

8-아릴옥시카페인 합성과 그 Topoisomerase II 저해활성

A. F. M. 모티어 라만* · 장영동**#

*College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh 11451, Saudi Arabia

**영남대학교 약학대학

(Received October 6, 2011; Revised October 8, 2011; Accepted October 26, 2011)

Synthesis of 8-Aryloxycaffeines and Their Inhibitory Activities on Topoisomerase II

A. F. M. Motiur Rahman* and Yurngdong Jahng**#

*College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

**College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea

Abstract — A series of 8-(substituted)aryloxy- and 8-alkyloxy-caffeinines were prepared from 8-bromocaffeine and (substituted) phenols as well as alkanols by Ullmann reaction and their inhibitory activities on topoisomerase II were evaluated. A compound, 8-(quinolin-2-yl)oxycaffeine showed the strongest inhibitory activity against topoisomerase II.

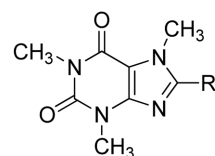
Keywords □ caffeine, 8-bromocaffeine, 8-aryloxycaffeine, Ullmann reaction, topoisomerase II

카페인(1,3,7-trimethylxanthine, **1a**)은 독일의 화학자 Runge에 의하여 처음으로 분리되어 Kaffeebase(커피 염기)로 명명된 xanthine 알칼로이드이다.¹⁾ 비슷한 시기에 프랑스의 화학자 Robiquet,²⁾ 그리고 Pelletier와 Caventou³⁾에 의하여 각각 분리되었으며 Pelletier와 Caventou는 caffeine으로 명명하였다. 카페인은 중추신경계에 흥분제로 작용하는 등 다양한 생물학적 활성을 나타내어 그 활성에 대한 연구는 지속적으로 이어져 왔다.⁴⁻⁶⁾ 다양한 생물학적 활성 중에서 카페인 및 그 유도체 특히 methylated oxypurine들이 식물, 초파리(*Drosophila*)와 포유동물의 배양세포에 있는 유전물질에서 S-independent chromosomal aberration에 관여한다^{7,8)}는 보고는 카페인의 새로운 약리활성에 대한 보고임에 분명하다. 이와 같은 보고는 카페인 및 그 유도체가 핵산에 미치는 영향에 대하여 관심을 가지게 되는 계기가 되었고 이어서 카페인 및 8-메톡시카페인(**1b**)의 DNA unwinding activity⁹⁾와 DNA-strand breaking activity가 보고되었으며,¹⁰⁾ 최근 Chène 등은 퓨린 유도체의 topo II 저해작용을 보고하였다.¹¹⁾ Tornaletti 등은 Kihlman과 Anderson은 카페인 및 그 유도체의 이와 같은 활성의 배경으로 DNA topoisomerase II(topo II)와의

상호작용을 보고한 바 있다.¹²⁾ Tornaletti 등은 **1b**에 의한 초파리의 DNA topo II 억제효과를 확인하고, **1b**가 cleavable complex를 안정화시킴으로써 topo II의 절단(cleavage)과 재이음(religation)현상을 방해하는 메커니즘을 제시한 바 있다.¹³⁾

Topo II는 정상적인 세포성장과정에서 double-strand break에 의하여 DNA topology를 조절하는 중요 효소의 하나로 복제, 전사 및 크로모솜에서의 형태적 변화(chromosomal conformational change)를 포함한 DNA의 대사에 관여한다.^{14,15)} 이와 같은 이유로 임상에서 암세포에 대한 화학요법의 하나로 중요한 역할을 하는 효소이고 anthracycline 계 항암제의 항암활성 메커니즘으로 밝혀져 있다.^{16,17)}

카페인과 그 유도체인 8-methoxycaffeine의 이와 같은 활성에 대한 체계적인 연구가 진행되지 않았음에 착안하여 일련의 8-alkoxy- 및 8-aryloxy-caffeine을 합성하고 이들에 대한 topo II 저해활성을 평가하였다.



