

生物活性化合物の構造修飾-7

Structural Modification of Biologically Active Compounds -7

スフィンゴ脂質類縁体の合成と生物活性

東京薬科大学 薬学部 助教授 横松 力
TSUTOMU YOKOMATSU
教授 渋谷 皓
SHIROSHI SHIBUYA

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science

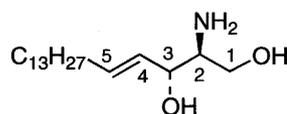
1. はじめに

スフィンゴ脂質は生体膜の主要な構成成分として生体内に広く分布しており、細胞間の認識、細胞の成長の調節、免疫作用の発現などに重要な役割を果たしている。しかし、スフィンゴ脂質の生体内情報伝達物質としての機能解明が進んだのは比較的近年になってからのことである。様々なアプローチによりスフィンゴ脂質の分子レベルでの挙動解明に向けて研究が展開しているが¹⁾、合成化学を基盤とするスフィンゴ脂質の構造修飾も有用なアプローチの一つとなっている。本稿では、スフィンゴ脂質の合成と構造修飾を中心として最近の報告を紹介する。

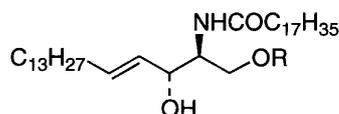
2. スフィンゴ脂質の構造と生体内での働き

スフィンゴ脂質は、構造骨格にスフィンゴイド塩基をもつ一群の脂質の総称である。動物細胞のスフィンゴ脂質は長鎖(C16~C22)の高級アミノアルコールであるスフィンゴシンから形成されている。天然に存在するスフィンゴシンは、炭素数が一般に18であり、C-4,5位にトランス二重結合を持つ。また、アミノアルコール部分の立体構造はD-エリスロ(2S,3R)配置である(Fig.1)。スフィンゴシンのアミノ基に高級脂肪酸がアミド結合した誘導体はセラミドと総称されている。セラミドの1位水酸基にリン酸や糖などの親水性の極性基が結合した誘導体は複合スフィンゴ脂質と呼ばれている。複合スフィンゴ脂質のなかでも、セラミドの1位水酸基にホスホコリンが結合したスフィンゴリエリンは哺乳動物の総リン脂質の5~10%を占め

ている。スフィンゴリエリンおよびスフィンゴシンは、1887年にThudichumにより脳の抽出物中に未知の脂質として発見されたが、その役割は生体膜の構成成分として細胞の構造を維持することや、生体内の栄養素として働くだけと長い間考えられていた。しかし、スフィンゴ脂質の代謝経路が明らかとなるにつれて、それらの代謝物の機能が注目されるようになり、1986年になりスフィンゴシンがin vitroでプロテインキナーゼCの強力な阻害剤となることが見出された²⁾。

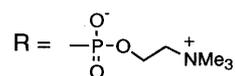


sphingosine



R = H

ceramide



sphingomyelin

Fig. 1

スフィンゴ脂質の代謝経路をFig.2に示す。スフィンゴリエリンは酵素スフィンゴリエリナーゼ(SMase)により加水分解されてセラミドとホスホコリンに代謝される。セラミドは酵素セラミダーゼによりアミド結合が加水分解されスフィンゴシンに変換される。スフィンゴシンはスフィン

ゴシキナーゼによりリン酸化されスフィンゴシン-1-リン酸となる。一方、セラミドは、L-セリンからD-エリスロジヒドロセラミドとなり、ジヒドロセラミドデサチユラターゼにより酸化されde novo合成されることが知られている。ここ10年間、これらの生合成、代謝経路により産生されるセラミド、スフィンゴシン、スフィンゴシン-1-リン酸などの脂質が、細胞の生存、増殖、アポトーシスといった様々な細胞機能に関与することが示唆されてきた。たとえば、セラミドをヒトT細胞株Jurkatに添加するとアポトーシスが誘導される³⁾。また、スフィンゴシンも、セラミドとは異なる独自のアポトーシス誘導機能を持つことが明らかとなった⁴⁾。一方、マウス繊維芽細胞株3T3などにおいて、血小板由来増殖因子の刺激により細胞内のスフィンゴシン-1-リン酸の含量が増加すると、細胞増殖を促進することが報告された⁵⁾。このことは、スフィンゴシン-1-ホスフェートが細胞内においてセラミドやスフィンゴシンのアポトーシス誘導機能とは逆に細胞増殖作用をもつシグナル伝達物質として働いていることを示唆している。このように、スフィンゴ脂質がシグナル伝達物質として細胞の生死に関連することが明らかとなっているが、スフィンゴ脂質の構造と細胞機能との関連やシグナル伝達経路の詳細についてはまだ不明の部分が多く残されている。

