

### Zusammenfassung.

Die optische Konfiguration der  $(-)\beta$ -Methoxyadipinsäure wurde bewiesen. Die Säure gehört der L-Reihe an. Dadurch ergibt sich, dass die willkürlich gewählten Konfigurationen der Steroide den tatsächlichen, auf dem *E. Fischer'schen* Konfigurationsprinzip fussenden Konfigurationen entsprechen. Die vor einiger Zeit publizierten Arbeiten von *Prelog, Jeger* und Mitarbeitern einerseits und von *Cornforth, Youhotsky & Popjak* andererseits, die auf anderen Wegen zur gleichen Schlussfolgerung gelangen, werden somit bestätigt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 106. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten.

1. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Narbomycin

von **R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, R. Reusser und H. Zähler.**

(23. IV. 55.)

Aus einer bei Cannes an der Côte d'Azur gesammelten Bodenprobe wurde ein Streptomycet isoliert, den wir für neu ansehen und im folgenden als *Streptomyces narbonensis* n. sp. beschreiben. Der Speciesname ist von der lateinischen Bezeichnung der Herkunfts-  
gend (Provence = provincia narbonensis) abgeleitet.

*Streptomyces narbonensis* produziert gleichzeitig mindestens drei mit organischen Lösungsmitteln extrahierbare Antibiotica. Eines davon ist eine Base, die sich nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd in kristallinem Zustand erhalten liess. Da es sich allem Anschein nach um eine bisher nicht beschriebene Verbindung handelt, haben wir es Narbomycin genannt.

Das Narbomycin bildet farblose Kristalle vom Smp. 113,5–115°, deren Analyse auf eine Formel  $C_{28}H_{47}O_7N$  hinweist. Es enthält keine Alkoxy-Gruppe, dagegen 2 N-Methyl-Gruppen und mindestens 6 C-Methyl-Gruppen nach *Kuhn-Roth*. Nach *Zerewitinoff* wurden 2 aktive Wasserstoffatome nachgewiesen. Der Stickstoff ist basisch, durch elektrometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve wurden  $pK_{MCS}^*$ -Werte 7,80 und 7,68 und Äquivalentgewichte 502 und 514 gefunden (ber. 509,66)<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> In dieser Untersuchungsreihe soll über die Ergebnisse eines umfangreicheren Forschungsprojektes berichtet werden, an dem das Institut für spezielle Botanik der ETH., Zürich, die Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, und das Organisch-chemische Laboratorium der ETH., Zürich, beteiligt sind.

<sup>2)</sup> Vgl. *Helv.* **37**, 1872 (1954); **38**, 508 (1955).

Das Narbomycin ist rechtsdrehend,  $[\alpha]_D = +68,5^\circ$  (Chloroform), es besitzt im UV. zwei Absorptionsmaxima:  $\lambda_{\max}$  225 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4,06) und  $\lambda_{\max}$  286 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  2,23). Im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 1) sind Banden bei 1730, 1689 und 1629 cm $^{-1}$  vorhanden, was auf wenigstens zwei Carbonyl-Gruppen hinweist. Sowohl das IR.- als auch das UV.-Absorptionsspektrum sprechen dafür, dass die eine der Carbonyl-Gruppen in Konjugation mit einer Doppelbindung steht. Aus der Lage des Absorptionsmaximums im UV. kann man schliessen, dass es sich um eine nur einmal, entweder in  $\alpha$ - oder in  $\beta$ -Stellung, substituierte  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keto-Gruppe handelt<sup>1)</sup>.