1a R = H (Caffeine)
b R = OCH₃

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-810-2821 (팩스) 053-810-4654
(E-mail) ydjahng@ynu.ac.kr

실험재료 및 방법

용점은 Fischer-Jones 용점측정기를 이용하여 측정하였으며 보고하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1330 spectrophotometer를 사용하여 측정하였으며 cm^{-1} 으로 나타내었다. ^1H NMR 스펙트럼과 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker-250 spectrometer 250 MHz와 62.5 MHz를 사용하여 각각 측정하였으며 화학적 이동은 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 ppm(parts per million)으로 나타내었다. 반응에 사용한 화합물과 용매는 시약용을 구입하여 사용하였으며 별도로 명시하지 않은 한 정제하지 않았다. 8-Methoxycaffeine(**1b**), 8-ethoxycaffeine(**1c**) 및 8-*n*-butyloxycaffeine(**1d**)는 문헌의 방법에 따라 합성하였다.¹⁸⁾ 화합물의 분자량은 Thermo Finnigan(San Jose, CA, USA)사의 LCQ advantage-trap mass spectrometer를 이용하여 electrospray ionization (ESI) mass spectrometry(MS)로 측정하였다.

8-Bromocaffeine (**2**)

브로민(94 g, 0.59 mol)을 초산(60 ml)에 녹인 용액을 카페인(100 g, 0.52 mol)과 NaOAc(43 g, 0.52 mol)을 초산(300 ml)에 녹인 용액에 서서히 적가한 후 100°C에서 2시간 동안 가열한다. 반응액을 감압하에서 농축하여 대부분의 초산을 제거한 다음 얼음물에 부어서 생성되는 침전을 8-bromocaffeine(128.7 g, 91%)으로 얻고 재결정하거나[EtOAc : hexanes(1 : 1)] 칼럼크로마토그라피로 정제한다($R_f = 0.25$, EtOAc : CH_2Cl_2 (1 : 6)): mp 208~210°C(lit.¹⁹ mp 205~206°C). ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz) δ 3.97(s, 3H), 3.56(s, 3H), 3.40(s, 3H).

8-(Substituted)aryl Caffeine Ether (**1e**~**1q**)

질소 기류하에서 8-bromocaffeine(100 mg, 0.036 mmol), (substituted)arenol(동일 당량) 및 무수 K_2CO_3 (동일 당량)을 무수 DMF(10 ml)에 녹이고 100~110°C에서 2~3시간 동안 가열한다. 실온으로 냉각한 다음 냉장고에서 보관하여 생성되는 침전을 여과한 후 헥산으로 세척하여 목적 화합물을 얻는다.

8-(Phenylxy)caffeine (**1e**)

White solid(70%): mp 142~143°C(lit.¹⁸ mp: 140~143°C). Unreported spectral data are as follows: ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.41(t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25(m, 3H), 3.86(s, 3H), 3.44(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 62.5 MHz) δ 154.92, 153.41, 153.33, 151.62, 145.82, 129.75, 125.64, 119.36, 103.77, 30.41, 29.88, 27.81. MS(ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.3. Found 287.3.

8-(4-Nitrophenyloxy)caffeine (**1f**)

White solid(65%): mp 207°C. ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz):

δ 8.30(dm, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.52(dm, $J=9.1$ Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.38(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 157.52, 154.86, 151.54, 151.45, 145.36, 144.88, 125.68, 119.73, 104.03, 30.61, 29.87, 27.86. MS(ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.3. Found 332.3.

8-(3-Formylphenyloxy)caffeine (**1g**)

White solid(87%): mp 164~165°C. ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz): δ 10.00(s, 1H, -CHO), 7.81(s, 1H), 7.76(m, 1H), 7.58(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.37(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 190.90, 154.86, 153.80, 152.75, 154.50, 145.57, 137.93, 130.51, 127.43, 125.50, 119.49, 103.90, 30.46, 29.86, 27.81. MS(ESI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.3. Found 315.3.