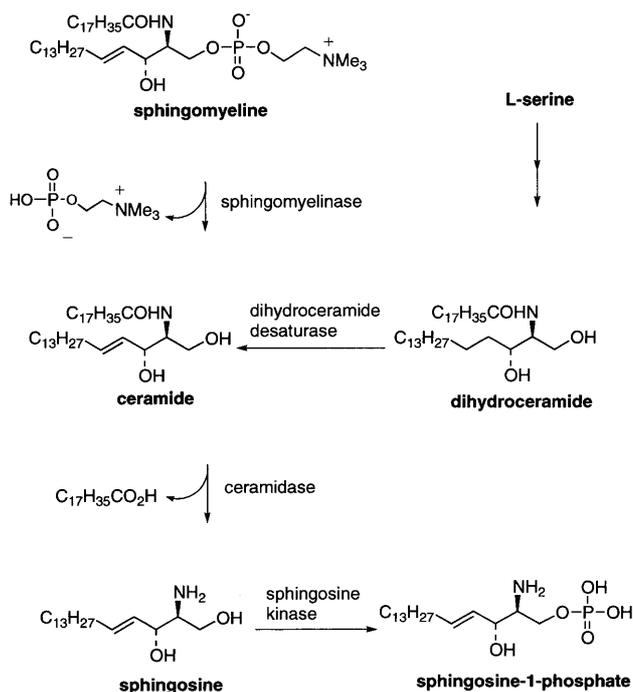


Fig. 2

3. スフィンゴシン誘導体の合成

スフィンゴ脂質の合成研究は1970年頃までは殆ど注目されていなかった。しかし、前述したように1986年にスフィンゴシンがプロテインキナーゼCの強力な阻害剤となることが明らかとされると、スフィンゴシン誘導体の立体選択的合成が多数報告されるようになった。スフィンゴシン誘導体のキラル合成法として、1) 糖から誘導する方法、2) セリン由来のGernerアルデヒドから誘導する方法、3) エポキシアルコールから誘導する方法、4) α,β -ジヒドロキシエステルから誘導する方法、5) 不斉アルドール反応を利用する方法など知られている。ここでは、幅広く応用されている2)、3)および4)の方法について以下に紹介する。なお、スフィンゴ脂質の合成法の詳細は、Nakagawa⁶⁾およびKoskinen⁷⁾により総説としてまとめられており、それらを参照願いたい。

3.1 Gernerアルデヒドから誘導する方法

セリンから誘導されるGernerアルデヒドをリチウムアセチリドと低温で反応させると、Felkin-Ahn遷移状態のカルボニルのre面からアルキル化反応が進行し、エリスロ配置のアミノアルコール誘導体(1)が立体選択的に得られる(Fig.3)。本反応のジアステレオ選択性は、共溶媒

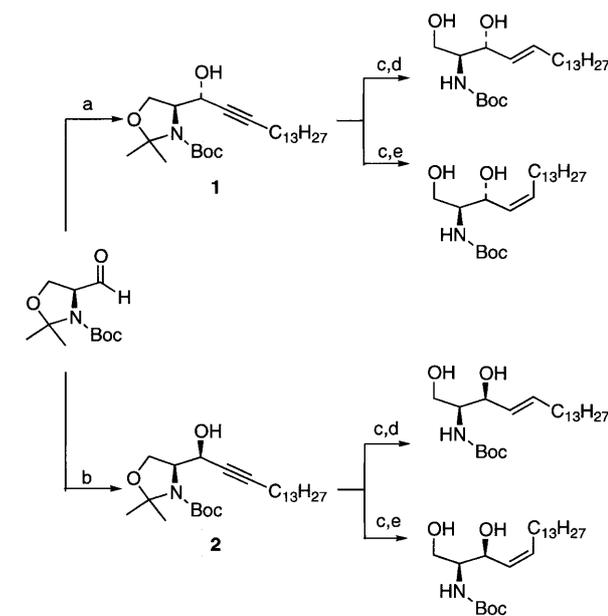


Fig. 3 (a) 1-pentadecynyllithium / THF-HMPA/-78°C
 (b) 1-pentadecynyllithium / ZnBr₂ / Et₂O
 (c) Amberlyst 15 / MeOH
 (d) VITRIDE / Et₂O
 (e) H₂ / Lindlar cat. / EtOAc

としてHMPAを添加することにより95% de以上に向上する⁸⁾。一方、臭化亜鉛を添加すると、アルデヒドとBoc基が亜鉛によりキレートされアルキル化反応はカルボニルの*si*面から選択的に進行し、ステオ配置のアミノアルコール誘導体(2)が95% deで得られる⁸⁾。1および2は、N,O-アセタールを除去した後、VITRIDEでアルキンを還元することによりE型のアルケンに、部分接触還元を行うとZ型のアルケンに変換することができる。Nakagawaらは、本法を用いてアミノアルコールおよびアルケンの立体配置を修飾したスフィンゴシン類縁体を合成し、スフィンゴシン類縁体のプライマーゼ阻害活性に関する構造活性相関研究を展開している⁹⁾。

