

## Os modernos progressos da chimica pharmaceutica e a sua influencia sobre a pharmacia actual

PELO

Prof. A. J. Ferreira da Silva

(Conferencia pronunciada na sessão solemne do 74.º anniversario  
da Sociedade Pharmaceutica Lusitana de Lisboa, em 26 de junho de 1909)

*Summary.*—Agradecimento á Sociedade Pharmaceutica Lusitana.—Allusão á nobre figura de SOUZA MARTINS.—Assumpto da conferencia já tratado pelo Prof. VITALI.—I. Os alcaloides (cuja descoberta foi iniciada por B. ANTONIO GOMES), o ether, o chloroformio e o chloral, unicos medicamentos syntheticos usados na therapeutica até 1875. O inicio da epoca dos medicamentos syntheticos: descoberta da kairina, á qual se seguiram a antipyrina, a acetanilidade e outros.—II. A constituição chimica dos medicamentos e a sua acção physiologica. A cocaina e a stovaina; seus efeitos anestesicos. A morphina, a codeína, a dionina e a peronina, hypnoticos e calmantes; a heroína, toxica.—III. As dissulfonas: sulfonal, trional e tetronal; o urethano, o hedonal, o somnal, o veronal, o neuronal, medicamentos hypnoticos. A previsão das propriedades tinturiais dos colorantes (GRIMAUX), e das propriedades therapeuticas por meio da constituição chimica; o atraso relativo da therapeutica dos medicamentos syntheticos.—IV. Os fermentos organisados; a obra de PASTEUR e a chimica dos fermentos. Microbios bemfazejos: fermentos que concorrem para a produção do pão; o fermento do acido citrico; leveduras de cerveja, etc. Microbios maleficos, morbigneos: meios de combater a sua acção; vaccina e soros; importancia da obra de PASTEUR. As enzymas, as fermentações diastasicas e a sua importancia. As toxinas e as antitoxinas.—VI. Os fermentos mineraes: metaes colloidaes.—VII. O radio e a materia radioactiva; energia physiologica d'estes agentes; a therapeutica do futuro.

*Conclusão.*—Os melhoramentos mais urgentes no ensino pharmaceutico em Portugal; ampliação do ensino da chimica pharmaceutica, criação da cadeira de chimica biologica; importancia a dar ao ensino da chimica legal e sanitaria. Edificios proprios, laboratorios e pessoal auxiliar. Confronto com a faculdade de Pharmacia de Madrid. Ensino experimental. Espirito liberal na escolha de pessoal docente; os exemplos da Alemanha e da França: VAN T'HOFF e ROBERTO DUARTE SILVA.

MINHAS SENHORAS:

MEUS SENHORES:

### Preliminares

O meu primeiro dever, ao tomar a palavra perante esta douta Sociedade, é agradecer-lhe a honra que me fez convidando-me para assistir a esta sessão solemne, e aqui entreter por alguns minutos a vossa attenção sobre assumptos que se prendem com os interesses da pharmacia. Agradeço especialmente ao meu amigo,

Presidente da Sociedade, o snr. Prof. CARVALHO DA FONSECA, a quem devo muitas provas de sympathia e estima, de que folgo dar aqui publico testemunho.

Envaidece-me, de facto, ter de estar entre vós, e na mesma qualidade em que aqui tomou a palavra por diversas vezes um dos maiores medicos do nosso paiz, que, ao contrario de muitos, sempre teve pela pharmacia portugueza as attentões de que ella se tornára credora. Refiro-me a SOUZA MARTINS, ao qual ainda ha pouco, e n'esta mesma cidade, me referi, quando em 1 de maio ultimo tive, na Academia de Sciencias, de me occupar da obra scientifica de um grande pensador e chimico, primeiro entre os primeiros, MARCELINO BERTHELOT, que tanto ennobreceu essa França generosa e nobre, bem merecedora de melhor sorte do que a dos tempos, para ella dolorosos, que se seguiram ao desastre de 1870-1871!

Em occasiao bem critica da minha carreira scientifica, na questão chimico-legal Urbino de Freitas em 1890-1891, apoiou-me SOUZA MARTINS, no mais acceso da refrega, com a sua grande auctoridade e o seu grande prestigio. Poucos o fariam, ou o poderiam fazer! Fel-o elle. Abençoada seja a sua memoria e lembrado com veneração o seu nome n'esta sessão solemne! Como fazem falta homens que, como o grande medico, ligavam á elevação e pujança de talento um grande e nobilissimo character!

Venho aqui por dever, em attentão ás solicitações do snr. Presidente e aos obsequios que devo a esta Sociedade, que tambem sempre me distinguiu com o seu apreço.

Em qualquer circumstancia a minha escolha não vos poderia convir, porque me faltam os dotes que tornam apreciaveis as orações solemnes. Muito menos n'esta, em que mil affazeres e preoccupações me embaraçam.

Vim, contando com a vossa benevolencia, e escolhi para thema um assumpto já tratado por mestres eminentes, e entre elles pelo meu collega e amigo, o Prof. DIOSCORIDE VITALI (†), com cujos trabalhos e estudos muito aproveitei.

Referir-me-hei aos principaes *progressos da chimica dos medicamentos* e á *influencia que elles tem tido no que chamarei a physionomia actual da pharmacia*.

## I

## MEUS SENHORES:

Com desvanecimento, como portuguez, posso aqui consignar um facto glorioso para a nossa sciencia; bem poucos são, infelizmente: é que, em principios do seculo passado, no anno de 1812, o medico e chimico DR. BERNARDINO ANTONIO GOMES (\*), ao mesmo tempo que indicava um methodo novo para avaliar com precisão o valor das cascas das quinas, e emittia o principio fecundo de que o effeito febrifugo d'ellas dependia da quantidade de uma substancia n'ellas contida, sendo portanto preferivel propina-la em dose determinada do que usar da infusão da quina, descobria essa substancia activa, a que chamou *cinchonino*.

A ideia foi fecunda, digo eu. Outros chimicos, entre os quaes é justiça citar PELLETIER, CAVENTOU e ROBIQUET, seguiram na mesma esteira, e demonstraram que as propriedades de certas drogas eram devidas á presença de principios activos definidos, que elles caracterisaram como principios basicos vegetaes, ou *alcaloides*, segundo a phrase consagrada. Appareceram então, além da quinina da casca das quinas, a morphina, tirada do opio; a atropina, da belladona; a nicotina, do tabaco; a estrychnina, da noz vomica; a cicutina, da cicuta.

Se a estes alcaloides juntarmos um pequeno numero de preparados syntheticos: como o ether sulfurico ou melhor *ether ethylico*, já conhecido antes da descoberta dos alcaloides; o *chloroformio*, estudado em 1831 (SOUBEIRAN, LIEBIG) e o *chloral*, descoberto proximamente pelo mesmo tempo (LIEBIG e DUMAS em 1832);—teremos indicado os unicos productos syntheticos que a pharmacia utilisava, e a medicina usava até 1875 para usos therapeuticos.

Foram as tentativas dos chimicos para achar corpos dotados de propriedades analogas aos alcaloides que fizeram surgir a industria nova dos *medicamentos syntheticos*, que começou, a bem dizer, com a descoberta da *kairina* por O. FISCHER em 1882. Esta *kairina*, que não é outra cousa mais de que o hydrogeneto de oxymethylquinoleina, abaixava a temperatura dos febricitantes

com uma precisão que nenhum outro medicamento, inclusive a quinina, podia egualar. Infelizmente tinha o defeito de ser também venenosa (2).

Demonstrada assim a possibilidade de produzir artificialmente compostos organicos tendo propriedades physiologicas analogas á dos compostos naturaes, a chimica synthetica, já possuidora de grandes meios de acção, não tardou em alcançar, não só outros febrifugos, como a *thallina*, a *antipyrina*, a *acetanilide*, a *phenylacetamida*  $C^6H^5.AzH.C^2H^3O$ , a *phenacetina* ou *oxyethylacetanilide*  $(C^2H^5.O).C^6H^4.AzH.C^2H^3O$ ; como analgesicos, hypnoticos, antisepticos, anesthesicos, mydriaticos, especificos contra a diathese urica, tonicos e nutritivos, excitantes, etc. (3).

A pharmacia que, como em outra occasião demonstrei, fôra o berço da chimica, e concorrera poderosamente para lhe lançar os alicerces (4), passa dentro em breve a ser subordinada a esta. O seu campo é invadido por um arsenal de medicamentos novos e utilissimos, cuja constituição é conhecida e de muitos dos quaes se realisa a synthese. Alguns dos alcaloides naturaes, já utilizados com vantagem, são reproduzidos artificialmente — a *piperidina*, a *conicina*, a *nicotina*, a *cafeina*, a *theobromina*, etc., estão n'este caso.