8-(4-Formylphenyloxy)caffeine (**1h**)

White solid(87%): mp 167~168°C. ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz): δ 9.99(s, 1H, -CHO), 7.94(dm, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.48(dm, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.43(s, 3H), 3.38(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 190.54, 157.65, 154.89, 152.03, 151.50, 145.51, 133.61, 131.63, 119.59, 103.96, 30.56, 29.89, 27.84. MS(ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.3. Found 315.3.

8-(2-Methoxy-5-formylphenyloxy)caffeine (**1i**)

White solid(86%): mp 185°C. ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz): δ 9.95(s, 1H, -CHO), 7.51~7.49(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.36(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 190.84, 154.94, 153.37, 151.56, 151.36, 146.87, 145.77, 134.93, 124.90, 121.91, 111.21, 103.90, 56.23, 30.52, 29.85, 27.80. MS(ESI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.3. Found 345.3.

8-(2-Methoxy-4-acylphenyloxy)caffeine (**1j**)

White solid(91%): mp 218°C. ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz): δ 7.59(s, 1H, H³), 7.57(dd, 1H, $J=8.1$, 1.8 Hz), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.345(s, 3H), 3.340(s, 3H), 2.59(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 196.75, 154.88, 153.56, 151.53, 150.77, 145.82, 145.77, 135.67, 122.06, 121.36, 111.82, 103.81, 56.13, 30.45, 29.80, 27.74, 26.50. MS(ESI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.2. Found 359.2.

8-(Quinolin-8-oxy)caffeine (**1k**)

White solid(95%): mp 184°C. ^1H NMR(CDCl_3 , 250 MHz):

δ 8.79(dd, 1H, $J=4.3, 1.4$ Hz, H2'), 8.18(dd, 1H, $J=8.4, 1.3$ Hz, H4'), 7.74(dd, 1H, $J=8.0, 0.8$ Hz, H5'), 7.64(dd, 1H, $J=7.5, 0.8$ Hz, H7'), 7.62(t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.58(t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.54(t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.42(dd, 1H, $J=8.0, 4.3$ Hz, H3'), 4.01(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.27(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): δ 155.03, 154.99, 151.63, 150.50, 149.47, 145.95, 140.50, 136.01, 129.73, 126.24, 125.78, 121.94, 119.70, 103.82, 30.78, 29.80, 27.77. MS(ESI) Calcd for C₁₇H₁₅N₅O₃ [M+H]⁺ 338.3. Found 338.3.

8-(Pyridin-2-oxy)caffeine (1l)

White solid(86%): mp 287°C. ^1H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ 7.47(ddd, 1H, $J=8.0, 6.8, 2.0$ Hz, H5'), 7.35(ddd, 1H, $J=6.8, 2.0, 0.8$ Hz, H6'), 6.63(d, 1H, $J=9.4$ Hz), 6.63(d, 1H, $J=8.3$ Hz, H3'), 6.33(td, 1H, $J=8.3, 1.0$ Hz, H4'), 3.83(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.40(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): δ 162.56, 161.21, 155.25, 151.42, 146.37, 143.90, 141.53, 136.41, 121.83, 107.18, 32.86, 29.84 and 28.07. MS(ESI) Calcd for C₁₃H₁₃N₅O₃ [M+H]⁺ 288.2. Found 288.2.

8-(2-Chloropyridin-3-oxy)caffeine (1m)

White solid(92%): mp 174~175°C. ^1H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ 8.29(d, 1H, $J=3.8$ Hz, H6'), 7.89(d, 1H, $J=7.8$ Hz, H, H4'), 7.34(dd, 1H, $J=7.8, 4.8$ Hz, H5'), 3.89(s, 3H), 3.35(s, 3H), 3.34(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): δ 154.81, 152.27, 151.40, 146.42, 145.74, 145.36, 143.07, 130.40, 123.43, 104.04, 30.51, 29.78, 27.26. (ESI) Calcd for C₁₃H₁₂ClN₅O₃ [M+H]⁺ 322.7. Found 322.7.

