



# REVISTA DE CHIMICA PURA E APPLICADA



II Anno - n.º 11

1906



## Valor da constituição chimica e das propriedades physicas dos medicamentos, na explicação dos seus efeitos physiologicos

ORAÇÃO ACADEMICA NA SESSÃO SOLEMNE DA ABERTURA DAS AULAS DA «ESCOLA SUPERIOR DE PHARMACIA DO PORTO» EM 17 D'OUTUBRO DE 1906

PELO

Prof. Alberto d'Aguiar

Preceitua o Regulamento d'esta Escola a abertura solemne dos seus cursos (1). Coube-me a vez de memorar este anno essa data com um trabalho academico, cujo pequeno valor eu sinto, não por mim, que não me esquivo, antes gostosamente me associo, a manifestações d'esta ordem, mas por V. Ex.as, meus illustres Collegas e meus Senhores, que poderiam ter o gozo d'ouvir palavra mais brilhante e mais auctorizada, justa compensação da vossa deferencia em honrar esta sessão.

Antecipadamente vos peço desculpa das difficiencias que encontrareis n'esta oração.

SUMMARIO.—I Preliminares: *Progressos da pharmacologia sob a influencia da chimica e da physica; papel da chimica nas sociedades.*—II Acção physica dos medicamentos: *Generalidades; relações entre a physica e a chimica; papel physico dos medicamentos; valor da solubilidadade; concentração; diffusibilidade; dissociação electrolytica.*—III Acção chimica dos medicamentos mineraes: *Affinidades medicamentosas; relação entre o peso atomico e effeito toxico; importancia da constituição mineral; effeito physiologico dos elementos; valor da ionisação.*—IV Acção chimica dos medicamentos organicos: *Medicamentos syntheticos; systematisação do prof. CURCI; papel dos hydrocarbonetos; relações entre o peso molecular e effeito toxico; valor da halogeneisação (anesthetics geraes); valor da alkyllisação (hypnoticos, anesthetics locais, mydriaticos e antipyreticos); mecanismo chimico da acção physiologica; relações entre a isomeria e effeito medicamento.*—V Conclusões: *Orientação da chimica pharmaceutica; solicitações da Escola de Pharmacia do Porto; papel dos pharmaceuticos e dos medicos.*—Final.

### I

Longe vae o tempo em que a força medicatriz nos dava a explicação dos effeitos maravilhosos dos medicamentos.

Essas virtudes intrinsecas (*vires medicamentorum*), differentes das propriedades materiaes dos medicamentos, e que d'elles se podiam emancipar, cahiram com o espiritualismo, para deixar em foco unicamente as qualidades da sua materia.

(1) Art. 24 (capitulo IV) do *Regulamento de Pharmacia*, approved por decreto de 27 de novembro de 1902, á carta de lei de 19 de julho de 1902: «A abertura das aulas realizar-se-ha em sessão solemne, effectuando-se na mesma occasião a distribuição de premios e honras de *accessit* aos alumnos. E' obrigatoria a comparencia de todo o pessoal a este acto da Escola de Pharmacia».

O fim ostensivo da pharmacia homœopathica que, nas suas manipulações subteis, por meio de triturações e diluições minuciosas, procurava libertar essas forças da ganga material que as encerrava, desapareceu com o conhecimento physico-chimico do medicamento, origem do seu emprego, razão das suas manipulações, causa das suas acções apparente e intima.

Com os progressos da physica e da chimica expurga-se a therapeutica de medicamentos extravagantes e absurdos, como *estercus columbinus*, *succus fimi equini*, *succo de cágado*, *agua d'esperma de rãs*, *urina*, *oleo d'escorpião*, etc., oriundos da phantasia, de semelhanças, do empirismo, do instincto animal e do acaso; simplifica-se a pharmacia d'associações mirabolantes, como as varias *theriacas*, exaggero d'uma polypharmacia corrente; enriquece-se pouco e pouco a materia medica com medicamentos novos, como o *antimonio*, o *iodo*, o *bromo*, o *phosphoro*, os *saes de magnesia*, o *boro*, etc. (1); e descobrem-se os principios activos das hervas, plantas ou drogas, designadas sob o titulo de *cephalicas*, *thoracicas*, *hepaticas*, etc., segundo as propriedades para que teem acção especifica.

Com o desenvolvimento da experimentação physiologica, da applicação clinica e da anatomia pathologica, constitue-se a *materia medica* em corpo scientifico, procurando estudar, para cada um dos seus numerosos productos, a origem, qualidades, acção physiologica e deducções therapeuticas.

Entretanto a chimica, em seus incessantes progressos, a par e passo que estudava a composição dos remedios naturaes até ahi empregados, mostrando o valor d'uns, a inutilidade d'outros e a semelhança de muitos, dota a therapeutica de remedios novos, por ella fabricados, taes como o *chloroformio*, o *hydrato de chloral*, os *alcooes*, os *etheres*, o *phenol*, *antypirina*, muitas combinações salinas, etc., alargando prodigiosamente o ambito da applicação therapeutica.

N'uma febre constante de desenvolvimento, espicaçada mais pelo valor economico das suas pesquisas do que pelo ideal do

---

(1) Vidè na «Revista de chimica pura e applicada» (n.º 10—2.º anno—p. 372) a *Taboa chronologica da introdução de medicamentos antigos e novos*, segundo os trabalhos de SPERLING e SCHELENZ.

desenvolvimento scientifico, lança-se a imitar a natureza, fabricando syntheticamente medicamentos, cuja producção se suppunha, até ha bem pouco tempo, apanagio exclusivo dos seres vivos.

E sempre sob o magico influxo d'esse poderoso agente monetario, a chimica, de que a civilisação é escrava — «Pas de civilisation sans chimie», na phrase<sup>(1)</sup> do Prof. OTTO WITTE no ultimo Congresso de Chimica em Roma — (1), vae dia a dia descobrindo centenas de medicamentos syntheticos, na ancia de procurar succedaneos dos productos naturaes, ou de crear outros, perfeitos até ao extremo ideal de produzirem apenas effeitos beneficos e especificos sobre cada reacção pathologica, sem o contratempo da sua acção nociva ou toxica.

E n'este labutar incessante, e ainda muito desordenado, com a materia prima do fabrico dos medicamentos — atomos, moleculas e agrupamentos atomicos — achou-se a demonstração d'um facto, tido ha muito, *a priori*, como racional e admissivel, de que a acção intima e physiologica dos medicamentos depende em grande parte da sua constituição chimica e portanto das suas affinidades, reacções e transformações no seio da economia.

A chimica medica, diz o Prof. ALBERT ROBIN (2), «abre assim ao tratamento das doenças um campo sem limites. Não só a acção therapeutica se póde deduzir, com real certeza, da constituição chimica dos corpos, mas é possivel hoje affeiçoar as affinidades chimicas ás multiplas exigencias da pratica medica, creando, com materiaes simples, medicamentos, cujas propriedades serão d'antemão conhecidas: prevê-se já a hora em que, determinada a perturbação funcional na sua génese e na sua expressão morbida, se poderia constituir pelo milagre da synthese o agente que se lhe deve oppôr».

Não é só ao ramo especial da therapeutica que a medicina

(1) OTTO WITTE: *Sur les limites de la chimie appliquée et sur la tâche de nos congrès*. Conferencia feita no IV Congresso internacional de Chimica em Roma, em 26 de abril — 3 de maio de 1906.

(2) ALBERT ROBIN: *La chimie médicale* «Revue mensuelle de thérapeutique», n.º 1 — janeiro 1906.

e a pharmacia devem á chimica os seus mais fecundos progressos: a physiologia, a pathologia, a semeiologia, a toxicologia, a hygiene, etc., como tive occasião de demonstrar o anno passado em situação analoga áquella em que hoje me encontro <sup>(1)</sup>, são subsidiarias do desenvolvimento da chimica, que não limita a sua influencia predominante aos dominios da medicina, mas estende a sua acção a todo o progresso humano, nas transformações profundas e incessantes da sua vida social.

Que me seja licito, em abonõ muito summario d'esta affirmativa, citar a exposição com que o Prof. EMANUELE PATERNO justificou esta mesma these no discurso inaugural do Congresso de Chimica em Roma, em 26 de abril d'este anno <sup>(2)</sup>.

«Que a minha affirmação não tem nada d'exaggerado e que o meu raciocinio não é o effeito d'uma visão parcial das coisas, é o que poderá reconhecer todo aquelle que sabe que a producção agricola é desde hoje uma applicação contínua das leis e das descobertas da chimica; que todos os problemas concernentes á hygiene publica têm um auxiliar permanente na chimica, cujos progressos lhe preparam constantemente successos novos; que para ser segura e racional, a alimentação tem a cada passo necessidade da chimica; que a therapeutica e a clinica devem o seu desenvolvimento actual aos methodos e ás descobertas da chimica; que nenhuma industria póde desprezar a chimica para o exame das suas materias primas e para a sua transformação em productos commerciaes. O estudo chimico dos cimentos e dos materiaes de construcção e a descoberta de novos explosivos tornaram possíveis trabalhos, que a engenharia d'outrora não poderia realizar; a arte da guerra offensiva e defensiva, em terra ou no mar, recebe da chimica, todos os dias, novos aperfeiçoamentos; as suas descobertas aproveitam de mil maneiras ás bellas-artes e ás artes ornamentaes, e a propria moda, tão caprichosa nas suas manifestações, encontra na chimica inexgotaveis recursos para a novidade dos tecidos e o esplendor das côres».

---

(1) ALBERTO D'AGUIAR: *Influencia da chimica em medicina*. Oração academica na sessão solemne de abertura das aulas da Escola medico-cirurgica do Porto, em 3 de novembro de 1905 — Porto, 1905.

(2) PROF. EMANUELE PATERNO: *Le rôle de la chimie dans la civilisation*, discurso inaugural do VI Congresso internacional de Chimica em Roma.

«A sociedade é hoje constituída por tal fôrma, que o ar que respiramos, a agua que bebemos, a alimentação quotidiana, os utensilios domesticos, a illuminação, o aquecimento, os nossos vestidos, as precauções contra a doença ou seu tratamento, tudo passa necessariamente sob o exame do chimico. Esta profunda infiltração da chimica em todas as partes do organismo tão vasto e tão complexo da sociedade moderna, favorecendo os progressos das industrias chimicas, constitue para os estados a fonte principal da sua economia e a origem da sua abundancia e prosperidade».

.....  
«Desde alguns annos já que por um trabalho lento, paciente e contínuo, os chimicos vão substituindo aos productos da natureza os que obtêm artificialmente nos seus laboratorios. Foi a alizarina, o principio córante da ruiva, a primeira a saír d'elles; depois veio o indigo e outras substancias; para as materias gordas toda a difficuldade theorica está vencida; estamos em via da producção artificial do assucar, e tudo faz prever que dentro em pouco o problema será resolvido para os proteicos. Preparam-se já os perfumes e as essencias. O homem esforça-se, pois, por se tornar independente da terra, a sua mãe, e por substituir os productos da cultura dos campos pelos das suas fabricas. Até onde chegaremos? Que transformações experimentará o velho mundo, quando fôr possivel ao homem, sem recorrer á cultura do solo, obter a sua nutrição habitual e os productos necessarios ás exigencias da sua vida material?»

## II

A acção intima dos medicamentos deixou de ser inductiva para se tornar deductiva. O mechanismo dos efeitos medicamentosos já não é do dominio exclusivo da interpretação, como os efeitos—*doença do medicamento*—o são da observação physiologica e clinica, e hoje começa-se a deduzir das qualidades physico-chimicas da substancia os seus efeitos physiologicos e portanto as suas applicações therapeuticas.

As forças que operam as acções medicamentosas são qualidades physicas e affinidades chimicas dependentes d'agrupamentos atomicos funcçionaes.

Os efeitos dos medicamentos não são na sua essência senão conflictos entre as propriedades physico-químicas do protoplasma, nas suas formas mais variadas, ou nos seus accessorios mais diversos, e as propriedades physico-químicas do medicamento.

A chimica pharmaceutica, ramo da chimica medica, é a sciencia vasta que estuda as reacções entre os corpos tão variados do arsenal therapeutico e a substancia tão complexa dos seres vivos (1).

Para a efficacia d'este estudo é necessario conhecer a fundo a chimica do medicamento, problema relativamente facil, e os caracteres químicos dos productos constitutivos dos seres vivos, desde as substancias primordiales, abstracto do protoplasma—os *albuminoides*—, até aos graus mais elevados da especialização chimica, que dá a cada órgão propriedades químicas tão distinctas, como distinctas são as suas actividades funcionaes.

O problema, cuja demonstração nos propomos fazer—relação entre a constituição chimica dos medicamentos e a sua acção physiologica—não deve ser encarado apenas sob o ponto de vista restricto das qualidades químicas do medicamento. A par d'estas, e d'ellas dependendo em grande parte, tem papel notavel os caracteres physicos, que por si só explicam, como vamos vêr, tantos efeitos physiologicos, tantos pretendidos desaccordos entre a constituição chimica e o efeito sensível.

De resto, no estado actual da sciencia, os limites da physica e da chimica confundem-se nas fronteiras da chimica-physica ou physica molecular e, mais ainda, os caracteres physicos da materia dependem das qualidades do atomo, função da sua textura electronica e das propriedades da molecula, função da constituição chimica, ou relações dos atomos na mesma.

É assim que a densidade, o estado physico, o ponto de fusão e de ebullicão, o grau de solubilização, a pressão osmotica, etc., se relacionam com o peso do atomo e da molecula, e a tal ponto,

---

(1) DR. J. R. CARRACIDO: *Nuevo aspecto de la chimica farmaceutica*, Conferencia pronunciada na assemblea de Saragoça em 11 d'outubro de 1904. «Gazeta de Pharmacia», de Lisboa, p. 10, fevereiro 1905. A «Revista de chimica pura e applicada», em seu n.º 3 do 1.º anno—1905, p. 136, dá um resumo d'esta notavel conferencia.



que d'elles se pôde deduzir, por processos tão rigorosos como engenhosos, o peso atomico dos corpos simples ou o peso molecular dos corpos compostos. São bem conhecidos os methodos de determinação do peso molecular pela densidade de vapor, pela cryoscopia, pela plasmolyse; são notabilissimas e altamente instructivas as relações entre o calor especifico e a densidade dos elementos nas séries periodicas de MENDELEJEFFE, LOTHAR MAYER e as variantes tão graduaes e typicas das séries homologas, cujos primeiros membros são leves, gazosos, incolores, e em que os ultimos são cada vez mais densos, mais insolueis, escuros, solidos e de ponto elevado d'ebullição.

A diffusibilidade, os phenomenos osmoticos, os estados crystalloide e colloide, a conductibilidade electrica, estão em relação com a natureza das substancias, com a sua capacidade molecular e com o seu grau de dissociação ou ionisação.

A diversidade nas propriedades physicas dos compostos que teem a mesma formula chimica—os isomeros—é tanto menor, quanto maior fôr a differença chimica dos compostos; e desde as isomerias d'estructura, as mais grosseiras e que mais variedade physica accarretam (sem fallar nas isomerias de polymerisação), até ás delicadas isomerias opticas que affectam sobretudo o poder rotatorio da substancia e para cuja realisação é necessario e sufficiente que a molecula não possua plano de symetria, passamos pelas isomerias estereo-chimicas—de que as anteriores são um grupo muito especial—, em que a diversidade physica é menos accentuada que nas primeiras, mais complexas porém que nas segundas.

As ligações entre os atomos, reconheciveis por propriedades physicas, como a refracção molecular nas ligações ethylenicas, as notaveis relações descobertas por STERNBERG, RICHET e GLEY (1)

---

(1) WIL. STERNBERG: *Albuminoides sucres*. «Revue Scientifique»—6 d'outubro 1906, p. 442.

DR. SIGMUND FRANKEL: *Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischen Aufbau und Wirkung*. 12.<sup>e</sup> Aufl., Berlin, 1906. N'este interessante livro, repositorio muito notavel dos factos capitaes que demonstram as relações entre o effeito physiologico e a constituição chimica dos medicamentos, e que de muito nos serviu na confecção d'este trabalho, versam-se, em capitulo especial, as relações entre a constituição chimica e o sabor—*Beziehungen zwischen Geschmack und Konstitution* (p. 137).

entre o sabor e a constituição chimica são outros tantos exemplos da ligação intima que existe entre a textura chimica d'um corpo e a natureza e grau das suas propriedades physicas.

Alguns exemplos permitirão recordar a influencia das propriedades physicas dos medicamentos sobre os seus efeitos physiologicos ou therapeuticos.