Importa consignar algumas provas da influencia dos progressos da chimica na pharmacia e mostrar como o conhecimento da constituição chimica dos compostos organicos permite, até certo ponto, ajuizar da sua acção physiologica, e modificar-lhe as suas propriedades n'uma direcção determinada.

## II

E começarei pela *cocaina*, alcaloide que me é mais familiar depois que, em 1891, tive a fortuna de lhe descobrir uma reacção característica (5).

Como sabeis, a *cocaina*, alcaloide precioso pela sua acção anesthesica local, é derivado longinquamente do cycloheptano, e tem a funcção de amina terciaria, de ether benzoico e de ether methylico: é a methylbenzoylecgonina (6).

Demonstrou-se que a acção anesthesica depende da funcção amina e da de ether benzoico; e que sobre ella não tem influen-

cia nem as duas cadeias aromaticas (pyrollidinica e piperidinica) que a formam, nem a funcção acida etherificada pelo alcool methylico.

D'ahi nasceu a ideia de obter syntheticamente uma base, contendo as duas funcções das quaes deriva o poder anesthesico, sem aquellas cadeias nem o radical do ether methylico, que são inuteis para a anesthesia, e que tem o effeito nocivo de contribuir para a acção toxica da cocaina.

O problema foi resolvido, ha uns 8 annos, por FOURNEAU, produzindo um derivado do alcool amylico terciario (hydrato de amyleno, dimethylethylcarbinol; methyl-2-butanol), no qual elle introduziu o radical benzoylo e o dimethylamidogenio, obtendo assim uma base, que é a: benzoyl-methyl-ethyl-dimethylamino-methylcarbinol, cujo chlorhydrato é a *stovaina* (?).

A *stovaina* é um succedaneo da cocaina; a sua acção como anesthesico é mais energica e menos toxica que a da cocaina, não tem cadeia cyclica, mas sim acyclica, e não contém o grupo do ether methylico, pois que o seu gerador não é acido. Como sabem, FOURNEAU obteve-a na reacção da dimethylaminoacetona sobre o brometo de ethylmagnesio, resultando o ethyldimethylaminopropanol (dimethylaminopentanol), que depois se etherifica e salifica pelo chloreto de benzoylo.

Permitta-se dizer de passagem que ainda não era conhecida a constituição da cocaina quando realisei a sua reacção caracteristica em 1900; essa reacção dava já a prova de n'ella existir o radical benzoylo.

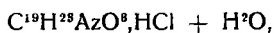
Outro exemplo interessante das previsões a que póde dar origem o conhecimento da constituição dos corpos, é o dos derivados da morphina.

A *morphina* ( $C^{17}H^{19}AzO^3 = C^{17}H^{17}AzO(OH)^2$ ) é um alcaloide do opio, derivado do phenanthreno, em cuja formula de constituição figuram dois oxhydrolyos — um phenolico, outro alcoolico (\*).

Quando se substitue o hydrogenio phenolico pelo methylo, pelos processos conhecidos dos chimicos, obtem-se um novo alcaloide, a *codeina*, que vem portanto a ser a methylmorphina, que, além de ser obtida artificialmente a partir da morphina, se encontra tambem no opio.

A acção da codeína é diversa em muitos pontos da morfina; é menos narcotica e menos analgesica do que ella; e tem sobre a tosse uma acção calmante de que a morphina é desprovida. Parece, pois, que o poder hypnotico da morphina depende essencialmente do oxhydroly phenolico livre; e que se poderiam obter productos da mesma ordem que a codeína, isto é, calman-tes, substituindo o hydrogenio phenolico por outros radicaes al-coholicos diversos do methylo. Assim se descobriram, com van-tagem para a therapeutica, a *dionina* e a *peronina*.

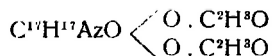
A *dionina* é o chlorhydrato da ethylmorphina:



e foi descoberta ha 10 annos (em 1899) por V. MERING, SCHRÆ-  
DER e KORTE. É um calmante energico, que se pôde empregar  
commodamente em injecções hypodermicas ou pela via estomacal.

A *peronina* é o chlorhydrato de benzylmorphina, em que  
um atomo de hydrogenio do oxhydroly phenolico da morphi-  
na é substituido pelo radical aromatico benzylo  $\text{C}^6\text{H}^5(\text{CH}^2)$ ; foi  
obtida em 1897 por MERING e SCHRÆDER. Esta tem acção ana-  
loga á da codeína, mas menos energica que a dionina; e deter-  
mina effeitos anesthesicos locais mais energicos do que a cocaina.

Substituindo na morphina o hydrogenio dos oxhydrolys al-  
coholico e phenolico pelos radicaes acidos, em vez de ser pelos  
alcoholicos, produzem-se etheres salinos da morphina, que já tem  
acção physiologica e therapeutica diversa da codeína, dionina e  
peronina. Assim, trocando os dois oxhydrolys pelo radical acety-  
lo, o que se consegue na acção prolongada á temperatura de 85°  
d'um excesso de anhydrido acetico ou de chloreto de acetylo  
sobre a morphina, obtem-se um producto crystallisado



cujo chlorhydrato, obtido em 1897 por DRESER, se chama *heroína*,  
differente da morphina e dos seus derivados já referidos, porque  
exerce uma acção não benefica sobre a funcção respiratoria e é  
mais venenosa do que a morphina.

Este augmento de toxicidade, quando se substituem os hydrogenios oxhydrolicos pelo acetylo, é um facto geral.

### III

A synthese tem reproduzido corpos de constituição semelhante aos compostos organicos naturaes, mas mais simples, e dotados de uma acção physiologica e therapeutica analoga.

Entre estes figuram as *disulfonas*, em que entra duas vezes o radical sulfonylo  $SO^2$ , unido a radicaes alcoolicos.

O primeiro d'esses compostos foi obtido em 1888 por BAUMANN: é o *sulfonal* (acetondiethylsulfona ou diethylsulfondimethylmethano); pouco depois o DR. KAST demonstrava que era um hypnotico. Este composto foi obtido fazendo reagir, em presença do gaz chlorhydrico, a acetona ordinaria sobre o mercaptan  $C^6H^5.SH$  e oxydando depois o producto que d'ahi resulta pelo permanganato de potassio.

Ora os dous auctores certificaram-se pela experiencia de que as disulfonas semelhantes ao sulfonal não gosam de propriedades hypnoticas, senão quando contem o radical ethylo. D'ahi foram conduzidos naturalmente a substituir no sulfonal os dois radicaes methylos, que elle ainda contém, pelo radical ethylico, com a ideia de obter productos mais hypnoticos. A experiencia demonstrou a exactidão d'estas previsões; e assim foram introduzidos na therapeutica o *trional* (diethyldisulfonethylmethylmethano), e o *tetronal* (diethylsulfondiethylmethano), o primeiro contendo mais um radical ethylo que o sulfonal; e o segundo dois radicaes ethylos. O seu poder hypnotico augmenta com os radicaes ethylo que contém (<sup>9</sup>).

A exactidão d'esta apreciação está ainda em que as disulfonas que não contém radicaes  $C^2H^5$ , como é o dimethylsulfondimethylmethano, não teem acção hypnotica.

Outro exemplo frisante da influencia physiologica dos radicaes contidos nos compostos organicos é fornecida pelos derivados organicos de acido carbonico.

Sabeis que o *urethano*, descoberto em 1835 por DUMAS e 50 annos mais tarde, em 1885, reconhecido hypnotico pelo DR.

JAKSCH, é o ether ethylico do acido carbamico  $\text{HO} \cdot \text{CO} \cdot \text{AzH}^2$ , isto é, o carbamato de ethylo  $(\text{C}^2\text{H}^5)\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{AzH}^2$ .

Em vez de etherificar o acido carbamico pelo alcool ordinario, teve DRESER, em 1899, a ideia de empregar para o mesmo fim o alcool amylico secundario, o methylisopropylcarbinol  $\text{C}^3\text{H}^7 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}^3$ , onde existe o radical isopropyllo  $\text{C}^3\text{H}^7$ , homologo do ethylo, e obteve assim um medicamento hypnotico tambem, o *hedonal* <sup>(10)</sup>.

O *somnal* deriva da acção do urethano, que é hypnotico, sobre o chloral, que é tambem hypnotico: é o chloraluretano.

