

ESTHERES ETHYLICOS DE CHAULMOOGRA

HOWARD IRVING COLE

B. Chem., Ph. D.

HUMBERTO T. CARDOSO

Chim. Ind.

Do Centro Internacional de Leprologia, Rio de Janeiro

Os oleos de chaulmoogra são sempre absorvidos muito lentamente e apresentam difficuldade na injeccão devido a sua alta viscosidade. Por estes motivos em 1908 começaram-se experiencias com o fim de conseguir outros productos desse oleo que fossem mais activos, mais facilmente absorvidos e injectados com maior facilidade. Power, em 1905, preparou pela primeira vez os estheres ethylicos de chaulmoogra mas o primeiro composto que foi lançado commercio foi em 1908 pela companhia Bayer sob o nome de "Anti-leprol". Entretanto, sómente depois de 1918 é que os estheres ethylicos foram usados em maior escala. Holtman e Dean em Hawaii e technicos da Colonia de Leprosos de Culion nas ilhas Philippinas, constatarem resultados superiores dos esthere's em relação aos oleos, sendo então generalizado o seu uso.

Os estheres ethylicos de chaulmoogra misturados com pequenas porções de ouras substancias como iodo, creosoto, etc., são hoje em dia os mais usados para o tratamento da lepra.

Este artigo incluye uma discussão dos methodos de preparação e purificação dos estheres ethylicos de oleo de chaulmoogra; influencia dos acidos graxos livres nas principaes constantes physicas (in-dice de refracção e poder rotatorio); influencia do acido sulfurico, como catalizador na esterhificação e methodos de preparação de estheres iodados e creosotados.

ESTHERIFICAÇÃO :

Os methodos primitivos eram baseados na combinação directa dos acidos graxos com o alcool ethylico. Mas tinham o grande inconveniente de exigir a preparação dos mesmos acidos. Muito mais simples e commodo é o processo em que se empregam directamente oleo de chaulmoogra e alcool com uma pequena quantidade

de acido sulfurico como catalizador. Para estherificar deste modo Rogers e Muir (1) indicaram o methodo de exposição á luz solar dessa mistura. Este methodo foi por nós empregado tomando duas especies de oleo: o *Hydnocctrpus Wightiana* e o *Carpotroche Brasiliensis*, iniciando assim um estudo comparativo dos mesmos. Na tabella I damos os resultados com algumas constantes.

TABELLA I — ESTHERIFICAÇÃO DE OLEOS DE CHAULMOOGRA A FRIO.

Oleo usado. (a)	Dias para inversão das camadas	Total de dias	Indice de refração	°/o esteres formados. (b)	°/o acidez. (Calculada em acido oleico)
Carpotroche Brasiliensis	20	20	1.4668	60.0	—
Brasiliensis	—	41	1.4593	96.1	—
Brasiliensis	—	63	1.4587	99.0	3.5
H. Wightiana	19	41	1.4600	92.4	—
H. Wightiana	—	67	1.4588	98.1	3.38

(a) — Constantes dos oleos usados:

C. Brasiliensis, indice de refração 1.4793 a 25°C., acidez 9.23%. Mistura usada: 3 ls. oleo, 3 ls. alcool e 192 cc. de acido sulfurico.

H. Wightiana, indice de refração 1.4796 a 25°C., acidez 2.8%. A mesma mistura em quantidade que a anterior.

(b) — As porcentagens de estheres foram calculadas pela formula dada por Perkins (2) usando como indices de refração dos estheres puros de *C. Brasitiensis* 1.4585 e de *H. Wightiana* 1.4584.

Como se deprehe da tabella I esse processo, em se tratando de industria não applicavel por exigir um espaço de tempo enorme. A estherificação a quente da mistura oleo, alcool e acido é portanto a solução mais viavel. E' necessario, entretanto, para que se obtenham bons resultados, um controle technico acurado. Tomar unicamente o factor tempo como indice do grão de estherificação não nos parece acoliselhavel, pois verificámos que sómente sendo a ebulição vigorosa e constante, de maneira a manter a mistura sempre agitada, bem como a fonte de calor invariavel é que essa indicação é mais approximada.