8-(5-Chloropyridin-3-oxy)caffeine (1n)

White solid(98%): mp 193~194°C. ^1H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ 8.56(d, 1H, $J=2.5$ Hz, H2'), 8.46(d, 1H, $J=2.0$ Hz, H6'), 7.81(t, 1H, $J=2.2$ Hz, H4'), 3.86(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.36(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): δ 154.83, 152.03, 151.41, 149.51, 145.77, 145.27, 139.65, 131.90, 127.23, 103.98, 30.51, 29.86, 27.82. (ESI) Calcd for C₁₃H₁₂ClN₅O₃ [M+H]⁺ 322.7. Found 322.7.

8-(6-Chloropyridin-2-oxy)caffeine (1o)

White solid(94%): mp 169~170°C. ^1H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ 7.77(t, 1H, $J=8.0$ Hz, H4'), 7.22(dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, H5'), 7.16(d, $J=8.0$ Hz, H3'), 3.83(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.40(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): δ 159.48, 155.10, 151.57, 150.60, 149.38, 145.64, 142.28, 121.58, 110.45, 104.74, 30.93,

29.87 and 27.89. (ESI) Calcd for C₁₃H₁₂ClN₅O₃ [M+H]⁺ 322.2. Found 322.2.

8-(6-Methylpyridin-2-oxy)caffeine (1p)

White solid(80%): mp 165~166°C. ^1H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ 7.67(t, 1H, $J=7.8$ Hz, H4'), 7.01(d, $J=8.2$ Hz, H5'), 6.98(d, 1H, $J=8.6$ Hz, H3'), 3.79(s, 3H), 3.47(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.41(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): δ 159.73, 157.84(2 C's), 155.08, 151.59, 145.76, 140.32, 120.56, 108.74, 104.53, 30.87, 29.86, 27.83 and 23.97. (ESI) Calcd for C₁₄H₁₅N₅O₃ [M+H]⁺ 302.3. Found 302.3. m/z, [M+H]⁺ 302.2.

8-(3-Chloro-6-trifluoromethylpyridin-2-oxy)caffeine (1q)

Yellow solid(75%): mp 288~289°C. ^1H NMR(CDCl₃, 250 MHz): δ 7.77(s, 2H, H4' and H5'), 3.86(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.41(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz): 156.77, 155.17, 151.28, 146.22, 142.02, 134.80($^3J_{\text{C-F}}=6$ Hz), 134.40, 128.60, 122.02($^1J_{\text{C-F}}=250$ Hz), 111.26($^2J_{\text{C-F}}=36$ Hz), 108.24, 33.23, 28.88 and 28.1d(ESI) Calcd for C₁₄H₁₁ClF₃N₅O₃ [M+H]⁺ 390.7. Found 390.7.

DNA relaxation assay of Topoisomerase II

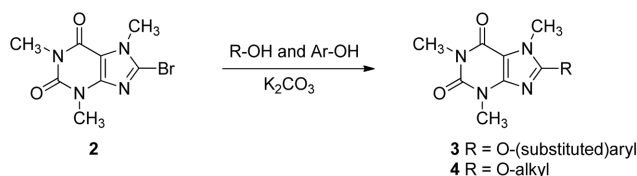
Supercoiled pBR322 plasmid DNA(100 ng)와 human DNA topoisomerase II α (Amersham, USA, 0.2 units)의 혼합액을 assay buffer(10 mM Tris-HCl(pH 7.9)(containing 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM ATP, and 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bovine serum albumin) 합성한 화합물과 함께 또는 없이 37°C에서 30분간 배양하였다. 최종 반응액(10 μl)에 7 mM EDTA (3 μl)을 첨가하여 반응을 종결한 다음 반응 생성물을 running buffer of TAE에서 1% agarose gel에 25 V로 4h에 걸쳐 분석하였다. Gel을 ethidium bromide(0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 수용액으로 30분간 염색하고 DNA band는 UV로 transillumination하여 가시화하고 Alpha Innotech Corporation의 AlphaImagerTM로 정량하였다.