Consideremos agora a urêa, derivado amidado do acido carbonico; e fundamos com ella, por eliminação da agua, uma molecula do acido diethylmalonico  $\text{COOH} \cdot \text{C}(\text{C}^2\text{H}^5)^2 \cdot \text{COOH}$ ; resulta a diethylmalonylurea, ou acido diethylbarbiturico, hypnotico possante, a que pozeram o nome de *veronal*, duas vezes mais hypnotico que o sulfonal, e que não produz perturbações que este ultimo determina. Este ureide foi descoberto em 1882 por CONRAD e GUTHZEIT. Ainda aqui os radicaes ethylos revelam sua influencia, porque a dimethylmalonylurea não é hypnotica.

O derivado monobromado da diethylacetamida é o producto chamado *neuronal*, preparado ha 5 annos (1904) por E. SCHULZ, e que deve a acção hypnotica aos ethylos e ao atomo de bromo <sup>(11)</sup>.

E, depois d'estes exemplos, permitti-me que vos narre a seguinte historia, veridica, ao que parece, porque é contada por GRIMAUX <sup>(12)</sup>.

Estava uma manhã um chimico na sua mesa de trabalho, diante de uma grande folha de papel. Traçava figuras extravagantes; primeiro um hexagono, depois, nos angulos d'este hexagono, escrevia letras ou grupos de letras, acompanhadas de algarismos —  $\text{AzH}^2$ ,  $\text{OCH}^3$ , etc.; um amigo, que d'elle se approximou, pergunta-lhe: que está você ahi a fazer?

Faço, respondeu elle, uma côr que tingirá admiravelmente a seda e a lã; que, talvez, não seja muito solida ou firme á luz, mas que ha-de possuir, por certo, um grande poder colorante!

E, respondendo a um olhar interrogador do seu amigo, acrescentou: «as nossas theorias permitem-nos prever, n'um gran-



de numero de casos, a formação e as propriedades dos corpos que em seguida realisamos por pesquisas de laboratorio».

Dois dias depois mostrava ao seu amigo amostras de lã e de seda tintas de um azul que possuia as propriedades annunciadas; explicou então como as theorias da chimica organica permittiam prever as transformações da materia, como ellas eram fecundas, não sómente no dominio da sciencia pura, mas ainda no da sciencia applicada, impulsionando fundamentalmente os progressos da industria.

Não está ainda tão adiantada a sciencia dos medicamentos synthetics, como a das côres da anilina.

Não admira: uma já vae nos seus 59 annos, idade da reflexão e da madureza de procedimento; outra tem pouco mais de 25, epoca em que ainda se teem illusões e... desvarios.

Mas os exemplos que deixei consignados mostram que um dia, e talvez não longe, se virão a estabelecer relações tão precisas entre a constituição dos medicamentos e a sua acção physiologica, como as que já hoje se conhecem entre a constituição das materias corantes e as côres obtidas.

#### IV

A *chimica alliada á biologia* concorreu pela sua parte para enriquecer a pharmacia e alargar os seus meios de acção. Quero referir-me á introducção dos extractos dos orgãos dos animaes, que já empiricamente eram usados pela velha medicina. Timidamente iniciada em França por BROWN-SEQUARD, a opotherapie adquiriu grande extensão e desenvolveu-se, sobretudo depois dos trabalhos de ARMAND GAUTIER.

Entre os productos therapeuticos vieram infileirar-se a *ovarina*, a *espermína*, a *cerebrina*, os *extractos opetherapicos da prostata*, do *pulmão*, dos *testiculos*, dos *rins*, do *baço*, etc.

De poucos d'estes productos se tem isolado o principio activo; mas n'esta orientação se trabalha e já alguns resultados se teem alcançado.

Os extractos da glandula thyreõidea, empregada com vantagem contra o cretinismo, a obesidade, a papeira, a psoriasis, o eczema, etc., devem a sua acção especial a uma substancia orga-

nica iodada, isolada por BAUMANN, e por elle denominada *thyreïdina*, que contém 9 a 10 % de iodo, um pouco de bromo e tambem vestígios de arsenio (GAUTIER).

O iodo, sob esta fôrma organica, tem uma acção especial e uma actividade propria muito superior ao iodo sob outras formas.

A energia, muito consideravel, da acção dos extractos de capsulas suprarenaes, é devida a um principio isolado em 1899 por FURTH, a *suprarenina*, ou *adrenalina*, nome que lhe deram TAKAMINE e ALDRICH, pelo qual é mais conhecida. As investigações mais recentes de PAULY e JOWETT levam á conclusão de que é um derivado do phenol biatomico, a pyrocatechina, na qual um atomo de hydrogenio é substituido pelo radical monovalente da oxyethylmonomethylamina  $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AzH}(\text{CH}_3)$ .

Conhecida a constituição d'este producto, tentaram os chimicos a sua reproducção synthetica, e assim ha dois annos apenas annunciou-se a apparição da *adrenalina synthetica*, preparada pela fabrica Meister Lucius e Brüning, que, por ser mais pura, tem ainda maior acção como hemostatico e analgesico (13).

## V

Muito concorreu tambem o que podemos chamar — a *chimica dos infinitamente pequenos* — para os progressos da pharmacia (14).

Esta chimica é de creação franceza: sabeis todos que é devida a PASTEUR, tido como um dos maiores bemfeitores da humanidade pela importancia que para a medicina tiveram as suas descobertas. Estas descobertas realisou-as elle pouco a pouco por um labutar de 40 annos, partindo do estudo d'um phenomeno chimico vulgar — a fermentação alcoolica. Assim conseguiu recursos inesperados para a medicina e cirurgia e mostrou que uma multidão de reacções, até então obscuras, eram devidas á acção de organismos inferiores, os microbios.

Ha centenas de annos que se conhecia o phenomeno da producção do vinho á custa do sumo da uva: este sumo, doce e saccharino, abandonado ao ar, aquece, effervesce, movimenta-se; depois a effervescencia acalma, o assucar desaparece e forma-se o alcool. Do sumo da uva gera-se o vinho. Na apparencia esta transformação fez-se expontaneamente, sem a intervenção de

qualquer substancia extranha. Qual o mecanismo d'este phenomeno?

É o que se não sabia. Apenas um outro genio de chimica — LAVOISIER, tinha conseguido estabelecer a equação chimica do desdobramento do assucar da uva em alcool e gaz carbonico, o que era alguma cousa; mas as tentativas feitas por elle e por LIEBIG, BERZELIUS e outros, não conseguiram desvendar-lhe a natureza intima. Foi PASTEUR que, por meio de experiencias rigorosas, demonstrou ser o agente da fermentação alcoolica um vegetal formado de globulos ou cellulas de 8 a 9 centesimas de milimetro de diametro — a levadura —, que se nutre, cresce e se desenvolve á custa do assucar, o qual pela maior parte, não todo, é transformado em gaz carbonico e alcool.

A fermentação alcoolica é assim um phenomeno chimico dependente de um acto vital, uma reacção provocada pela existencia de um organismo inferior. Os germens d'este organismo acham-se (outro facto revelado pela experiencia) disseminados no bago da uva.

De posse d'esta idéa fundamental, teve PASTEUR a intuição de que outros muitos phenomenos naturaes, que aparentemente se produzem sem a intervenção de nenhum agente exterior, se explicariam do mesmo modo. A previsão era exacta: se o leite se acidifica, abandonado a si mesmo, e coalha; se o vinho, exposto ao ar, azeda tambem e se transforma em vinagre; se a carne e o peixe apodrecem, depois de algum tempo; — é porque existem organismos vivos cujo desenvolvimento determina estas transformações. E, de facto, estes organismos, de uma ordem inferior ao fermento ou levadura do vinho, foram encontrados: ha um microbio especial — cogumelo pluricellular, levadura ou bacteria — que corresponde a cada um d'estes phenomenos: — é o fermento lactico (*Bacillus acidilactici*) que faz azedar o leite, como o bacillo butyrico (*Bacillus amylobacter*) faz passar o assucar a acido butyrico; como um bolor especial, a mãe do vinagre (*Mycoderma aceti*), faz passar o vinho a vinagre.

Mas d'onde veem estes germens, tão numerosos e tão diversos, que determinam as metamorphoses de que acabamos de dar exemplos? Foi ainda PASTEUR que, com rigor experimental, tendo de combater adversarios intransigentes, demonstrou que os orga-

nismos inferiores, causa das fermentações, não se geram espontaneamente á custa da materia organica; mas existem disseminados, no estado de germens, na atmosphaera e sobre os objectos que nos cercam. Esses microbios, que acompanham as fermentações, não teem a origem nos meios onde os vemos desenvolverem-se; veem de fóra.