Tomar uma das constantes physicas, por exemplo, o indice de refração, nos parece ser o melhor caminho.

O graphico I mostra as curvas de estherificação com os pontos obtidos com 2%, 4% e 6% de acido sulfurico, e a tabella II os dados obtidos nos trabalhos de rotina variando a concentração de acido (2%, 4%, 5% e 6%), usando o indice de refração para controle.

TABELLA II — Efeito da concentração em acido sulfurico na esterificação dos oleos de chaulinoogra.

% acido (a)	I. R. depois 2 hrs.	I. R. depois 4 hrs.	I. R. depois 6 hrs.	I. R. depois 8 hrs.	% estheres em 8 hrs. (b)	Depois repou- sar 1 noite (c)	% final de estheres
2	1.4746	1.4684	1.4637	1.4603	88.4	1.4595	92.2
4	1.4724	1.4660	1.4603	1.4591	94.0	1.4586	96.3
5	1.4720	1.4647	1.4608	1.4592	93.6	1.4578	100.0
6	1.4720	1.4642	1.4601	1.4588	95.4	1.4578	100.0

(a) — A porcentagem de acido sulfurico na mistura é tomada sobre o total da somma do oleo com alcool.

(b) — Indices de refracção: do oleo 1.4796 e do esther puro 1.4578.

(c) — Estas leituras foram tomadas approximadamente 15 horas depois de parar o aquecimento.

Da tabella II conclue-se que quando se submete a uma ebulição vigorosa por oito horas uma mistura de volumes eguaes de oleo de chaulmoogra e alcool ethylico de 95% com acido sulfurico concentrado, um minimo de 6% é necessario para obter um resultado de 95% de estheres. Entretanto, se a mistura repousar durante uma noite, seguinte á ebulição, o resultado é de 100% mesmo com de acido. A tabella tambem mostra que o tempo não é um indice seguro (5% de acido da um resultado menor que 4% em oito horas na mistura tabellada). Isto indica que é necessario verificar o resultado por meio do indice de refracção.

O tempo necessario para concluir a esterificação é diminuido:

1 — Augmentando a quantidade de acido sulfurico como catalizador (até certo ponto);

8 — Augmentando a quantidade de alcool para mais da theoreticamente necessaria;

3 — Diminuindo a quantidade de agua presente (usando drogas concentradas);

4 — Augmentando a temperatura (da temperatura ambiente para o ponto de ebulição da mistura);

5 — Misturando intimamente os componentes (ebulição vigorosa).

Em rotina não é aconselhavel, sob o ponto de vista economico, usar alcool de mais de 95% nem acido melhor que o acido sulfurico commercial a 66° Baumé.

PROCESSO DE ESTHERIFICAÇÃO EM 8 HORAS:

A esterificação em 8 horas, hoje empregada pelo Centro Internacional de Leprologia, foi adoptada depois de uma genie de experiencias, que provaram ser possivel obter nesse espaço de tempo uma esterificação completa, desde que a ebulição se conserve constante e vigorosa, fazendo o controle por meio do indice de refracção.

O methodo consiste em aquecer vigorosamente por 8 horas, approximadamente, com condensador de refluxo, uma mistura de 7 litros de oleo *H. Wightiana*, 7 litros de alcool ethylico a 95% e 700cc. de acido sulfúrico concentrado a 66° Baumé. Esta mistura é feita com uma noite de antecedencia. Sômente se retiram os estheres formados depois de uma noite de repouso após a cessação do aquecimento.

