

伯氏致病杆菌 SN52 中的二硫吡咯类物质及其生物活性

张文波^{1#}, 王 宁^{1#}, 姜义仁², 骆世洪², 于志国^{1,3*}¹沈阳农业大学植物保护学院; ²沈阳农业大学生物科学技术学院; ³辽宁省生物农药工程技术研究中心, 沈阳 110866

摘要: 在我们从天然产物中寻找新抗菌剂的过程中, 利用硅胶柱层析、凝胶柱层析和半制备高效液相色谱技术从昆虫病原线虫共生菌 *Xenorhabdus bovienii* SN52 的发酵液中分离得到 6 个单体化合物, 通过波普综合解析和文献数据对照对分离到的单体化合物进行结构鉴定。结果显示, 均为二硫吡咯类物质, 其中化合物 **1** 和 **2** 为新化合物, 4 个已知化合物分别鉴定为 *Xenorhabdin I* (**3**)、*Xenorhabdin II* (**4**)、*Xenorhabdin IV* (**5**)、*Xenorhabdin V* (**6**)。使用微量肉汤稀释法测试化合物 **1**~**6** 的抗菌活性, 其结构-活性关系表明二硫吡咯衍生物抗菌活性受到侧链的可变取代基的显著影响。

关键词: 伯氏致病杆菌 SN52; 二硫吡咯衍生物; 结构鉴定; 抗菌活性; 结构-活性关系

中图分类号: S482.7

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.7.002

Dithiopyrrolone Derivatives from *Xenorhabdus bovienii* SN52 and Their Antibacterial Activity

ZHANG Wen-bo^{1#}, WANG Ning^{1#}, JIANG Yi-ren², LUO Shi-hong², YU Zhi-guo^{1,3*}

¹College of Plant Protection, Shenyang Agricultural University; ²College of Bioscience and Biotechnology, Shenyang Agricultural University; ³Engineering & Technological Research Center of Biopesticide for Liaoning Province, Shenyang 110866, China

Abstract: During our search for new antibacterial agents from natural products, two new (**1,2**) and four known metabolites (**3-6**) of dithiopyrrolone derivatives, were isolated from fermentation broth of an insect pathogenic enterobacterium, *Xenorhabdus bovienii* SN52. Their structures were identified on the basis of NMR and MS spectroscopic analyses and by comparison with those reported previously. Compounds **1-6** were tested antibacterial activities using 96-well microdilution broth assay, and the structure-activity relationships indicated that the antibacterial activities of dithiopyrrolone derivatives are significant influenced by the variable substituents of side chain.

Key words: *Xenorhabdus bovienii* SN52; dithiopyrrolone derivatives; structural elucidation; antibacterial activity; structure activity relationship

致病杆菌是寄生于斯氏线虫 (*Steinernema*) 肠道内的共生菌, 被线虫携带进入昆虫体内, 并大量繁殖和线虫一起杀死寄主^[1-3]。这类细菌能够产生丰富的次生代谢产物^[4]。目前已经分离到许多结构多样化的代谢产物, 包括苯并茛类化合物^[5]、吡啶类^[6,7]、咪唑酮类物质^[8]、亚苄基酮类化合物^[9]、苯丙氨酸甲胺类物质^[10]、线性肽^[11]、环肽^[11,12]和二硫吡咯酮类化合物^[13]。其中二硫吡咯酮类物质也被从其他土壤和海洋微生物中分离得到^[14,15]。该类物质的许多成员对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有广泛的生物活性, 其中一些二硫吡咯酮具有抗醇

母菌、真菌、杀虫活性, 甚至对人类癌细胞有抑制作用^[15-19]。

作为我们对生物活性天然产物研究的一部分^[20-23], 伯氏致病杆菌 SN52 是通过用大蜡螟幼虫从土壤中诱捕线虫分离得到的。从伯氏致病杆菌 SN52 发酵液的 CH₂Cl₂ 相中分离得到两种新的和四种已知的二硫吡咯酮衍生物。本文利用微量肉汤稀释法测试了这类物质对柞蚕链球菌 (*Enterococcus pernyi*)、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、蜡样芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的抑制作用。虽然这些二硫吡咯酮衍生物具有相似的结构, 但它们的抗菌活性测试显示出不同的活性, 本文对其结构-活性关系进行了讨论。