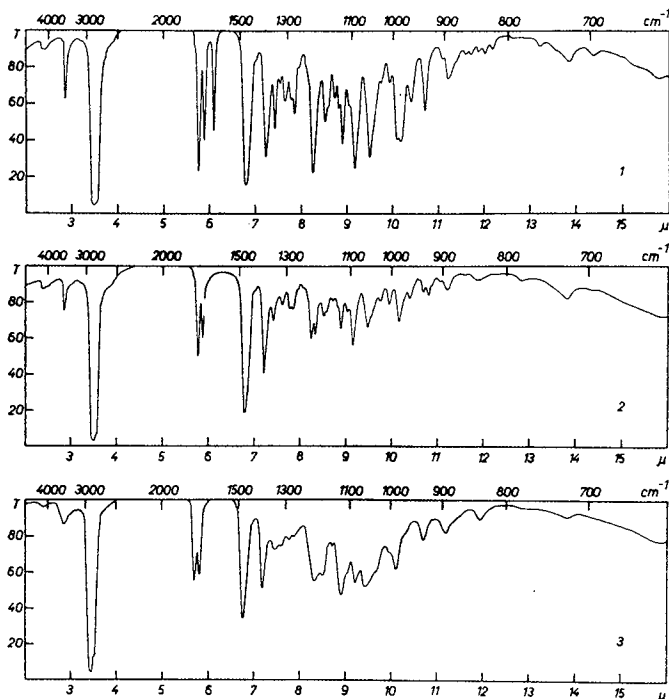


Fig. 1.

IR.-Absorptionsspektren in Nujol: Kurve 1 Narbomycin, Kurve 2 Dihydro-narbomycin, Kurve 3 Tetrahydro-narbomycin.

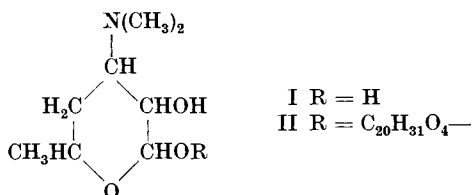
Bei der Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Feinsprit nimmt das Narbomycin 1 Mol Wasserstoff auf und geht dabei in ein kristallines Dihydro-Derivat, C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>O<sub>7</sub>N, vom Smp. 96–99° und  $[\alpha]_D = +26^\circ$  (Chloroform) über. Im UV.-Absorptionsspektrum des Dihydro-narbomycins findet man das Absorptionsmaximum bei 225 m $\mu$  nicht mehr. Im Einklang damit weist das IR.-

<sup>1)</sup> Vgl. R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1123 (1941); L. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene, 3rd Ed., New York 1949, S. 190.

Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 2) nur noch Banden bei 1721 und 1693  $\text{cm}^{-1}$  auf. Offenbar wird bei der Hydrierung die Doppelbindung der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Keto-Gruppierung abgesättigt.

Mit einem Platinoxid-Katalysator in Eisessig hydriert, nimmt das Narbomycin 2 Mol Wasserstoff auf, das Hydrierungsprodukt konnte jedoch bisher nicht kristallin erhalten werden. Im IR.-Absorptionsspektrum des amorphen Tetrahydro-Derivates (Fig. 1, Kurve 3) liegen wieder die Banden bei 1730 und 1700  $\text{cm}^{-1}$  vor, was darauf hinweist, dass die Carbonyl-Gruppen nicht reduziert worden sind. Es liegt demnach in Narbomycin entweder eine schwer hydrierbare isolierte Doppelbindung oder eine andere hydrogenolytisch angreifbare Gruppierung vor.

Bei der Hydrolyse mit 1-n. Salzsäure bei 60° liefert das Narbomycin eine Base, die in Form ihres kristallinen Hydrochlorids  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NCl}$  vom Smp. 185–187° isoliert wurde. Dieses erwies sich durch Misch-Smp., Drehungsvermögen, IR.-Absorptionsspektrum und papierchromatographische Eigenschaften als identisch mit dem Desosamin-hydrochlorid, welches durch Hydrolyse von Pikromycin<sup>1)</sup> und von Erythromycin<sup>2)</sup> erhalten worden war.



Das Narbomycin gehört demnach zu einer grösseren Gruppe von Antibiotica, welche bei der Hydrolyse  $\beta$ -Aminozucker als Komponenten geben<sup>3)</sup>. Seiner Zusammensetzung und seinen Eigenschaften nach steht es sehr nahe dem Pikromycin,  $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}$ . Besonders interessant in dieser Hinsicht ist, dass es gekreuzte Resistenz mit Pikromycin zeigt; d. h. ein auf Resistenz gegenüber Pikromycin gezüchteter Stamm *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* wird gleichzeitig resistent gegenüber Narbomycin<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> H. Brockmann, H.-B. König & R. Oster, Chem. Ber. **87**, 856 (1954).