Pomos de parte, indubitavelmente, a *therapeutica physica* simples que, por meio d'abalos mechanicos, por vibrações sonoras ou pelas radiações calorificas, luminosas, electricas, radioactivas, etc., constituem o fundamento de methodos therapeuticos, taes como o da massagem, cauterisação e refrigeração, hydrotherapia, phototherapia, electrotherapia, radiotherapia, etc., que nada teem que vêr com a nossa these.

A *solubibilidade*, tão importante para a manipulação pharmaceutica, é indispensavel aos medicamentos destinados a produzir efeitos internos, reacções intra ou extracellulares; ordinariamente, a solubibilidade nos oleos ou gorduras utiliza-se para os medicamentos que atravessam a pelle, a solubibilidade na agua para aquelles que se destinam a ser absorvidos pelas mucosas, serosas, ou tecido conjunctivo.

As propriedades dissolventes dos medicamentos explicam-nos alguns efeitos medicamentosos, como o dos *alcalinos*, saes de *lithina*, summo de *limão* (acido citrico, transformando-se no sangue em carbonato alcalino), *piperazina*, *sidonal*, *lycetol*, etc., dissolventes das concreções uricas; modernamente MEYER e OVERTONE pretenderam explicar a acção narcotica do *chloroformio*, *hydrato de chloral*, *ether*, *acetona*, etc., pela propriedade commum d'estes corpos de dissolverem as gorduras e portanto os lipoides em que são tão ricos os centros nervosos, onde esses anesthesicos se accumulam, como o demonstrou POHL para o chloroformio, FRANTZ para o ether e ARCHANGELSKY para o hydrato de chloral e acetona. MEYER, verificando que a acção narcotica é tanto mais energica quanto maior é o coefficiente de solubibilidade nos oleos e menor o da solubibilidade na agua, e MANSFELD, notando que os animaes em inanição necessitam menos dose narcotica porque menor é a quantidade de producto retido pelas gorduras da economia, que diminuem na inanição, ao passo que os

lipoides cerebraes se conservam intactos, parecem appoiar esta curiosa theoria d'acção anesthesica.

ERNST FREY faz notar que as substancias susceptiveis de dissolver os oleos teem a faculdade d'atravessar rapidamente as paredes da cellula, não provocando n'esta os phenomenos de plasmolyse, mesmo em soluçãõ concentrada, o que não succede com o commum das substancias incapazes de dissolver os oleos e que em soluçãõ na agua provocam a plasmolyse, ou retracção protoplasmica, desde que as suas soluções sejam hypertonicas relativamente aos succos intracellulares; considera ainda que a differença entre os *corantes vitaes*, capazes d'impregnar a cellula viva e os *avitaes* (tingindo a cellula morta), reside precisamente n'esta faculdade de dissoluçãõ oleosa que possuem os primeiros—bases livres—e não os segundos—ordinariamente sulfo-saes d'estes (1).

As differenças de solubilidade de medicamentos analogos, de que dependem, portanto, a rapidez da sua absorpção e o seu grau de concentraçãõ no sangue, explicam certas differenças d'acção physiologica, como a que se manifesta com o *hydrato de chloral*, hypnotico muito soluvel e que produz pois um somno rapido, o *sulfonal*, muito menos soluvel, e cuja hypnose é lenta e desaparece mais difficilmente, e o *orthoformio*, que, por ser insoluvel, só funciona como anesthesico quando applicado sobre superficies desnudadas.

Passemos á influencia da *concentraçãõ medicamentosa*. Os medicamentos necessitam ter, no logar d'acção, uma determinada tensãõ osmotica, que lhes permitta a entrada na cellula, afim de n'ella realisarem os phenomenos chimicos ou physicos do seu effeito physiologico.

Se a concentraçãõ é muito leve, isto é, se a dose medicamentosa é insufficiente, a perturbaçãõ que os medicamentos provocam é apenas d'ordem reaccional, estimulando as propriedades physiologicas de cada orgãõ, sem intervir pelas suas qualidades especificas no concerto de reacções intracellulares. É um facto bem conhecido que as doses minimas de medicamentos, muito varia-

---

(1) DR. ERNST FREY (Assist. am pharmakol. Inst. der Univers. in Jena); *Die Beziehungen zwischen dem physikalischen Verhalten und der Wirkung der Arzneistoffe*—«Deutsche med. Wochenschrift», n.º 30—julho 1905, p. 1188.

veis, de resto, com cada um d'elles, são estimulantes, e que só á maneira que se augmenta a dose apparecem, em dados momentos, ou os effectos therapeuticos ou os effectos toxicos, desde que os medicamentos tenham attingido no organismo o seu grau sufficiente de concentração.

Assim, 1 miligramma de H<sup>2</sup>S, introduzido d'uma só vez pela aorta no systema arterial d'um coelho, produz a sua morte rapida; se a injectão fôr feita lentamente no systema venoso, o *gaz sulfhydrico* elimina-se pelo pulmão e os accidentes toxicos não apparecem, mesmo com introducção de grandes quantidades de sulfhydrico.

TISSOT, abordando o problema já tratado por GREHANT e QUINQUAUD e por NICLOUX, sobre a percentagem do *chloroformio* no sangue e nos tecidos, durante a chloroformisação, demonstra, em experiencias interessantes, que a dose média de chloroformio no sangue não está em relação com as percentagens d'este corpo nos centros nervosos (local da sua acção anestesica) ou nos centros nervosos intra-cardiacos (local dos seus effectos toxicos). A percentagem anestesica, variavel de resto com o individuo, é em média de 27 mgr. por cento na substancia cerebral e de 20-21 no myocardio, oscillando a do sangue em 35 mgr., mas podendo attingir 70-75 mgr. nas chloroformisações rapidas, sem que os effectos toxicos se manifestem. Estes apparecem com 57 mgr. % para o cerebro, e com doses variaveis de 25 a 47 mgr. para o myocardio (1).

Taes experiencias dão-nos a explicação da inocuidade relativa do chloroformio administrado lentamente,

---

(1) J. TISSOT: *Etude des conditions qui régissent la pénétration du chloroforme jusqu'au sein des éléments anatomiques, pendant l'anesthésie*—(trabalho do laboratorio de Mr. CHAUVEAU no «Museum», duas memorias)—«Journal de Physiologie et de Pathologie générale», n.º 3, maio 1906, p. 443. Aos limites largos em que foi encontrado o chloroformio no musculo cardiaco (25 a 47 miligrammas por 100 grammas de coração), attribue o auctor a acção primitiva do chloroformio sobre os centros nervosos intra-cardiacos. Assim como não ha relação directa entre as proporções de chloroformio contidas no sangue arterial e os effectos que ellas determinam nos centros nervosos, consequencia das quantidades de chloroformio que n'elles penetram, assim tambem não ha relação entre a dose de chloroformio encontrada no myocardio e aquella, mais ou menos fixa, que se deve encontrar nos seus respectivos centros nervosos.

e a dos perigos da sua applicação por methodos sideradores.

A *diffusibilidade*, propriedade physica tão intimamente relacionada com a grandeza molecular e com a capacidade de ionisação dos saes, explica-nos o pequeno valor purgativo dos chloretos e os effeitos exosmoticos dos saes mais pesados, como o sulfato de sodio e, sobretudo, os saes de magnésio. A rapidez da diffusibilidade e, portanto, a da absorpção, assentando sobre a maior ou menor facilidade de movimentos moleculares—correntes de diffusão—, depende, muito naturalmente, da grandeza ou peso molecular, se os saes não são ionisaveis, e do tamanho dos iões, se elles são tão ionisaveis como o chloreto de sodio.

Este, de pequeno peso molecular e facilmente ionisavel, atravessa a parede intestinal sem provocar effeitos purgativos; o *phosphato* e *sulfato de sodio* assim como os *saes de magnésio* menos ionisaveis, mais pesados e de iões mais volumosos, não se diffundem com tanta facilidade e provocam, portanto, correntes exosmoticas, ponto de partida dos effeitos purgativos d'estes saes.

A experiencia sobre animaes demonstrou que estes saes, difficilmente absorviveis, são esplendidos diureticos quando injectados por via intravenosa; em taes casos chegam ao rim em grau sufficiente de concentração para produzir correntes exosmoticas, o que não succede com a applicação por via digestiva, em que a sua fraca diffusibilidade origina effeitos purgativos.

Parece fazer excepção o *acetato de potassio*, sal muito diffusivel e muito diuretico: Löwi, tendo demonstrado que este sal se transforma no sangue em carbonato de potassa, dá-nos a razão d'este desaccordo—o acetato de potassa, muito diffusivel, atravessa o intestino e torna-se pouco diffusivel pela sua transformação em carbonato de potassa e, portanto, fica apto a revelar os seus effeitos diureticos.

O *azotato de potassio* ou de *sodio*, de peso molecular intermedio entre os chloretos e os saes purgativos de sodio e de magnésio, é ainda um regular diuretico.

O papel physico dos saes, e, nomeadamente, o do chloreto de sodio, facilmente dissociavel, muito leve, e,

portanto, de mobilização rápida, e ao mesmo tempo sufficientemente inerte para se não preocupar com as operações químicas, que em torno d'elle se passam, é dos mais notaveis em physiologia, pathologia e therapeutica.

Nos organismos superiores, o trabalho cellular, para ser convenientemente desempenhado, necessita ser executado em meio physico-químico de valor relativamente constante; um dos factores d'este equilibrio—o da pressão osmótica—constantemente modificada pela absorção d'agua e materias alimentares, pelos processos químicos da cellula, que fragmentam moleculas complexas em agrupamentos moleculares mais simples, pela excreção urinaria e evaporação pulmonar e cutanea, tem no chloreto de sodio o seu mais solido esteio. A sua rapida mobilização e ainda a facilidade com que se desdobra em dois iões, que possuem, para o effeito da pressão osmótica, o valor de duas moleculas, permitem-lhe acudir a qualquer «vasio molecular», mantendo assim constante o grau de concentração physica dos humores intra e extra-cellulares.

A importancia d'estes factos não a posso desenvolver n'este logar: recordarei apenas que elles formam a base d'um methodo therapeutico novo e muitas vezes heroico—o da *deschlorurisação*.

O valor da *ionisação*, reconhecivel, d'entre outros meios, pela medida da conductibilidade electrica, tem logar primacial na explicação dos effeitos medicamentosos dos saes metallicos, e a tal ponto, que para o Prof. CURCI, director do «Instituto de Pharmacologia da Universidade de Catania», toda a pharmacologia mineral assenta sobre os iões simples ou elementares, moleculares ou complexos, em que os saes se podem fragmentar <sup>(1)</sup>.

Recordarei as experiencias de DRESER, de PAUL e de KRÖNIG; que demonstraram estar o effeito antiseptico dos saes de mercurio em relação com o seu grau d'ionisação; em soluções equimoleculares de *chloreto*, *brometo*, *cyaneto*, e *oxycyaneto de*

---

(1) PROF. ANTONIO CURSI: *Rapports entre la constitution moléculaire des corps organiques et leur action physiologique et thérapeutique*. Comunicação feita ao XV Congresso internacional de medicina em Lisboa, em 19-26 d'abril de 1906—Section IV—«Pharmacologie et thérapeutique»—1.<sup>er</sup> fascicule, p. 49.

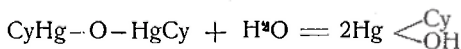
*mercurio*, o poder bactericida enfraquece do primeiro ao ultimo, precisamente em harmonia com o seu grau de conductibilidade electrica e portanto d'ionisação, que é maior no chloreto e decresce gradualmente nos restantes, para ser muito fraca no oxycyaneto, que RUPP e HOLDERMANN supõem não dar aniões simples de mercurio (+Hg), mas aniões complexas de mercurio hydroxylado HgOH<sup>(1)</sup>.

PAUL e KRÖNIG demonstraram egualmente que as bases *potassa* (KHO), *soda* (NaHO) e *lithina* (LiHO), comparaveis sob o ponto de vista da dissociabilidade, tem egualmente o mesmo valor antiseptico, ao passo que o *ammoniaco*, difficilmente dissociavel em iões +NH<sup>4</sup> e -OH, tem menor poder bactericida.

Identicos resultados obteve MAILLARD estudando a acção do *sulfato de cobre* sobre o *Penicillium glaucum*, no sentido de apreciar se os efeitos d'este toxico dependem da sua concentração ou da sua ionisação. Para regularisar a dissociação do sulfato de cobre, utilisava o sulfato de soda, innocente para o penicillium, verificando que com eguaes quantidades de sulfato de cobre o efeito era tanto menos nocivo, dentro de certos limites, quanto maior fosse a addição de sulfato de soda: isto é, o efeito toxico não depende apenas da quantidade bruta do sulfato de cobre addicionado á cultura d'esse bolor, mas do maior ou menor numero d'ioes de cobre (+Cu) libertados em tanto menor escala, quanto mais elevada fosse a dose de sulfato de soda<sup>(2)</sup>.

Nem sempre os antisepticos actuam pelos seus iões mas sim pelas suas moleculas, como succede com o *acido salicylico*, que é bom antiseptico quando livre, mas destituído

(1) HOLDERMANN («Journal de Pharmacie et de Chimie», n.º 5—setembro 1906—p. 212) attribue ao oxycyaneto de mercurio em solução na agua uma formula diversa da que tem no estado secco, em que pôde ser representado por Cy.Hg—O—Hg.Cy e não por HgCy<sup>2</sup>.HgO:

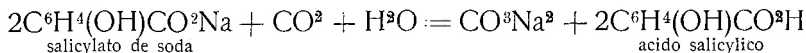


resultado a que chegou por determinação cryoscopica do seu peso molecular.

(2) O seguinte quadro permite avaliar o resultado das suas experiencias, em que media o efeito do cobre sobre o *Penicillium* pelo peso da colonia obtida na cultura addicionada de sulfato de cobre (depois de secca a

de valor no estado de *salicylato de soda*, muito embora este sal seja facilmente ionisavel (1).

Parece que este facto não se coaduna com o da applicação especifica do salicylato de soda no rheumatismo articular agudo onde, possivelmente, actua pelo seu papel bactericida sobre os agentes microbianos d'esta doença; as observações de BINZ, verificando que o salicylato póde ser decomposto pelo anhydrido carbonico em determinadas condições e as de KÖHLER que demonstrou não ser possível esta transformação com o sangue normal, mas sim com o sangue carregado de anhydrido carbonico (sangue asphyxico), permittirão aventar a hypothese de que o salicylato de soda nos rheumaticos atravessa intacto a economia para se decompôr sômente nas articulações ou locaes affectados, onde a estagnação sanguinea inflammatoria provoca uma maior venosidade do sangue: isto é, uma carga asphyxica d'anhydrido carbonico capaz de actuar sobre o salicylato de soda, libertando o acido salicylico para a execução plena do seu effeito antiseptico:



Estes simples exemplos demonstram bem o valor das

1100) — (DR. JOSÉ R. CARRACIDO: *Tratado de Quimica biológica*—Madrid, 1903).

| Titulo das soluções                                 | Peso da colonia | Titulo das soluções                                  | Peso da colonia |
|---|-----------------|--|-----------------|
| $\frac{SO^4Cu}{5}$ . . . . .                        | 0,0505          | $\frac{SO^4Cu}{10}$ . . . . .                        | 0,0646          |
| $\frac{SO^4Cu + \frac{1}{2} SO^4Na^2}{5}$ . . . . . | 0,0542          | $\frac{SO^4Cu + \frac{1}{2} SO^4Na^2}{10}$ . . . . . | 0,0679          |
| $\frac{SO^4Cu + SO^4Na^2}{5}$ . . . . .             | 0,0710          | $\frac{SO^4Cu + SO^4Na^2}{10}$ . . . . .             | 0,0727          |
| $\frac{SO^4Cu}{8}$ . . . . .                        | 0,0495          | $\frac{SO^4Cu + 2 SO^4Na^2}{10}$ . . . . .           | 1,5582          |
| $\frac{SO^4Cu + SO^4Na^2}{8}$ . . . . .             | 0,0697          | $\frac{SO^4Cu + SO^4Na^2}{10}$ . . . . .             | 2,1771          |
| $\frac{SO^4Cu + 2SO^4Na^2}{8}$ . . . . .            | 1,0403          |  |                 |

(1) Note-se que não são identicos os aniões e as moléculas dos acidos. Assim no salicylato de soda  $C^6H^4 < \begin{matrix} OH \\ COONa \end{matrix}$ , o anião é  $(C^6H^4 < \begin{matrix} OH \\ COO \end{matrix})$ , ao passo que a molécula d'acido salicylico é  $C^6H^4 < \begin{matrix} OH \\ COOH \end{matrix}$



propriedades physicas na explicação d'alguns effeitos medicamentosos, o que de resto era natural suppôr, sabendo-se que as propriedades physicas e chimicas se relacionam estreitamente e que grande parte dos phenomenos vitaes não são mais que manifestações de propriedades physicas, tão maravilhosamente reveladas na cellula, onde, pela sua natureza microscopica, as forças de capillaridade e de tensão superficial attingem uma potencia enorme, capazes, segundo HOUSSAY, de mudar a face de certos phenomenos, dando a razão das differenças entre os processos chimicos ordinarios e os processos vitaes (1).

