

# A QUIMICA DO OLEO DE CHAULMOOGRA

**POSSOLO, Helena**

Chefe do Laboratorio de Quimica  
Serviço de Profilaxia da Lepra  
do Estado de São Paulo.

## JUSTIFICAÇÃO

A cura da lepra é ainda um dos grandes problemas da medicina. A descoberta de uma terapeutica especifica, capaz de debelar o mal de Hansen, é a chave almejada que franqueará o caminho dos que se encontram segregados da sociedade.

Desde ha muito o empirismo, coadjuvado pelo sofrimento e vontade de viver, vem trabalhando com afan naquele sentido.

Acompanhando os primeiros passos da medicina, numerosos pesquisadores se dedicaram a essa tarefa, constituindo hoje grande numero os que se aliam com o mesmo ideal, impulsionados, não tanto pelo prazer da descoberta cientifica, mas, principalmente com o desejo de debelar uma doença tão antiga quanto rebelde conseguindo restituir a saúde aos portadores do impiedoso mal de Hansen.

As medidas profiláticas postas em prática pelos higienistas não excluem os agentes terapeuticos; elas visam pelo tratamento medicamentoso restringir o mais possivel o campo da disseminação. Mas, si o isolamento é um grande beneficio, não deixa todavia de ser uma imposição á reclusão, sem remediar o mal definitivamente.

Outróra o isolamento visava mais o bem social do que o proprio doente; hoje, porém, cerca-o de todo o confôrto, procurando amenisar o mais possivel os seus padecimentos.

A celebre legenda do poeta: "Lasciate ogni speranza voi

ch'entrati", já não pôde ser tomada como sentença irrevogavel, pois a lepra é curavel, segundo afirmam varios leprólogos.

**GOURGEROT** na sua recente Monografia, citada por **BERTACCINI**, ("Resenha Clinica e Cientifica, S. Paulo, A. VI, pag. 249"), chega á conclusão que a lepra não impõe mais o prognostico reservado de outros tempos; diz ele: "é uma doença grave, mas não fatal, ás vezes curavel expontaneamente, quasi sempre curavel com os atuais tratamentos, desde que não se intervenha tardiamente", — A curabilidade, diz **BERTACCINI**, "não significa — restitutio ad integrum — das alterações, mas simplesmente a extinção duradoura de qualquer foco ativo no organismo atingido". E' da mesma opinião **GOURGEROT** quando diz: "a cura não refaz os olhos destruidos, os musculos atrofiados, as falanges caídas e, o leprosa, curado, fica com as suas cicatrizes e mutilações". A cura definitiva se dá, no pensar de **PALDROCK**, só depois de um periodo de 5 anos, cessado o tratamento medicamentoso, sem recidivas das manifestações lepróticas. Outros leprologistas, muito mais rigorosos e pessimistas, exigem mais tempo pala considerarem curados os casos tratados e tidos como tais. Nesse numero se acham: **ROSE**, **MITSDA**, **COCHRANE**, **SARA** e outros.

Apesar de tudo, esses experimentadores não negam a curabilidade da lepra, exigem apenas um tratamento longo, bem orientado, seguindo-se depois da alta, exames bacteriológicos e clínicos, periódicos, com resultados sempre negativos, por longo espaço de tempo.

Entre nós, no Serviço de Profilaxia da Lepra de São Paulo, o critério seguido é descrito pelo Dr. Nelson de Souza Campos, ("Revista de Leprologia de São Paulo, 2.<sup>a</sup> serie, vol. V, Setembro de 1937") e, o tempo para considerar definitivamente curado clinicamente, é de 6 anos e meio. Durante esse tempo, o doente é obrigado a exames periódicos sob vigilância medica. O número de altas obtidas nesse Serviço até 1938, foi de 1631 casos, numero bastante animador.

A probabilidade de sucesso depende de uma porção de fatores individuais, diz **BERTACCINI**, dentre os quais, a idade e o estado do individuo no inicio do tratamento e, ainda uma orientação sábia, combinada com as medidas higienicas. Tudo isso não é o bastante para que o medico possa afirmar, assegurar ao doente a felicidade de viver, a esperança na cura, sem receio de afirmar uma inverdade; é preciso que o medico tenha á sua disposição um remedio eficaz, um remedio especifico.

Assim como as sífilis foi julgada pelos arsenicaes e saes mercuricos, assim tambem a lepra, terá mais cedo ou mais tarde o seu remedio salvador.