收稿日期: 2017-02-16 接受日期: 2017-03-30

基金项目: 辽宁省攀登学者支持计划资助

为共同第一作者

* 通信作者 Tel: 86-24-88342209; E-mail: zyu@syau.edu.cn

1 试剂与仪器

甲醇、二氯甲烷、氯仿(国药集团化学试剂有限公司), 色谱甲醇(Sigma-Aldrich 美国公司), 100 ~ 200 目柱层析硅胶(青岛海洋化工厂), Sephadex LH-20 柱层析凝胶(GE 医疗集团, 乌普萨拉, 瑞典)。Avance 600 核磁共振仪(德国 Bruker 公司), TMS 为内标; 安捷伦 6500 系列四级杆-飞行时间质谱仪(美国 Agilent 公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪, 分析型 C₁₈ 柱(Agilent ZORBAX Eclipse XDB, 4.60 × 250 mm, 5 μm) 和半制备型 C₁₈ 柱(Agilent ZORBAX Eclipse XDB, 9.4 × 250 mm, 5 μm)。

2 菌株的培养与发酵

菌株 SN52 分离自辽宁省凤城市(40° 32' 35" N, 123° 48' 11" E), 海拔 322 m。分离技术采用大蜡螟(*Galleria melonella*) 幼虫诱捕法^[24]。基于 16S rRNA 序列(GenBank accession No. KU297676) 分析, 菌株 SN52 被鉴定为伯氏致病杆菌 SN52。将保存于 -80 °C 菌种库中的 SN52 接种于 NBTA 鉴别培养基中 28 °C 培养 24 h, 蓝色单菌落为初生型菌株用于下一步发酵。将培养好的菌株接种于发酵培养基中, 发酵培养基为 M 培养基(葡萄糖 0.631%, 蛋白胨 2.129%, MgSO₄ · 7H₂O 0.15%, (NH₄)₂SO₄ 0.246%, KH₂PO₄ 0.086%, K₂HPO₄ 0.111%, NaSO₄ 0.172%, 总体积 1000 mL pH 7.2) 装于 2000 mL 三角瓶中(每瓶含 400 mL)、共 20 L。28 °C, 180 rpm 条件下发酵 5 d。

3 提取与分离

发酵 5 d 后将发酵培养物在 4 °C 下 6500 rpm 离心 30 min 除去菌体, 在室温下用 3% 的 Amberlite XAD 16 树脂吸附 4 h。通过离心收集树脂并用甲醇洗脱四次, 然后将合并的甲醇洗脱液减压蒸干, 得到粗提物。将干燥的粗提物再溶解于 50% 的甲醇(600 mL) 中, 将上述溶液用等体积的二氯甲烷萃取四次, 得到棕色浸膏 6.5 g。浸膏经硅胶柱色谱[350 mm × 40 mm; V(CH₂Cl₂): V(MeOH) 100: 2, 100: 6, 100: 12, 100: 100 和 0: 100, 每个梯度 2 L] 梯度洗脱, TLC 检测后合并为 5 个组分(A 到 E)。

组分 D 经凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱(MeOH 洗脱) 纯化后, 再用半制备 HPLC [流动相: V(MeOH): V(H₂O) = 63: 37, 甲酸含量为 0.1%, 流