3.2 エポキシアルコールから誘導する方法

代表的な合成例として、Vasellaの方法¹⁰⁾とKatsumuraの方法¹¹⁾をFig.4およびFig.5に示す。VasellaらはSharplessの不斉エポキシ化反応により得られるエポキシアルコール(3)をベンジルイソシアナートと反応させた後、塩基で処理してオキサゾリジン-2-オン誘導体(4)を良好な収率で得た。4は、アルキンの部分還元、オキサゾリジノン環の開環を経てスフィンゴシンおよびセラミドに誘導された。Katsumuraらは、光学活性グリシドールからFig.5に示す様にオキサゾリジン環を有するアルキニルケトン(5)を合成した。5を嵩高いアルミニウム還元剤で還元するとエリスロ配置のアミノアルコール誘導体(6)を立体選択的に合成することが出来る。また、類似の方法で合成されたアルケニルケトン(7)をL-Selectrideで還元するとステオ配置のアミノアルコール誘導体(8)が高いジアステレオ選択性で得られる。6および8から、アシルアミノアルコール部分が天然型および非天然型の配置のスフィンゴミエリン短鎖類縁体が合成された。

3.3 α,β -ジヒドロキシエステルから誘導する方法

α,β -ジヒドロキシエステルからスフィンゴシン類縁体の合成が最近Bittmanらにより報告された¹²⁾。Bittmanらの合成ルートをFig.6に示す。エンインエステル(9)をSharplessの不斉ジヒドロキシ化反応にふすと α,β -ジヒドロキシエステル(10)がエナンチオ選択的に得られる。10を環状チオカーボナートに誘導後アジ化ナトリウムを作用させると、エステルの α 位に位置選択的なアジ化が進行しアジアルコール(11)が良好な収率で得られる。

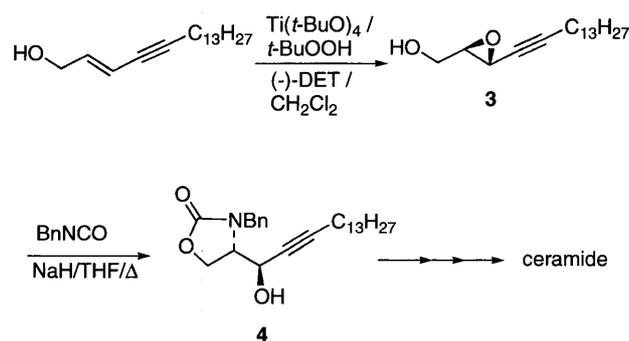


Fig. 4

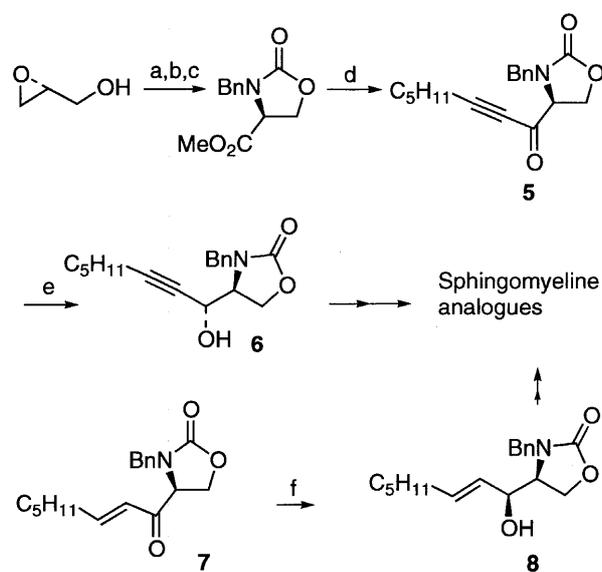


Fig. 5 (a) BnNCO / Et₃N / CH₂Cl₂
(b) Jones oxd.
(c) CH₂N₂
(d) 1-heptynyllithium / THF
(e) diisobutylaluminum 2,6-di-*t*-butylphenoxide / toluene
(f) L-Selectride / THF

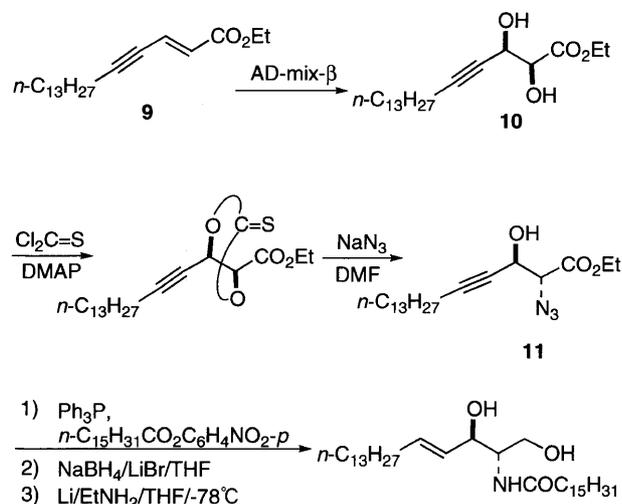


Fig. 6

11はスフィンゴシンおよびセラミドに容易に誘導できる鍵中間体である。Bittmanらはアルキンの位置が異なるエンインエステルを出発原料に用いて類似の方法でセラミドの二重結合の位置異性体として Δ^5 -、 Δ^7 -、 Δ^{15} -類縁体を合成している。ある種のウイルス (Semike Forest virus) のリポソームフュージョンにおいて、セラミドはコファクターとして機能することが知られている。Bittmanは、これらの類縁体をプローブとして用いることにより、セラミドがコファクターとして機能するためには、4位のトランス二重結合が必要であることを明らかにしている¹³⁾。