실험결과 및 고찰

합성

카페인의 8번 위치에 에테르기를 도입하는 방법으로 몇 가지 방법^{20,21}이 알려져 있으나 그 고전적인 방법인 sodium 또는 potassium alcoholate 존재하에서 8-chloro- 또는 8-bromocaffeine 과 알코올을 반응하는 Fischer 합성법이 주로 활용되고 있다. 그러나 이 방법은 저급 알코올에 제한적인 단점이 있다.²⁰ 한편, caffeine을 강한 염기로 처리하여 생성되는 탄소음이온을 이용하는 방법은 반응 조건의 확보가 반응의 결과를 좌우하는 문제가

있다.²¹⁾ 따라서 본 연구에서는 Ullmann aryl ether 합성법을 이용하였으며 무수 DMF 용매에서 동일 당량의 K_2CO_3 존재하에서 8-bromocaffeine과 (substituted)phenol을 반응하는 방법으로 변형하였다. 목적 화합물은 65~95%의 수율로 합성하였으며 그 구조는 분광학적인 방법으로 확인하였다.



출발물질인 8-bromocaffeine은 이미 보고된 방법¹⁸⁾을 변형하여 caffeine과 Br_2 을 HOAc에 녹이고 NaOAc를 가한 다음 100°C에서 3시간 가열하는 방법으로 합성하였다.

생물학적 활성

합성한 8-alkoxy- 및 8-aryloxycaffeine에 대한 topo II 저해활성을 문헌의 방법²²⁾에 따라 supercoiled pBR 322 plasmid DNA의 relaxation을 측정하는 방법으로 평가하였으며 대조물질로는 topo II 선택적 저해제인 etoposide를 사용하였다(Table I). 합성된 화합물은 대부분 약한 저해활성을 나타내었다. 구조적으로 특별한 상관관계는 찾기 어려웠지만 alkyloxy-caffeine의 경우 8-methoxycaffeine이 상대적으로 우수한 저해효과를 나타내었다. 한편 치환기를 가지는 페닐 및 피리딘을 가진 유도체보다 퀴놀린기가 도입된 2-(quinolin-2-yl)oxycaffeine(**1k**)가 가장 우수한 활성을 나타내었으나 그 활성은 etoposide의 활성에 미치지 못하였다.

Table I – Inhibitory activity of **1** against topoisomerase II

Compd	Inhibitory activity (%)		Compd	Inhibitory activity (%)	
	20 mM	100 mM		20 mM	100 mM
1a	6.73	10.32	1j	16.22	26.54
1b	13.43	21.54	1k	28.42	48.92
1c	8.24	12.42	1l	18.32	24.22
1d	7.23	11.34	1m	20.22	32.22
1e	10.23	17.22	1n	16.54	23.22
1f	12.54	18.37	1o	18.43	25.45
1g	10.56	16.63	1p	17.46	23.64
1h	14.32	24.45	1q	18.25	27.38
1i	18.21	29.32	etoposide	42.82	66.87

결론

일련의 8-알콕시 및 아릴옥시카페인을 합성하고 DNA topoisomerase II에 대한 저해활성을 평가하였으며 합성한 화합

물 중에서 8-(quinolin-2-yl)oxycaffeine(**1k**)이 새로운 topo II 저해제로서의 가능성을 나타내었다.