速为 3 mL/min, 检测波长为 385 nm] 洗脱 40 min 进一步分离纯化得到纯化合物 **1** (6.7 mg)、**3** (25.5 mg) 和 **4** (26.3 mg) 保留时间分别为 13.7 min、10.6 min 和 15.4 min。组分 C 在 Sephadex LH-20 凝胶柱上反复洗脱, 然后通过半制备 HPLC [流动相: V(MeOH): V(H₂O) = 63: 37, 甲酸含量为 0.1%, 流速为 3 mL/min, 检测波长为 385 nm] 得到化合物 **2** (10.2 mg, t_R = 16.5 min)、**5** (32.4 mg, t_R = 12.9 min) 以及 **6** (7.8 mg, t_R = 19.2 min)。

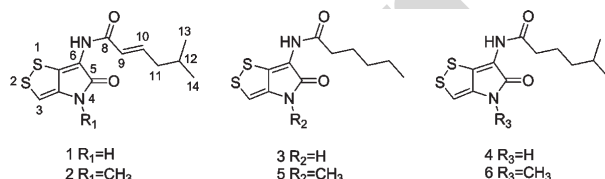


图 1 化合物 1~6 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of 1-6

4 结构鉴定

化合物 1 黄色粉末状; 微溶于氯仿易溶于甲醇, 高分辨质谱(HR-ESI-MS) 显示化合物的准分子离子分为 m/z 283.0572 [$M + H$]⁺ (计算值为 C₁₂H₁₅N₂O₂S₂, 283.0574), 推断其分子式为 C₁₂H₁₄N₂O₂S₂ 并得到其¹³C NMR 数据的佐证。其¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (表 1) 显示有两个甲基信号 [δ_H 0.89 (6H, d, $J = 6.7$ Hz)], 一个亚甲基信号 [δ_H 2.05 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)], 一个次甲基信号 [δ_H 1.72 (1H, m)], 一个反式双取代双键信号 [δ_H 6.73 (1H, dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz) 和 6.33 (1H, d, $J = 15.4$ Hz)], 一个三取代双键 [δ_H 7.09 (1H, s)]。另外的两个氢信号 δ_H 10.8 (1H, s) 和 9.97 (1H, s) 由于在其 HSQC 谱图中没有相关信号并结合质谱数据推断其为 NH 信号。根据其¹³C NMR (表 1) 和 HSQC 谱图发现化合物 **1** 含有 12 个碳信号可归属为两个羰基 (δ_C 167.9 和 163.5), 两个甲基 (δ_C 22.2), 一个脂肪族亚甲基 (δ_C 40.7), 一个脂肪族次甲基 (δ_C 27.3), 三个烯炔碳 (δ_C 144.1, 123.9, 和 111.0) 和三个季碳 (δ_C 134.4, 133.9, 和 115.3)。仔细观察其¹³C NMR 的化学位移 (δ_C 167.9, 134.4, 133.9, 115.3 和 111.0) 发现与已知化合物 Xenorhabdin I^[13] 的¹³C NMR 化学位移非常接近, 故推断化合物 **1** 中含有二硫吡咯酮环。 δ_H 10.8 (4-NH) 和 δ_C 134.4 (C-3a) 的 HMBC 相关以及 δ_H 7.09 (H-

3)与两个季碳[δ_c 134.4 (C-3a) 和 133.9 (C-6a)]的 HMBC 相关(图 2)进一步证实了二硫吡咯酮环的存在。此外, δ_H 6.33 (H-9)处的质子信号与 δ_c 163.5(C-8)处的羰基碳和 δ_c 40.7 (C-11)处的脂肪族亚甲基碳的 HMBC 相关性以及质子信号 δ_H 0.89 (H₃-13 和 H₃-14)与 C-11,证明在化合物 **1** 中存在 5-甲基己-2-烯酰胺部分。同时, δ_H 9.97(7-NH)处的

表 1 化合物 **1** 和 **2** 的 ^1H (600 MHz) 和 ^{13}C (150 MHz) NMR 数据(DMSO- d_6)