4. セラミドからスフィンゴミエリンへの変換

セラミドの1位水酸基にホスホコリンを導入してスフィンゴミエリンへ変換する方法として、1) ホスホロアミダイトを経由する方法、2) 環状ホスフェートを経由する方法、および3) 環状ホスファイトを経由する方法が知られている。これらの方法は、スフィンゴミエリンの標識化合物の合成や類縁体合成に広く利用されている。以下にこれらを紹介する。

4.1 ホスホロアミダイトを経由する方法

Weisらの合成法をFig. 7に示す¹⁴⁾。この合成法は、オリゴヌクレオチドの合成に用いられているホスホロアミダイト法を応用したものである。3位水酸基をTBDPS基で保護した**12**にCIP(OMe)₂NⁱPr₂を作用させるとホスホロアミダイト(**13**)が良好な収率で得られる。**13**はトシル酸コリンと反応させるとコリンが導入されたホスファイト(**14**)に変換できる。**14**は、酸化によるリン酸エステル(**15**)へ変換、つづいて脱保護を行うことによりスフィンゴミエリンに変換された。本法を用いて合成されたコリン部のメチル基を¹⁴Cで標識した¹⁴C-スフィンゴミエリン¹⁴⁾やコリン部分に蛍光標識を有するスフィンゴミエリン類縁体(**16**)は¹⁵⁾、スフィンゴミエリンの代謝研究に利用されている。

4.2 環状ホスフェートを経由する方法

Buthcerらの合成法をFig. 8に示す¹⁶⁾。セラミドの3位水酸基をTBDMS基で保護し、環状クロロホスフェートを作用させると、セラミドの1位に環状リン酸エステルを

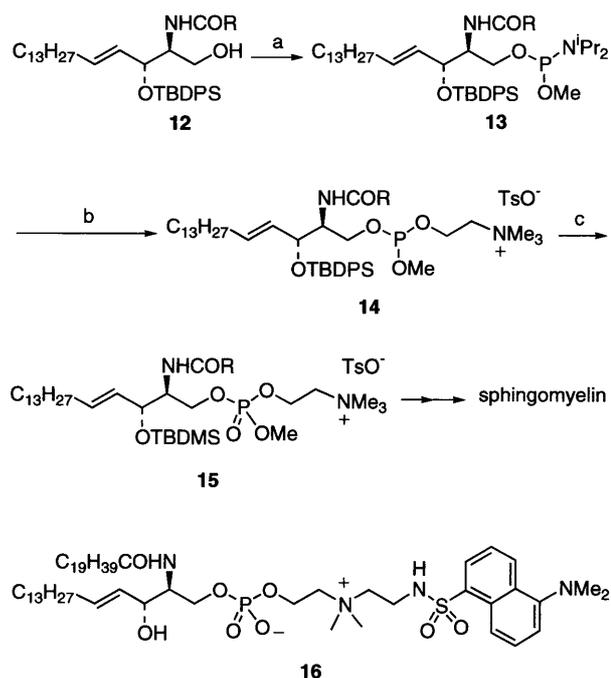


Fig. 7 (a) CIP(OMe)₂NⁱPr₂/Et₃N / CH₂Cl₂
 (b) HOCH₂CH₂N⁺Me₃ TsO⁻ / tetrazole
 (c) *t*-BuOOH / THF

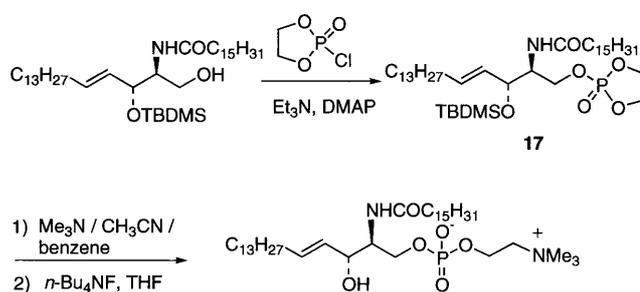


Fig. 8

有する**17**が得られる。**17**を無水トリメチルアミンと加熱すると、環状リン酸エステルは容易に開環しホスホコリンに変換することができる。本合成法は、アミダイト法のホスファイトからホスフェートへの酸化段階を必要とせず、セラミドからスフィンゴミエリンへの変換を短縮することが出来る。本法は、前述したKatsumuraらのスフィンゴミエリン類縁体の合成にも利用された¹¹⁾。

4.3 環状ホスファイトを経由する方法

Bittmanらの環状ホスファイトを経由するスフィンゴミエリンの合成ルートをFig. 9に示す¹⁷⁾。セラミドとエチレンクロロホスファイトを反応させると、1位水酸基が選択的に環状ホスファイトに変換され**18**が生成する。