LAVAGEM DOS ESTHERES:

Para remover o excesso de alcool, acido e glycerine, lavam-se os estheres com o dobro do seu volume em agua quente, por quatro vezes ou ate que a agua de lavagem seja neutra ao turesol. Se os estheres vão ser usados sem distillação ou sem neutralização devem ser seccos num tanque aquecido a vapor ou num banho-maria, e filtrados a frio. Nos outros casos (distillados e neutralizados) isto não é necessario. No capitulo neutralização indicamos os methodos a serem seguidos quando se os vae usar neutralizados.

DISTILLAÇÃO:

O uso dos estheres distillados ou não distillados é ainda objecto de discussão. Quando o oleo empregado é muito velho é necessaria a distillação, mas como hoje se pôde facilmente obter oleo de boa qualidade, em larga escala (com 2.5-3% acidez), nenhuma razão perdura. Se entretanto, a estherificação não é controlada pelo indice de refracção ou outro meio seguro, o esther bruto pôde conter quantidades apreciaveis de oleo (ate 10-20%), e neste caso a distillação removendo o oleo excedente diminue a viscosidade do producção mesmo tempo que garante uma composição constante. Por outro lado a distillação augmenta a decomposição em productos irritantes por causa do alto aquecimento para distillar a 15-20mm. de pressão a que se o submete.

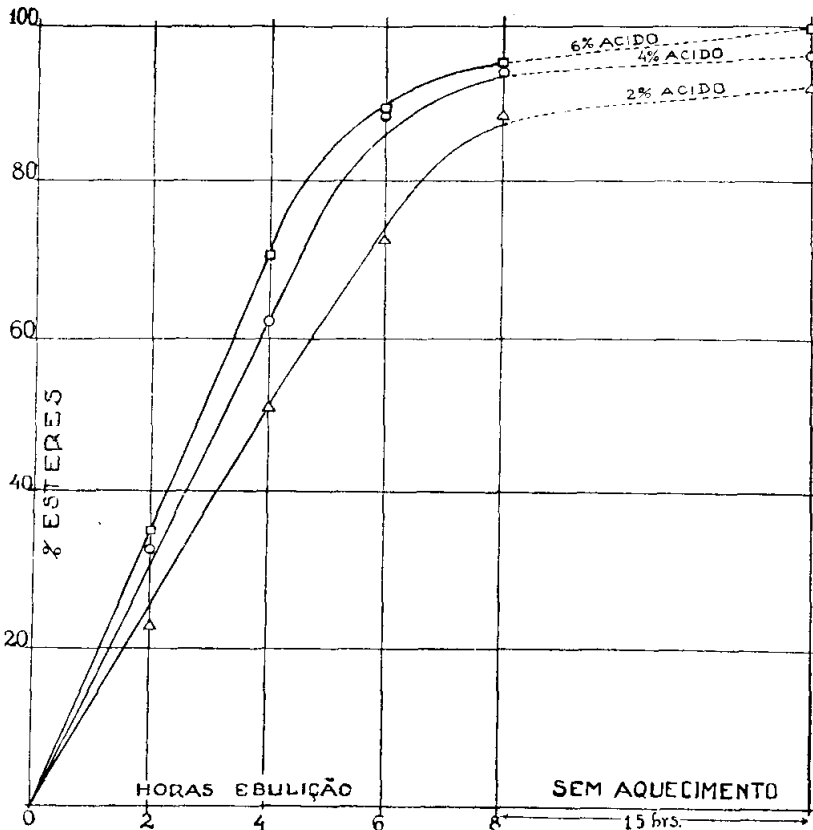
Estes productos podem ser removidos por neutralização consecutiva e arrastamento com vapor.

NEUTRALIZAÇÃO:

Experiencias recentes mostraram que os acidos graxos livres no esther não causam irritação (até cerca de 3%); é no entanto bastante conveniente, pare que se obtenham productos mais constantes, a neutralização desses acidos. Multas instituições estão usando estheres não neutralizados. E' o caso do Departamento de Prophylaxia da Lepra de S. Paulo, onde se está usando esther de *H. Wightiana* distillado, lavado mas não neutralizado. Muito embora esse esther possda uma acidez de cerca de 2.4% vem sendo usado já ha alguns annos satisfactoriamente, em larga escala (1000 litros em 1935), o que prova não ser esse producto tão irritante para uso em rotina.