Table 1 ^1H (600 MHz) and ^{13}C (150 MHz) NMR data of compounds **1** and **2**

Position	1		2	
	δ_c	δ_H (J in Hz)	δ_c	δ_H (J in Hz)
3	111.0	7.09 (s,1H)	111.3	7.37 (s,1H)
3a	134.4		136.1	
4-NH		10.8 (s,1H)		
N(4)-CH ₃			27.5	3.26 (s,3H)
5	167.9		166.1	
6	115.3		114.7	
6a	133.9		132.8	
7-NH		9.97 (s,1H)		10.06 (s,1H)
8	163.5		163.4	
9	123.9	6.33 (d,1H,15.4)	123.8	6.33 (dt,1H,15.3,1.3)
10	144.1	6.73 (dt,1H,15.1,7.4)	144.2	6.73 (dt,1H,15.1,7.4)
11	40.7	2.05 (t,2H,6.8)	40.7	2.6 (m,2H)
12	27.3	1.72 (m,1H)	27.3	1.72 (m,1H)
13	22.2	0.89 (d,3H,6.7)	22.2	0.89 d (d,3H,6.6)
14	22.2	0.89 (d,3H,6.7)	22.2	0.89 d (d,3H,6.6)

化合物 **2** 黄色粉末状;微溶于氯仿易溶于甲醇,根据其 HR-ESI-MS(测量值 m/z 319.0529 [M + Na]⁺ 计算值为 319.0550)推断分子式为 C₁₃H₁₆N₂O₂S₂,由其分子式可以看出化合物 **2** 比化合物 **1** 多一个亚甲基组(CH₂)。观察化合物 **2** 的 ^{13}C NMR 和 ^1H NMR 核磁数据(表 1)发现有两个羰基碳(δ_c 166.1,163.4)两个信号重叠的甲基[δ_H 0.89 (d,6H,6.6), δ_c 22.2(C-13,-14)],一个在 δ_H 3.26 (s,3H)处的甲基,一个脂肪族亚甲基[δ_H 2.6 (m,2H), δ_c 40.7 (C-11)],一个脂肪族次甲基[δ_H 1.72 (m,1H), δ_c 27.3(C-12)],三个烯碳[δ_H 6.33 (dt,1H,15.3,1.3), δ_c 123.8 (C-9); δ_H 6.73 (dt,1H,15.1,7.4), δ_c 144.2(C-10); δ_H 7.37 (s,1H), δ_c 111.3(C-3)],三个季碳[δ_c 136.1 (C-3a),114.7(C-6),132.8 (C-6a)]发现与化合物 **1** 的核磁数据非常相似,不

质子信号与 C-6, C-6a 和 C-8 的 HMBC 相关证实了烯酰胺基团连接到吡咯烷环的 C-6 上。因此将化合物 **1** 命名为 6-(E-5-甲基己-2-烯酰胺)-5-氧代-1,2-二硫代[4,3-b]吡咯,其结构如图 1 所示,此结构经 SCI Finder 检索,未发现相关报道,确定其为新化合物。化合物 **1** 的详细波谱数据可从本刊的官方下载 (www.trew.ac.cn)。

同点在于 δ_H 10.8 (s,1H)在化合物 **2** 中变为了 δ_H 3.26 (s,3H), δ_c 27.5。甲基信号 δ_H 3.26 和两季碳[δ_c 136.1 (C-3a)和 166.1 (C-5)]的 HMBC 相关证实了甲基组(δ_H 3.26)连接到了氮原子上如图 2。H-9 和 H-10 与 C-8 的 HMBC 相关以及甲基 H-13/14 与 C-11 的 HMBC 相关信号表明化合物 **2** 中也存在 5-甲基己-2-烯酰胺。因此化合物 **2** 是化合物 **1** 的氮甲基化类似物,命名为 6-(E-5-甲基己-2-烯酰