**HOLLMAN** afirma e as experiências o têm demonstrado, que

os ácidos graxos do óleo de chaulmoogra, seja sob a forma de sais sodicos, seja sob a forma de estéres etilicos, quando bem administrados, levam à cura pelo desaparecimento completo dos bacilos de Hansen, das manchas e nódulos leproticos. Todavia, diz o mesmo autor: "é necessario que o tratamento seja prolongado por mais 2 anos". **FIDANZA**, num belo trabalho sôbre o tratamento da lepra, tratando da conduta do medico, em face do caso apresentado, passa em revista os medicamentos mais em voga, dizendo: "que os preparados mais eficazes para o tratamento da lepra, são os óleos de chaulmoogra e seus derivados", citando as diversas formas a serem applicadas e os resultados obtidas por seus experimentadores.

Muitas drogas têm sido experimentadas: bismuto, antimonio, arsenico, iodo, fósforo, ferro, guaicol, timol, estricnina, vacinas, sôros, agentes externos, como a neve carbonica, raios X, rádio, cáusticos, correntes elétricas e diversas especies de banhos; corantes, tais como: azul de metileno, azul tripan, azul de toluidina, verde malaquita, cristal violêta, auramina, eosina, fluoresceina, fucsina ácida e básica, violêta de genciana, etc. Desses corantes salienta-se o azul de metileno que foi muito gabado por **GALOVINE-LEGGATA**, **BYRIE**, **FERON**, **RYLES**, **LOMBARDO**, pela ação corante eletiva sobre o bacilo e sobre os lepromas. Esse medicamento, já usado por **GALLEY**, ha muito tempo, aparece de novo em 1934, epoca em que **MONTEL** comunicou os resultados brilhantes por ele obtidos com o emprego desse produto na policlinica de Saigon. Mas, apesar dos resultados miraculosos, o proprio **MONTEL** fez reservas quanto ao prognóstico, devido ao curto periodo de tratamento numa molestia tão rebelde. Seguiram-se numerosas experiências, infelizmente, porém, os resultados não foram decisivos como a principio supunha **MONTEL**; houve casos de intolerância, de recidivas graves, sendo o medicamento rejeitado pelos doentes, por comunicar á pele côr azul, tornando o aspéto dos doentes mais sombrio e alterado. Entretanto, como nos demais medicamentos, ha casos de exceção, tendo ele ainda o seu emprego em pequena escala.

De modo que, de todo esse arsenal terapeutico muito numeroso, permanece vencedor pelos resultados constantes verificados por diversos leprologistas do mundo inteiro, o óleo de chaulmoogra e seus derivados.

Este medicamento desde que entrou na pratica medica nunca mais deixou de ser usado; devemos-lo a **MOUART**, medico de Madras no ano de 1854.

Nessa epoca, era o medicamento dado por via oral; as injeções vieram mais tarde. Em 1899, **TOURTOULIS BEY**, cita a applicação de injeções sub-cutaneas do oleo, em um caso onde sobreveio intolerancia por via bucal, mas no qual o medicamento era re-

clamado pelo doente, devido as melhoras obtidas, tendo mesmo desaparecido todos os vestígios do mal que eram bastante acentuados. Em 1910, o **Dr. JUAN** de **AZUA** aconselha também o uso de injeções.

Em 1912 e 1913, **VICTOR HEISER**, nas Philippinas, e **ROGERS**, iniciaram e deram grande impulso á applicação desse medicamento em injeções. Em 1919, **HOLMANN** e **DEAN** em Hawaii, referem-se aos bons resultados obtidos com as injeções intramusculares feitas com ésteres etílicos do chaulmoogra.

Em 1927 aparece o "Alepol" que é um sabão dos ácidos graxos do chaulmoogra, de baixo ponto de fusão. Outros têm sido preparados, tais como: propil, butil, amil-ésteres dos ácidos do chaulmoogra, chaulmogrifosfato, dichaulmogriflicero-fosfato, etc. Todos esses preparados têm alimentado esperanças.

### A PLANTA — LIGEIRO HISTORICO

Os habitantes do sudoeste asiático consideram de longa data as sementes das árvores da tribo Pungiae, como remédio eficaz nas molestias da pele. Os chineses, em 1871 importavam do Sião, sementes denominadas "Ta - fung - Tszê", que segundo o **Dr. PORTER SMITH**, provinham da *Gynocardia* — odorata de Brown denominada também *Chaulmoogra odorata* (Roxb) em 1814.