<sup>2)</sup> R. K. Clark Jr., Antibiotics & Chemotherapy **3**, 663 (1953); R. B. Hasbrouck & F. C. Garven, ibid. 1040; E. H. Flynn, M. V. Sigal Jr., P. F. Wiley & K. Gerzon, J. Amer. chem. Soc., **76**, 3121 (1954).

<sup>3)</sup> Neben Pikromycin, Erythromycin und Narbomycin erhält man nach einer Privatmitteilung von Dr. P. Van Dijck, Leuven, das Desosamin auch durch Hydrolyse von Griseomycin. Andere Antibiotica, welche  $\beta$ -Aminozucker bei der Hydrolyse liefern, sind das Rhodomycin (vgl. Chem. Ber. **87**, 860 (1954), Naturwissenschaften **42**, 154 (1955)) und das Puromycin (vgl. J. Amer. chem. Soc. **75**, 2025 (1953) und spätere Mitteilungen).

<sup>4)</sup> L. Ettlinger & H. Zähler, Schweiz. Zeitschr. allgem. Pathologie Bakteriologie, im Druck.

Wie man aus der Formel I des Desosamins, dessen Konstitution inzwischen aufgeklärt worden ist, ersehen kann, sind darin die Dimethylamino-Gruppe, eine C-Methyl-Gruppe und drei von den 7 Sauerstoffatomen des Narbomycins lokalisiert. Im Rest der Molekel, der mit dem Desosamin wahrscheinlich glykosidisch gebunden ist, liegen die beiden Carbonyle, die durch Hydrierung erfasste Doppelbindung, eine freie Oxy-Gruppe und mindestens 5 C-Methyl-Gruppen vor. Die letzterwähnte Tatsache sowie die Zusammensetzung dieses Restes  $C_{20}H_{31}O_4$ , der von uns gegenwärtig eingehender untersucht wird, deuten auf einen terpenoiden Bau hin.

Von den biologischen Eigenschaften des Narbomycins sei hervorgehoben, dass es in vitro eine hohe Aktivität gegenüber Gram-positiven Bakterien zeigt (vgl. Tabelle 1). Die akute Toxizität ist gering: es werden 500 mg/kg s. c. von Mäusen gut vertragen. In vivo ist Narbomycin inaktiv. Bei Versuchen an Mäusen, die mit *Streptococcus pyogenes* infiziert wurden, verliehen auch hohe Dosen keinen Schutz.

Tabelle 1.

Testorganismen <sup>1)</sup>	Hemmende Konzentration <sup>2)</sup> µg/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i> . . . . .	0,1—1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> . . . . .	1
<i>Streptococcus mitis</i> . . . . .	10
<i>Bacillus megatherium</i> . . . . .	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> . . .	10—100
<i>Streptococcus faecalis</i> . . . . .	100

Das Narbomycin war nicht wirksam in Konzentration 100 µg/ml gegen folgende Mikroorganismen: *Escherichia coli*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella schottmuelleri*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (Typ A), *Pasteurella pestis*, *Vibrio comma* (ElTor), *Candida albicans*, *Candida tropicalis*.

### Experimenteller Teil.

Beschreibung des Organismus. *Streptomyces narbonensis* n. sp. wurde von uns bisher erst einmal isoliert, und zwar als Stamm ETH. 7346 aus einer am 12. 4. 1952 bei Cannes gesammelten Bodenprobe.

Substratmycel gewöhnlich farblos. Luftmycel mit Konidienketten; Spiralen niemals beobachtet; Konidien stäbchen- bis quaderförmig,  $0,8-1,1 \times 0,7-0,9$ .

*Synthetischer Agar*<sup>3)</sup>: Wachstum schleierartig, dünn, farblos bis bräunlichgelb. Luftmycel samtig, weissgrau. Kein diffundierendes Pigment.

<sup>1)</sup> Alle Bakterien zitiert nach *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 6th Ed., *The Williams & Wilkins Co.*, Baltimore, 1948; alle Pilze zitiert nach *N. F. Conant et al.*, *Manual of Clinical Mycology*, *W. B. Saunders Co.*, Philadelphia and London, 1945.

<sup>2)</sup> Verdünnungsreihen in Glukosebouillon, 24 Std., 37°.