참고문헌

- 1) Runge, F. F. : *Neueste phytochemische Entdeckungen zur Begründung einer wissenschaftlichen Phytochemie*. Berlin, Reimer, G. pp. 144-159 (1820).
- 2) Berzelius, J. J. : *Jahres-Bericht über die Fortschritte der physischen Wissenschaften von Jacob Berzelius*. 4, p 180 (1825).
- 3) Pelletier, P. J. : Caffeine. *Dictionnaire de Médecine*. 4. Béchet Jeune, Paris, pp. 35-36 (1822).
- 4) Zwyghuizen-Doorenbos, A., Roehrs, T. A., Lipschutz, L., Timms, V. and Roth, T. : Effects of caffeine on alertness. *Psychopharmacology* **100**, 36 (1990).
- 5) Bolton, S. : Caffeine: Psychological Effects, Use and Abuse. *Orthomolecular Psychiatry* **10**, 202 (1981). <http://intraspec.ca/1981-v10n03-p202.pdf>.
- 6) Nathanson, J. : Caffeine and related methylxanthines: possible naturally occurring pesticides. *Science* **226**, 184 (1984).
- 7) Kihlman, B. A. : *Caffeine and Chromosomes*, Elsevier, Amsterdam (1977).
- 8) Roberts, J. J. : In DNA repair and its inhibition: towards an analysis of mechanisms. *Nucleic Acids Symposium. Ser. 13*, Collins, A. R. S., Downs, C. S. and Johnson, R. T., eds., IRI Press, Oxford, pp. 193-215 (1984).
- 9) Tornaletti, S., Russo, P., Parodi, S. and Pedrini, A. M. : Studies on DNA binding of caffeine and derivatives: evidence of intercalation by DNA-unwinding experiments. *Biochim. Biophys. Acta* **1007**, 112 (1989).
- 10) Russo, P., Poggi, L., Pasordi, S., Pedrini, A. M., Kohn, K. W. and Pommier, Y. : Production of protein-associated DNA breaks by 8-methoxycaffeine, caffeine and 8-chlorocaffeine in isolated nuclei from L1210 cells: comparison with those produced by topoisomerase II inhibitors. *Carcinogenesis* **12**, 1781 (1991).
- 11) Chène, P., Rudloff, J., Schoepfer, J., Furet, P., Meier, P., Qian, Z., Schlaeppli, J.-M., Schmitz, R. and Radimerski, T. : Catalytic inhibition of topoisomerase II by a novel rationally designed ATP-competitive purine analogue. *BMC Chemical Biology* **9**, 1 (2009).
- 12) Kihlman, B. A. and Anderson, H. C. : Effects of caffeine on chromosomes in cells of higher eukaryotic organisms. *Rev. Environ. Health* **7**, 279 (1987).
- 13) Tornaletti, S., Anderson, A. H., Christiansen, K. and Pedrini, A. M. : 8-Methoxycaffeine inhibition of *Drosophila* DNA topoisomerase II. *Biochim. Biophys. Acta* **1131**, 30 (1992).
- 14) Topcu, Z. : DNA topoisomerases as targets for anticancer drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* **26**, 405 (2001).
- 15) Hande, K. R. : *Update on Cancer Therapeutics* **3**, 13 (2008).

- 16) Wang, J. C. : Recent studies of topoisomerases. *Biochim. Biophys. Acta* **909**, 1 (1987).
- 17) Nitiss, J. L. : Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **9**, 338 (2009).
- 18) Huston, R. C. and Allen, W. F. : Caffeine derivatives. I. The 8-ethers of caffeine. *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1356 (1934).
- 19) Yoshitomi, Y. : Some caffeine derivatives. *Yakugaku Zasshi* **508**, 460 (1924).
- 20) Fischer, E. : Ueber the Hansäure. II. *Ber.* **17**, 1776 (1884).
- 21) Popov, I., Do, H.-Q. and Daugulis, O. : *In situ* generation and trapping of aryllithium and arylpotassium species by halogen, sulfur, and carbon electrophiles. *J. Org. Chem.* **74**, 8309 (2009).
- 22) Hong, H. W., Lee, W. J., Lee, S. H., Son, J. K., Kim, H.-L., Nam, J. M., Kwon, Y. and Jahng, Y. : Synthesis and biological properties of benzo-annulated rutaecarpines. *Biol. Pharm. Bull.* **33**, 1704 (2010).