A neutralização dos estheres geralmente se faz pela adição de uma solução quente (a 90°C.) de hydroxido de sodio (sôda caustica commercial) diluida em volume duplo do do esther. Não se deve agitar sendo ligeiramente, porque do contrario se forma uma emulsão muito forte. Os estheres não distillados tem uma tendencia maior a formar emulsões mais fortes que os distillados, usando-se commumete no primeiro caso, quando a emulsão está muito difficil de separar, sal de cosinha. Uma vez separadas as camadas retira-se a agua, e novamente repete-se a lavagem por mais 4 vezes empregando sempre agua hem quente. Obtem-se um resultado de cerca de 96% co uma acidez nunca maior que 0,15%.

Ainda se pôde proceder a neutralização pela adição de cal viva (Cali) em pó, agitando-se cuidadosamente e deixando sedimentar, sendo depois o esther filtrado uma ou duas vezes. A quantidade de cal viva empregada é calculada sobre o teor em acidos graxos livres. A acidez do producto final é de cerca de 0.35%.



ARRASTAMENTO COM VAPOR:

As impurezas volateis poderão ser removidas por arrastamento com vapor pelo espaço de duas horas mais ou menos. A quantidade de impurezas volateis é maior nos es heres distillados do que nos estheres não distillados e possuem um caracter irritante marcado, sendo, portanto, de toda a conveniencia a sua retirada. A lavagem com agua á ebulição pode tambem fornecer bons resultados, porque esta sendo usada em S. Paulo satisfactoriamente, dando um producto semelhante ao vaporizado.

MEDICAMENTOS FEITOS COM ESTHERES ETHYLICOS DE CHAULMOOGRA.

Todos os medicamentos á base de estheres ethylicos de chaulmoogra visam diminuir a irritabilidade que estes ultimos provocam por injecção. Evidentemente o effeito therapeutico é bastante diminuido seja pela addição de preparados ou seja pela diluição com oleos puros taes como o de oliva, de ligado de bacalháu.

As misturas com iodo, thymol, creosoto e menthol são os preparados mais usados para reduzir o effeito irritante. A diluição com oleo de chaulmoogra traz a vantagem de diminuir em muito pouco o effeito therapeutico.

Em alguns casos o resultado é devido as propriedades anesthesicas desses productos, em outros a uma verdadeira combinação com as substancias irritantes formando um composto não irritante. Acreditamos ser este o caso do iodo.

As tres combinações mais usadas actualmente são: — estheres diluidos com oleo purificado de chaulmoogra, estheres misturados com creosoto e estheres iodados.

Estheres ethylicos com 20% de oleo de chaulmoogra purificado: Pôde-se addicionar ate 20% de oleo de chaulmoogra sem alterar sensivelmente a viscosidade do esther ou as propriedades de absorpção. Esta mistura ao ser empregada deve ser amornada. Ainda em alguns laboratorios se acrescenta a esta mistura 4% de creosoto.

Estheres ethylicos com creosoto: — 4% a 10% de creosoto de faia podem ser addicionados ao esther á temperatura ambiente.

A addicção a quente torna o producto mais irritante é a concentração mais usada geralmente. Os estheres creosotados embora mais irritantes que os iodados, são de preferencia usados em rotina ou em casos de intolerancia ao iodo.

Pelos dados do Departamento de Prophylaxia da Lepra de São Paulo, pode-se fazer uma idéa da preferencia dos esthetes creosotados aqui no Brasil. Nos dez primeiros mezes de 1935, arroxima-

damente, foram distribuídos 500 litros desses estheres enquanto que sómente o foram 120 litros dos iodados e 300 de outras composições.