Na França, as sementes de chaulmoogra foram levadas por Boris, em 1898.

Muita confusão havia a respeito da verdadeira chaulmoogra, até que **DAVID GRAIN**, em 1901, **POWER** e **GORNAL**, em 1904 resolveram o assunto. Sabemos atualmente, segundo os autores citados, que a planta que fornece o óleo verdadeiro, é o "*Taraktogenos Kurzii* de King".

Essa planta pertence a família de Flacourtiaceas, subdivididas em 4 tribus: *Oncobea*, *Abietia*, *Proctia* e *Flacourtiea*.

Essa família, segundo **VAN TIEGHEM** compreende 300 espécies, distribuídas por 40 géneros, sendo um dos mais importantes, o género *Hydnocarpus* ao qual pertence o *Taraktogenos Kurzii* de King. Está pois fora de dúvida, que a *Ginocardia* odorata de Brown, não é a planta produtora do óleo ativo; o género *Ginocardia* fornece óleo bem diferente do de chaulmoogra, segundo **POWER** e **GORNALL**.

Todavia, ha outras plantas do género *Hydnocarpus*, capazes de produzir óleo ativo sobre a luz polarizada, contendo por conseguinte, os ácidos da serie chaulmoogrica. Assim, temos: *Hydnocarpus Wightiana* Blume, cultivada na India; *Hydnocarpus venenata* Gaestner, originaria de Ceilão e Burma; *Hydnocarpus castanea* Hook Thoma; *Hydnocarpus alpina* Wight; *Hydnocarpus ine-*

# Instituto Paulista de Dermotherapia Ltda.

Director: DR. LINNEU PRESTES

Prof. Cathedratico de Chimica Toxicologica e Bromatologica de Universidade de S. Paulo e chefe do Serviço-Chimico do Departamento de Prophylaxia da Lepra.

NO TRATAMENTO DA LEPROA:

## CHAULMOETHYL

Estheres ethylicos do oleo de chaulmoogra (Hydnocarpus Wightiana), creosotados a 4%

## Chaulmoethyl = Iodico

Estheres ethylicos do oleo chaulmoogra (Hydnocarpus Wightiana) iodados a 2%

## CHAULMOBENZYL

Estheres ethylbenzylicos dos acidos gordurosos do oleo de chaulmoogra.

— Preparados com materia prima das melhores procedencias e com a mais moderna e perfeita technica.

Embalagens: *Clinica*:

Em caixas de 6 ampolas, 1.º, 2.º e 3.º graus correspondendo a 1-2 e 3 cc.

Em caixas de 50 ampolas de 1.º, 2.º e 3.º graus.

*Hospitalar*:

Em caixas de 100 ampolas de 1-2 e 3 cc.

Em caixas de 50 ampolas de 5, 10 e 20 cc.

Nota: Toda caixa traz no seu verso, o poder rotatorio especifico do esther contido nas ampoulas.

Laboratorio e Escriptorio:

RUA SANTO ANTONIO, 45

Caixa Postal, 3437 — São Paulo, Brasil



**B  
I  
O  
S  
T  
E  
N  
Y  
L**

**COMPOSIÇÃO:**

Morrhuate de  
Ethyl, Cynama-  
to de Benzyla,  
Cholesterina e  
Camphora em  
vehiculo oleoso  
indolor

**INDICAÇÕES:**

Reconstituinte  
geral, no trata-  
mento das bacil-  
loses, nas infe-  
ções dos órgãos  
respiratorios  
etc. etc.

**ESTRONCIANYL**

**FORMULA:**

Metilgliossilato de  
Estroncio - Dietilen-  
diamina, em solução  
isotonica cloretonada.

ctgr. 45 em amps. de 5 cc.  
" 18 " " " 2 cc.

Para uso intramuscular  
e endovenoso.

**Eczemas  
Toxicodermias  
Estados Alérgicos**

S. A. COMMERCIAL e COMMISSARIA  
Caixa Postal, 3061 - São Paulo

brians Vohl, *H. macrocarpa* Warburg, *Oncoba echinata* de origem africana e outras.

Ôra, havendo multiplicidade de produtores do oleo ativo e sendo variavel o habitat de cada planta, diferente será tambem o produto comercial, conforme a origem ou procedência. Daí decorre a vantagem da caracterização das amostras de oleo de chaulmoogra, que o Estado recebe em grande escala, do estrangeiro. Eis, pois, o motivo deste pequeno trabalho, inspirado na vontade de contribuir com alguma cousa que possa ser util aos que se acham incumbidos de tais perquizas.