18は、臭素を反応させた後にトリメチルアミンの水溶液を作用させると、加水分解とアミンのアルキル化が同時におこりスフィンゴミエリンに変換される。本法は、セラミドの3位水酸基を保護する必要がなく、短行程でセラミドをスフィンゴミエリンに変換できる点で興味深い。

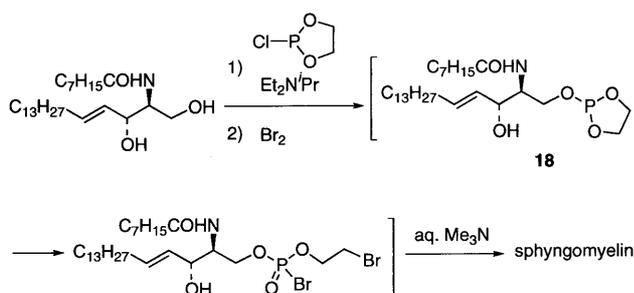


Fig. 9

5. スフィンゴ脂質類縁体の合成とそれらの生物活性

以上、スフィンゴシン、セラミドおよびスフィンゴミエリンの合成法について代表的な方法を述べた。これらの合成法はスフィンゴ脂質の分子レベルでの挙動解明に向けたプローブおよび酵素阻害剤の合成に応用されている。次に、スフィンゴ脂質の構造修飾に焦点を絞り、どのような類縁体が合成され、どのような生物活性が見いだされているのかを紹介する。

5.1 スフィンゴシンのフッ素類縁体の合成と生物活性

分子の特定の官能基をフッ素原子に置き換える手法は様々な生物活性化合物の創製研究に利用されている。この手法はスフィンゴシンの構造修飾にも取り入れられている。Herdewijinらは、スフィンゴシンの1位水酸基をトリチル基で保護した後DASTで処理することにより、3位にフッ素を導入したスフィンゴシン類縁体(19)を合成した¹⁸⁾(Fig.10)。この化合物はスフィンゴシンからスフィンゴシン-1-ホスフェートへの代謝酵素スフィンゴシンキナーゼを強力に阻害することが明らかとなっている。

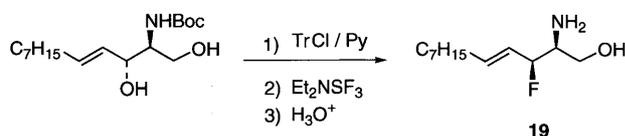


Fig. 10

5.2 シクロプロペニル基を有するセラミド類縁体の合成と生物活性

シクロプロペニル基はチオールとよく反応することから、分子の特定の部位にシクロプロペニル基を導入すると、それらの分子は酵素の活性中心付近のシステイン残基に付加し、その酵素を非可逆的に阻害することが知られている¹⁹⁾。FabriàsとLlebariaは、この手法をセラミドの構造修飾にも取り入れ、ジヒドロセラミドデサチュラーゼの阻害剤の創製に利用している²⁰⁾。トリブromoシクロペンタン(20)と*n*-BuLiを反応させて生成するシクロプロピルリチウムをガーナーアルデヒドに作用させると、シクロプロペニル基を有するエリスロ配置スフィンゴシン誘導体(21)が立体選択的に得られる。21からセラミドの二重結合をシクロプロペンに置換した類縁体(22)が合成された(Fig.11)。この類縁体は、 $IC_{50}=20\mu M$ でジヒドロセラミドデサチュラーゼを非可逆的に阻害する。ジヒドロセラミドデサチュラーゼの阻害剤はこれまで見いだされていないことからセラミドを介する細胞情報伝達機構におけるこの酵素の役割は明らかとなっていない。22はこれらを明らかとするプローブとして利用されるものと考えられる。

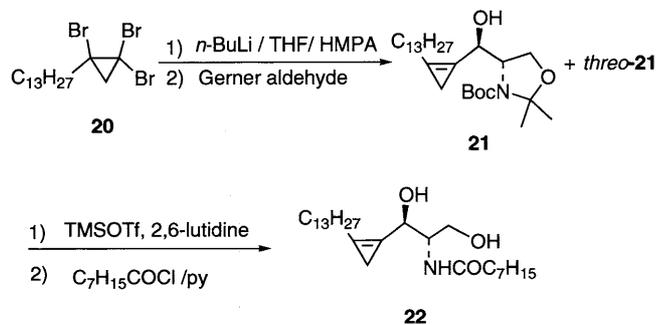


Fig. 11

5.3.1 SMaseの基質認識

スフィンゴミエリナーゼ(SMase)阻害剤は、セラミドを介する細胞内情報伝達機構の詳細を明らかとするうえで有用な生化学toolとなると考えられる。また、この情報伝達機構の変調により引き起こされる疾患(神経変性、動脈硬化、AIDSなど)の治療薬の創製に利用できると期待されている²¹⁾。