<sup>3)</sup> Rezepte genau nach *W. Lindenbein*, Arch. Mikrobiol. **17**, 361 (1952). Die dort ausführlich erläuterte Terminologie wurde in diesem ganzen Abschnitt verwendet.

*Synthetische Lösung*<sup>1)</sup>: Sediment, Flocken und punktförmiges Grundwachstum; feine Decke; farblos bis gelblich.

*Glucose-Brühe*<sup>1)</sup>: Kein Wachstum.

*Glucose-Agar*<sup>1)</sup>: Wachstum punktförmig, hellgelb; Luftmycel erst nach 6 Tagen gebildet, mehlig bestäubt, grauweiss; kein diffundierendes Pigment.

*Glucose-Asparagin-Agar*<sup>1)</sup>: Wachstum schleierartig, erst farblos, dann bräunlichgelb; Luftmycel spärlich, nur im untersten Teil von Schrägagar-Röhrchen vorhanden, kreideweiss; kein diffundierendes Pigment.

*Calciummalat-Agar*<sup>1)</sup>: Wachstum schleierartig, farblos; Luftmycel samtig, weissgrau; kein diffundierendes Pigment.

*Gelatinestich*<sup>1)</sup>: (18<sup>h</sup>) Oberflächenwachstum weissgelb; Luftmycel schneeweiss; diffundierendes Pigment hell rötlichbraun; Verflüssigung schwach (0,5 cm nach 40 Tagen).

*Stärkeplatte*<sup>1)</sup>: Wachstum schleierartig, dünn, farblos bis weissgelb; Luftmycel mehlig bestäubt, kreideweiss; kein diffundierendes Pigment; Stärke hydrolysiert (auf 0,4–0,5 cm vom Kulturrand).

*Nähragar*<sup>2)</sup>: Wachstum punktförmig, hellgelb; kein Luftmycel; kein diffundierendes Pigment.

*Kartoffeln*: Wachstum flechtenartig, bleigrau bis rötlichgrau; kein Luftmycel; diffundierendes Pigment dunkelbraun.

*Karotten*: Wachstum pustelig, hellgelb bis braun; Luftmycel erst nach 8 Tagen, schneeweiss, samtig; diffundierendes Pigment braun.

*Lackmismilch*<sup>3)</sup>: Wachstum ringförmig, weissgelb; Peptonisierung ohne deutliche Gerinnung; Lackmus rötlich.

Optimale Temperatur: 25–30°.

Die Benützung verschiedener Kohlenstoffquellen zeigt Tabelle 2.

**Tabelle 2<sup>4)</sup>.**

Kohlenstoff-Quelle	Wachstum	Kohlenstoff-Quelle	Wachstum
L-Xylose . . . . .	+	Inulin . . . . .	+
L-Arabinose . . . . .	+	D-Mannit . . . . .	–
L-Rhamnose . . . . .	+	D-Sorbit . . . . .	–
D-Fructose . . . . .	+	Dulcit . . . . .	–
D-Galaktose . . . . .	+	Mesoinosit . . . . .	–
Saccharose . . . . .	+	Salicin . . . . .	+
Maltose . . . . .	+	Natriumacetat . . . . .	+
Lactose . . . . .	(–)	Natriumcitrat . . . . .	(+)
Raffinose . . . . .	+	Natriumsuccinat . . . . .	(+)

Legende:

+

(+)

(–)

–

*Streptomyces narbonensis* weist gewisse Ähnlichkeit mit *Streptomyces alboflavus* (Waksman et Curtis) Waksman et Henrici auf, unterscheidet sich aber von diesem auf Grund der Diagnosen<sup>1–4</sup>, durch die in Tabelle 3 aufgeführten Merkmale.

<sup>1)</sup> Rezepte genau nach W. Lindenbein, Arch. Mikrobiol. 17, 361 (1952). Die dort ausführlich erläuterte Terminologie wurde in diesem ganzen Abschnitt verwendet.

<sup>2)</sup> 10 g Fleischextrakt (Oxo Lab-Lemco L 30); 10 g Pepton (Cudahy); 5 g NaCl; 17 g Agar; 1 l Wasser; pH 7,2.

<sup>3)</sup> Difco Nr. B 107.

