B₂-freier synthetischer Standard: Tageskost: Aneurin 12 γ , Nicotinsäure-amid 30 γ , Adermin 15 γ , Lactoflavin 0, Adenylsäure 20 γ , p-Aminobenzoesäure 10 γ , Cholinchlorid 1000 γ , pantothen-saures Calcium 100 γ , Zinkchlorid 3 γ .

Lösung I: B₂-freier synth. Standard + 200 γ *d*-Araboflavin
 „ II: „ „ „ „ + 200 γ *d*-Araboflavin + 7 γ Lactoflavin
 „ III: „ „ „ „ + 7 γ Lactoflavin
 „ IV: „ „ „ „ + 200 γ *l*-Araboflavin
 „ V: „ „ „ „ + 200 γ *l*-Araboflavin + 7 γ Lactoflavin

	1. Periode		2. Periode		3. Periode		Total
	Zahl der Ratten	mittl. tägl. Gew.-zunahme (20—22 Tage)	Zahl überlebender Ratten	mittl. tägl. Gew.-zunahme (20—22 Tage)	Zahl überlebender Ratten	mittl. tägl. Gew.-zunahme (20—22 Tage)	Totale mittl. tägl. Gew.-zunahme pro Tier
Lösung I (<i>d</i> -Araboflavin)	10	0,21 g	4	-0,57 g	1	0 g	-0,12 g
Lösung II (<i>d</i> -Araboflavin + Lactoflavin)	9	0,76 g	9	0,38 g	6	0 g	0,38 g
Lösung III (Lactoflavin)	10	0,89 g	9	0,66 g	7	0,38 g	0,64 g
Lösung IV (<i>l</i> -Araboflavin)	8	0,61 g	4	0,23 g	2	-0,12 g	0,24 g
Lösung V (<i>l</i> -Araboflavin + Lactoflavin)	10	0,88 g	10	0,39 g	9	0,33 g	0,53 g

Stockholm, Vitamininstitut.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.