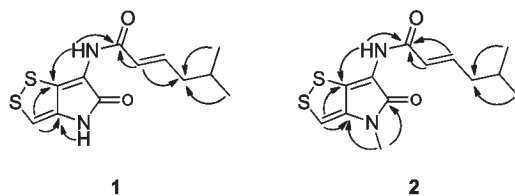


图 2 化合物 **1** 和 **2** 的主要 HMBC 相关

Fig. 2 Key HMBC (arrows) correlations of **1** and **2**

胺)-4-甲基-5-氧代-1,2-二硫代[4,3-*b*]吡咯,其结构如图 1 所示,此结构经 SCI Finder 检索,未发现相关报道,也确定其为新化合物。化合物 2 的详细波谱数据可从本刊的官方下载 (www.trew.ac.cn)。

化合物 3 黄色粉末状;¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 7.05 (1H, s, H-3), 10.75 (1H, s, 4-NH), 9.82 (1H, s, 7-NH), 2.33 (2H, t, *J* = 7.4, H-9), 1.51 (2H, dd, *J* = 14.7, 7.4, H-10), 1.25 (2H, overlap, H-11) 1.25 (2H, overlap, H-12), 0.86 (3H, t, *J* = 7.0, H-13)。¹³C NMR (DMSO, 150 MHz) δ_C: 110.5 (C-3), 133.9 (C-3a), 167.9 (C-5), 115.4 (C-6), 133.7 (C-6a), 171.9 (C-8), 34.6 (C-9), 30.8 (C-10), 24.7 (C-11), 21.8 (C-12), 13.8 (C-13)。以上数据与文献^[13]一致,故将化合物 3 鉴定为 Xenorhabdin I。分子式为 C₁₁H₁₄N₂O₂S₂, 结构式如图 1。

化合物 4 黄色粉末状;¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 7.05 (1H, s, H-3), 10.72 (1H, s, 4-NH), 9.82 (1H, s, 7-NH), 2.32 (2H, t, *J* = 7.4, H-9), 1.52 (2H, m, H-10), 1.14 (2H, m, H-11) 1.49 (1H, m, H-12), 0.86 (6H, t, *J* = 6.6, H-13, H-14)。¹³C NMR (150 MHz) δ_C: 171.9 (C-8), 168.0 (C-5), 134.0 (C-3a), 133.7 (C-6a), 115.4 (C-6), 110.6 (C-3), 37.9 (C-9), 34.9 (C-10), 27.2 (C-11), 23.0 (C-12), 22.4 (C-13, C-14)。以上数据与文献^[13]一致,故将化合物 4 鉴定为 Xenorhabdin II。分子式为 C₁₂H₁₆N₂O₂S₂, 结构式如图 1。

化合物 5 黄色粉末状;¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 6.63 (1H, s, H-3), 3.35 [3H, s, N(4)-CH₃], 7.71 (1H, s, 7-NH), 2.35 (2H, m, H-9), 1.69 (2H, m, H-10), 1.33 (2H, overlap, H-11) 1.33 (2H, overlap, H-12), 0.90 (3H, dd, *J* = 9.3, 4.5, H-13)。以上数据与文献^[13]一致,故将化合物 5 鉴定为 Xenorhabdin IV。分子式为 C₁₂H₁₆N₂O₂S₂, 结构式如图 1。

化合物 6 黄色粉末状;¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_H: 6.63 (1H, s, H-3), 3.35 [3H, s, N(4)-CH₃], 7.80 (1H, s, 7-NH), 2.34 (2H, m, H-9), 1.69 (2H, m, H-10), 1.22 (2H, m, H-11), 1.56 (1H, m, H-12), 0.88 (6H, t, *J* = 6.6, H-13, H-14)。¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_C: 108.9 (C-3), 136.8 (C-3a), 167.0 (C-5), 114.4 (C-6), 132.7 (C-6a), 171.6 (C-8), 38.4 (C-9), 36.7 (C-10),

30.0 (C-11), 27.8 [N(4)-CH₃], 23.3 (C-12), 22.5 (C-13, C-14)。以上数据与文献^[13]一致,故将化合物 6 鉴定为 Xenorhabdin V。分子式为 C₁₃H₁₈N₂O₂S₂, 结构式如图 1。