<sup>4)</sup> Methodik nach T. G. Pridham & D. Gottlieb, J. Bacteriology 56, 107 (1948).

**Tabelle 3.**  
Unterschiede zwischen *S. narbonensis* und *S. alboflavus*

	<i>S. narbonensis</i>	<i>S. alboflavus</i>
Luftmycel. . . . .	grauweiss, nie gelblich	weiss, mit Stich ins Gelbe <sup>1-4)</sup>
Gelatine-Verflüssigung .	schwach, 0,5 cm nach 40 Tagen	schnell <sup>1)</sup> (langsam <sup>4)</sup> ?) 1,5 bis 2 cm nach 35 Tagen <sup>2)</sup>
Diffundierendes Pigment auf Gelatine . . . . .	hell rötlichbraun	keines <sup>1)2)</sup>
Kartoffeln . . . . .	dunkelbraun	keines <sup>1)</sup>
Karotten . . . . .	braun	keines <sup>2)</sup>
Lackmusmilch . . . . .	wird sauer	wird alkalisch <sup>1)2)</sup>
Optimaltemperatur . .	25—30°	37° <sup>3)4)</sup>

Züchtung. Für die Produktion des Narbomycins wurde *Streptomyces narbonensis* bei 27° auf folgender Cornsteep-Nährlösung gezüchtet: 10 g Cornsteep-Trockensubstanz, 10 g Rohglucose, 10 g Calciumcarbonat, 2 g Dikaliumhydrogenphosphat, 1 l Leitungswasser. Das pH wurde auf 7,8 eingestellt und jeweils 20 Min. bei 1 atü sterilisiert.

Der Organismus wurde in Schüttel- und Gärtankkulturen gezüchtet. Die Schüttelkulturen wurden in 500 ml Erlenmeyerkolben, die mit 100 ml Nährlösung beschickt waren, ausgeführt. Sie wurden aus Schrägagar-Kulturen geimpft. Für Gärtankkulturen standen zwei Gefässtypen zur Verfügung: a) Inhalt 5 l aus Glas, die mit 3 l Nährlösung beschickt wurden und b) Inhalt 50 l aus nichtrostendem Stahl, die mit 30 l Nährlösung beschickt wurden. Beide Gefässtypen besaßen Ausrüstung für konstante Temperatur, sterile Durchlüftung, mechanische Rührung, sowie sterile Beimpfung und Probeentnahme. Als Rührwerk dienten Vibro-Mischer mit einer Frequenz von 50 Schwingungen/Sek. und verstellbarer Amplitude. Es wurde 1 Vol. sterile Luft/1 Vol. Nährlösung/Min. durchgeblasen, wobei bei den kleineren Gefässen kein Überdruck, bei den grösseren 0,7 atü angewandt wurde. Die grösseren Gefässe waren mit automatischer Schaumbekämpfung ausgerüstet. Geimpft wurde mit 10 Vol. Proz. einer vegetativen Kultur, und zwar die kleineren Gärtanks mit Schüttelkulturen und die grösseren Gärtanks mit den Kulturen aus den kleineren.

Für Züchtung und Aufarbeitung wurde die Aktivität im Plattendiffusionstest mit verschiedenen Testorganismen geprüft. Als Flüssigkeitsträger dienten Filterpapierscheibchen von 5,5 mm Durchmesser. Für quantitative Versuche wurde stets die Vierpunktmethode als Versuchsanordnung gewählt, wobei meistens rohes Kulturfiltrat und nur in Ausnahmefällen das reine Antibioticum den Standard bildete.

Isolierung und Eigenschaften von Narbomycin. Die Kulturflüssigkeit aus 8 Gärtanks wurde nach 48 Std. unter Zusatz von Filtrierungshilfsmittel durch eine mit Nylon-Tüchern bespannte Filterpresse durchgedrückt und so von Mycel und anderen festen Bestandteilen befreit. Das Kulturfiltrat, 214 l, wurde darauf auf pH 8,5 gebracht und mit 95 l Essigester ausgezogen. Die hellbraun gefärbten Essigester-Auszüge engte man in einem Dünnschichteindampfer auf etwa 1,5 l ein und zog die Basen mit 0,5-n. Essigsäure aus. Die essigsauren Auszüge wurden mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung alkalisiert

<sup>1)</sup> *S. A. Waksman & R. E. Curtis*, Soil Sci. 1, 99 (1916).