Ainda foi explicada uma outra difficuldade. Se na atmosphaera existem os germens de todos os organismos que determinam as fermentações, porque se não desenvolvem elles todos nos liquidos em que cahem?—É que para cada um d'elles é preciso um meio apropriado á sua natureza e desenvolvimento. Não convém a mesma terra a todos os vegetaes; não convém os mesmos liquidos de cultura, digamos assim, a todos os microbios. O mosto da uva é proprio para o desenvolvimento do *Saccharomyces pasteurianus*; mas se a um mosto, contendo glucose, se juntar leite coagulado, já o fermento alcoolico ahi não pôde viver, ou vive rachiticamente, e pullula, pelo contrario, o fermento que transforma o assucar em acido lactico. Por observações cuidadosas foram determinadas as condições especiaes mais favoraveis, o caldo de cultura, na expressão consagrada, proprio para cada microbio.

A demonstração da doutrina da disseminação dos germens, ou *panspermia*, deu, como sabem, a explicação dos methodos empregados empiricamente desde longa data para a conservação das materias organicas, pois todos visam a evitar que os microbios possam ahi viver e desenvolver-se.

Pensa geralmente o publico, que só começou a ouvir falar de microbios na epoca em que foi revelado o seu papel importante na producção de molestias infecciosas, que todos elles são maleficos. Não é assim: ha alguns que são bemfazejos e nos prestam serviços de grandissima valia.

São os saccharomycetos que, pela sua acção sobre os solutos contendo assucar, determinam a producção das bebidas chamadas fermentadas, como o vinho e a cerveja, utilizadas na alimentação e para o fabrico do alcool, que tem tantas applicações em chimica pharmaceutica na preparação de muitos remedios, como solvente, etc.

É ainda um fermento da mesma ordem que serve na preparação do pão, quando a massa leveda e se torna fôfa e porosa, concorrendo para a sua digestibilidade e sabor apreciavel.

São ainda microbios os que determinam o fabrico de vinagre, do queijo, etc.

São ainda microbios bemfazejos os que actuam na natureza na producção dos nitratos, necessarios para a cultura cerealifera, do trigo em especial. É uma fermentação, denominada ammoniacal, provocada pelo *Micrococcus ureæ*, que transforma a urêa, que se encontra na urina, em acido carbonico e ammoniaco. São depois os microbios chamados *nitrificadores* (fermento nitroso e nitrico) que convertem em nitratos o ammoniaco das urinas e do estrume dos curraes.

Por outro modo ainda os microbios concorrem para a nutrição das plantas e dos cereaes. Uma bacteria que vive e se desenvolve na raiz das leguminosas (*Rhizobium leguminosarum*) fixa o azoto do ar e transforma-o em compostos azotados, que formam os nós ou nodosidades que se encontram nas raizes d'estas plantas. Assim se explica a prática de cultivar o trigo n'uma terra onde se tenha semeado o trevo, a luzerna, etc.; a terra ficou enriquecida de materias azotadas que o cereal depois agradece.

Outro microbio completa a obra do primeiro, solubilizando as materias azotadas da terra e tornando-as assim aptas para servirem de alimento ao trigo.

E, assim, a producção do pão, o principal alimento do homem, vem a ser a obra de microbios beneficos—fermento ammoniacal, fermentos da nitrificação, bacteria das leguminosas, microbio dos cereaes e fermento que constitue a levadura do pão.

As fermentações vão sendo cada vez mais utilizadas para a preparação de substancias uteis ao homem. O acido citrico era outr'ora produzido só por meio do succo do limão; mas já se conhece meio de transformar a glucose em acido citrico por meio de um cogumelo microscopico especial (*Citromyces pfefferianus*, *C. glaber*), que cresce na casca do limão; e tem-se fabricado o acido citrico por este meio, em que o auxiliar do fabricante, é afinal um infinitamente pequeno (15).

Para a medicina e a pharmacia proporciona, além d'isso, a fermentação alcoolica as proprias levaduras do vinho (*Saccharo-*

*myces ellipsoideus*), ou de cerveja (*S. cerevisiae*), que são empregadas com vantagem para a cura de diversas molestias, como os furunculos e anthrazes, as dermatoses suppuradas de origem interna, perturbações intestinaes de origem infecciosa (gastro-enterites infantis, febres typhoides). Estas leveduras mostram-se tambem vantajosas em applicações locaes, exercendo uma acção antiseptica, especialmente contra os microorganismos da supuração.

Mas ao lado d'estes microbios bemfazejos ha outros que são maleficos e causadores das doenças, chamadas infecciosas: foi esta capital descoberta que fez para sempre grande e conhecida a obra de PASTEUR. Demonstrando que era aos microbios que se devia attribuir a producção e marcha d'essas doeças, creou uma physiologia, uma medicina e uma therapeutica novas, que permittiram lutar vantajosamente contra a doença e a morte.

Os seus trabalhos n'esta orientação começaram pelo estudo da molestia que ataca os carneiros e os dizima, por vezes, em larga escala:—o carbunculo. A doença é devida a um microbio, que, pelo aspecto, se parece com o que produz a transformação do assucar em acido butyrico, isto é, formado por bastonetes microscopicos. Este microbio não se desenvolve bem senão fóra do contacto do ar; é anaerobio.

Conservando ao ar o seu caldo de cultura, a virulencia vae-se attenuando. Mas—eis aqui uma observação fundamental—, este microbio assim attenuado, inoculado n'um animal torna-o immune contra o microbio virulento; em outros termos—é uma *vaccina* contra a molestia.

Eis aqui, portanto, um meio de prevenir a molestia. O methodo mostrou-se efficaz; e a vaccina contra o carbunculo foi um beneficio para a agricultura.

Sobre os mesmos principios é baseada, como sabem, a preservação do homem contra a variola, que tantos estragos causava d'antes.

Microbios maleficos são ainda os que interveem na infecção purulenta, na podridão dos hospitaes, na infecção puerperal das maternidades. Evite-se a acção dos microbios especificos sobre as feridas, empreguem-se os curativos antisepticos,—e essas mo-

lestias desaparecerão ou produzirão muito menos numero de victimas; e assim acontece.

Se a febre typhoide, a chólera e a diphteria são molestias microbianas, e por isso produzem epidemias horrorosas, desinfectem-se os aposentos, as roupas, os vestuarios, e estorvar-se-ha a marcha da epidemia.— A previsão realisou-se; a desinfecção entrou nos habitos da nova medicina.

Os discipulos de PASTEUR continuaram e ampliaram a obra do Mestre. O microbio era para elle o agente directo da doença; deve, porém, considerar-se, em grande numero de casos, como o agente indirecto: vivendo nos organismos, o microbio fabrica *toxinas*, como certos vegetaes fabricam substancias venenosas; de sorte que as molestias infecciosas são verdadeiros envenenamentos. Para as combater descobriram-se os modernos processos da sorotherapia, que consistem em immunisar animaes convenientemente escolhidos, vacciná-los, por assim dizer, por injecções successivas de microbios toxicos; e utilizar em seguida o soro de seu sangue como processo curativo nas molestias causadas por estes mesmos microbios.

Eis ahi um meio novo de curar as molestias infecciosas. Assim se descobriu primeiro o soro curativo da diphteria ou garrotinho, tão efficaz que figura já como medicamento nas diversas pharmacopêas, e tem salvado de morte horrorosa tantas creanças; depois o soro antitetanico, os soro da infecção pneumonica, da chólera e da peste.

De modo que se póde dizer, com GRIMAU, que, desde 23 seculos a que estamos a distancia de HIPPOCRATES, o pae da medicina, nunca a arte de curar experimentou progressos semelhantes aos dos ultimos 30 annos.

E todos derivam d'esta chimica dos infinitamente pequenos, que PASTEUR creou e que os seus continuadores ampliaram e aperfeiçoaram!

Além d'estas fermentações determinadas por microbios, ás quaes se dá o nome de *fermentações physiologicas*, conhecem-se outras, não menos interessantes para a Pharmacia e a Biologia, que tem o nome de *fermentações diastasicas* ou *enzymicas*, e são determinadas por diastases, enzymas ou fermentos soluveis,

que em minima porção actuam sobre massas relativamente consideraveis de materias organicas complexas, desdobrando-as em productos mais simples, sem que participem, ou pareçam participar, nos productos da reacção.

Taes fermentos desempenham papel importantissimo nos phenomenos da vida.

A' *amylase* (ptyalina, maltina), que é contida na saliva, é devida á saccharifacção dos amylaceos.

A *sucrase* (invertina) inverte a saccharose, desdobrando-a, por hydrolyse, em glucose e levulose.

Outra enzyina, a *alcoholase* (zymase), obtida por BUCHNER, desdobra a glucose em alcohol e gaz carbonico.

Uma enzyima da coalheira do cabrito, chamada *lab-fermento* (chymoasina), determina a coagulação da caseina do leite, e é para tal fim empregada no fabrico do queijo.