5 体外抗微生物活性实验

4 株革兰氏阳性细菌 *Enterococcus pernyi*、*Bacillus subtilis* CGMCC 1.2428、*Bacillus cereus* CGMCC 1.1846、*Staphylococcus aureus* CGMCC 1.2386 和 2 株革兰氏阴性细菌 *Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15692 保存于沈阳农业大学植物保护学院有害生物与环境安全实验室。使用微量稀释法^[25,26]在 96 孔微量滴定板中进行体外抗菌活性测定。首先将化合物(1~6)用 DMSO 溶解配制成母液,然后用 MH 培养基在 96 板中将每种药物倍半稀释成 128~0.06 μg/mL 浓度的 12 个梯度阵列,每个孔 100 μL,柞蚕链球菌使用的是 pH 9.0 的肉汤培养基。将培养好的菌液调整为 1 × 10⁶ CFU/mL,在洁净台中向每个孔中加入 100 μL 的菌悬液,DMSO 溶剂倍半稀释作为阴性对照 CK⁻,阳性对照 CK⁺ 选用较为广谱的抗革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌的硫酸裂霉素其浓度梯度为 64~0.03 μg/mL。所有药物试验重复三次,然后使用酶标仪在 620 nm 下测定每个孔的吸光度(0 小时 OD 值),将数据保存后制表,将 96 孔板置于 37 °C 下培养 24 小时后再次测量每个孔的吸光度(24 小时 OD 值),保存数据后用 Excel 处理数据,每个药物浓度梯度的抑制率公式如下:

$$\text{抑制率}(\%) = 100\% \times [1 - (\text{试验组 } 24 \text{ h OD 值} - 0 \text{ h OD 值}) / (\text{CK}^- 24 \text{ h OD 值} - 0 \text{ h OD 值})]$$

用 SPSS 19 软件的 Probit 回归分析来确定 IC₅₀ 值。结果如表 2 所示,从表中的结果可以看出化合物 3~6 对革兰氏阳性细菌枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用,而化合物 1 和 2 显示出较弱的活性。此外化合物 4 和 6 对柞蚕链球菌有一定的抑制作用,其 IC₅₀ 值分别为 2.8 ± 0.8 μg/mL 和 5.2 ± 0.9 μg/mL。所有的二硫吡咯酮类化合物 1~6 对革兰氏阴性细菌大肠杆菌和绿脓杆菌的抑制活性较弱,而这一结果与这类物质在之前的报道中一致^[19,27]。

从结构上看这 6 个二硫吡咯酮化合物具有共同的骨架,而它们的抑菌活性却有较大的差别,化合物 4 和 6 对所有测试菌株的抑制活性都比化合物 1 和

2 的抑菌活性强,比较化合物 4 和 6 与化合物 1 和 2 的结构发现在 C-9 和 C-10 之间引入双键使化合物 1 和 2 的抑菌活性变弱,此外化合物 4 比化合物 3 有更好的抑菌活性,比较它们的结构可以发现侧链末

端的异丙基可能是使化合物 4 比化合物 3 有更强活性的原因。同样的现象在化合物 6 和化合物 5 之间也被观察到。

表 2 化合物 1~6 抗微生物的 IC₅₀ 值Table 2 IC₅₀ values of compounds 1-6 against the tested microbes

菌株 Strain	IC ₅₀ (μg/mL) ^a						
	1	2	3	4	5	6	硫酸裂霉素 ^b Rimocidin sulfate
柞蚕链球菌 <i>Enterococcus pernyi</i>	66.3 ± 1.4	45.2 ± 1.6	16.4 ± 0.6	2.8 ± 0.8	12.3 ± 1.2	5.2 ± 0.9	1.5 ± 0.2
枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	17.0 ± 0.6	10.7 ± 0.5	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.4 ± 0.2	0.09 ± 0.03
蜡样芽孢杆菌 <i>Bacillus cereus</i>	20.5 ± 1.0	16.6 ± 0.9	2.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	6.3 ± 1.0	2.7 ± 0.0	0.31 ± 0.2
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	40.5 ± 1.2	16.2 ± 1.6	4.9 ± 0.7	1.2 ± 0.3	10.9 ± 0.7	1.4 ± 0.2	0.18 ± 0.04
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	> 100	64.5 ± 3.8	45.8 ± 2.6	39.6 ± 1.7	57.8 ± 2.3	40.1 ± 1.9	13.5 ± 2.3
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 100	> 100	44.3 ± 1.8	40.4 ± 1.4	65.5 ± 1.7	50.8 ± 1.2	33.1 ± 2.5