### III

Entremos finalmente na apreciação dos effeitos medicamentosos, sob o ponto de vista da sua constituição chimica.

Esse effeito não é, como já dissemos, senão o resultado do conflicto ou da reacção entre o medicamento e o protoplasma cellular. As electividades especiaes que elles apresentam, como a da *strychnina* para a medulla espinhal, a da *aconitina* para os nervos sensiveis, a da *cocaina* para as terminações nervosas d'estes nervos, a da *curara* para a das terminações nervosas motoras, a da *apomorphina* para o centro bulbar do vomito, a da *veratrina* para o musculo estriado, a da *ergotina* para a fibra lisa, a da *adrenalina* para os centros vaso-motores, etc., não são senão exemplos d'affinidades chimicas analogas ás que se manifestam entre o chloro e o hydrogenio, o bromo e os metaes, o anhydrido carbonico e os alcalis, o acido nitrico e a benzina, a glicerina e os acidos gordos, etc., etc.

Para integral elucidação d'este thema necessitava-se conhecer a constituição dos dois corpos actuantes: mas, se a chimica do medicamento é já hoje determinada na sua grande maioria, a constituição dos albuminoides protoplasmicos está muito longe de nos auxiliar n'este caminho improbo e que CURCI diz ser um dos mais delicados e difficeis da pharmacologia.

---

(1) FRÉDÉRIC HOUSSAY: *Nature et sciences naturelles*, «Bibliothèque de Philosophie scientifique».

E no emtanto prevê-se já a formação synthetica da albumina, annunciada por FISCHER em uma das sessões d'este anno na Sociedade chimica de Berlim, a partir dos «polyptideos», compostos artificiaes de complexidade crescente, formados por ligações de amino-acidos, um dos grupos mais notaveis da fragmentação dos albuminoides.

Comecemos pelos corpos anorganicos.

Desde que JAMES BLAKE, em 1839, mostrou que a acção das soluções dos differentes saes depende do seu elemento electro-positivo e que o acido não contribue, ou sómente em pequena escala, para o effeito physiologico do medicamento; desde que elle mesmo mostrou que a toxicidade d'esses agrupamentos ou metaes está em relação com o peso atomico, a tal ponto que, dentro d'um grupo isomorphico, a acção physiologica é tanto mais intensa quanto mais elevado é o peso do atomo, os trabalhos multiplicaram-se com o fim de procurar a lei geral que relacionasse o peso atomico, qualidade dominante da sua estructura, com a sua acção physiologica.

BLAKE, em experiencias ulteriores, conseguiu ordenar os metaes em séries isomorphas, verificando que só em taes casos a toxicidade augmenta com o peso atomico, como se avalia pelo quadro seguinte (1):

| Grupos isomorphos                                   | Peso atomico | Dose mortal por kilogr. | Grupos isomorphos.                    | Peso atomico | Dose morta por kilogr.1 |
|---|--------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------|-------------------------|
| / Lithio . . . . .                                  | 7            | 1,2                     | / Magnésio . . . . .                  | 24           | 0,97                    |
| \ Rubidio . . . . .                                 | 85           | 0,12                    | \ Ferro (FeO) . . . . .               | 56           | 0,32                    |
| < Cesio . . . . .                                   | 133          | 0,12                    | { Nickel . . . . .                    | 58           | 0,18                    |
| / Prata . . . . .                                   | 108          | 0,028                   | { Cobalto . . . . .                   | 58           | 0,17                    |
| \ Ouro . . . . .                                    | 196          | 0,003                   | \ Cobre . . . . .                     | 63           | 0,17                    |
| / Berylio (glucinio) . . . . .                      | 9            | 0,023                   | / Calcio . . . . .                    | 40           | 0,50                    |
| \ Aluminio . . . . .                                | 27           | 0,007                   | \ Stroncio . . . . .                  | 87           | 0,38                    |
| { Ferro (Fe <sup>2</sup> O <sup>3</sup> ) . . . . . | 56           | 0,004                   | { Baryo . . . . .                     | 136          | 0,08                    |
| { Ytrio . . . . .                                   | 90           | 0,004                   | \ Cerio (CeO <sup>2</sup> ) . . . . . | 140          | 0,062                   |
| \ Cerio (Ce <sup>2</sup> O <sup>3</sup> ) . . . . . | 140          | 0,005                   | \ Thorio . . . . .                    | 231          | 0,034                   |
| { Zinco . . . . .                                   | 65           | 0,18                    |                                       |              |                         |
| { Cadmio . . . . .                                  | 112          | 0,085                   |                                       |              |                         |

(1) FRÄNKEL: *Arzneimittel-Synthese*, (ob. cit., pag. 8).

Pelo exame dos grupos mais importantes d'esta distribuição vê-se que a dose toxica não é funcção simples do peso atomico, mas que esta lei se verifica, muito notavelmente, dentro de cada grupo, que abrange metaes dotados de propriedades chimicas analogas e d'acções physiologicas similares.

As observações de BOTKIN sobre os metaes alcalinos justificam, na acção physiologica, a distribuição periodica de MENDELEJEFF, em que, como é sabido, se procura classificar os elementos em funcção periodica do seu peso atomico e das propriedades e grandeza molecular das suas combinações; n'essa distribuição, os metaes alcalinos, que formam o 1.º grupo, estão subdivididos em 2 sub-grupos: no primeiro figuram o *lithio*, *potassio*, *rubidio* e *cæsio* com pesos atomicos respectivamente eguaes a 7, 39, 85 e 133, e no segundo o *sodio*.

Esta separação do *potassio* e do *sodio*, correntemente associados como metaes alcalinos monovalentes, é perfeitamente justificada pelo que se sabe das suas respectivas acções toxicas, reconhecidamente bem differentes: ao passo que o *sodio* é d'uma grande innocuidade, o *potassio* é energico veneno cardiaco.

Excluido o *lithio*, o *potassio* possui, dentro d'esse agrupamento, com o menor peso atomico, a maior acção toxicardiaca, ao passo que o *cæsio*, o mais pesado, é o menos activo sob tal ponto de vista, e o *rubidio*, com um peso atomico intermedio, tem egualmente uma energia d'actividade média entre o *potassio* e o *cæsio*. O *lithio*, segundo esta proporção, deveria salientar-se, visto ser o mais leve (7), por uma toxicidade superior á do *potassio*. É no entanto mais inoffensivo que o *cæsio*, o que, segundo a classificação de MENDELEJEFF, tem uma certa justificação, pois com o *boro* e o *glucinio* constitue justamente a 1.ª série de metaes de menor peso atomico, dos chamados metaes typos de cada grupo.

A situação relativa dos atomos nas moleculas dos corpos inorganicos tem, como nos corpos organicos, um valor physiologico digno de ser notado: LARMUTH, GAMGEE e PRIESTLEY observaram que para a mesma dose de *vanadio*, os *pyrovanadatos* são mais venenosos que os *metavenadatos* e estes a seu turno menos nocivos que os *orthovanadatos*, tal como succede com os *phosphatos*; os *orthophosphatos*, usados em

pharmacia, são destituídos d'acção toxica, ao passo que os *meta* e os *pyrophosphatos*, particularmente os ultimos, injectados no sangue ou no tecido cellular subcutaneo, possuem acção toxica tal como os *meta* e *pyrovanadatos*.

Conhecem-se as diferenças notaveis entre os *saes ferrosos* e *ferricos*: os primeiros, cêrca de 30 vezes menos toxicos que os segundos, não affectam os centros nervosos, reduzem levemente a acção cardiaca, impedem a coagulação do sangue, etc.; os segundos possuem acção sensivelmente opposta e, nomeadamente, a acção coagulante, tão utilizada para effeito hemostatico.

O *acido arsenico* é muito menos venenoso que o *acido arsenioso*, e os seus derivados organicos de substituição menos ainda, constituindo os productos tão beneficemente introduzidos em therapeutica por ARMAND GAUTIER, sob os nomes de *methylarsinato* ou *methylarseniato de soda*—o *arrenhal* e o *dimethylarsinato* ou *dimethylarseniato de soda*—o *cacodylato de sodio*. Desde que o arsenio, como outros elementos (P, Sb, N), perca esta propriedade acida e se torne pentavalente, constituindo bases arsonicas, o effeito toxico, todo dependente do arranjo molecular, modifica-se a tal ponto que, como VULPIAN o demonstrou, as bases arsonicas, phosphonicas e antimonicas possuem todas acção physiologica analogá da curara.

Independentemente d'estes factos, dizendo respeito ao grau toxico dos elementos em relação com o seu peso atomico e situação na molecula, teriamos a considerar a qualidade ou natureza da sua acção.

Indubitavelmente, não se podem hoje deduzir, como talvez nunca, as propriedades physiologicas dos elementos da sua textura intratomica: a experimentação physiologica tem de decidir em ultima instancia este ponto importante e delicado de pharmacologia, mas tem de o decidir em face d'uma observação larga e variada, para que se reconheça a acção dominante d'estes corpos e o seu effeito reaccional sobre o protoplasma, quer como seu veneno geral, quer como toxico especial d'um certo agrupamento cellular.

Citemos os *effeitos paralysantes dos halogeneos*, mórmente do *bromo*, moderador do poder reflexo e hypnotico, encontrado

por SALMON na hypophyse ou glandula pituitaria e a cuja secreção interna elle suppõe, hypotheticamente, devida em grande parte a hypnose normal (1). Recordemos os *effeitos trophicos do iodo*, especialmente sobre o systema lymphatico e a glandula thyroidea, que o possui normalmente em proporção relativamente elevada para fabricar um dos productos da sua secreção interna (2), a *acção contractil do baryo* sobre os musculos voluntarios, os effeitos de *torpôr* e de *diminuição da sensibilidade* e da *excitabilidade reflexa do calcio*, e, finalmente, a *acção curarisante do magnesio*, metal do mesmo grupo do calcio, a tal ponto interessante que, muito modernamente ainda, MELTZER e JOHN AUER (3), experimentadores norte-americanos no «Instituto de Rockefeller para pesquisas medicas», lhes attribuíram uma *acção anesthesica* susceptivel de ser comparada á do chloroformio, e que parece ser antes uma acção curarisante generalisada a todas as terminações nervosas musculares, menos ás dos musculos respiratorios, segundo as observações e critica de WIKI (4) e de MAYOR.

Para completar estas notas sobre os effeitos toxicos dos elementos e compostos mineraes sob o aspecto da sua constituição chimica, não deixaremos d'alludir, mais uma vez, á importancia que em chimica inorganica desempenham os iões d'estes diversos corpos.

Ella é tão elevada, que alguns auctores, como CURCI, lhe attribuem um valor exclusivo, de modo que em pharmacologia mineral os compostos actuam pelos iões que libertam quando dissolvidos no sangue: se esse ião, electro-negativo ou ele-

(1) DR. ALBERTO SALMON (Florence): *Sur l'origine du sommeil. Étude des relations entre le sommeil et le fonctionnement de la glande pituitaire*. «Revue de Médecine», n.º 4, abril-1906, p. 369. Se bem que esta opinião tenha sido muito combatida por GEMELI (AGOSTINO) na «Rivista di Fisica, Matematica e Scienze naturali» Pavia, julho-1906, e que nós estejamos ainda hoje sobre terreno puramente hypothetico, relativamente ao mecanismo physiologico do somno, não deixa de ser curioso archivar-se a presença do bromo, elemento tão hypnogenio, na pituitaria, que pôde ter qualquer papel na producção do somno.

(2) G. POUCHET: *L'iode et les iodiques*. Paris, 1906.

(3) S. J. MELTZER e J. AUER—*L'anesthésie par injection intra-rachidienne de sulfate de magnesium*. «Semaine médicale», n.º 52, dezembro-1905, p. 617.

(4) B. WIKI: *Sur les propriétés pharmacodynamiques des sels de magnesium*. «Journal de Physiologie et de Pathol. générale», n.º 5, setembro 1906, p. 796.

ctro-positivo (catião ou anião, de natureza metalloidica ou metallica) é simples ou atomico, actua; se é composto ou molecular, como nos acidos, não tem acção. Assim, nos *saes haloides*, com dois iões elementares, ambos actuaem; nos *saes amphidos*, só o anião ou o ião metallico é activo. O *azoto*, o *phosphoro*, o *antimonio*, o *bismutho*, o *enxofre*, o *selenio*, o *chloro*, o *bromo*, o *iodo*, etc., no estado elementar ou salino, comtanto que possam tornar-se iões livres, exercem cada um a sua acção característica; mas, combinados nos *acidos nítrico*, *phosphorico*, *arsenico*, *antimonico*, *bismuthico*, *sulfurico*, *selenico*, *tellurico*, *chlorico*, *bromico*, *iodico*, etc., perdem todos a sua acção característica, e ficam occultos a não ser que se libertem do oxygenio, tornando-se iões livres, como succede, por exemplo, ao *arsenio*, *selenio* e *tellurio*, cujos respectivos acidos são toxicos, muito ao contrario dos *acidos sulfurico*, *phosphorico*, *azotico*, etc., que são quasi inertes, neutralisados, naturalmente, os seus hydrogenios activos.

Recordemos ainda o papel antitoxico especifico d'alguns iões, como os de calcio (ião bivalente), que, em dose minima, annullam os efeitos toxicos de doses elevadas d'ioes de sodio (monovalente), a acção neutralisante dos iões de sodio sobre os de cobre na acção toxica d'este agente sobre o *Penicilium glaucum*, etc.

E, finalmente, archivemos o papel fermentativo do ião, revelado tão nitidamente na distribuição e papel do *manganio* na natureza, segundo os curiosos estudos de BERTRAND, e na produção dos metaes fermentos, que actuaem sobre productos chimicos, naturaes ou artificiaes, á maneira das *oxydases* e das *catalases* ou *anaeroxydases*: isto é, decompõe os peroxydos, vehiculando o seu oxygenio para as materias oxydaveis, atacam a agua oxygenada, reduzem a hydroquinona ao estado de quinona e o pyrogalhol a productos humicos e azulam a tintura alcoolica de resina de guaiaco.

#### IV

Entremos na apreciação das relações que prendem a acção physiologica dos medicamentos organicos á sua constituição physico-chimica.

Aqui os exemplos abundam, posto se esteja ainda muito longe de poder traçar as leis dominadoras d'esta curiosa e instructiva dependencia, nascida da evolução avassaladora e contínua dos progressos scientificos. Podemos, no emtanto, apreciar-lhe desde já toda a belleza e grandioso alcance, e convencer-nos do futuro brilhante da pharmacodynamia, desde que o homem domine em absoluto a materia bruta e com ella fabrique, senão a materia viva, os reagentes que normalisem as suas reacções pathologicas ou neutralisem os productos toxicos da sua vida morbida.

Não é para extranhar n'este campo—o da *chimica do carbono*—a maior abundancia d'exemplos: a materia dos seres, a cujo bem-estar procuramos acudir, é constituída na sua grande massa por productos organicos em graus variados de complexidade; o carbono, eixo de toda a sua existencia, presta-se maravilhosamente, pelas suas aptidões associativas, pela constancia da sua valencia, pela facilidade das suas ligações, a ser trabalhado e manipulado de modo a dar logar a uma série quasi infinita de compostos chimicos. Os experimentadores, animados pelos triumphos constantes que obtiveram ao atacar esse grandioso edificio dos corpos organisados,—a principio julgado o mais difficil e como que irreductivel pelo mysterio da sua origem vital—, lançaram-se denodadamente no seu complicado dedalo, despresando bastante a chimica dos *corpos inorganicos* ou *chimica mineral*, a mais antiga, e que lhes fôra legada já tão desenvolvida pelos alchimicos e pelos primeiros peoneiros do desenvolvimento chimico, como LAVOISIER, PRIESTLEY, DUMAS, BOUSSINGAULT, LIEBIG, BERZELIUS, etc.