A *pepsina* é uma enzyima do succo gastrico, que, pelo contrario, descoagula, ou liquefaz em meio acido, as materias proteicas,—a fibrina e a albumina, transformando-as em productos mais simples—propeptonas (albumoses, proteoses e peptonas).

No succo pancreatico encontram-se outras enzyimas: a *casease* (trypsina), que hydrolysa as materias albuminoides, convertendo-as em proteoses e peptonas, como a anterior, e actuando em meio neutro, alcalino ou levemente acido; a *amylopsina*, que, á semelhança da amyláse, hydrolysa as materias amylaceas, mas mais rapidamente, transformando-as em dextrina e maltose; e ainda a *steapsina* (lipase), cujo papel consiste em emulsionar as gorduras, para as saponificar em seguida e facilitar assim a sua absorpção. A lipase tambem existe em alguns vegetaes.

As bases puricas da economia derivam do nucleo dos proteides; e parece que a scisão da molecula do nucleo proteico e a separação dos componentes se devem attribuir a um fermento enzyimico, a *nuclease*; outros fermentos depois completam a acção d'este.

E assim a adenina (aminopurina) e a guanina (aminooxy-purina), bases xanthicas, pela acção das enzyimas, denominadas *adenase* e *guanase*, operam sobre ellas a mesma reacção que o acido azotoso (addição de O e H, eliminacção de  $AzH^2$ ), transformando-as depois respectivamente em hypoxantina e xantina, as



quaes, pela acção d'outras enzymas, se convertem em acido urico, e este, finalmente, em urêa, por influencia da *urease*.

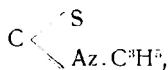
Alguns d'estes fermentos teem importancia pharmaceutica, e são applicados como medicamentos.

Assim a *papaina* (trypsina vegetal), descoberta em 1879 por WURTZ no succo da *Carica Papaya* e analoga na sua acção á trypsina, é usada contra as digestões difficeis das materias albuminoides. A *pancreatina commercial* (mistura da trypsina, amylopepsina e steapsina) é tambem um bom remedio no caso da digestão difficil dos corpos gordos, amylaceos e proteicos.

Mas não são só estas as applicações proveitosas dos fermentos soluveis na pharmacia.

A essencia de amendoas amargas, que é o principio activo do hydrolato, ou da agua distillada das amendoas amargas, empregado como medicamento, forma-se pela acção da *synaptase* (emulsina) sobre um glucoside, a *amygdalina*, contido nas amendoas amargas.

Quando das sementes da mostarda negra se extrahe a essencia respectiva, formada pelo isosulfocyanato de allylo



é ainda uma enzyma especial contida na semente, a chamada *myrosina* (sinigrase), que actua sobre o myronato de potassio, o hydrolisa, dando entre outros productos essa essencia.

As enzymas desempenham um papel importantissimo nos phenomenos vitaes. Dotadas de uma actividade extraordinaria, determinam tranquilla e lentamente no organismo phenomenos de hydratação, de redução e de oxydação, e decomposições simples, e até de synthese —, que os chimicos no laboratorio só podem realisar com agentes muito energicos, incompativeis com a vida dos orgãos. A sua composição é variavel, e, na maior parte d'elles, mal conhecida; comtudo approximam-se geralmente das materias albuminoides, e são productos da actividade das cellulas dos organismos superiores e inferiores.

Pelo modo de acção e pela sua actividade, approximam-se das enzymas ou diastáses os corpos chamados *toxinas* ou *toxal-*

*buminas*, substancias de natureza albuminoide e dotadas de um extraordinario poder toxico. Doses extremamente pequenas podem causar accidentes gravissimos: assim 1 mg. de *tetanotoxina* é sufficiente para matar um cavallo pesando 600 kilogrammas.

É á presença de toxinas nas bacterias pathogenicas e á sua formação nos organismos superiores, em seguida á perturbação nos phenomenos normaes das funcções, que se attribuem os accidentes das molestias infecciosas e diversas doenças.

Um dos meios que a medicina hoje emprega, e dos mais efficazes, para combater estas molestias é o emprego dos antisoros, nos quaes existem as *antitoxinas*, que paralytam as toxinas que se formam n'aquellas molestias, como já se disse.

As toxinas não offerecem apenas interesse na pathologia. Ha productos utilizados para preparações pharmaceuticas que as contém. As sementes do oleo de ricino devem a sua acção toxica a uma toxina—a *ricina*, que n'ellas existe, mas que não passa para o oleo. A semente do jequerity do Brazil (*Abrus precatorius*) contém tambem uma toxina—a *abrina*.

Ambas são verdadeiras globulinas vegetaes.

## VI

Mas não é só a materia organica que actua d'uma maneira muito energica, determinando phenomenos chimicos variados.

Os *metaes*, em solutos *colloidaes* (<sup>16</sup>), n'um estado extraordinario de divisão, actuam como verdadeiros fermentos, e até foram baptisados com o nome de *fermentos mineraes* (BREDIG). Um exemplo bastará para avaliar a extraordinaria actividade chimica que tem os metaes n'este estado colloidal: 1 mg. de platina em 300 litros d'agua é capaz de decompor ainda a agua oxygenada.

E eis o motivo porque a therapeutica hoje usa como medicamentos os solutos colloidaes da prata, do ouro e do mercurio.

## VII

A estes ensinamentos novos que para a pharmacia e para a medicina trouxeram os progressos da chimica, deve accrescentar-se ainda a descoberta sensacional da *materia radioactiva*.

Sabeis todas as propriedades das emanações do radio, tão

tenues que se produzem sem perda de peso; mas tão activas, não obstante!

Estas emanações teem uma acção physiologica e anatomica muito intensa, podendo-vos eu citar um exemplo de um medico portuense (17) que tem os musculos da mão atrophiados pelo emprego do radio.

O radio tem sido experimentado para a cura do cancro, do lupus, da tuberculose, dos epetheliomas do nariz, das paralyrias e nevralgias dos nervos superficiaes, etc. Alguem pensa até que o radio, pelas suas continuas conquistas, virá a occupar na therapeutica physica do futuro o papel primacial.

Estamos, de certo, ainda distantes d'essa epoca; mas um campo novo se offerece agora, não só ao philosopho, como ao medico e ao pharmaceutico.

O atomo chimico não é, para a sciencia experimental da actualidade, o extremo limite da divisão da materia; muito mais pequenos são os *electrões*, cuja massa, segundo os calculos de diversos physicos—LORENZ, ZEEMANN, PLÜCKER e outros—seria pelo menos mil vezes menor que a do atomo de hydrogenio.

Não obstante, estes fragmentos tenuissimos da materia (se é materia o que os constitue), cuja energia parece especialmente de natureza electrica, apparecem-nos com propriedades tão extraordinarias, que tudo faz crêr que terão de ser utilizados pela arte de curar com medicamentos heroicos!

Eis aqui, talvez, os prenuncios d'uma nova revolução na medicina, comparavel á que fizeram as descobertas de PASTEUR.

Os infinitamente pequenos na ordem dos seres vivos, como os infinitamente pequenos na ordem da materia bruta, desempenhariam um papel que ninguem durante seculos suspeitou!

E certamente que a pharmacia tem de modificar-se com estas novas acquisições de sciencia pura!

### CONCLUSÃO

MINHAS SENHORAS E MEUS SENHORES:

O assumpto merecia muito mais largos desenvolvimentos; mas a hora está adeantada, sinto que estou cansado, e não menos vos cancei. É o momento de finalizar.

Mostrei-vos os desenvolvimentos inesperados que, pelos progressos da sciencia, tem tido a chimica dos medicamentos. Ha hoje a considerar n'ella não só os productos das antigas pharmacopêas, como os novos medicamentos syntheticos, os productos organo-therapicos e seus principios activos, os soros e os fermentos, os metaes no estado colloidal e as substancias radioactivas.

Que conclusões uteis derivam para nós d'este apanhado do estado actual de chimica pharmaceutica, tão differente do que era ha vinte e cinco annos ?

A primeira é a mesma que, por outra fôrma mais exhaustiva e mais brilhante, desenvolveu, com superior criterio, na bella oração inaugural que proferiu na Escola de Pharmacia do Porto, em 17 de outubro de 1907, o nosso illustre Presidente (1<sup>s</sup>).

É preciso dar tempo aos alumnos das novas escolas de pharmacia para conhecerem todos os pontos mais capitaes da sciencia; e uma só cadeira, ainda sobrecarregada com o ensino accessorio das analyses clinicas, é manifestamente insufficiente. Urge desdobrar esse curso, como já está feito em muitas escolas, e particularmente nas da nossa visinha Hespanha: uma para medicamentos inorganicos, outra para os organicos (*Chimica pharmaceutica inorganica, chimica pharmaceutica organica*).