Estheres ethylicos coin iodo: — Além de possuirem uma irritação minima ainda são os mais activos therapeuticamente. A porcentagem mais usada é 112%, que augmentada faz decrescerem essas vantagens. Por injeccção intradermica estes estheres permitem ao medico por algum tempo o conhecimento exacto da area que esta sendo tratada.

Um dos autores citados (4,5) já mostrou que o methodo de preparação dos estheres iodados tem bastante importancia quanto a qualidade não irritante do producto final, O methodo que descreveremos, e que foi tomado como padrão pela conferencia Leonard Wood Memorial (3), foi usado por muitos annos na colonia de leprosos de Culion onde se verificou que o mesmo produz um medicamento de qualidade constante.

— Os estheres são aquecidos num vasilhame de ago inoxydavel ou esmaltado a 140°C.. O iodo previamente pesado é adicionado aos poucos, agitando-se ate dissolver. A reacção produzida eleva a temperatura a 150°C., temperatura esta que deve ser mantida por 30 minutos, agitando-se de quando em vez. Uma vez resfriados são filtrados e distribuidas em empoulas ou frascos. E' bastante aconselhavel, para se estar bem certo de que a reacção se completou, sómente usar o producto duas semanas depois de preparado.

Algumas precauções devem ser tomadas nessa preparação. Um aquecimento e resfriamento rapidos são necessarios; para isto a altura do liquido no vasilhame não deve ultrapassar a metade do diametro desta.

Os estheres devem ser claros e completamente seccos.

Uma agitação continua não é necessaria, mas é conveniente fazel-a de quando em vez afim de homogenisar a massa liquida aquecida. A luz e o calor em presenca do ar alteram rapidamente os estheres iodados, promovendo a formação de um producto mais irritante.

Os estheres iodados devem ser conservados, portanto, em recipientes bem fechados, em lager fresco e escuro.

VARIAÇÃO DAS CONSTANTES PHYSICAS COM A ACIDEZ

(Acidos graxos livres)

Os acidos graxos foram obtidos usando o processo commum de saponificação com solução alcoolica de potassa caustica a quanto e agitando ate que a mistura se tornasse solução limpida. Então por meio de acido sulfúrico diluido a quente os acidos graxos foram deslocados. Convem verificar que o meio seja bastante acido afim de impedir que permaneça algum sabão nesses ácidos, alterando fu-

turamente os resultados. Duas ou tres lavagens desses acidos com agua quente para eliminar completamente o excesso de acido sulfurico são bastantes. Foram seccos por refusão e dissolvidos em esther puro (esther regular com 0.14% de acidez) com titulos de 5%, 10% e 20%. Os resultados obtidos apparecem na tabella III.

TABELLA III — *Variação do indice de refração e do poder rotatorio com o teor em acidos graxos livres.*

Acidez % (Em acido oleko)	Poder rotatorio	ndice de refração
0.14	47.10	1.4584
5.00	47.50	1.4590
10.00	47.86	1.4596
20.00	48.44	1.4604

ENGLISH SUMMARY

The factors involved in esterification of chaulmoogra oils are discussed, including experiments on the influence of sulphuric acid as a catalyst on reaction rate. The variation of refractive index and optical rotation of ethyl esters with percent of free fatty acid is demonstrated.

Methods of esterification and purification of ethyl esters are given as well as directions for the preparation of creosoted and iodized esters.

REFERENCIAS

- (1) — ROGERS L. & MUIR E. "Leprosy" Ed. 1925. W. M. Wood & Co., N. Y.
- (2) — PERKINS G. Philippine Journal of Science 24 (1924) 621.
- (3) — Report of the Leonard Wood Memorial Conference on Leprosy, 2, 1934, 352.
- (4) — COLE, H. I., Philippine Journal of Science, 40 — 1929, 503.
- (5) — COLE, H. I., idem, 46 — 1931, 377.