注:^a 数据表示为平均值 ± 标准偏差,使用 SPSS 19.0 在 5% 水平上分析不同处理之间的差异。^b 硫酸裂霉素被作为抗细菌试验的阳性对照。

Note:^a Data was expressed as Mean ± SD and was analyzed as 5% confidence interval using SPSS 19.0; ^b Rimocidin sulfate was used as positive control.

6 结论

本研究从伯氏致病杆菌 SN52 的发酵液中分离得到两个新的二硫吡咯酮化合物(1、2)和 4 个已知的二硫吡咯酮化合物(3~6)。这些二硫吡咯酮化合物对柞蚕链球菌(*E. pernyi*)的抗菌活性属首次报道。尽管尚未确定这些化合物对柞蚕(*A. pernyi*)是否具有毒性,但初步测试结果表明化合物 4 似乎对抗柞蚕链球菌最有希望。此外,这些类似物的结构-抗菌活性关系为以后化学修饰这类物质提供了模板。

致谢:感谢辽宁省攀登学者支持计划资助,感谢沈阳药科大学的 NMR 和 MS 谱技术帮助。

参考文献

- Akhurst RJ. A *Xenorhabdus* sp. (Eubacteriales: Enterobacteriaceae) symbiotically associated with *Steinernema kraussei* (Nematoda: Steinernematidae). *Rev Nematol*, 1982, 5: 277-280.
- Boemare NE, Akhurst RJ. Biochemical and physiological characterization of colony form variants in *Xenorhabdus* spp. (Enterobacteriaceae). *Gen Microbiol*, 1988, 134: 751-761.
- Forst S, Nealson K. Molecular biology of the symbiotic-pathogenic bacteria *Xenorhabdus* spp. and *Photorhabdus* spp. *Mi-*

crobiol Rev, 1996, 60: 21-43.

- Bode HB. Entomopathogenic bacteria as a source of secondary metabolites. *Curr Opin Chem Biol*, 2009, 13: 224-230.
- McInerney BV, Taylor WC, Lacey MJ, et al. Biologically active metabolites from *Xenorhabdus* spp., Part 2. Benzopyran-1-one derivatives with gastroprotective activity. *J Nat Prod*, 1991, 54: 785-795.
- Li J, Chen G, Webster JM, et al. Antimicrobial metabolites from a bacterial symbiont. *J Nat Prod*, 1995, 58: 1081-1086.
- Li J, Chen G, Webster JM. Nematophin, a novel antimicrobial substance produced by *Xenorhabdus nematophilus* (Enterobacteriaceae). *Can J Microbiol*, 1997, 43: 770-773.
- Brachmann AO, Forst S, Furgani GM, et al. Xenofuranones A and B; phenylpyruvate dimers from *Xenorhabdus szentirmaii*. *J Nat Prod*, 2006, 69: 1830-1832.
- Ji D, Yi Y, Kang GH, et al. Identification of an antibacterial compound, benzylideneacetone, from *Xenorhabdus nematophila* against major plant-pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, 239: 241-248.
- Lang G, Kalvelage T, Peters A, et al. Linear and cyclic peptides from the entomopathogenic bacterium *Xenorhabdus nematophilus*. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1074-1077.
- Paik S, Park YH, Suh SI, et al. Unusual cytotoxic phenethylamides from *Xenorhabdus nematophilus*. *Bull Korean Chem Soc*, 2001, 22: 372-374.

(下转第 1203 页)