<sup>2)</sup> *S. A. Waksman*, Soil Sci. 8, 71 (1919).

<sup>3)</sup> *S. A. Waksman & A. T. Henrici* in *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 6th Ed., 1948, *The Williams & Wilkins Co.*, Baltimore.

<sup>4)</sup> *S. A. Waksman & H. A. Lechevalier*, *Actinomycetes and their Antibiotics*, 1953, *The Williams & Wilkins Co.*, Baltimore.

und wieder mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Wiederholung dieser Operation erhielt man 6,3 g Rohbasen, in welchen ungefähr die Hälfte der gesamten Aktivität des Kulturfiltrates enthalten war.

Zur weiteren Reinigung wurden die Rohbasen in Benzol-Lösung an 64 g Aluminiumoxyd (Aktivität III bis IV) chromatographiert. 150 cm<sup>3</sup> Benzol eluierten 5,0 g einer Fraktion, die aus Äther nach Zugabe von Petroläther kristallisierte. Mit 150 cm<sup>3</sup> Chloroform liessen sich weitere 0,8 g desselben Produktes eluieren. Insgesamt konnten nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 4,8 g einer kristallinen Base vom Smp. 111–113° erhalten werden. Zur Analyse wurde dreimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert und 48 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Das so erhaltene reine Narbomycin schmolz bei 113,5–115° und zeigte ein  $[\alpha]_D = +68,5^{\circ}$  ( $c = 1,35$ , Chloroform);  $pK_{MCS}^*$  7,80; 7,68; Äquivalentgewicht 502, 514.

$C_{28}H_{47}O_7N$  Ber. C 65,98 H 9,30 N 2,75 2 CH<sub>3</sub>(N) 5,88 6 CH<sub>3</sub>(C) 17,64  
2 akt. H 0,39%  
Gef. C 65,78; 65,80; 66,01; 66,07 H 9,22; 9,18; 9,34; 9,30  
N 2,56; 2,72 CH<sub>3</sub>(N) 5,65 CH<sub>3</sub>(C) 16,64 akt. H 0,34%

Das in Feinsprit aufgenommene UV.-Absorptionsspektrum wies Absorptionsmaxima bei 225 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4,06) und bei 286 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  2,23) auf.

Das IR.-Absorptionsspektrum in Nujol ist in Fig. 1 (Kurve 1) abgebildet. Im 6 $\mu$ -Gebiet liegen Banden bei 1730, 1689 und 1629 cm<sup>-1</sup> vor.

Mikrohydrierungen: Katalysator Palladium-Calciumcarbonat in Feinsprit; D. Z. 1,02. Katalysator Platinoxid in Eisessig; D. Z. 2,2.

Dihydro-narbomycin. Das Produkt der Hydrierung von Narbomycin mit Palladium-Calciumcarbonat in Feinsprit wurde an Aluminiumoxyd (Aktivität III bis IV) chromatographiert. Aus den Benzol- bzw. Chloroform-Eluaten liess sich durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther das farblose Dihydro-narbomycin erhalten, welches zur Analyse noch zweimal umkristallisiert und bei 90° im Hochvakuum 46 Std. getrocknet wurde: Smp. 96–99°;  $[\alpha]_D = +26^{\circ}$  ( $c = 0,88$ , Chloroform).

$C_{28}H_{49}O_7N$  Ber. C 65,72 H 9,65 N 2,74%  
Gef. „ 65,66 „ 9,71 „ 2,79%

In dem in Feinsprit aufgenommenen Absorptionsspektrum liegt nur eine breite Bande bei 260–270 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  2,4) vor. Im 6 $\mu$ -Gebiet des in Nujol aufgenommenen IR.-Absorptionsspektrum sind Banden bei 1721 und 1693 cm<sup>-1</sup> vorhanden (Fig. 1, Kurve 2).