A moda, a belleza, a harmonia e, sequencia, que caracterisam o estudo da chimica organica, os remuneradores resultados economicos obtidos com a sua cultura, como os provenientes dos medicamentos syntheticos, das materias corantes da hulha, dos explosivos organicos, dos alcoolicos, das gorduras, das essencias, das industrias da celluloides, entre as quaes se inclue a da seda artificial, etc., constituem razões de sobra para que a chimica mineral fôsse votada um pouco ao abandono, crystallizando n'uma inferioridade de que a procuram levantar alguns dos seus estrenuos cultores actuaes, entre os quaes avulta MOISSAN, pelos seus notabilissimos trabalhos sobre os metaes a altas temperaturas.

O Prof. CURCI, já aqui citado, auctor de numerosos trabalhos sobre a especialidade, e que d'elles apresentou um resumo ao ultimo Congresso de medicina, em Lisboa, tem sobre o assumpto idêas um tanto originaes, mas summarias, pois que, na sua essencia, deprehende a acção dos corpos organicos da paralysis devida principalmente ao carbono e da exaltação dependente exclusivamente do hydrogenio. O *azoto* para elle tem uma acção analogã a do *carbono*, posto que mais fraca, podendo mesmo ser indifferente, de modo que na associação com o hydrogenio, quer no *ammonio* e *bases* que d'elle derivam, quer nas *oximas* caracterisadas pelo agrupamento hydroxylazotico NOH, quer nos *nitrilos*, a acção do azoto é dominada pela do hydrogenio, e esses productos são na sua generalidade excitantes; se a ligação se effectua com o carbono, em cuja cadêa elle se engasta, obtêm-se *hydrocarbonetos azotados* de funcção basica, como *pyridinas*, *cholinas*, *quinoleinas*, etc., dotados de funcções paralyzantes ou hypothermicas.

Mas, suppõe este auctor, se a qualidade d'acção fica a mesma, nem por isso ella deixa de variar em extremo segundo a séde d'acção, a sua intensidade, duração e toxicidade.

Considerada sob o ponto de vista da séde, segundo a hierarchia dos tecidos, resume as suas idêas, distinguindo uma acção peripherica e uma acção central, na seguinte regra: todas as vezes que ha um só agrupamento atomico, a acção é central; desde que haja varios agrupamentos atomicos dispostos em volta d'elle como nucleo, a acção torna-se tanto mais peripherica quanto maior fôr o numero d'agrupamentos que formam esta molecula complexa.

Assim, conclue por attribuir aos agrupamentos *aminicos primarios*, *secundarios*, *terciarios* e *quaternarios* uma acção tanto mais diffusa sobre o systema nervoso, quanto maior é a quantidade d'hydrogenio do seu agrupamento caracteristico:  $NH^4$  actua sobre toda a extensão do systema nervoso,  $NH^3$  sobre a medulla espinhal,  $NH^2$  sobre a medulla cervical,  $NH$  restringe a sua acção ao bolbo, dependendo a variação nos symptomas do equilibrio entre estes agrupamentos e o dos hydrocarbonetos, de que fazem parte.

Os *ammonios compostos* d'um só hydrocarboneto tem uma acção paralyzante nitidamente central; contendo dois a acção



estende-se á medulla espinhal; com tres aos nervos periphericos; com quatro ás extremidades motrizes dos nervos, revelando-se a acção curarisante. A *pyridina* tem acção central, as *pyridinas compostos* teem acção peripherica.

A proposito da acção mydriatica da *atropina*, faz notar que a *tropina* não tem acção peripherica, por ser um corpo muito simples  $C^3H^7.OH.C^2H^4.N.CH^3$  e, portanto, não provoca a mydriase; mas se se combina com os acidos *tropico*, *toluico*, *phenylglycocolico*, etc., como succede na *atropina*, *homatropina*, *alkamina*, *euphtamina* (1), etc., a molecula complica-se com cadêas gordas e phenylicas e a sua acção estende-se á periphèria, tornando-se mydriatica.

Estas idéas, bastante radicaes e, sobretudo, muito systematicas; não teem tido larga expansão, e d'isso se queixa o auctor, quando declara que muitos neo-pharmaceuticos, teimando em não reconhecer as suas theorias, publicadas desde 1890, como se ellas nunca tivessem existido, hão-de ser forçados a submeter-se-lhe e a considerar o valor dos seus trabalhos, desde que não encontrem o agrupamento mydriatico, que tanto se esforçam por procurar.

A systematisação, a que submete as suas conclusões geraes, prejudica sem duvida a generalisação das suas idéas, posto sejam reaes muitos dos seus resultados e verdadeiras as acções primordiaes attribuidas ao carbono e ao hydrogenio. No emtanto, o problema não é tão simples, e muitas excepções se podem oppôr.

De resto, estamos ainda muito longe de poder systematisar os resultados, e com elles as nossas idéas sobre as relações dos efeitos physiologicos e da constituição chimica, até ao extremo de constituir um corpo de doutrina sufficiente a esclarecer tão complexo problema e a permittir nortear por elle a fabricação synthetica dos medicamentos.

---

(1) PROF. ANTONIO CURCI: *Rapports entre la constitution moléculaire des corps organiques et leur action physiologique* (ob. cit.). Ao versarmos, adiante, as relações entre a constituição chimica e a acção d'alguns anesthetics locais, alludiremos ao effeito mydriatico da atropina e seus succedaneos, verificando que nem todas as tropeínas (productos d'união da tropina com radicaes acidos) teem acção mydriatica, mas somente aquellas que alliam a uma certa textura geometrica a presença d'agrupamentos especiaes, como seja um oxhydroly alcoolico.

Na impossibilidade d'abordar o assumpto pelas multiplas faces em que póde ser considerado, ou alludir á grande somma de transformações chemicas que hoje se operam no intuito de procurar novos medicamentos ou de modificar os naturaes, vamos apresentar alguns documentos que confirmem e consolidem a hypothesis que vimos defendendo.

Um grande estorvo surge ainda a difficular o meu intento: é a impossibilidade em que a palavra se encontra para dar uma idéa da reunião dos atomos: sem a representação graphica da constituição chimica, este assumpto torna-se fatigante e improbo, de modo que terei de limitar as minhas considerações, reservando para a publicação d'este trabalho os additamentos e schemas de constituição indispensaveis á sua nitida comprehensão.

Ao encarar este assumpto, convem frizar mais uma vez que as propriedades physicas dos medicamentos andam intimamente ligadas ás propriedades chemicas e que é necessario tel-as sempre presentes ao assistir ás differenças d'acção de medicamentos analogos ou homologos.

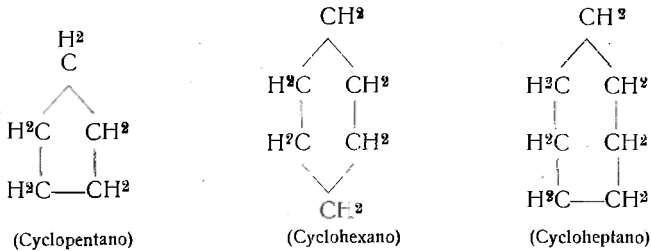
Os hydrocarbonetos gordos—sobretudo os de fórmula geral  $C^nH^{2n+2}$ , possuem uma acção paralysante e um effeito anesthesico, tanto mais accentuado e toxico, quanto mais ricos elles forem em atomos de carbono. Essa acção sobe gradualmente do *methano* ( $CH^4$ ) para o *ethano* ( $C^2H^6$ ), *propano* ( $C^3H^8$ ), *butano* ( $C^4H^{10}$ ), *pentano* ( $C^5H^{12}$ ), etc.; o effeito narcotico e anesthesico vae sendo cada vez mais profundo, o periodo d'excitação mais violento, a asphyxia mais imminente, em relação não só com a condensação do carbono, mas com as propriedades physicas d'estes diversos hydrocarbonetos, que, gazosos até aos quatro primeiros membros, muito embora com ponto de liquefacção cada vez mais elevado, se tornam liquidos, gradualmente espessos a partir do quinto membro e solidos a partir do octadecano.

A anesthesia dos primeiros termos é leve e fugaz, a dos ultimos profunda e duradoira; nos termos mais carbonados a diffusibilidade e a absorvibilidade perdem-se, constituindo os petroleos, productos pouco nocivos, e as vaselinas e paraffinas substancias inertes, as ultimas mesmo utilizadas, não sem alguns inconvenientes, em prothese plastica.

Com os demais hydrocarbonetos da série gorda ou acyclica

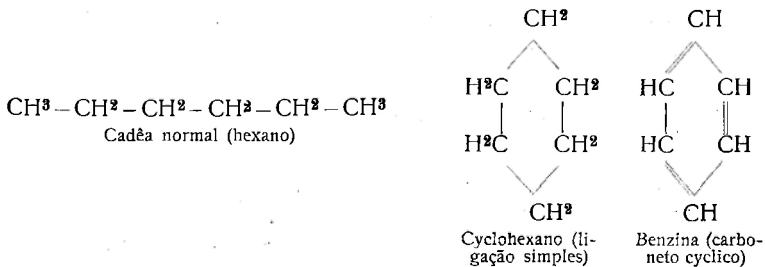
assiste-se a relações analogas e a propriedades physiologicas semelhantes. Com os hydrocarbonetos cyclicos, e nomeadamente a benzina, nucleo tão notavel d'agrupamentos medicamentosos, a acção, muito embora incida sobre o systema nervoso, dirige-se mais aos centros motores que aos sensitivos, de modo que, ao contrario do que suppõe CURCI, estes agentes não teem acção anesthesica nitida, mas produzem tremor, convulsões e finalmente paralysisa.

Um grupo intermedio de hydrocarbonetos, o dos *cyclanos*, mórmente com 5, 6 e 7 atomos (cyclopentanos, cyclohexanos e cycloheptanos)



revela-nos acção physiologica intermedia entre os carbonetos francamente acyclicos que são anesthesicos, e os nitidamente cyclicos, benzina e homologos, de propriedades paralysantes.

Os *cyclanos*, que, sob o ponto de vista physiologico, são intermedios entre os hydrocarbonetos acyclicos e cyclicos, são tambem intermedios entre os dous, sob o ponto de vista chimico: possuem as ligações simples das cadêas normaes acyclicas e o circuito fechado dos nucleos cylicos.



Identicas relações entre o peso molecular e o grau de toxicidade se observam nos derivados immediatos dos hydrocarbone-

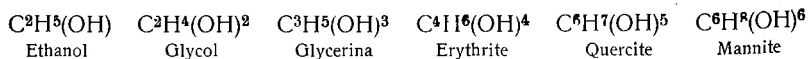
tos — os *alcooes* —, como já o demonstrou RABUTEAU em 1873, a quem se deve o principio de que «a toxicidade dos alcooes cresce com o seu ponto d'ebullição» — e, mais tarde, DUJARDIN-BEAUMETZ, JOFFROY e SERVEAUX, etc. Modernamente, LESIEUR, experimentando em mais larga escala, incluiu n'esta lei o alcool methylico, que até aqui parecia fazer excepção, verificando a perfeita relação directa entre o grau toxico dos alcooes monoatomicos normaes e o seu peso molecular, numero de moleculas de carbono, ponto d'ebullição e grau de solubilidade, como se depreheende do seguinte quadro:

| Alcooes              | Formula                          | Peso molecular | Ponto de ebullição | Solubilidade em 100 gr. d'agua | Equivalente toxico (no coelho) |
|----------------------|----------------------------------|----------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Alcool methylico . . | CH <sup>4</sup> O                | 32             | 66°                | ∞                              | 15                             |
| — ethylico . . . .   | C <sup>2</sup> H <sup>6</sup> O  | 46             | 78                 | ∞                              | 10                             |
| — propylico . . .    | C <sup>3</sup> H <sup>8</sup> O  | 60             | 98                 | ∞                              | 2                              |
| — butylico . . . .   | C <sup>4</sup> H <sup>10</sup> O | 74             | 116                | 9                              | 1                              |
| — amylico . . . .    | C <sup>5</sup> H <sup>12</sup> O | 88             | 137                |                                | 0,5                            |

A natureza do effeito toxico é a mesma para todos — paralytia e coma, sem phenomenos convulsivos nem epilepticos.

Se, em logar de compararmos os termos homologos da familia dos alcooes monatomicos, procuramos a toxicidade dos alcooes polyvalentes, verifica-se que, á maneira que cresce o numero de hydroxylos alcoolicos, a actividade vae cedendo o passo a uma innocuidade relativamente crescente.

Passando do *ethanol* para o *glycol*, *glycerina*, *erythrite*, *quercite* e *mannite*



respectivamente alcooes mono, bi, tri, tetra, penta e hexatomico, reconhece-se a pequena actividade physiologica do glycol, a relativa inactividade da glycerina ou dos corpos gordos (productos inertes e alimentares), e assim successivamente até á mannite [(C<sup>6</sup>H<sup>8</sup>(OH)<sup>6</sup>] que é quasi um producto alimentar, ao passo que

o hexanol  $C^6H^{13}(OH)$ , alcool monatomico com o mesmo numero d'atomos de carbono, é um poderoso estupefaciente.

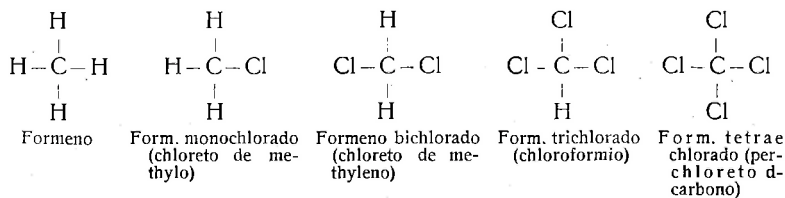
O valor dos derivados substituidos d'alguns d'estes compostos são dos mais notaveis e dos mais proprios a revelar a acção chimica entre a cellula e o medicamento.

Citemos apenas os derivados tri-halogenados do formeno *chloroformio*, *bromoformio*, *iodoformio* e ainda o *fluoroformio*



entre os quaes se encontra o mais notavel dos anesthesicos, o chloroformio e o seu analogo, o bromoformio; o iodoformio, solido, possui apenas debéis propriedades anesthesicas e o fluoroformio não tem applicação, pelas propriedades irritantes do fluor, que, sob o ponto de vista physiologico, se distingue inteiramente do chloro, do bromo e do iodo.

Com o accrescimento da percentagem do chloro no formeno mono-bi-e trichlorado, sobe egualmente a actividade anesthesica até ao chloroformio, para diminuir muito no formeno tetrachlorado, já pela symetria da molecula, que, sob tal ponto de vista, fica analogo á do formeno bichlorado, já porque a substituição do todo o hydrogenio faz perder ao composto as propriedades anesthesicas do methano, as quaes o chloro não fez mais que exaltar:



De resto, desde que o corpo substituido não possui propriedades anesthesicas, o chloro não lh'as dá, muito embora, se o corpo fôr anesthesico, elle exalte tanto mais essa propriedade, quanto maior fôr o seu grau de substituição. Para os corpos não anesthesicos o chloro exalta-lhes a propriedade physiologica especifica, de modo que o formeno, o ethano e o aldehyde ordinario, já

de si anestheticsos, dão o *chloroformio*, o *methylchloroformio* <sup>(4)</sup> e o *chloral*, de tão maravilhosos efeitos; ao passo que com corpos como a *glycerina*, o *acido acetico* e o *phenol* se obtêm *chlorhydrinas*, *acido trichloracetico* e *chlorophenol* (ortho, meta e para) não dotados de propriedades anestheticsas, mas em que os derivados glycerinados se tornam toxicos paralyzantes, tanto mais energicos quanto mais extensa fôr a substituição pelo chloro (monochlorhydrina, bichlorhydrina e trichlorhydrina); em que o acido trichloracetico fica um esplendido agente de coagulação da albumina, propriedade que o acido acetico já possuia; e em que o chlorophenol adquire acção antiseptica mais energica que a do phenol.

O formeno  $\text{CH}_4$ , o ethano  $\text{CH}_3$  e o aldehyde  $\text{CH}_3-\text{CHO}$ , de propriedades anestheticsas, dão anestheticsos puros:

$\text{CHCl}_3$   
Formeno trichlorado  
ou Chloroformio

$\text{CCl}_3-\text{CH}_3$   
Ethano trichlorado  
ou Methylchloroformio

$\text{CCl}_3-\text{CHO}$   
Aldehyde trichlorado  
ou Chloral

A *glycerina*,  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH.OH}-\text{CH}_2\text{OH}$ , pouco toxica, dá chlorhydrinas de toxicidade crescente:

$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH.OH}-\text{CH}_2\text{OH}$   
Monochlorhydrina

$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH.OH}-\text{CH}_2\text{Cl}$   
Bichlorhydrina

$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH.Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$   
Trichlorhydrina

O acido acetico  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , coagulante da albumina, dá o acido trichloracetico  $\text{CCl}_3-\text{COOH}$ , d'acção muito mais energica.