SMase阻害剤を見いだす目的で、スフィンゴミエリン分子中のそれぞれの官能基の存在が基質として働いた

めにどの程度に必須条件となっているかが検討されている。Bittmanは、3位に水酸基を持たない類縁体について検討し、この類縁体が基質としても、阻害剤としても働かないことを報告している²²⁾。一方、Katsumuraらは、スフィンゴミエリンのC-4,5位の二重結合およびアミノアルコールの立体配置がSMaseの基質認識にどの程度重要かを明らかとしている¹¹⁾。Katsumuraらは、前述したスフィンゴミエリンの合成法を利用して、**Fig.12**に示す6種類の短鎖スフィンゴミエリン類縁体を合成し、細菌 (*Bacillus cereus*) 由来のSMaseについてそれらの類縁体の加水分解速度を検討した。その結果、D-エリスロ体 (**25**) はD-トレオ体 (**26**) よりも10倍以上速く加水分解された。D-エリスロ体 (**25**) とL-エリスロ体 (**ent-25**) を比較すると、L-エリスロ体 (**ent-25**) の加水分解速度は顕著に低下することが観察された。二重結合

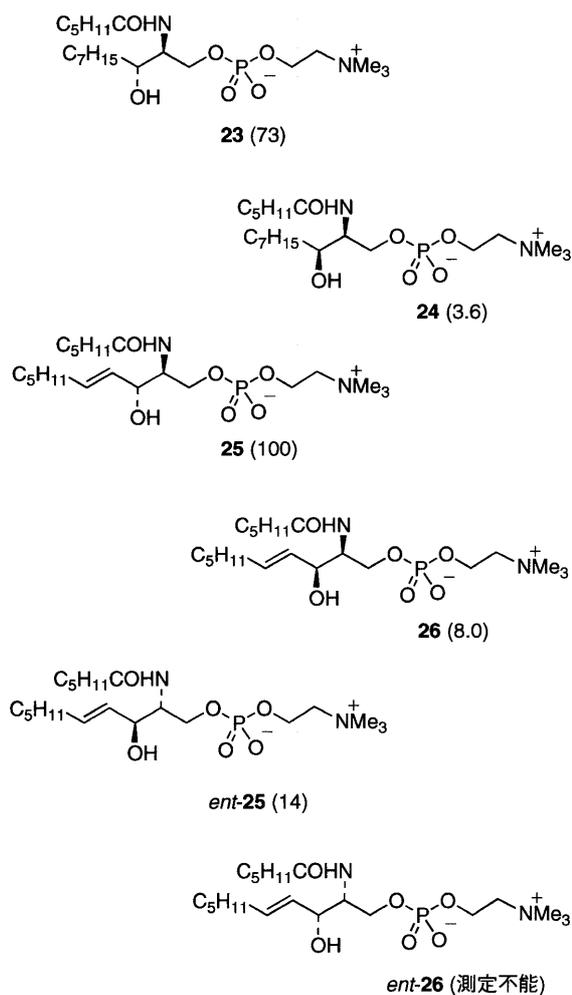


Fig. 12 括弧内の数値は加水分解初速度の相対値

を還元した誘導体においても、D-エリスロ飽和体 (**23**) はD-トレオ飽和体 (**24**) の20倍速く加水分解された。また、D-エリスロ飽和体 (**23**) の加水分解速度はD-エリスロ体 (**25**) の70%に低下するが、著しい低下は認められなかった。これらの結果は、スフィンゴミエリンがSMaseの基質となるためには、アミノアルコールの絶対配置が本質的に重要であり、C-4,5位の二重結合の有無は決定的な要素でないことを意味している。GattらもKatsumuraらの結果とほぼ同様な結果を報告している²³⁾。

5.3.2 SMase阻害剤の合成

SMase阻害剤は余り知られていないが、スフィンゴ脂質の構造修飾によりSMase阻害活性を示す数種の化合物が見いだされている。以下に紹介する。

Katsumuraらは、前述した様にSMaseの基質認識においてC-4,5位の二重結合の有無よりも、アミノアルコール部分の絶対配置が重要となることを踏まえて¹¹⁾、二重結合が飽和され、さらにSMaseにより加水分解されるリン酸エステルの酸素原子をメチレンあるいはエチレンで置き換えたスフィンゴミエリン類縁体 (**31a,b**) を**Fig.13**に示すように合成し、それらのSMase阻害活性を報告している²⁴⁾。これらの基質類縁体は、細菌 (*Bacillus cereus*) 由来の中性SMaseを $IC_{50}=78-120\mu M$ で阻害する。

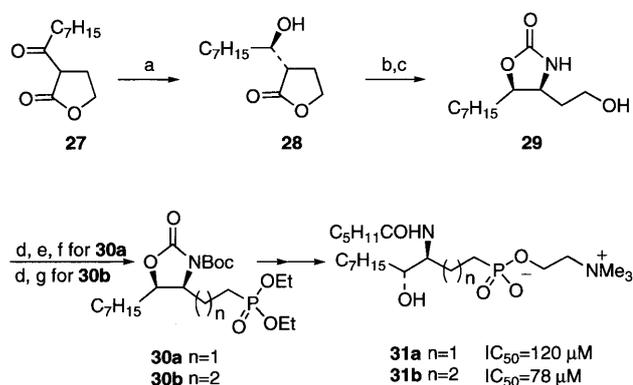


Fig. 13 (a) H_2 / cat.(R)-BINAP-RuCl₂ / CH₂Cl₂ / 60°C / 100atm
 (b) conc.NH₃ / DME
 (c) AgOAc / NBS / DMF
 (d) CBr₄ / PPh₃ / CH₂Cl₂
 (e) (EtO)₃P/Δ
 (f) Boc₂O / DMAP / Et₃N
 (g) LiCH₂P(O)(OEt)₂ then Boc₂O