Tendo os nossos pharmaceuticos uma educação chimica mais completa do que quaesquer outros diplomados das escolas superiores, deve para elles passar o dominio especial da *chimica biologica*, o que é já uma realidade em Hespanha.

O ensino da *chimica toxicologica e sanitaria*, que na nova reforma acertadamente para lá passou, nobilita a profissão pharmaceutica e torna-a util e prestavel na vida social, ahi deve continuar a figurar.

Mas este ensino não deve entrar como de revez nas escolas de Pharmacia, como resulta de uma interpretação estulta da lei e regulamento vigentes, que faz do respectivo professor um typo original de lente subalterno, e assim desprestigia o ensino que elle proprio fornece. O professor da 4.<sup>a</sup> cadeira deve ser, por conveniencia das Escolas, equiparado aos outros, e, pelo facto de o ser, exercer o seu papel nos conselhos medicos-legaes, como super-arbitro, na apreciação dos exames toxicologicos.

As escolas, para fornecerem o ensino como convém, devem

possuir edificios proprios, laboratorios privativos de cada cadeira e do respectivo professor, e pessoal auxiliar habilitado e sufficiente.

Tudo isto o vi na Faculdade de Pharmacia de Madrid, que visitei em setembro do anno passado. Nada d'isso existe entre nós, digo-o com magoa; e a reflexão applica-se especialmente á Escola do Porto, miseravelmente acantoadá n'uma sala lobrega e húmida, onde pullulam exuberantemente os bolores.

Ensino experimental, como deve ser, sem laboratorios, sem o numero sufficiente de assistentes e preparadores, sem dotações—é uma utopia. Sem trilhos e sem machinas não há viação accelerada.

E sobretudo isto, e para coroar todas estas reformas, é preciso tambem (e talvez a muitos de vós desagrade a ideia) que n'essas colmeias onde se educam os futuros pharmaceuticos domine um espirito liberal e progressivo, de sorte que o merecimento possa triumphar sempre do espirito estreito da camarilha ou da classe.

Para demonstração seja-me licito citar dois exemplos frisantes.

A Allemanha é ciosa do seu saber e da elevação dos seus estabelecimentos de ensino e das suas universidades. Pois bem! Havia um chimico hollandez, VAN T'HOFF, que se tornára distinctissimo pelos seus estudos do physico-chimica. A Allemanha chamou-o para a sua primeira universidade.

Outro exemplo ainda, e este ainda mais suggestivo e frisante. Houve, um dia, um modesto pharmaceutico portuguez, que, por signal, fez o seu exame de habilitação na Escola de pharmacia d'esta cidade. Depois de varias vicissitudes foi para Paris, animado pela sêde do saber e entusiasta dos grandes chimicos que elle conhecia pelos livros, instruir-se com elles.

Os mestres conheceram-lhe em breve as aptidões excepcionaes, e o seu nobilissimo character; honraram-n'o com a sua amizade, e, quando a occasião se lhes proporcionou, fizeram-no chefe dos trabalhos praticos na Escola Central de Artes e Manufacturas de Paris, a elle que não era francez, nem era engenheiro pela Escola,—mas sabia analyse chimica, o que era o essencial. Mais tarde promoveram a sua nomeação de professor de analyse chimica na Escola Municipal Physica e Chimica da mesma cidade; e, o que é mais, muito mais do que isso, quando vagou a cadeira

de chimica analytica na Escola Central de Artes e Manufacturas, á qual concorreram dezenas de chimicos francezes e filhos da Escola Central, a preferencia foi dada ao estrangeiro, que era nosso patricio, o que as classes academicas bem conheciam pelos defeitos de pronuncia!

Esse portuguez illustre, que todos vós conheceis, de quem eu tive a fortuna de ser amigo, era ROBERTO DUARTE SILVA!

Perdeu com isto a Escola Central ou a sciencia franceza?

Bem sabem que não.

Não vos parece que estes exemplos são sufficientes demonstrativos para nos servirem de norma?

E, ao terminar, recebi, com os meus agradecimentos, os meus votos muito sinceros, e são: que os ventos favoneos guiem sempre esta Sociedade, de historia tão gloriosa na sciencia portugueza!

DISSE.

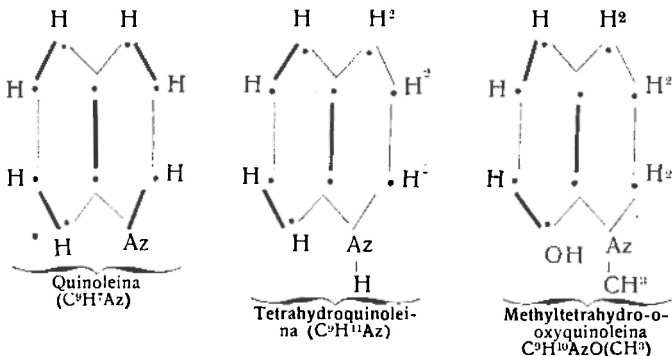
#### NOTAS

(<sup>1</sup>) O emerito professor italiano DIOSCORIDO VITALI, successor de SELMI na Universidade de Bolonha, fez uma primorosa prelecção no curso de chimica pharmaceutica, publicada em maio de 1908, por occasião do seu jubileu didactico, sob o titulo: «*Sui progressi in un quarto di secolo della Chimica Pharmaceutica e delle scienze a cui questa principalmente attinge*». Ahi estão consignados os principaes dados aproveitados para a minha conferencia.

Com o titulo — *La synthèse organique des médicaments* — publicou em 1890 o DR. R. NIETZKI um artigo, que foi reproduzido na *Revue scientifique*, t. XLVII, 1891 (1.º), p. 362-365. É já antiquado relativamente ás acquisições modernas.

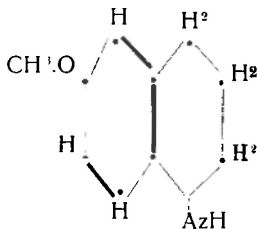
(<sup>2</sup>) A obra do celebrado medico portuguez, BERNARDINO ANTONIO GOMES, a respeito do cinchonino foi recentemente reproduzida na *Revista de chimica pura e applicada*, 4.º anno, n.º 3, março de 1908.

(<sup>3</sup> *bis*) A kairina (O. Fischer) e a thallina são bases quinoleicas. As relações d'estes dois productos com a quinoleina são as seguintes:

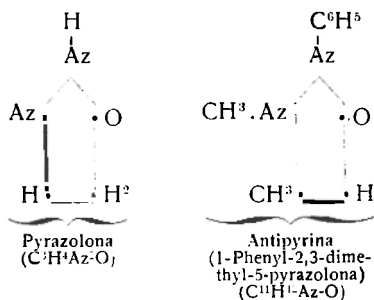


Ao chlorhydrato d'esta base  $C^9H^{10}AzO(CH^3),HCl$  é que se deu o nome de *kairina*.

A *thallina* é o chlorhydrato da base  $C^{10}H^{18}AzO$ , que é a p. methoxyetrahydroquinoleína  $CH^3.O.C^6H^3.C^3H^6.AzH$ .



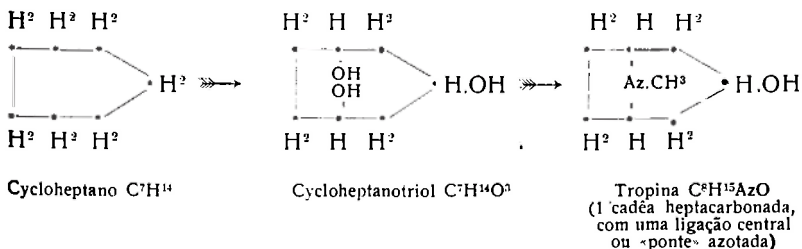
(<sup>3</sup>) As relações da *antipyryna* (KNORR, 1883) com a pyrazolona são indicadas pelas formulas seguintes:

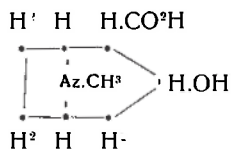
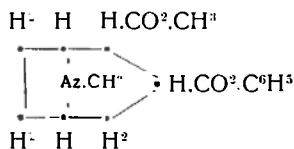


(<sup>4</sup>) A *chimica* e a *pharmacia*; conferencia na Sociedade chimico-pharmaceutica, feita na noite de 29 de outubro de 1903; Porto, 1903.