O phenol,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ , é menos antiseptico que o p-chlorophenol  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{matrix} \text{OH}^{(1)} \\ \text{Cl}^{(2)} \end{matrix}$

Uma approximação muito importante deve ainda ser feita entre a influencia que o chloro dos anestheticsos exerce sobre a acção cardíaca que deprime, provocando até a syncope, e

(4) DR. PEREZ NOGUERA (Madrid): *Relation entre la composition chimique des médicaments et leur action physiologique*. Relatorio apresentado ao XIV Congresso de medicina em Madrid (abril de 1903, «C. R. de la Section de thérapeutique» p. 294-356. N'este interessante e bem deduzido relatorio, o auctor, a propósito dos derivados substituidos do ethano, diz que:

- 1.º O ethano monochlorado ou chloreto d'ethylo é fracamente anestheticso;
- 2.º O ethano bichlorado ou chloreto d'ethyleno, tem acção anestheticsa quasi igual á do chloroformio;
- 3.º O ethano trichlorado ou methyl-chloroformio é fortemente anestheticso e de actividade analoga á do methano trichlorado;
- 4.º O ethano tetrachlorado é anestheticso pouco estudado e bastante toxico.

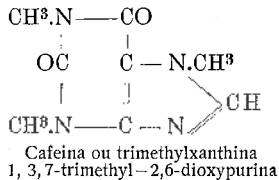
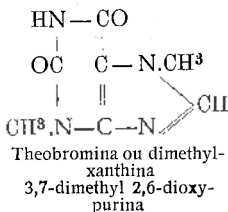
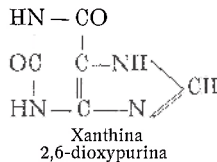
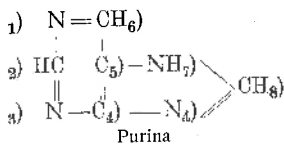
a acção que o mesmo chloro exerce sobre a cafeina, em cuja molecula póde ser introduzido para dar a *chloro-cafeina*.

A *cafeina* (trimethylxanthina), que deve precisamente aos tres grupos methylicos a sua actividade toni-cardiaca, nulla na *xanthina*, média na *theobromina* ou dimethylxanthina, diminue muito notavelmente de valor desde que é associada ao chloro, no estado de *chloro-cafeina*.

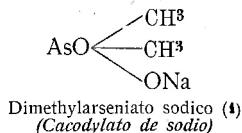
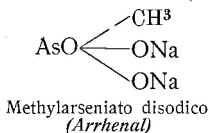
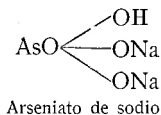
Se todos estes factos não permittem explicar o mechanismo da acção anesthesica, que uns attribuem a propriedades physicas, outros á possivel libertação do chloro, hypothese apenas defensavel para o chloroformio, cujo emprego faz augmentar os chloretos urinaes, teem no entanto o merito de nos convencer de que as relações entre os atomos e moleculas e a sua respectiva acção physiologica não são uma mera hypothese ou uma especulação destituida de interesse.

Entre os exemplos mais demonstrativos da influencia que a architectura molecular exerce sobre as reacções medicamentosas, figura, sem duvida, o das transformações que os medicamentos podem soffrer sob o influxo da entrada de agrupamentos minimos, e da situação relativa d'esses grupos alcoolicos ou acidos na molecula do composto transformado.

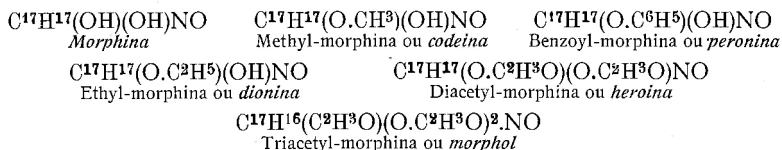
Acabamos de vêr como o simples agrupamento methylico (CH<sup>3</sup>) transforma a *xanthina*, composto purico (dioxypurina), levemente convulsivante, em dois tonicardiacos *dimethyl* e *trimethylxanthina* (*theobromina* e *cafeina*), o segundo mais activc que o primeiro :



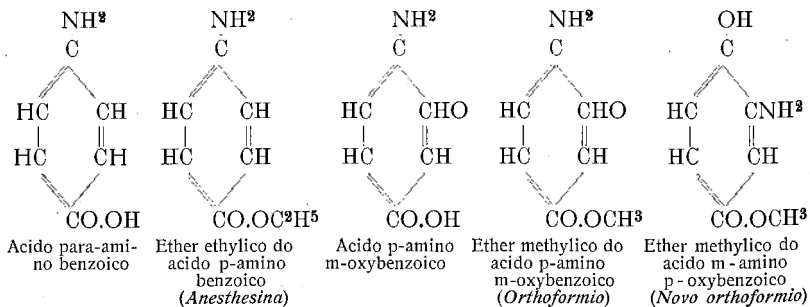
Vimos já que o mesmo radical methylo dá o *cacodylato de sodio* e o *arrhenal*, cujos efeitos toxicos são menores que o dos acidos arsenioso e arsenico e em que a acção trophica do arsenio é mais accentuada:



A *morphina* transforma-se por methylação em *codeína*, muito menos hypnotica e menos toxica, e, com a addição d'outros grupos alkylados, como o benzoylo, o ethylo, o diacetylo e o triacetylo, obtemos a *benzoyl-morphina* ou *peronina*, a *ethyl-morphina* ou *dionina*, a *diacetyl-morphina* ou *heroína*, a *triacetyl-morphina* ou *morphol*, substancias mais analgesicas e menos toxicas que a *morphina*:



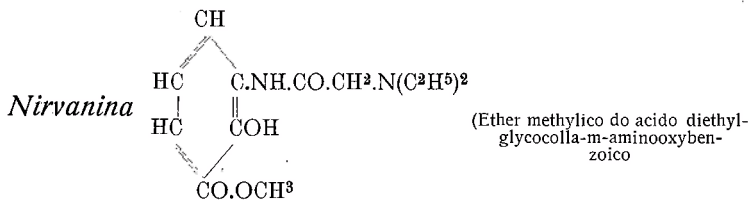
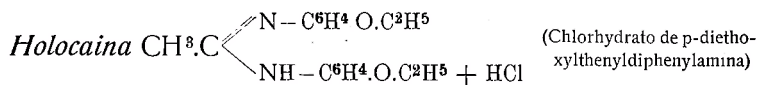
Corpos relativamente inertes, como o acido *para-amino benzoico* e *acido amido-oxybenzoico*, etherificados, o primeiro com o radical ethylo, o segundo com o radical methylo, formam respectivamente a *anesthesina* (*ether ethyl-para-amino benzoico*) e o *orthoformio* e *novo orthoformio* (*ether methylamino-oxybenzoico*), dotados de propriedades anesthesicas locais:



(1) Estes corpos formam uma longa série de compostos chamados *arsinas*, em que a substituição pôde ser levada a effeito com radicaes variados, como ethylo, propylo, phenylo, etc.

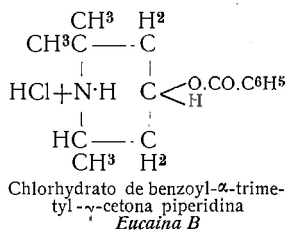
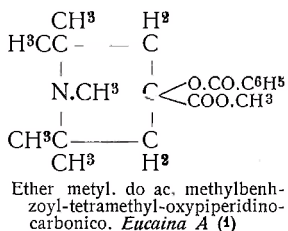
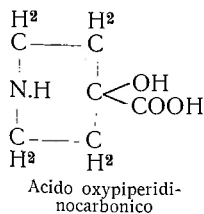


Dos derivados aminados da série aromatica obtêm-se ainda numerosos anesthesicos locais, d'entre os quaes citamos apenas :



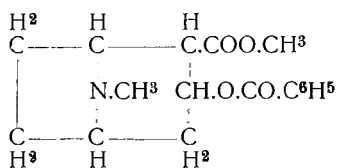
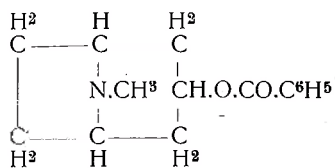
O parentesco chimico d'estes corpos com a anesthesina e orthoformio é evidente, estabelecendo-se por tal fórma a relação entre os anesthesicos e os antipyreticos derivados da anilina, como *exalgina*, *euphorina*, *phenacetina*, *acetanilida*, etc., dotados, como se sabe, de propriedades antithermicas e antinevralgicas.

Outro grupo d'anesthesicos locais se obtem, etherificando por processo identico o acido *piperidinocarbonico* por seis radicaes methylcos e um benzoylico, formando a *Eucaína A* ou ether methylco do acido methyl-benzoyl-tetramethyl-oxypiperidinocarbonico, e o seu analogo a *Eucaína B*.



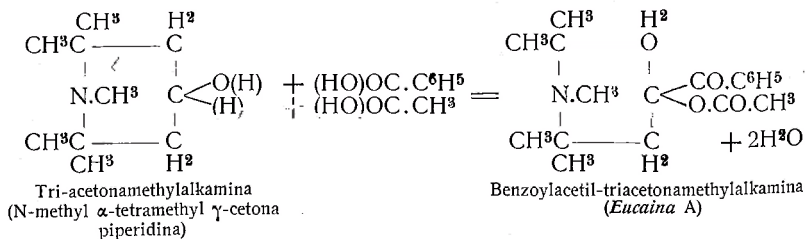
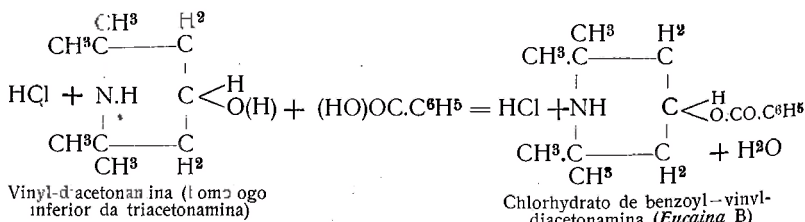
(1) Observemos que a *eucaína A* póde ser considerada como a benzoyl-acetyl-triacetonamethylalkamina, assim como a *eucaína B*, póde ser con-

Estes alcaloides syntheticos estabelecem a transição para a *cocaína*, que é a *benzoyl-methyl-ecgonina* e para a *tropacocaína* ou *benzoyl-tropina*, producto synthetico obtido por LIEBERMANN, mas existente naturalmente nas folhas de coca de Java e cujo poder toxico é metade menor que o da cocaína; sendo d'effeito anestesico mais rapido.

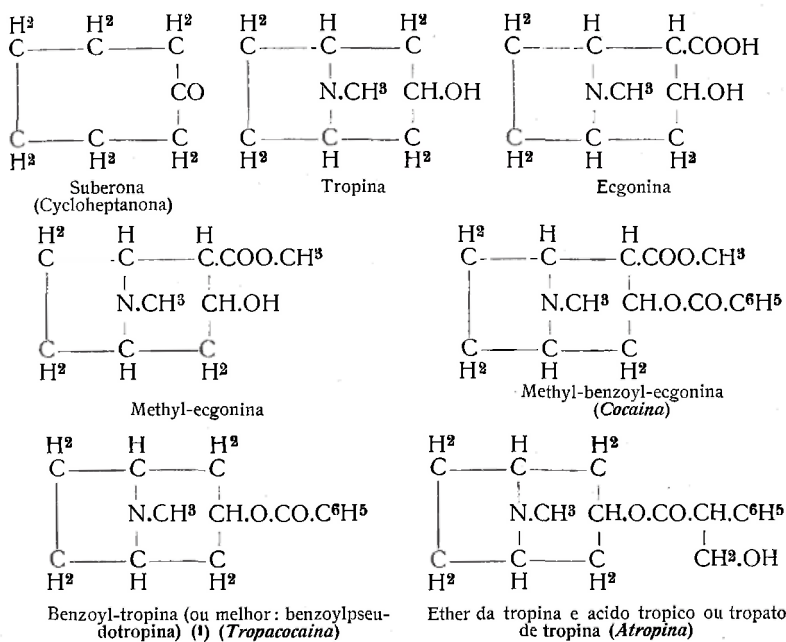
Methylbenzoyl-ecgonina (*Cocaína*)Benzoyltropina (*Tropacocaína*)

E não deixa de ser curioso observar as intimas relações da *tropina* com a *ecgonina*, que é apenas um producto differente do da *tropina* pelo agrupamento acido CO.OH, o valor da *tropina* na constituição da *atropina*—tropato de *tropina*—ou da *hyosciamina*, hyoscyato de *tropina*, isomera d'aquelle e, finalmente, a filiação da *tropina* a partir da suberona, a qual não é mais que a cetona d'um hydrocarboneto cyclico (cycloheptanona, derivada do cycloheptano).

siderada como o chlorhydrato de benzoyl-vinyl-diacetonamina, isto é, o producto benzoylado do homologo inferior da triacetona-methylalkamina:

Tri-acetona-methylalkamina  
(N-methyl  $\alpha$ -tetramethyl  $\gamma$ -cetona  
piperidina)Benzoylacetil-triacetona-methylalkamina  
(*Eucaina A*)Vinyl-diacetonamina (homologo  
inferior da triacetona-methylalkamina)Chlorhydrato de benzoyl-vinyl-  
diacetona-methylalkamina (*Eucaina B*)

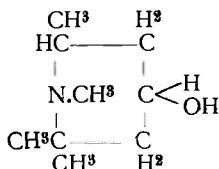
Perante taes filiações e semelhanças chimicas, relacionam-se mais estreitamente as propriedades analgesicas da atropina, da hyoscyamina e d'alcaloides analogos das solanaceas com o poder anesthesico da cocaina e bases syntheticas d'egual effeito e textura e desvendam-se-lhes as origens antinevralgicas, descendo até aos hydrocarbonetos especiaes chamados cyclanos, intermedios tão curiosos entre os carbonetos acyclicos e cyclicos puros, ou aromaticos, os quaes, como vimos (p. 425), possuem, como os hydrocarbonetos gordos, uma acção depressora sobre o systema nervoso.



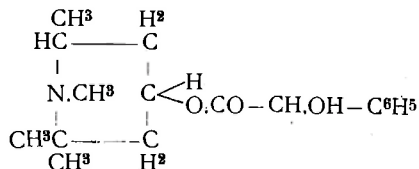
Assim como a *cocaina* é proxima parenta da atropina pela semelhança dos seus respectivos nucleos (ecgonina e tropina),

(1) A *pseudotropina* é um isomero geometrico da tropina, e que se obtem aquecendo esta com o amylato de soda. A benzoyltropina ou benzoyltropina é um fraco anesthesico, com regular acção mydriatica; a benzoylpseudotropina (tropacocaina) é, pelo contrario, um esplendido anesthesico, destituido d'acção pupillar. E' curioso observar que, identicamente, o ether tropico da pseudotropina, ou tropato de pseudotropina, é destituido da acção pupillar, que pertence em tão larga escala ao tropato de tropina ou atropina.

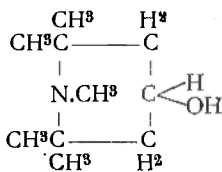
assim tambem os nucleos das eucainas (A e B), assimilaveis á tropina <sup>(3)</sup>, dão, conjugados com o acido mandelico (homologo inferior do acido tropico) C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>-CH.OH-CO.OH, productos mydriaticos, como a *euphtalmina* e o seu homologo superior,—a *alkamina*.



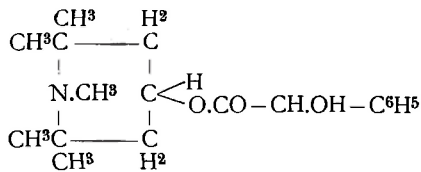
Homologo inferior da triacetona-methylalkamina ou vinyl-diacetonamethylalkamina (nucleo methylado da *eucaina B*)



Ether mandelico da vinyl-diacetona-methylalkamina (*euphtalmina*, mydriatico)

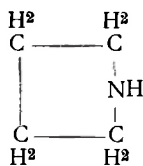


Triacetnamethylalkamina (nucleo da *eucaina A*)

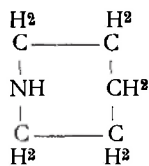


Ether mandelico da triacetnamethylalkamina Homologo superior da *euphtalmina* (mydriatico)

<sup>(3)</sup> A tropina póde ser considerada, segundo WILLSTÄTTERS, como derivada da fusão da methyl-pyrrolidina com a methyl-piperidina, o que relaciona a cocaina e a tropacocaina com a eucaina A:

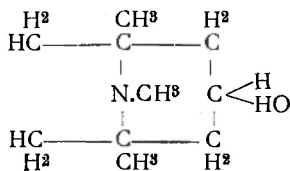


Pyrrolidina

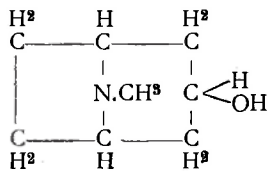


Piperidina

Este parentesco reconhece-se ainda comparando as duas formulas



Triacetnamethylalkamina (nucleo da *eucaina B*)



Tropina (nucleo da atropina)



efeito mydriatico da atropina e dos alcaloides analogos, como *homatropina*, *alkamina*, *euphtalmina*, etc., não é tão simples como se affigura ao Prof. CURCI.