Desosamin (I) aus Narbomycin. 0,5 g Narbomycin wurden 39 Std. mit 18 cm<sup>3</sup> 1-n. Salzsäure auf 60° erwärmt. Die Reaktionslösung färbte sich dabei gelb, und es fiel ein braunes Öl aus. Die wässrige Lösung, welche man zur Entfernung der nichtbasischen Hydrolyseprodukte mit Essigester ausschüttelte, hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 300 mg eines bräunlichen Schaumes, der beim Verreiben mit Aceton teilweise kristallisierte. Die kristallinen Anteile wurden zur Analyse viermal aus Alkohol-Aceton umkristallisiert und dann 3 Tage bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet: Smp. 185–187°;  $[\alpha]_D = +51^{\circ}$  ( $c = 1,06$ , Wasser). Die Verbindung zeigte keine Smp.-Erniedrigung mit einem authentischen Vergleichspräparat, welches durch Hydrolyse von Pikromycin erhalten worden war und zeigte ein damit identisches IR.-Absorptionsspektrum<sup>1)</sup> und papierchromatographisches Verhalten.

$C_8H_{18}O_3NCl$  Ber. C 45,35 H 8,56 N 6,62%  
Gef. „ 45,25 „ 8,51 „ 6,66%

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule (Leitung W. Manser) ausgeführt; die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir Hrn. Professor H. H. Günthard und die elektrometrischen Titrations Hrn. W. Simon.

<sup>1)</sup> Vgl. H. Brockmann, H.-B. König & R. Oster, Chem. Ber. **87**, 856 (1954).

## Zusammenfassung.

Aus dem Kulturfiltrat von *Streptomyces narbonensis* n. sp. wurde ein neues lipophiles kristallines basisches Antibioticum  $C_{28}H_{47}O_7N$ , das Narbomycin, isoliert.

Narbomycin gibt bei der sauren Hydrolyse das Desosamin (I), welches auch bei der Hydrolyse von Pikromycin und Erythromycin erhalten worden war. Der durch das Desosamin nicht erfasste Rest des Narbomycins besitzt wahrscheinlich einen terpenoiden Charakter.

Forschungslaboratorien der CIBA  
Aktiengesellschaft in Basel.  
Institut für spezielle Botanik und  
Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

**107. Das Lab und seine Wirkung auf das Casein der Milch.**  
**IX. Über die Abspaltung von Nicht-Protein-Stickstoff (NPN)**  
**aus isoliertem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Casein durch Lab<sup>1)</sup>**

von Hs. Nitschmann und W. Keller.

(26. IV. 55.)

*Alais, Mocquot, Nitschmann & Zahler*<sup>2)</sup> haben gezeigt, dass bei der Einwirkung von Lab auf Milch oder Caseinlösungen Proteinbruchstücke abgespalten werden, die in Trichloressigsäure im Gegensatz zu Casein löslich sind. Wenn man die Bildung dieses Nicht-Protein-Stickstoffes (NPN) quantitativ verfolgt und die Werte gegen die Zeit aufträgt, erhält man sehr typische Kurven, die deutlich zwei sich überlagernde Spaltungsreaktionen erkennen lassen. Die eine verläuft anfangs sehr rasch und kommt meist vor dem Eintritt der Gerinnung zum Ende. Die andere verläuft viel langsamer, führt aber schliesslich viel weiter, weshalb sie im untersuchten Zeitintervall einen linearen Kurvenverlauf zeigt. Es wurde vermutet, dass die erste Reaktion nichts anderes als die eigentliche Primärreaktion der Labgerinnung der Milch ist. Diese Annahme wurde durch Abbaubersuche von *Mattenheimer & Nitschmann*<sup>3)</sup> an Casein mit anderen, teils gerinnungsaktiven, teils nicht aktiven Proteasen gestützt. Da – wie *Cherbuliez & Baudet*<sup>4)</sup> gezeigt haben – die  $\alpha$ -Fraktion des Caseins

---

<sup>1)</sup> Nr. VIII dieser Reihe: *H. Mattenheimer & Hs. Nitschmann*, *Helv.* **38**, 687 (1955).

<sup>2)</sup> *Ch. Alais, G. Mocquot, Hs. Nitschmann & P. Zahler*, *Helv.* **36**, 1955 (1953).

<sup>3)</sup> *H. Mattenheimer & Hs. Nitschmann*, l. c.

<sup>4)</sup> *E. Cherbuliez & P. Baudet*, *Helv.* **33**, 1673 (1950).