菌の代謝産物にSMase阻害活性を示す化合物が数種見いだされている²⁵⁾。これらの化合物のなかでも *Trichopeziza mollissima*の代謝産物から単離されたスキホスタチンは中性SMaseに強い阻害活性(1.0 μ M)を示す²⁶⁾。スキホスタチンはスフィンゴ脂質とは言いがたいが、1,2-アミノアルコールに高級脂肪酸がアミド結合している点でスフィンゴミエリンと類似の構造をもつ。スキホスタチンはスピロエポキシ環を有する特異な構造をもち、これが活性発現に関与すると推定される。Arenzらは、スキホスタチンをリード化合物とし、L-セリンから得られた**32**をNaIO₄で酸化してスピロエポキシ環構造を有するアミノアルコール誘導体(**33**)を合成した²⁷⁾。**33**は、IC₅₀=200 μ Mで中性SMaseを非可逆的に阻害する。

筆者らは、セラミド-1-ホスフェートの側鎖二重結合をフェニル基に置き換えたジフルオロメチレンホスホン酸類縁体にSMase阻害活性を見いだしている²⁸⁾。L-セリンから得られたアルデヒド(**34**)に対してLiCF₂PO₃Et₂を作用させると、アルコール(**35**)が立体選択的に得られる。

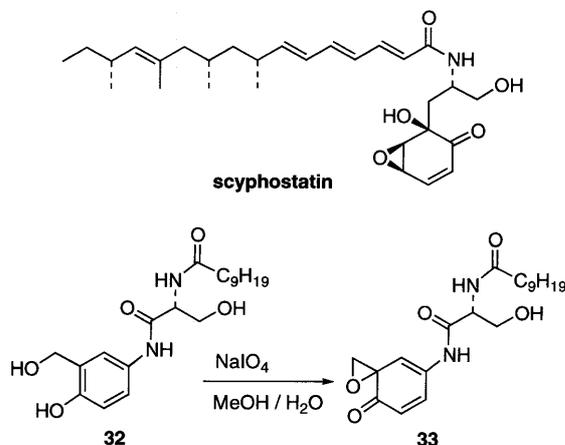


Fig. 14

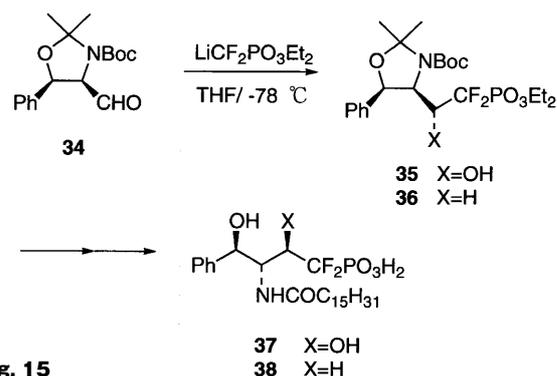


Fig. 15

35およびその脱オキシ体(**36**)は、それぞれ**37**および**38**に誘導された(Fig.15)。**37**は、細菌(*Bacillus cereus*)由来の中性SMaseには阻害活性を示さないが、ウシ脳ミクロソームに存在する中性SMaseをIC₅₀=377 μ Mで非拮抗阻害する。脱オキシ体(**38**)は阻害活性が向上し、IC₅₀=181 μ Mを示す。これらの化合物のアシルアミノアルコール部分の絶対配置はSMase阻害活性に大きな影響を与える。すなわち、天然スフィンゴミエリンの立体配置と同じ絶対構造を有する**37**および**38**よりも、それらのエナンチオマー(*ent*-**37**および*ent*-**38**)の方が4~60倍高いSMase阻害活性を示すことが明らかとなった。*ent*-**38**はこのシリーズの化合物のなかで最も高い阻害活性(IC₅₀=3.3 μ M)を示し、菌代謝産物スキホスタチンと同レベルのSMase阻害活性を示すことが明らかとなった(Table 1)。

Table 1. Inhibitory activity of N-palmitoylsphingosin-1-phosphate analogues for N-SMase from bovine brain microsomes.

Compound ^a	IC ₅₀ (μ M) ^b	Ki (μ M) ^c
37	377	253
38	181	Nd ^d
<i>ent</i> - 37	99	Nd ^d
<i>ent</i> - 38	3.3	1.6

^aAll compounds had no effect on N-SMase from *Bacillus cereus* at the IC₅₀ concentration. ^bIC₅₀ values were determined using four different inhibitor concentrations and represent the mean of two independent experiments. ^cDetermined by the Dixon-plots analysis. ^dNot determined.