Por muito interessantes que sejam estas curiosas transformações atómicas, em que um efeito physiologico se vae aperfeiçoando e especializando á medida que a complicação molecular é maior, ou sobretudo mais delicada, em opposto á opinião de CURCI, não devemos abusar da vossa extraordinaria paciencia, obrigando-vos a um jogo aereo de mutações atómicas, impossiveis de apreciar, e muito menos de fixar, sem o competente auxilio d'um methodo graphico.

Exemplos d'estes repetem-se ao abordar o estudo dos hypnoticos e dos antipyreticos, grupos medicamentosos em que o dominio da chimica synthetica é mais evidente e notavel. É o que se manifesta no estudo dos antipyreticos, pela producção d'um grande numero de corpos artificiaes: uns, como a *thalina*, a *chinaldina*, a *kairolina*, agrupados em volta d'um dos nucleos mais notaveis da *quinina* (a chinolina); outros, como a *tolypyryna*, *acetopyryna*, *pyramidão*, reunidos em torno da *antipyryna*, que, a seu turno, tem por centro o *pyrazol*; outros, como a *orthina*, a *anti-thermina*, a *cryogenina*, etc., tendo por mãe a *phenylhydrazina*, e, finalmente, um grupo considerado como derivado da *analina*, em que figura a *antifebrina* ou *acetanilida*, a *exalgina*, a *euphorina*, e ainda a *phenacetina*, a *phenatidina*, a *thermodina* e uma multidão d'outros corpos cuja vida é ephemera, pois que, ou não são senão associações, por vezes muito pouco racionaes e estaveis, de corpos conhecidos, ou são medicamentos destituídos d'effeitos ou com effeitos mesmo nocivos, como succedeu com a *tetrahydro-chinolina*, etc.

Como vemos, a etherificação variada dos productos cyclicos ou heterocyclicos constitue uma fonte notavel de productos chimicos syntheticos, cuja acção, se bem que não se realise sem a presença d'esses agrupamentos, não lhes póde ser attribuida, visto que ella é muito variada, de molecula a molecula e produz mesmo effeitos contrarios, já tornando menos inoffensivos alcaloides toxicos, como a *morphina* e *strychnina*, já fornecendo actividade toxica muito

accentuada, como succede, por exemplo, com a *dimethylresorcina*, producto da ethereificação methylica da *resorcina*.

Effeitos d'estes são muito comparaveis aos que se dão com as materias cõrantes da hulha, em que, segundo EHRlich, existe uma grupamento especial chamado *chromophoro*, por exemplo, o grupo diazoico ( $RN = NR'$ ), que, sem ser o grupo atomico a que é devida a cõr especial, pôde ser reduzido, passando ao estado de chromogeneo, tal como succede com o *azul d'anil* ou *indigotina* e o *anil branco* ou *indigogene*, com o *indigogenio urinario* e o *anil*, com a *urobilina* e o *urobilinogenio*, etc.

A especie cõrante é dada pelos agrupamentos atomicos caracteristicos de cada chromo—os chamados *auxochromos*; mas o grupo capaz de revelar uma cõr ou de a occultar é precisamente o agrupamento funcional chamado *chromophoro*.

No *azobenzol* [ $C^6H^5.N = N.C^6H^5$ ], a entrada d'um oxygenio produz o *oxyazobenzol* [ $C^6H^5.N = N.C^6H^4.OH$ ] de cõr castanha; a d'um grupo aminico, o *monoaminoazobenzol* [ $C^6H^5.N = N.C^6H^4.NH^2$ ] de cõr amarella; a de dois e tres grupos aminicos, respectivamente o *diaminoazobenzol* [ $C^6H^5.N = N.C^6H^3.(NH^2)^2$ ] cõr de laranja (chrysoïdina), e o *triamino-azobenzol* [ $NH^2.C^6H^4.N = N.C^6H^3.(NH^2)^2$ ], castanho. O azobenzol constitue n'este caso a parte *chromophora*, os agrupamentos addiciona-dos á parte *auxochromica*.

Factos identicos teem logar com acções chimicas muito delicadas—a das *antitoxinas microbianas*—que, sem serem conhecidas sob o ponto de vista chimico, dada a impene-trabilidade do reducto chimico a que pertencem, nem por isso deixam de se conceber como corpos capazes d'actuar sobre as toxinas, quer por processos chimicos, como o demonstram AR-RHENIUS, LEVADITI, EHRlich, WASSERMANN, quer por processos physicos dependentes da sua especial organisação.

A acção d'estes corpos, altamente especificos, realiza-se hypo-theticamente e segundo deducções experimentaes complexas, que por fõrma alguma podem ser referidas n'este logar, á custa de identicos agrupamentos atomicos. A *antitoxina* parece possuir *agrupamentos alexicos* e *sensibilisadores*, aquelles produzindo a acção antitoxica, estes permittindo a sua realisação unindo-se á toxina que devem neutralisar, por intermedio de agrupamentos

analogos: *haptophoro*, o que se relaciona com o *sensibilizador*, *toxophoro*, o que é neutralizado pela *alexina*. O papel do sensibilizador define-se bem pela expressão *ancora* ou *corpo especifico d'união*.

Por um simile muito natural, pois que os processos chimicos são sempre os mesmos, seja qual fôr a classe de corpos a que se applicuem, podemos conceber a actividade da *cocaina* (ou methylbenzoylcognonina) como dependente dos tres componentes: *ecgonina*, *benzoylo* (que substitue o grupo hydroxylico da ecgonina), e *methyl* (que substitue o carboxylo da ecgonina), O grupo benzoylico revela ou sensibilisa a acção do ether methyl-ecgoninico, em que o grupo methylico não fez mais que encobrir a propriedade acida da ecgonina muito embaraçosa para a realisação do seu papel physiologico. O *grupo benzoylico* representa em tal caso o *corpo sensibilizador* ou *ancora* da antitoxina, o *grupo chromophoro* das materias còrantes.

Este mecanismo, proprio das delicadas acções antitoxicas e revelador de elevada especialisação chimica dos processos vitaes, é um novo exemplo do *humorismo scientifico*, que hoje domina em tão larga e fecunda escala todos os phenomenos biologicos.

Se, como pretende M.<sup>ELLE</sup> JOTEKYO (1), a dôr é devida a uma intoxicação das terminações nervosas doloriferas, ou á influencia de *substancias algogeneas*, nascidas no momento da excitação dolorosa, a acção *anesthetica* e *analgesica* não seria mais que um effeito antitoxico, com todas as subtilezas proprias d'acções tão especificas.

Para terminar, fixemos ainda a nossa attenção sobre as differenças physiologicas dos medicamentos isomericos. Segundo as observações de BOKORNI sobre plantas e animaes inferiores, as combinações em *para* são d'effeito mais toxico que as em *ortho*, resultados que se conjugam com os de CORNELLY e

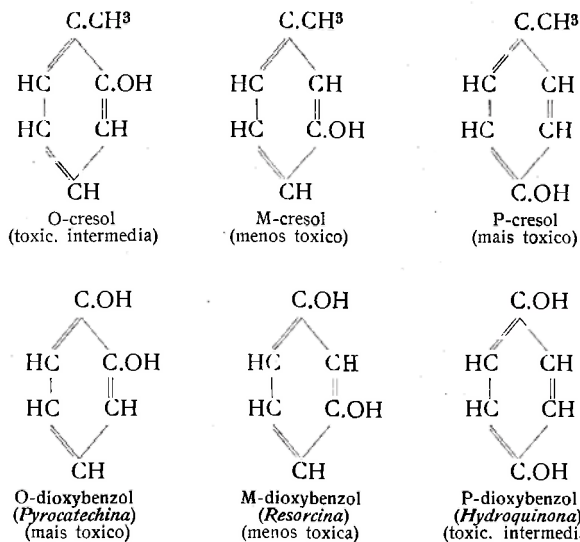
---

(1) M.<sup>ELLE</sup> I. JOTEKYO (chef des travaux au Laborat. de Psychò-physiologie de l'Université de Bruxelles): *Une théorie toxique de la douleur*. «Revue générale des Sciences», 15 mars - 1906.

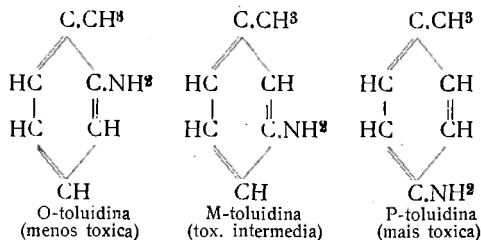


FREW, observando que nos productos bisubstituidos da benzina os *para* são mais antisepticos que os *ortho* e os *meta*.

São conhecidas as diferenças d'acção dos *ortho*, *meta* e *para-cresol*, e as dos tres dioxybenzoes — *pyrocatechina*, *resorcina* e *hydroquinona* — respectivamente *ortho*, *meta* e *para-dioxybenzol* —, dos quaes a resorcina é a menos toxica ;

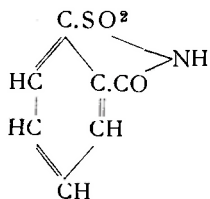


a acção analoga das tres *toluidinas* ou methylphenylaminas (effeito hemolytico da anilina ou phenylamina), em que a dose mortal para o cão é de 208, 125 e 100 mgr. por kilogramma d'animal, respectivamente para a *ortho*, *meta* e *para-toluidina* ;

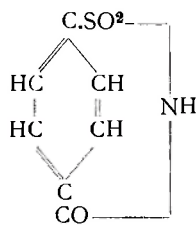


a diferença tão notavel entre a *ortho-benzoyl-sulfonimida* (saccha-

rina de FAHLBERG), dotada de tão pronunciado sabor doce, e a *para-benzoyl-sulfonimida*, completamente insipida;

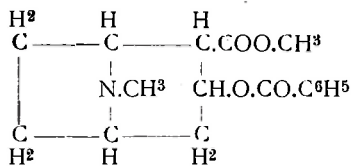


O-benzoylsulfonimida  
(Saccharina de Fahlberg)

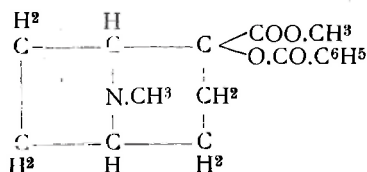


P-benzoylsulfonimida  
(insipida)

a diferença d'acção da cocaina e da  $\alpha$ -cocaina, revelada pela ausencia d'acção anesthesica d'esta ultima, em virtude da situação diversa do carboxylono nucleo da ecgonina; a acção mais toxica do  $\alpha$ -naphtol relativamente ao  $\beta$ -naphtol, etc., etc.



Cocaina (anesthetica)  
(derivada da ecgonina)



$\alpha$ -cocaina  
derivada da  $\alpha$ -ecgonina  
(sem acção anesthesica)

Além d'estas isomerias, outras, as de estructura, affectam grandemente a acção dos medicamentos, umas vezes tornando-os menos toxicos, como succede nos corpos gordos, em que a toxicidade parece estar em relação directa com a pequenez da cadêa (os alcooes primarios são mais toxicos que os secundarios e estes que os terciarios), outras vezes augmentando-lhes o efeito toxico, desde que estas cadêas façam parte d'um agrupamento cyclico.

Finalmente, as isomerias estereochimicas devem merecer-nos algumas referencias e, com tanta mais razão, quanto ellas foram um dos ultimos reductos das theorias vitalistas, suppondo-se que só aos organismos vivos cabia o papel de fabricar estereoisomeros activos.

Desde que pela synthese se foram construindo pouco a

pouco os diversos corpos dos seres vivos, a evidencia impunha-se: os processos chimicos do mundo exterior são os mesmos da phenomenalidade vital. Muitos d'esses corpos, porém, eram inactivos e só adquiriam o poder rotatorio desde que se integrassem na corrente da vida, no cyclo da assimilação e da desassimilação. Coube a PASTEUR, o demolidor da geração espontanea, o papel de mostrar, pelos seus estudos notaveis de crystallographia optica, que, ainda sob este ponto de vista restricto, a vida não é mais do que um aproveitamento de processos chimicos do mundo exterior, differentes, não pela qualidade de cada um d'elles, mas pela associação em que se nos apresentam.

Hoje, por processos puramente avitales, desdobram-se os *racemicos*, ou inactivos por compensação, nos dois corpos asymetricos, differindo entre si pela sua propriedade *dextro* ou *levogyra*.

E como entre os medicamentos figuram innumerous exemplares de productos naturaes, dotados de carbonos asymetricos, como a grande classe dos alcaloides, comprehende-se a necessidade de verificar a differença physiologica dos diversos estereoisómeros.

Dos quatro acidos tartaricos estereo-isómeros, é o mais toxico o *levotartarico* e em seguida, por ordem decrescente, o *dextrotartarico*, o *mesotartarico* (inactivo por natureza) e, finalmente, o *racemico* (ou *para-tartarico*, inactivo por compensação).

Da *levo-cocaina* ou *cocaina ordinaria*, por ebulição com os alcalis, obtem-se uma *dextro-ecgonina*, com a qual se póde obter uma *dextro-cocaina*. A acção d'esta é, segundo POULSON e EHRLICH, mais rapida e menos duradoura.

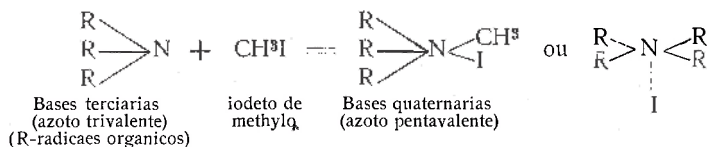
É sabido que a *atropina* (racemica) é o isómero inactivo da *hyoscyamina* ou *levo-hyoscyamina*; estes, com a *dextro-hyoscyamina*, constituem os tres isómeros da *atropina*. A acção d'estes isómeros, estudada por CUSHNY, mostrou-se sensivelmente analoga nos efeitos nervosos, mas um pouco differente nos symptomas nevro-periphericos sobre as glandulas, iris e coração. A *levo-hyoscyamina* revelou-se cêrca de duas vezes mais activa que a *atropina* e 12-18 vezes mais energica que a *dextro-hyoscyamina*, o que leva a suppôr, segundo o mesmo experimentador, que a *atropina* (inactiva) se desdobra nas soluções medicamentosas nos

seus dois isómeros: a) dextro-hyosciamina actuará como modificador do poder reflexo e a levo-hyoscyamina como sialagogo e mydriático.

Factos analogos se manifestam com os outros alcaloides, a testemunhar a delicadeza d'estas acções physiologicas e a provar que não só a natureza das associações atómicas modificam as reacções químicas, mas que egualmente o logar que esses átomos occupam, quer relativamente uns aos outros, quer relativamente á sua situação no espaço, é capaz de alterar, se não o effeito qualitativo total, pelo menos a energia da sua acção.

Notemos que não é apenas o carbono o unico elemento que se presta á organização d'estes compostos isomericos. Certos elementos, como o *azoto*, o *phosphoro*, o *antimonio*, etc., são susceptíveis de revelar, além das valencias ordinarias ou principaes, outros potenciaes, capazes d'imprimir uma orientação differente aos radicaes que a elles se liguem.

BROWN e FRESER, estudando os productos d'addição do *iodeto de methylo* aos alcaloides variados de typo de bases terciarias, verificou que os compostos adquiriam, fosse qual fosse a acção originaria dos alcaloides estudados, a propriedade, que posue a curara, de paralisar as terminações motoras dos nervos.



Estes corpos d'addição removem a molecula, fazendo passar o azoto de tri a pentavalente; a acção curarica, assim tão curiosamente obtida, não se filia, nem na natureza dos radicaes, nem nas suas valencias potenciaes, nem mesmo na existencia do azoto, mas simplesmente no arranjo atomico d'estes elementos no espaço, visto que, como o mostrou VULPIAN, se se substitue o azoto d'estas novas bases pentavalentes por outro elemento pentavalente, como arsenio, phosphoro, antimonio, obtêm-se novas bases, cuja acção é egualmente curarisante.