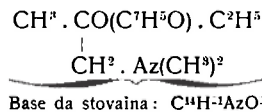
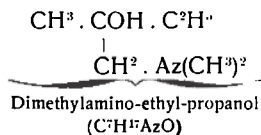
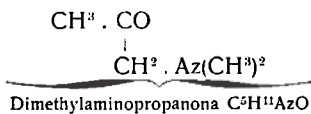
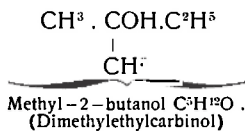
(<sup>5</sup>) *O reconhecimento analytico da cocaina e seus saes* (notas e documentos); 2.<sup>a</sup> edição; Porto, 1891, opusc. de 42 p.—*Sobre uma reacção da cocaina e seus saes*; Coimbra, 1900; opusc. de 19 p.

(<sup>6</sup>) As relações da cocaina com o *cycloheptano*, com a *tropina* e a *ecgonina* são indicados nas formulas seguintes:

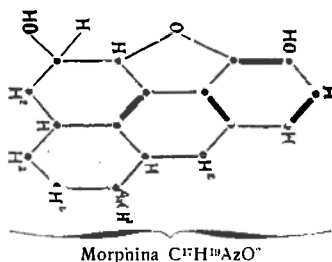
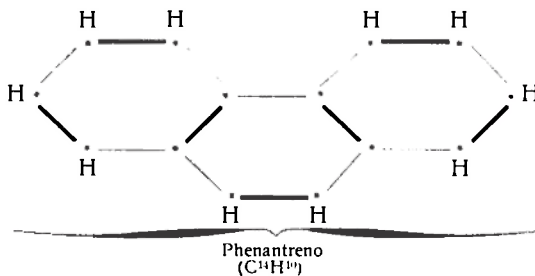


Ecgonina C<sup>9</sup>H<sup>15</sup>AzO<sup>3</sup>Cocaina C<sup>17</sup>H<sup>21</sup>AzO<sup>4</sup>

(7) As relações da stovaina com o hydrato de amyleno e a dimethylaminopropanona são dadas pelas formulas seguintes:

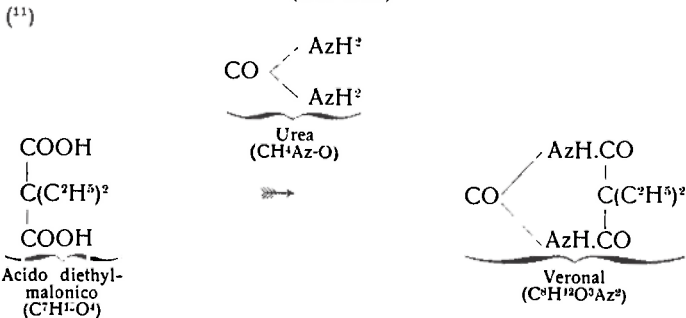
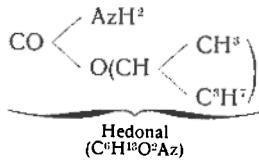
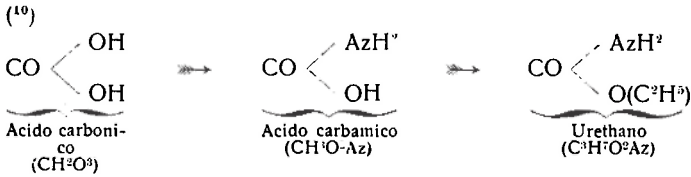
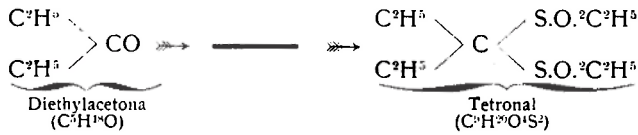
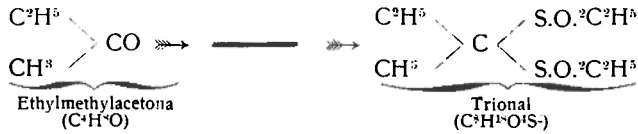
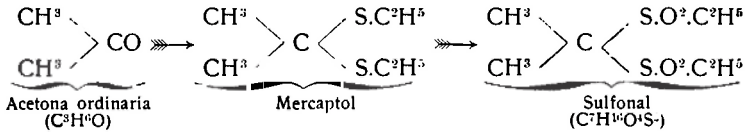


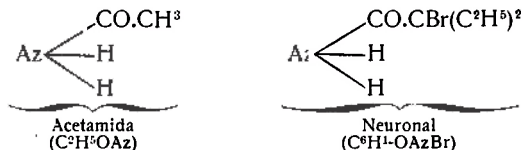
(8) As relações de morphina com o phenantreno estão indicadas nas formulas de constituição seguintes:





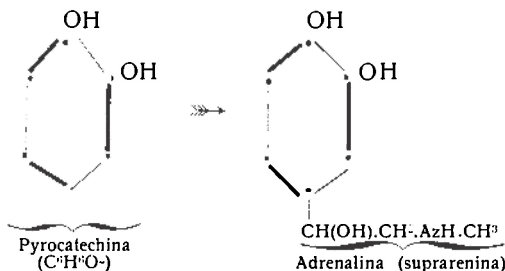
(8) As formulas das principaes sulfonas—*sulfonal*, *trional* e *tetronal*— são as seguintes, bem como as das acetonas que lhe servem de ponto de partida. O mercaptol intermedio na passagem da acetona para as disulfonas está indicado para o sulfonal; as formulas das outras são faecis de escrever:





(<sup>12</sup>) *Revue Scientifique*, 4.<sup>e</sup> série, t. I, 31 mai, 1894, p. 385, artigo de GRIMAUX, *Les theories de la chimique organique et les progrès de l'industrie*.

(<sup>13</sup>)



**Nota.**—N'esta e em algumas formulas anteriores, os pontos . representam atomos de carbono.

(<sup>14</sup>) Sobre este titulo fez GRIMAUX uma interessante conferencia. (*Revue des cours scientifiques*, 4.<sup>e</sup> série, t. IX, 1898, 2.<sup>o</sup>, p. 163, 6 août).

(<sup>15</sup>) É o processo de C. WEHNER, em tempos posto em prática pela Sociedade de productos chimicos de THANN e de MOLHOUSE, na Alsacia. (HALLER, *Industries chimiques et pharmaceutiques*, t. I, p. 396).

(<sup>16</sup>) O snr. Prof. VITALI fez-nos a amabilidade de fornecer a bibliographia sobre metaes colloidaes, por sua carta de 4 de julho do corrente anno:

HEUMANN (KARL).—*Anleitung zum Experimentiren bei Vorlesungen uber anorganisch. Chemie*; Braunschweig (indica o methodo de preparação dos metaes colloidaes), 3.<sup>e</sup> Aufl., 1904, p. 701, 703 e 805.—BREDIG. In *Zeitsch. für Angew. Chemie*, 1878, p. 951; *ibid.*, in *Zeitsch. für Elektrochemie*, t. 4, p. 515 e 547.—BELLITZER.—in *Berichte des deutsch. Chem. Gesellschaft*, t. 35, p. 2206, 2219 e 2223.—PAUL (C.). *Ibid.* p. 2224, 2236.—VANINO (L.). und HARTL (F.). *Ibid.* t. 37, p. 3620; t. 38, p. 463.—CASTORO (N.).—in *Zeitsch. f. anorg. Chemie*, t. 41, p. 126, 131.—MONNEYRAT.—in *Comptes Rendus*, t. 142, p. 1049.

Além dos metaes colloidaes tambem se obtiveram metalloides no estado colloidal; e entre estes o enxofre—*Pharm. Zeitung*, 1907, p. 823, e *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1907 II, p. 549; *ibid.*, 1908, I, p. 355; o arsenio—*Comptes Rendus*, t. II, 1907, p. 718; e ainda o phosphoro—*Journ. de Pharm. et de Chemie*, 1909, I, p. 249.

(<sup>17</sup>) O DR. JOAQUIM AUGUSTO D'ARAUJO E CASTRO.

(<sup>18</sup>) Sob o titulo—«A necessidade da ampliação do estudo da chimica pharmaceutica e da criação da cadeira de chimica biologica», que foi publicado n'esta *Revista*, t. 3.<sup>o</sup> (1907), p. 439.

## O aparelho de catalase para a analyse do leite

PELO

Dr. Lobeck

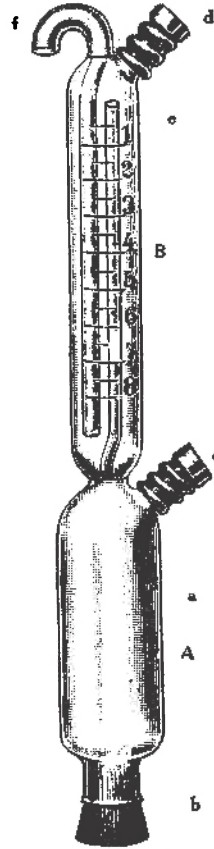
Até hoje o leite tem sido ensaiado especialmente sob o ponto de vista de sua composição chimica e das suas constantes physicas. N'estes ultimos tempos começou a ser estudado sob o ponto de vista bacteriologico; mas estas investigações exigem bastante tempo e estudos especiaes.