6. おわりに

以上、スフィンゴ脂質の代表的な合成法とそれらを利用したスフィンゴ脂質類縁体の合成と生物活性について述べた。このほかにも興味深い生物活性を有するスフィンゴ脂質類縁体の合成が報告されているが、紙面の都合で言及することはできなかった^{1, 29)}。今後、これらのスフィンゴ脂質類縁体は、スフィンゴ脂質の分子レベルでの挙動解明に向けた研究に活用されるものと期待される。

文献

- (a) T. Kolter, K. Sandhoff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1532 (1999). (b) 五十嵐靖之、平林義雄、小堤保則、鈴木明身 編集「マイクロドメイン形成と細胞のシグナリング」、蛋白質核酸酵素、3月号増刊(2002).
- Y. A. Hannun, C. R. Loomis, A. H. Merrill, Jr., B. M. Bell, *J. Biol. Chem.*, **261**, 2604 (1986)
- L. M. Obeid, C. M. Linardic, L. A. Karolak, Y. A. Hannun, *Science*, **259**, 1769 (1993).
- E. A. Sweeney, C. Sakakura, T. Shirahama, A. Masamune, H. Ohta, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Int. J. Cancer*, **66**, 358 (1996).
- A. Olivera, S. Spiegel, *Nature*, **365**, 557 (1993).
- 中川昌子:有機薬化学実験講座第3巻(兼松 顕編)、pp. 41-81、廣川書店(1996).
- P. M. Koskinen, A. M. P. Koskinen, *Synthesis*, 1075 (1998).
- P. Herold, *Helv. Chim. Acta.*, **71**, 354 (1988).
- K. Tamiya-Koizumi, T. Murate, M. Suzuki, G. M. G. Simbulan, M. Nakagawa, M. Takemura, K. Furuta, S. Izuta, S. Yoshida, *Biochem. Mol. Bio. Int.*, **41**, 1179 (1997).
- R. Julina, T. Herzig, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.*, **69**, 368 (1986).
- M. Murakami, S. Iwama, S. Fujii, K. Ikeda, S. Katsumura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1725 (1997).
- L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.*, **65**, 7627 (2000).
- J. He, H.-S. Byun, J. Smith, J. Wilscut, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3897 (1999).
- A. L. Weis, *Chem. Phys. Lip.*, **102**, 3 (1999).
- J. J. Gaudion, K. Bjergarde, P.-Y. Chan-Hui, C. D. Wright, D. S. Thompson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1127 (1997).
- Z. Dong, J. A. Butcher, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5291 (1991).
- H.-S. Byun, R. K. Erukulla, R. Bittman, *J. Org. Chem.*, **59**, 6495 (1994).
- S. D. Jonghe, H. V. Overmeire, S. Poulton, R. Busson, S. V. Calenbergh, D. D. Keukeleire, S. Spiegel, P. Herdewijin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 3175 (1999).
- J. Quintana, M. Barrrot, G. Febrias, F. Camps, *Tetrahedron*, **54**, 10187 (1998) and references cited therein.
- C. Triola, G. Fabriàs, A. Llebaria, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1960 (2001).
- T. Levade, J.-P. Jaffrezon, *Biochim. Biophys. Acta* **1438**, 1 (1999).
- M. D. Lister, Z.-S. Runan, R. Bittman, *Biochem. Biophys. Acta.*, **1256**, 25 (1995).
- Y. Barnholz, A. Roitman, S. Gatt, *J. Biol. Chem.*, **241**, 3731 (1996).
- (a) T. Hakogi, Y. Monden, S. Iwama, S. Katsumura, *Org. Lett.*, **2**, 2627 (2000). (b) T. Hakogi, Y. Monden, M. Taichi, S. Iwama, S. Fujii, K. Ikeda, S. Katsumura, *J. Org. Chem.*, **67**, 4839 (2002).
- (a) R. Uchida, H. Tomoda, Y. Dong, S. Omura, *J. Antibiot.*, **52**, 572 (1999). (b) M. Tanaka, F. Nara, Y. Yamasato, Y. Ono, T. Ogita, *J. Antibiot.*, **52**, 827 (1999).
- M. Tanaka, F. Nara, K. Suzuki-Konagai, T. Hosoya, T. Ogita, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7871 (1997).
- C. Arenz, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 1440 (2000).
- (a) T. Yokomatsu, H. Takechi, T. Akiyama, S. Shibuya, T. Kominato, S. Soeda, H. Shimeno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1277 (2001). (b) T. Yokomatsu, T. Murano, T. Akiyama, J. Koizumi, S. Shibuya, T. Tsuji, S. Soeda, H. Shimeno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 229 (2003).
- (a) H. V. Overmeire, S. A. Boldin, F. Dumount, S. V. Calenbergh, G. Slegers, D. D. Keukeleire, A. H. Futerman, P. Herdewijin, *J. Med. Chem.*, **42**, 2697 (1999). (b) L. He, H.-S. Byun, J. Smit, J. Wilshut, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3897 (1999). (c) J. Chun, L. He, H.-S. Byun, Bittman, *J. Org. Chem.*, **65**, 7634 (2000).