Estas interessantes experiencias, cuja interpretação exacta não pudemos ainda profundar, demonstram bem quanto os caracte-

res physicos dominam na acção medicamentosa electiva. Complicados agrupamentos atomicos, diversos pela qualidade e quantidade dos seus elementos, mas analogos pela estructura estereo-chimica em que se dispõem, dirigem-se, pelo facto mesmo das forças interatomicas d'esse equilibrio molecular, a pontos altamente diferenciados do organismo, como as placas terminaes motoras dos nervos, para ahí exercerem uma acção, que deve ter mais de physica que de chimica.

Termino, crente de que no vosso espirito ficou gravada a these que procurei demonstrar-vos: que as acções medicamentosas não são mais do que reacções physico-chimicas entre os protoplasmas cellulares, ou seus productos accessorios, e os medicamentos, considerados essencialmente sob o ponto de vista da chimica e da physica moleculares.

É crível que a demonstração não fosse perfeita, porque o assumpto é delicado, e as suas provas, numerosas sim, mas dispersas, não teem aquella concatenação tão indispensavel á constituição d'um corpo de doutrina, scientificamente harmonico, systematico e deductivo.

Falta-lhes o apoio d'um dos elementos mais notaveis — o da constituição physico-chimica dos seres. Justamente o corpo sobre que teem d'actuar os medicamentos é quasi desconhecido, e o que sabemos ou apuramos experimentalmente da acção d'estes sobre aquelle não é mais do que um sommatorio de reacções physiologicas, cuja ligação desconhecemos, cujas causas directas ignoramos.

Exigia-se até, para completar a demonstração, abordar outros exemplos, percorrer outros dominios da pharmacologia, apreciar as razões d'ordem e as idéas theoricas que presidiram á apresentação de muitos remedios syntheticos e estudar as alterações que o organismo é susceptivel de fazer experimentar aos medicamentos, alterando-os, oxydando-os, desdobrando-os, retendo-os, conjugando-os, etc.

Mas isto constituiria, não o assumpto d'uma simples leitura, destinada a solemnisar a abertura dos cursos de Pharmacia n'esta Escola, mas a doutrina d'um d'esses cursos.

O exposto é sufficiente para avaliar que a *Chimica* abre para a *Pharmacologia* um campo vastissimo d'applicações.

«É, como diz o Prof. ROBIN, um mundo novo, que se descobre com horisontes diversos d'aquelles que a Chimica actual apresenta aos nossos olhos. E por dilatados que nos pareçam os seus limites, não representam mais do que o limiar dos seus primeiros planos, porque a chimica organica, que nós conhecemos, não é senão a chimica das combinações do carbono, isto é, um modesto fragmento da chimica universal. Para que immensidades insoluveis avançaremos nós quando, sobre cada um dos corpos simples, se edificar outra chimica organica, tão rica como esta, que, pela sua esmagadora complexidade, desafia já o encyclopedismo dos mestres que a fundaram e justifica a especialisação em um dos seus dominios?»

E, por ousadas que pareçam estas palavras do sabio professor, nem por isso ellas deixarão de ter realidade, pois que, pelo menos para o azoto, já a complicação dos respectivos compostos é tamanha, que dentro em breve será um facto a chimica organica do azoto, abrangendo em si os productos mais complexos da organização, os *albuminoides*, ainda hoje abordados improficuamente pelo eixo da sua cadêa carbonica, mas talvez amanhã luminosamente esclarecidos e desvendados, ao seguir o veio fecundo do azoto, elemento caracteristico de todos os proteicos.

As idéas, que vos acabo d'expôr, justificam amplamente a necessidade de versar dentro das cadeiras de Chimica d'esta Escola o estudo dos medicamentos, segundo a orientação da sua textura chimica.

É indispensavel, para seu integral conhecimento, que esses medicamentos sejam considerados sob o aspecto da sua constituição, porque, como acabamos de vêr, isso não constitue um simples jogo de xadrêz, improficuo e até destituido d'interesse, como muitos consideram; longe d'isso: n'esse conhecimento assenta a base da sua acção physiologica; a e razão da sua existencia sobre elle se fundamenta a producção industrial, riqueza dos paizes, que mais praticos do que o nosso, protegem todos os ramos da Chimica, para d'elles auferirem prodigiosos lucros.

É sobretudo aos pharmaceuticos que compete este estudo.

Adextrados na pratica das manipulações chimicas, poderão comprehender, melhor que os medicos, as subtilezas da constituição chimica dos medicamentos, e, dentro do seu papel de praticos, procurarão ainda abalançar-se á sua producção synthetica.

Mas, para que a noção de reacção biologica entre o medicamento e o protoplasma não fique incompleta, é tambem indispensavel que se não alheiem aos phenomenos chimicos da materia viva.

N'esta corrente d'ideias, tem esta Escola pugnado pela especialisação do ensino chimico, pedindo para ella o desdobramento da cadeira de «Chimica pharmaceutica» em «Chimica organica» e «Chimica mineral» e a creação d'uma cadeira de «Chimica biologica».

Preencher-se-hia por tal fórma a lacuna vergonhosa de ser Portugal o unico paiz civilisado em que a chimica biologica não é estudada como sciencia autonoma, com seus laboratorios e programmas independentes, e ter-se-hia dado á *Pharmacia portu-gueza* um logar dos mais honrosos no concerto grandioso e hierarchicamente superior das sciencias biologicas.

O pharmaceutico, conhecendo o medicamento e as reacções que elle provoca dentro da economia animal, estaria habilitado a nobilitar a sua profissão, já pelo concurso efficaz que daria ao medico, já pela sua contribuição ao progresso das sciencias biologicas, e já ainda porque, sob o ponto de vista economico, conseguiria crear, em concorrencia puramente scientifica, preparados pharmaceuticos ou variantes medicamentosas muito mais racionais do que as actuaes especialidades pharmaceuticas, que, na sua generalidade, não são uteis, nem ao pharmaceutico, nem ao medico, nem ao publico.

Ao medico, dentro d'esta organisação, ficariam o Hospital e a cabeceira do doente, como grandes e unicos laboratorios d'experimentação clinica, e os Institutos de physiologia, pathologia, anatomia pathologica, etc.; aos pharmaceuticos, os laboratorios de Chimica pharmaceutica e medica, para o estudo completo dos medicamentos e das suas acções sobre os organismos vivos.

É com prazer que saudo os alumnos d'esta Escola; tem ella tão poucos annos de vida, que, n'esta saudação, envolvo todos os

que a ella se acolheram, e que, recebendo uma instrucção, que com tanto exito souberam aproveitar, a ampararam, estimulando pela sua applicação e amor scientifico os professores mais novos, ao numero dos quaes pertenco, no desempenho escabroso d'esta missão d'ensino.

Sinto, e muito, que a morte tivesse levado um d'elles, o snr. FRANCISCO FERREIRA DA SILVA, profissional consciencioso e honrado, alumno que tão gratas recordações deixou entre nós pela sua bondade e seriedade, pelo entusiasmo e fé com que assistiu aos triumphos e progressos d'esta Escola, e, nomeadamente, á victoria da campanha que aqui me trouxe <sup>(1)</sup>.

E, já que n'esta fallo, recordando o seu lado sympathico, devo archivar, muito agradecido, o poderoso auxilio prestado pela bondade, influencia e tenacidade d'um dedicado amigo—o Prof. CONS. ANTONIO JOAQUIM FERREIRA DA SILVA, meu illustre collega n'esta Escola, que sem duvida deve ter folgado com ouvir o seu antigo discipulo versar um assumpto de Chimica, elle, o insigne e denodado chimico, a quem o paiz deve, na sua maior parte, o desenvolvimento actual em materia d'ensino e especialisação, sobretudo bromatologica e toxicologica, da sciencia de LAVOISIER.

A elle offereço este modesto trabalho.

Agradeço penhorado a V. Ex.<sup>as</sup> a benevolencia e attenção com que me escutaram, pedindo-vos mais uma vez desculpa de ter talvez abusado, por dever d'officio e por imposição regulamentar, da vossa longanimidade, obrigando-vos a uma tensão d'espírito que, se está em harmonia com a belleza scientifica do assumpto, não se coaduna com o apoucado merito de quem o versou.

---

(1) Na *separata* d'este trabalho, archivarei, em *addenda*, os documentos capitaes d'esta campanha.



## Sobre a existencia d'uma lipase na noz de kola

PELO

Dr. Hugo Mastbaum

Director do laboratorio da Inspeccão geral dos vinhos e azeites

Tendo tido occasião, ha algum tempo, de analysar repetidas vezes uma mistura de cacao solubilizado, farinha de feijão, noz de kola e assucar, verificou-se que a substancia gorda que se podia extrahir da mistura por meio do ether sulfurico, passou a mostrar, passadas algumas semanas, indices de acidez anormalmente elevados. Para melhor seguir o phenomeno, analysaram-se methodicamente tres preparados, sendo o n.º 1 fabricado com cacao meio desengordurado, os n.ºs 2 e 3 com massa de cacao completa; o n.º 2 continha a noz de kola em pó, sem preparo algum; no n.º 3, porém, a noz de kola tinha sido submettida á mesma solubilisação pelo methodo hollandez que servira para a fabricaçaõ de cacao em pó.

Os resultados foram os seguintes:

|                             | Nº estado fresco | Passado 1 mez | Passados 2 mezes | Passados 3 mezes | Passados 4 mezes | Passados 10 mezes |
|-----------------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| N.º 1—Gordura %             | 8,14             | 7,9           | 8,15             | 8,14             | 8,46             | 7,72              |
| Indice de acidez na gordura | <b>40,0</b>      | <b>72,8</b>   | <b>99,6</b>      | <b>123,9</b>     | <b>148,3</b>     | <b>181,4</b>      |
| N.º 2—Gordura %             | 16,86            | 16,51         | 16,55            | 16,48            | 17,21            | 15,80             |
| Indice de acidez na gordura | <b>23,9</b>      | <b>54,2</b>   | <b>83,9</b>      | <b>105,7</b>     | <b>112,0</b>     | <b>178,7</b>      |
| N.º 3—Gordura %             | 16,91            | 16,19         | 16,22            | 16,20            | 16,74            | 16,01             |
| Indice de acidez na gordura | <b>13,9</b>      | <b>59,4</b>   | <b>100,8</b>     | <b>109,9</b>     | <b>135,4</b>     | <b>180,4</b>      |

Como se vê, a decomposiçaõ das gorduras progride com intensidade consideravel; passados 10 mezes estavam quasi completamente hydrolisadas, pois que os indices de saponificaçaõ, á data da mesma época, foram respectivamente de 196,2, 196,9 e 194,7.

Procurando o agente causador do desdobramento da gordura observado, descobrimos que é a noz de kola que contém a enzima propria para decompór as gorduras, como resulta dos senaios adiante relatados.

1.<sup>a</sup> SÉRIE – *Ensaio preliminares*

Suppondo que a noz de kola possa conter uma enzima lipolytica parecida á do ricino, cuja actividade, como se sabe, é fortemente augmentada pela presença de pequenas quantidades de acidos organicos ou inorganicos (1), fizemos os nossos primeiros ensaios com adicionamento de acidos.

A substancia gorda empregada foi um azeite com 1,2 % de acidez livre, computada em acido oleico. A noz de kola empregou-se em fórma de pó o mais possivel fino.

*Ensaio n.º 1.*—Misturaram-se intimamente 5 gr. de pó de kola com 25 c<sup>3</sup> de azeite e 10 c<sup>3</sup> de acido sulfurico  $\frac{N}{10}$  e deixou-se a mistura em digestão, vascolejando algumas vezes. Passados dois dias decantou-se o oleo sobrenadando, filtrou-se por papel e determinou-se em 5 gr. a acidez pelo olacidimetro. Obteve-se 1,1 % de acidez livre.

*Ensaio n.º 2.*—N'um ensaio paralelo usaram-se, *ceteris paribus*, 20 c<sup>3</sup> de acido sulfurico  $\frac{N}{10}$  em vez de 10; a titulação final deu 1,0 % de acidez.

Em ambos os ensaios, portanto, não tinha havido decomposição da gordura; pelo contrario, a acidez livre do azeite mostrou-se um pouco diminuida (2).

*Ensaio n.º 3.*—5 gr. de pó de kola digeriram-se durante dois dias com 25 c<sup>3</sup> de azeite, sem adicionamento de acidos. O azeite filtrado mostrou 8,4 % de acidez livre; tinha-se, portanto, dado uma decomposição consideravel da substancia gorda.

(1) CONNSTEIN, HOYER UND WARTENBERG, — *Ber. der d. chem. Ges.*, t. XXXVI (1903); pag. 1942.

(2) 25 c<sup>3</sup> do mesmo azeite digeridos com 10 c<sup>3</sup> de acido sulfurico  $\frac{N}{10}$  mostraram, passados quatro dias, apenas 0,95 % de acidez (*Ens. n.º 4*). O pó de kola sendo digerido com acido sulfurico  $\frac{N}{10}$  satura uma parte da acidez, por causa do seu theor em alcaloides livres. — 5 gr. do mesmo pó de kola mostraram assim uma alcalinidade correspondente a 3,6 c<sup>3</sup> de licor  $\frac{N}{10}$ . (*Ens. n.º 5*).

2.<sup>a</sup> SÉRIE—*Influencia da agua, do acido sulfurico diluido e de soluçãõ de soda caustica*

Para verificar se o impedimento da decomposiçãõ da gordura pela noz de kola era uma funcçãõ do acido adicionado ou se podia ser observado com agua só ou com um liquido alcalino, fizeram-se os ensaios seguintes, em que se empregou um azeite com 0,6 % de acidez livre.

*Ensaio n.º 6.*—4 gr. de pó de kola e 20 c<sup>3</sup> de azeite deixaram-se em digestãõ durante 3 dias. Vascolejou-se a mistura intimamente logo depois de feita e uma vez em cada um dos dias seguintes.

Depois de filtrado o azeite mostrou 8,15 % de acidez.

*Ensaio n.º 7.*—4 gr. de pó de kola, 20 c<sup>3</sup> de azeite e 10 c<sup>3</sup> de agua destillada; a mistura foi tratada pela fórma anterior.

Acidez do azeite depois de filtrado: 1,2 %.

*Ensaio n.º 8.*—A agua foi substituida por 10 c<sup>3</sup> de acido sulfurico  $\frac{N}{10}$ .

Acidez livre do azeite, passados tres dias: 0,60 %.

*Ensaio n.º 9.*—Em vez da agua empregaram-se 10 c<sup>3</sup> de soda caustica  $\frac{N}{10}$ .

Acidez livre: 1,05 %.

Como se vê, a agua e a soluçãõ alcalina tinham reprimido fortemente a decomposiçãõ; a soluçãõ acida tinha-a impedido de todo.

3.<sup>a</sup> SÉRIE—*Influencia de diversos acidos, da sua quantidade e da sua concentraçãõ*

A influencia da quantidade e da concentraçãõ do acido sulfurico e o effeito de diversos acidos resultam das séries seguintes:

3-A. Empregaram-se 25 c<sup>3</sup> de um azeite de 1,2 % de acidez e 5 gr. de pó de kola. A duraçãõ dos ensaios foi de dois dias.

|                 |    |   | Acidez livre       |
|-----------------|----|---|--------------------|
| <i>Ens. n.º</i> | 10 | Kola + azeite, sem addeicionamento . . . . .                                | 6,1 % <sub>0</sub> |
| »               | 11 | » « , + 10 c <sup>3</sup> de acido sulfurico N $\frac{N}{10}$ . . . . .     | 1,4 »              |
| »               | 12 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de acido sulfurico N . . . . .                     | 3,9 «              |
| »               | 13 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de ac. chlorhydrico (25% <sub>0</sub> ) . . . . .  | 1,25 »             |
| »               | 14 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de acido formico (25% <sub>0</sub> ) . . . . .     | 2,0 »              |
| »               | 15 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de ac. acet. normal (6% <sub>0</sub> ) . . . . .   | 1,4 »              |
| »               | 16 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de ac. acet. glacial (99% <sub>0</sub> ) . . . . . | 11,8 »             |
| »               | 17 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de ac. sulfur. conc. (98% <sub>0</sub> ) . . . . . | 6,85 »             |

Os dois ultimos ensaios não teem valor, porque o acido acetico glacial é consideravelmente soluvel nos azeites, e o acido sulfurico concentrado fórma com elle um sulfo-acido, de reacção acida; os restantes ensaios, porém, provam que tambem os acidos chlorhydrico, formico e acetico reprimem ou impedem a decomposição do azeite pela noz de kola.