Era, por isso, importante possuir um methodo rapido que permittisse avaliar facilmente o teor maior e menor d'um leite em bacterias.

A *catalase* fornece um methodo d'este genero. Entende-se por catalase toda a enzima que tem a propriedade de decompôr a agua oxygenada quer em meio neutro, seja em meio acido.

Para realizar o ensaio da *catalase*, o DR. LOBECK imaginou um aparelho que se compõe d'um recipiente cylindrico A, fechado na parte inferior por uma rôlha de cautchu *b*, e munido na parte superior d'um outro recipiente cylindrico B, no qual está soldado um pequeno tubo, que chega quasi á extremidade superior, a qual termina por um tubo curvo que se prolonga até á parte inferior d'este segundo recipiente. Uma abertura lateral collocada sobre cada um dos dois recipientes é obturado pelas rôlhas *c* e *d*. Além d'isso, o recipiente superior tem uma escala graduada.

Para o uso d'este aparelho, fecha-se o recipiente inferior com a rôlha de borracha *b*, depois enche-se d'agua distillada o recipiente superior pela abertura lateral *d*, ou por meio d'uma pipêta, ou por meio d'um pequeno funil.



Apparelho de catalase para a analyse do leite do DR. LOBECK

Por outro lado, no recipiente inferior introduz-se igualmente, pela abertura lateral *c*, 15 centímetros cubicos de leite, e 5 centímetros cubicos d'agua oxygenada a 1 p. 100 (ou então 9 centímetros cubicos de leite e 3 centímetros cubicos d'agua oxygenada do titulo precedente).

Postas de novo nas aberturas as rôlhas *c* e *d*, agita-se bem o aparelho segurando-o pela extremidade inferior, e em seguida põe-se n'um banho d'agua cuja temperatura é conservada, tanto quanto possivel, a 25° e deixa-se n'este banho cêrca de 2 horas.

A agua oxygenada decompõe-se mais ou menos, e o oxygenio desprendido passa para o recipiente superior, aonde desloca uma quantidade correspondente d'agua, que se escapa pelo tubo curvo; por meio da escala graduada, pode-se avaliar a proporção de gaz devolvido, que representa o coefficiente de catalyse.

Como fica ar no recipiente que contém leite, e que este ar pôde dilatar-se pelo calor, o que falsearia os resultados, é essencial, depois de o encher, não segurar o aparelho pela parte inferior.

## **Monsieur L. CUNIASSE, de Paris, et mes Rapports sur l'analyse des alcools et eaux-de-vie**

PAR LE

**Dr. Hugo Mastbaum**

Directeur du Laboratoire des vins et huiles, Lisbonne

À mon retour de Madrid, où j'avais assisté au IX. Congrès International d'Agriculture, j'ai trouvé à mon laboratoire une lettre de Paris, dont voici la copie textuelle:

27, Rue Titon, XI<sup>e</sup>

Paris, le 27 avril, 1911.

*Monsieur,*

Je lis seulement aujourd'hui votre rapport sur les alcools au VII<sup>e</sup> Congrès à Londres.

Au cours de ce rapport, mal documenté et qui fourmille d'erreurs, vous déclarez que la réaction de Legal est plus sensible pour la menthe que pour l'absinthe.

Permettez-moi de vous apprendre: 1.<sup>o</sup> que je suis l'auteur de la méthode de caractérisation de la thuyone par la réaction du nitroprussiate (réaction de Legal — modifiée par moi); 2.<sup>o</sup> qu'il est *absolument inexacte* que l'essence de menthe donne la réaction de la thuyoné dans les conditions que j'ai indiquées.

Agrérez mes civilités.

L. CUNIASSE.

Cette lettre, écrite, à ce qu'il semble, dans un moment de mauvaise humeur, ne trahit guère la proverbiale urbanité française. Je n'ai donc pas répondu à Mr. CUNIASSE.

Cependant, comme mes rapports à divers Congrès internationaux sur les alcools ont été publiés dans cette Revue, je crois devoir à ses lecteurs quelques mots d'explication. J'ai donc le plaisir de constater:

1). que dans mon rapport sur les alcools au Congrès de Londres (1) il n'y a pas un mot sur la réaction de Legal.

2). que dans mon rapport au II. Congrès International d'hygiène alimentaire, à Bruxelles, 1<sup>ère</sup> partie (Les alcools et les eaux-de-vie au VII. Congrès International de chimie appliquée, à Londres) (2), il n'en est pas question non plus.

3). que dans le même rapport, II<sup>ème</sup> partie: Progrès dans l'analyse chimique des alcools et eaux-de-vie, n.<sup>o</sup> 5 (Huiles essentielles) (3), le passage incriminé par Mr. CUNIASSE *est la reproduction textuelle d'une publication officielle belge*, y citée avec tous les détails.

Mr. CUNIASSE, certainement aussi bien documenté que moi, trouvera dans le troisième Rapport du Conseil Supérieur d'hygiène publique (4) les passages suivants:

«La solution type donne, dans ces conditions, une coloration rubis très nette; les essais ont montré que des liqueurs contenant par litre un gramme d'essence de diverses menthes et de carvi ne donnent pas la réaction.

(1) Cette *Revista*; 1909, p. 168 à 183.

(2) Cette *Revista*; 1910, p. 289 à 295.

(3) Cette *Revista*; 1910, p. 303.

(4) Séance du 30 avril, 1908.

Rapport d'une Commission composée de M.M. BECCO, président; ANDRÉ, DEVAUX, DEPAIRE, BLAS, DE WALQUE et BRUYLANTS, rapporteur.

Les liqueurs à base des essences de menthe sont d'ailleurs caractérisées par un arôme particulier.

(En note). La réaction de Legal produite avec une quantité suffisante d'essences de menthe, est plus persistante qu'avec l'absinthe».

Ces passages ont été reproduits dans mon rapport, sans que j'y aie coupé ni ajouté quoi que ce soit; si Mr. CUNIASSE croit y trouver des erreurs, il fera bien de s'adresser à la Commission Belge.

Quant à moi, j'ai à déclarer, que, si les erreurs, dont mon rapport fourmille, sont du même ordre, je n'ai qu'à me féliciter de mon travail. Je suis en outre très incliné à croire que le manque de documentation noté par Mr. CUNIASSE se borne à avoir laissé échapper l'occasion de citer son nom; mais même à cet égard la Commission Belge est complice de mon crime.

---

## As aguas do novo abastecimento do Porto

PELO

Prof. A. J. Ferreira da Silva

### I

A agua que serve para o novo abastecimento do Porto é a dos rio Souza e do seu afluente principal—o rio Ferreira.

As origens do rio Souza são no concelho de Felgueiras, d'um e d'outro lado da séde do concelho—Margaride (fig. 1).

A leste, as primeiras nascentes são em Friande e Sendim (logar de Villar), na raiz da serra de Santa Quiteria. O riosinho passa perto da igreja de Moure e banha successivamente Varzea, Caramos, Refontoura e Pedreira. De quando em quando offerece quedas d'agua pittorescas. Aqui reproduzimos a da Ponte da Machada e a da Pedreira (fig. 2 e 3), que, com outras, devemos ao obsequio do snr. JOÃO SEÁRA.

A oeste, os primeiros filetes de agua vem da freguezia de



reita do Douro, junto á freguezia da Foz de Souza, defronte de Arnellas, havendo percorrido cêrca de 45 kilometros. A linha ferrea do Douro segue o curso d'este rio desde as estações de Recarei até pouco áquém do apeadeiro de Meinedo. Em frente á estação de Cette, passa o rio a pequena distancia; e atravessa-o sobre uma solida e elegante ponte a estrada que conduz



(Cliché do snr. JOÃO SEÁRA)

(Fig. 2) - Queda de agua do rio Souza, na ponte da Machada (Felgueiras)

d'ahi a Entre-os-Rios. Na estação de Penafiel tambem o rio passa muito proximo da linha ferrea. De todo este percurso dá ideia a planta (fig. 1).

As principaes origens do rio Ferreira são no concelho de Paços de Ferreira, na freguezia de Raimonda; o rio atravessa depois, recebendo pequenas affluentes, diversas freguezias d'esse concelho, do de Vallongo e de Gondomar, até entrar no rio Souza, com um percurso de cêrca de 30 kilometros (1).

(1) As indicações aqui consignadas foram-nos fornecidas, pelo que se peita ás origens, pelo snr. JOÃO SEÁRA, de Varziella, a quem muito agradecemos. Ellas completam e rectificam o que se encontra no *Diccionario de*