

Acción de los Flavonoides Polimetoxilados obtenidos de *Citrus aurantium* L. (*Rutaceae*) como Inhibidores de la Velocidad de Eritrosedimentación

MARTA V. QUARENCHI de RIERA y PETER SEELIGMANN

Facultad de Ciencias Naturales,
Universidad Nacional de Tucumán y Fundación Miguel Lillo,
Miguel Lillo 251, San Miguel de Tucumán 4000, Argentina

RESUMEN. Se ha ensayado la acción de seis polimetoxiflavonoides aislados del pericarpio de *Citrus aurantium* L. sobre la velocidad de eritrosedimentación y los resultados obtenidos son concordantes con la hipótesis de Robbins³. Se ha observado, además, que los flavonoides que poseen un grupo metiléter en posiciones 3' y 4' del anillo B son los más activos, alcanzando su máximo efecto inhibitorio en concentraciones de 100 $\mu\text{M/l}$; los que cuentan con un solo grupo metiléter en posición 4' exhiben actividad máxima a la concentración de 200 $\mu\text{M/l}$. Nobiletina y heptametoxiflavona, en los que el anillo A está completamente metoxilado, no muestran un comportamiento trimodal a ninguna de las concentraciones ensayadas.

SUMMARY. "Polymethoxylated Flavonoids from *Citrus aurantium* L. (*Rutaceae*) and their effect on the Erythrocyte Sedimentation Rate. Preliminary Short Communication." Six polymethoxy-flavonoids isolated from peels of *Citrus aurantium* L. have been tested. The results were in agreement with Robbins' hypothesis³. Furthermore, the following facts have been observed: among the tested flavonoids, those with a methyl-ether group at positions 3' and 4' on the B ring were the most active compounds; at 100 $\mu\text{M/l}$ they reach their maximum inhibiting effect, whereas flavonoids with only one methyl-ether group at position 4' reach the peak of their activity at 200 $\mu\text{M/l}$. Nobiletin and heptamethoxyflavone, with completely methoxylated A rings, do not exhibit trimodal effects (the same flavonoid decreases, increases or has no effect on the erythrocyte sedimentation rate) at none of the concentrations used in the assays.

El efecto beneficioso de la acción de ciertos flavonoides contra la agregación de elementos en sangre de mamíferos fue observado por primera vez en 1971 por Srinivasan¹, pero los resultados obtenidos posteriormente por otros au-

tores fueron contradictorios. Robbins^{2,3} demostró sin embargo que la acción de ciertos flavonoides polimetoxilados sobre la inhibición de la velocidad de eritrosedimentación (IVE) puede ser trimodal (disminuir, aumentar o no modificar la velo-

PALABRAS CLAVE: Flavonoides; Inhibición de la Velocidad de Eritrosedimentación; 3,5,6,7,8,3',4'-heptametoxiflavona; nobiletina; sinensetina; isosinensetina; tangeretina; isoscutelarína-tetrametiléter

KEY WORDS: Flavonoids; Erythrocyte sedimentation rate inhibition; 3,5,6,7,8,3',4'-Heptamethoxyflavones; Nobiletin; Sinensetin; Isosinensetin; Tangeretin; Isoscutelarein-tetramethyl-ether

idad de eritrosedimentación) a determinadas concentraciones, pero que en general guarda alguna relación con el número de grupos metoxilo (metil-éter) en la molécula del flavonoide.

Nosotros ensayamos seis flavonoides polimetoxilados que obtuvimos de pericarpio de *Citrus aurantium* L.: 3,5,6,7,8,3',4'-heptametoxiflavona, nobiletina (5,6,7,8,3',4'-hexametoxiflavona), sinensetina (5,6,7,3',4'-pentametoxiflavona), isosinensetina (5,7,8,3',4'-pentametoxiflavona), tangeretina (5,6,7,8,4'-pentametoxiflavona) e isoscutelarreína-tetrametiléter (5,7,8,4'-tetrametoxiflavona)

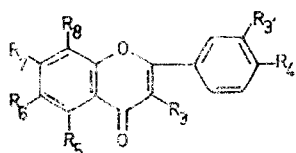
Los resultados obtenidos permitieron confirmar la hipótesis de Robbins y además observamos los siguientes hechos: a) los flavonoides ensayados con grupos metoxilo en las posiciones 3' y 4' del anillo B son significativamente más activos y exhiben su mayor efecto sobre la IVE a 100 μ M/l, b) los flavonoides con un solo grupo metoxilo en 4' recién alcanzan su actividad óptima a 200 μ m/l y c) la nobile-

tina y la heptametoxiflavona -- cuyos anillos A están completamente metoxilados-- no exhiben efectos trimodales a ninguna de las concentraciones ensayadas.

MATERIAL Y METODOS

En líneas generales se siguieron las técnicas descritas por Schneider *et al.*⁴ para el aislamiento y purificación de los flavonoides, las de Robbins⁵ en las pruebas fisiológicas y el método de Wirtrobe⁶ para la medición de la velocidad de eritrosedimentación. Para las pruebas fisiológicas se utilizaron muestras de sangre humana.

AGRADECIMIENTOS. Deseamos expresar nuestra gratitud al CONICET y al SUBCYT, parte de cuyos fondos fueron destinados al presente trabajo; al personal de la Cátedra de Química Orgánica y Biológica de la Facultad de Ciencias Naturales de la U.N.T. que colaboró en diversos aspectos técnicos; a la Fundación Miguel Lillo, en cuyo Instituto de Botánica se ha realizado este trabajo.



- $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = R_{3'} = R_{4'} = -OCH_3$: *Heptametoxiflavona*
- $R_2 = H$, $R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = R_{3'} = R_{4'} = -OCH_3$: *Nobiletina*
- $R_2 = R_{3'} = H$, $R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = R_{4'} = -OCH_3$: *Tangeretina*
- $R_1 = R_8 = H$, $R_3 = R_6 = R_7 = R_{3'} = R_{4'} = -OCH_3$: *Sinensetina*
- $R_3 = R_6 = H$, $R_2 = R_7 = R_8 = R_{3'} = R_{4'} = -OCH_3$: *Isosinensetina*
- $R_2 = R_6 = R_7 = H$, $R_3 = R_3' = R_8 = R_{4'} = -OCH_3$: *Isoscutelarreína tetrametiléter*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Srivivasan, S., T. Lucas, C.B. Burrows, N.A. Wanderman, A. Redner, S. Bernstein y P.N. Sawyer (1970) *European Conf. Microcirculation* 6: 394-8 (C.A. 76: 121485)

2. Robbins, R.C. (1973) *J. Clin. Pharm.* **13**: 271
3. Robbins, R.C. (1973) *J. Clin. Pharm.* **13**: 401
4. Schneider, G., G. Umkrich y P. Pfaender (1968) *Arch. Pharm.* **301**: 785-92
5. Robbins, R.C. (1974) *Int. J. Vit. Nutr. Res.* **44**: 203-16
6. Wintrobe, M.M. y J.W. Landsberg (1935) *Am. Jour. Med. Sci.* **189**: 102