3-B.—Com o emprego dos acidos normaes sulfurico e acetico fizeram-se ainda os ensaios seguintes, em que se usaram 4 gr. de pó de kola e 20 c<sup>3</sup> d'um azeite de 0,45 %<sub>0</sub> de acidez. Duração dos ensaios: dois dias.

|                 |    |  | Acidez livre       |
|-----------------|----|--|--------------------|
| <i>Ens. n.º</i> | 18 | Kola + azeite, sem addeicionamento . . . . .                             | 3,7 % <sub>0</sub> |
| »               | 19 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de acido sulfurico N. . . . .                   | 1,05 »             |
| »               | 20 | » » , + 5 c <sup>3</sup> de » . . . . .                                  | 0,7 »              |
| »               | 21 | » » , + 10 c <sup>3</sup> de » . . . . .                                 | 0,6 »              |
| »               | 22 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de » . . . . + 4H <sub>2</sub> O . . . . .      | 0,6 »              |
| »               | 23 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de » . . . . + 9H <sub>2</sub> O . . . . .      | 0,7 »              |
| »               | 24 | » » , + 10 c <sup>3</sup> de H <sub>2</sub> O . . . . .                  | 0,7 »              |
| »               | 25 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de acido acetico N (6% <sub>0</sub> ) . . . . . | 1,25 »             |
| »               | 26 | » » , + 5 c <sup>3</sup> de » . . . . .                                  | 1,3 »              |
| »               | 27 | » » , + 10 c <sup>3</sup> de » . . . . .                                 | 1,4 »              |
| »               | 28 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de . . . . + 4H <sub>2</sub> O . . . . .        | 0,9 »              |
| »               | 29 | » » , + 1 c <sup>3</sup> de . . . . + 9H <sub>2</sub> O . . . . .        | 0,8 »              |

D'esta série d'ensaios pode-se concluir que é, em geral, a quantidade do *liquido aquoso* que reprime a decomposição da substancia gorda pela kola.

Os ensaios n.ºs 26 a 27, que parecem contradizer esta conclusão, não tem validade, porque a decomposição da substancia

gorda n'elles expressa é apenas apparente, como demonstram os ensaios seguintes:

|                 |  | Acidez do azeite<br>passados dois dias |
|-----------------|--|--|
| <i>Ens. n.º</i> | 30—20 c <sup>3</sup> de azeite + 5 c <sup>3</sup> de acido acetico N . . . | 1,2 ‰                                  |
| »               | 31— » + 10 c <sup>3</sup> de » . . .                                       | 1,4 »                                  |

Evidentemente, parte do acido acetico passa simplesmente para a camada oleosa, de fórma que a acidez do azeite verificada depois do ensaio não é devida á decomposição da substancia gorda, mas á presença do acido acetico dissolvido.

#### 4.<sup>a</sup> SÉRIE—*Influencia da quantidade de kola em relação á substancia gorda*

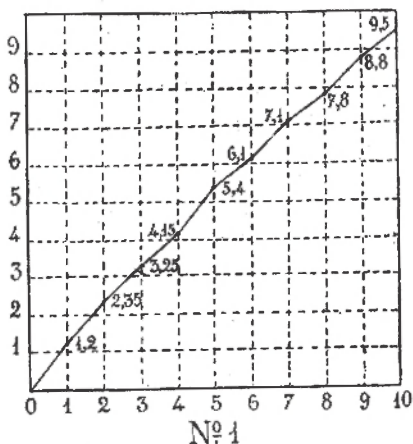
Era de prevêr que a quantidade de pó de kola em relação á substancia gorda tivesse uma influencia capital sobre o grau de composição da substancia gorda. N'esta orientação fizeram-se primeiro os ensaios seguintes, em que se empregou um azeite de 1,15 ‰ de acidez, sendo a duração dos ensaios de dois e de quatro dias.

|                 |  | Acidez ‰      |
|-----------------|--|---------------|
| <i>Ens. n.º</i> | 32—1 gr. de kola, 25 de azeite, 2 dias . . . . . | 3,1 ( 3,1 )   |
| »               | 33—2 » , 25 » » . . . . .                        | 4,2 ( 4,25 )  |
| »               | 34—5 » , 25 » » . . . . .                        | 6,1 ( 6,0 )   |
| »               | 35—1 » , 25 » 4 dias . . . . .                   | 4,1 ( 4,1 )   |
| »               | 36—2 » , 25 » » . . . . .                        | 7,3 ( 7,4 )   |
| »               | 37—5 » , 25 » » . . . . .                        | 10,9 ( 10,9 ) |

N'esta occasião determinámos ainda a acidez dos azeites passados dois dias depois da filtração, obtendo os numeros que se acham nos parenthesis. Como se vê, são os mesmos como os obtidos immediatamente depois da filtração, o que prova que a enzima que provoca a decomposição do azeite não é soluvel n'este e que a sua acção pára immediatamente com a separação.

Para verificar com maior precisão a relação entre a quantidade de kola e a do azeite decomposto serviu uma série de ensaios, em que se empregou um azeite de 0,40 ‰ de acidez, durando os ensaios dois dias.

| Ens. n.º | 38-20 gr. azeite + 1 gr. kola. | Acidez |
|----------|--------------------------------|--------|
| » 39-    | 2 »                            | 1,6    |
| » 40-    | 3 »                            | 2,75   |
| » 41-    | 4 »                            | 3,65   |
| » 42-    | 5 »                            | 4,55   |
| » 43-    | 6 »                            | 5,80   |
| » 44-    | 7 »                            | 6,50   |
| » 45-    | 8 »                            | 7,50   |
| » 46-    | 9 »                            | 8,20   |
| » 47-    | 10 »                           | 9,20   |



Descontando das percentagens observadas a acidez primitiva do azeite (0,40 %) e entrando com as quantidades de kola como abscissas e com os aumentos de acidez como ordenadas obtem-se o traçado figurado na gravura n.º 1, que representa, dentro do intervalo examinado, muito approximadamente uma linha recta.

### 5.ª SÉRIE—Influencia do tempo de digestão

Empregaram-se 4 gr. de pó de kola e 20 c<sup>3</sup> de azeite de 0,30 % de acidez. Os frasquinhos, que eram de fôrma estreita, agitaram-se cada dia uma vez. Os resultados dos ensaios n.ºs 48 a 66 foram os seguintes:

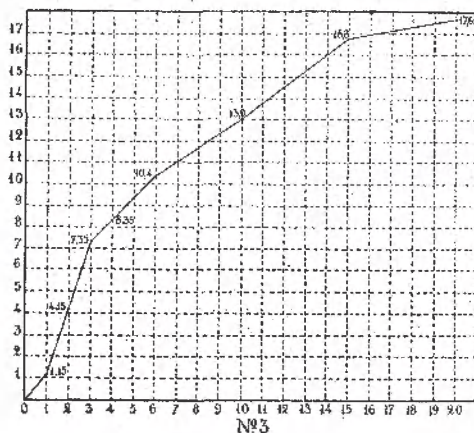
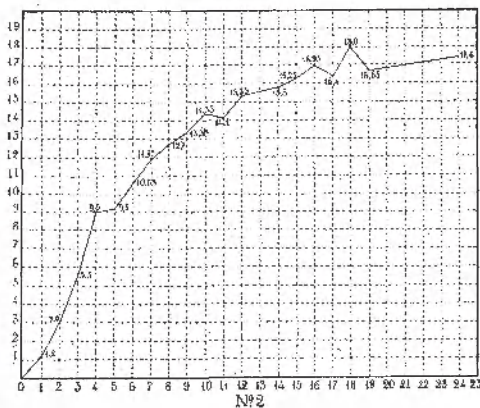
| 1 dia.  | Acidez | 6 dias. | Acidez | 11 dias. | Acidez | 16 dias. | Acidez |
|---------|--------|---------|--------|----------|--------|----------|--------|
| 2 dias. | 1,22   | 7 »     | 10,65  | 12 »     | 14,10  | 17 »     | 16,40  |
| 3 »     | 3,0    | 8 »     | 11,85  | 13 »     | 15,35  | 19 »     | 18,00  |
| 4 »     | 5,5    | 9 »     | 12,70  | 14 »     | 15,80  | 20 »     | 16,65  |
| 5 »     | 9,0    | 10 »    | 13,35  | 15 »     | 16,25  |          | 17,40  |
|         | 9,2    |         | 14,35  |          | 16,95  |          |        |

Nas condições d'este ensaio estabeleceu-se, pois, passados cerca de 15 dias um certo equilibrio com uma acidez livre de aproximadamente 17 % (1).

Uma série analoga effectuada com um azeite de 0,10 % de acidez deu os resultados seguintes (ensaios n.os 67 a 75)

|                   | Acidez % |
|-------------------|----------|
| 1 dia . . . . .   | 1,15     |
| 2 dias . . . . .  | 4,15     |
| 3 dias . . . . .  | 7,35     |
| 4 dias . . . . .  | 8,35     |
| 6 dias . . . . .  | 10,40    |
| 10 dias . . . . . | 13,00    |
| 15 dias . . . . . | 16,80    |
| 20 dias . . . . . | 17,65    |

Entrando com os dias como abscissas e com as percentagens de acidez como ordenadas obtem-se as curvas representadas nas figuras 2 e 3, que tem aproximadamente a forma parabolica correndo algum tanto parallelas. As irregularidades das curvas explicam-se provavelmente pela difficuldade de obter misturas perfeitamente homogeneas dentro dos frasquinhos que n'estes ensaios se empregaram e talvez tambem por oscillações de temperatura havidas durante o tempo dos ensaios.



(Continúa).

(1) Em outras condições o desdobramento pôde ser muito mais completo, como se verificou nas experiencias que foram a origem d'este trabalho.

## Variedades

### Estatística dos actos de Chimica na Academia Polytechnica do Porto no anno lectivo de 1905-1906

Na 7.<sup>a</sup> cadeira (*Chimica mineral*):

|   |    |
|---|----|
| Alumnos matriculados . . . . .  | 62 |
| Perderam o anno por faltas e frequencia e desistiram do acto. . . . . | 4  |
| Fizeram acto . . . . .  | 58 |
| Approvados . . . . .  | 49 |
| Reprovados . . . . .  | 9  |

Alumnos mais classificados:

Os alumnos mais classificados foram:

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Alfredo da Rocha Pereira . . . . .             | } <i>Accessit</i>              |
| Francisco Augusto Monteiro do Amaral . . . . . |                                |
| José Martins Barbosa . . . . .                 |                                |
| Americo Pires de Lima . . . . .                | } <i>Distin-</i><br><i>ção</i> |
| Antonio de Pina Cabral . . . . .               |                                |
| Augusto da Silva Martins . . . . .             |                                |
| Eduardo Corregedor Martins . . . . .           |                                |
| Fernando Moreira de Sá . . . . .               |                                |
| Homero Aureo da Paz dos Reis . . . . .         |                                |
| João Carlos Peres Ferreira Chaves . . . . .    | }                              |
| José Fernandes de Barros Junior . . . . .      |                                |

8.<sup>a</sup> Cadeira (*Chimica organica*):

|  |    |
|--|----|
| Alumnos matriculados (1). . . . .                                      | 53 |
| Perderam o anno por faltas e frequencia e desistiram do acto . . . . . | 21 |
| Fizeram acto . . . . .   | 32 |
| Approvados . . . . .   | 21 |
| Reprovados . . . . .   | 11 |

Os alumnos mais classificados foram:

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Antonio Augusto Esteves Mendes Corrêa . . . . . | } 1. <sup>o</sup> premio       |
| Joaquim Moraes de Souza . . . . .               |                                |
| Armando Bertholdo Machiado . . . . .            | } 2. <sup>o</sup> »            |
| Eduardo da Costa Ferreira . . . . .             | } 1. <sup>o</sup> Acces-       |
| João de Souza Eiró . . . . .                    | } sit                          |
| Manoel Pinto . . . . .                          | } 2. <sup>o</sup> »            |
| Sebastião Casimiro Azevedo Lopes . . . . .      | } <i>Distin-</i><br><i>ção</i> |
| Americo Osorio de Vasconcellos . . . . .        |                                |
| Arlindo Camillo Monteiro . . . . .              |                                |
| Sebastião Feio Gomes d'Azevedo . . . . .        |                                |

### Estatística dos actos de chimica pharmaceutica e chimica legal e sanitaria na Escola de Pharmacia

2.<sup>a</sup> Cadeira (*Chimica pharmaceutica*):

|   |   |
|---|---|
| Alumnos do curso ordinario que fizeram acto . . . . . | 1 |
|---|---|

4.<sup>a</sup> Cadeira (*Chimica legal e sanitaria*):

|   |   |
|---|---|
| Alumnos do curso ordinario habilitados para exame . . . . . | 4 |
| Desistiu . . . . .  | 1 |
| Approvados . . . . .  | 3 |

Alumnos mais classificados:

|  |                   |
|--|-------------------|
| Joaquim Alberto Azeosa . . . . .               | } <i>Accessit</i> |
| D. Julia Ermelinda Coelho dos Santos . . . . . |                   |

(1) Comprehende 1 alumno da 2.<sup>a</sup> parte





## Friedrich Konrad Beilstein

17-2-1838 a 18-10-906

Na idade de 66 annos acaba de fallecer em S. Petersburgo, victima de uma lesão cardiaca, no dia 18 de outubro passado, o professor BEILSTEIN.

Não ha nenhum cultor da chimica organica que desconheça este nome illustre.

BEILSTEIN fez os seus estudos em Heidelberg, em Munich, em Göttingen e em Paris. Foi em Göttingen que mais se demorou, doutorando-se lá em 1858, e exercendo depois ahí o professorado, como *Privatdocent* e como professor extraordinario, desde 1860 a 1865.

Em 1866 passou para o seu paiz, onde foi encarregado de reger a cadeira de chimica no Instituto technologico, na qual se conservou até 1896, em que se aposentou.

As suas pesquisas experimentaes começaram no laboratorio de WÖHLER em Göttingen, e versaram quer sobre assumptos de analyse chimica, quer sobre os derivados nitrados e amidados do tolueno e as condições de formação dos derivados halogenados isomeros dos homologos da benzina.

São-lhe tambem devidos os estudos que fixaram a constituição dos petroleos do Caucaso, que elle demonstrou serem formados por carbonetos  $C_nH_{2n}$ , isomeros dos carbonetos ethylenicos, mas de character saturado, a que chamou *naphtenos*.

BEILSTEIN escreveu um tratadinho de analyse chimica, intitulado — *Anleitung zur qualitativen chemischen Analyse*, cuja oitava edição (e ultima, se nos não enganamos) foi publicada em 1898 pela iniciativa dos professores de Zurich, SCHULZE e WINTERSTEIN.

Mas a obra que lhe deu um nome immorredoiro em todo o mundo scientifico foi o seu grande tratado de chimica organica, o mais completo depois da obra de GERHARDT (*Traité de chimie organique*, 4 vol., 1853-1856) e a que elle poz o modesto nome de *Handbuch der organischen Chemie*, do qual foram publicadas, com pequeno intervallo, tres edições, comprehendendo a ultima, que sahiu desde 1393-1899, 4 vol. com mais de 6600 pag. E' um milagre de esforço, de paciencia e de talento esta obra monumental! Dir-se-hia o trabalho de um benedictino, que reuniu methodicamente todo o material de pesquisas chemicas, effectuadas nos laboratorios de todo o mundo, e dispersas em 27 publicações periodicas, de que elle extractava dia a dia os novos dados adquiridos, para os apresentar em um feixe ordenado de doutrinas, com a indicação exacta e pormenorizada das fontes!

Esta obra, que poupa tantas fadigas e tempo aos estudiosos que desejam inteirar-se do que se tem feito a proposito de qualquer composto organico, foi julgada tão importante, que uma comissão especial da Sociedade chimica allemã, presidida pelo respectivo secretario geral DR. JACOBSON, foi encarregada de a ir completando com supplementos (*Ergänzungsbände*); que até á hora presente abrangem 4 grossos volumes.

O finado professor era socio da Academia de sciencias de S. Petersburgo, membro de honra da Sociedade Chimica de Berlin, etc.

As honras funebres em sua memoria celebraram-se no dia 22 do mez passado; e a familia recebeu muitos e elevados testemunhos de apreço e consideração em que o finado era tido em todo o mundo.

A «*Revista de chimica pura e applicada*» depõe a sua modestissima homenagem e o seu preito de veneração á memoria do illustre homem de sciencia.

FERREIRA DA SILVA.