### **DIVISÃO E DESCRIÇÃO**

Está provado que o valor terapeutico do oleo de chaulmoogra está na riqueza em ácidos ativos e, portanto, no poder rotatorio daquele. Mas, o grau de rotação não é suficiente para a caracterização do produto, sendo necessario alem dessa propriedade de alto valor, recorrermos a outros caracteres, tais como: indice de iodo, indice de saponificação, poder refringente e indice de acidez. Estes indices variam de um para outro óleo, mas oscilam entre certos limites para um determinado óleo, nas mesmas condições de experiencia. Não é tudo; a composição qualitativa e quantitativa deve variar e, no oleo da classe do de chaulmoogra, varia realmente.

Nesta especie de oleo, ha, como demonstrou **POWER** e seus colaboradores, os ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico, ácidos terpênicos, dotados de poder dextro rotatorio.

O isolamento e caracterisação de tais ácidos devem ser um complemento indispensavel no estudo dos oleos Taraktogenicos, pois são no estado atual dos nossos conhecimentos o porque da eficiencia medicamentosa destes.

### **OLEO DE CHAULMOOGRA**

As amostras que temos analisado, apresentam-se como massa de consistencia butirosa, mole á temperatura de +18° a +19° C., fusão completa a +25°C.. O liquido rezultante é o de côr amarelo-ambar, de cheiro aromatico, ponto de solidificação a +11° e densidade igual a 0,950 a 27°C.

O oleo de chaulmoogra é pouco soluvel no alcool a quente, soluvel nos diferentes solventes neutros.

O acido sulfurico concentrado reage com energia, dando uma massa elastica de côr castanha, quasi insoluvel nos disolventes organicos, soluvel nas soluções alcalinas, a quente. A solução oleo benzênica resorcínada, tratada pelo ácido ázotico concentrado, toma uma coloração lilaz não persistente.

A reação de Bellier é comum aos óleos, mas com o chaulmoogrico ela é bem distinta. A determinação das constantes, feita com grande cuidado, nos proporcionou os numeros abaixo:

Índice refração a 40° .....	1,4735
" de iodo .....	101
" " saponificação .....	204,3
" " acidez .....	5,7
Rotação específica (sol. chl. 10%).....	+57,64
Densidade a 27° .....	0,950°
Ponto de fusão .....	+25°
" " solidificação .....	+11°

Desses diferentes indices, estudamos com especial cuidado o indice de iodo em função da temperatura e do tempo, afim de verificarmos o modo de agir do iodo em presença do óleo. O processo usado para as determinações do indice, foi o de Hübl, porque experimentado em face de outros, deu resultados mais constantes.

### INDICE DE IODO

Estudando a influência da temperatura e do tempo, fizemos variar um, conservando o outro constante. Assim, mantendo-se o tempo sempre igual a uma hora, fizemos variar a temperatura, desde 4° até 140°, limite das nossas observações. Depois, operamos a temperatura ambiente, entre 22 a 24°, variando o tempo desde 10 minutos até duas horas. As diferenças neste ultimo caso foram mínimas, mostrando assim a nenhuma influência do tempo. O mesmo não acontece com a temperatura que, a partir de 40° influencia diretamente o índice de iodo. Este índice cresce à medida que cresce a temperatura, como mostra o quadro abaixo:

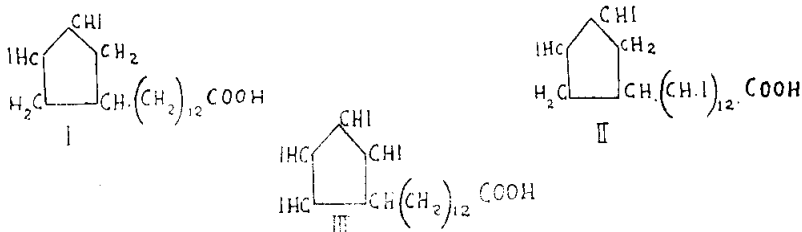
TEMPERATURA	INDICE DE IODO	TEMPO
4°	99,6°	1 hora
20°	101°	1 "
40,5°	109°	1 "
60°	122°	1 "
70°	130°	1 "
80°	140°	1 "
86°	146°	1 "
95°	156°	1 "
110°	178°	1 "
120°	191°	1 "
130°	211°	1 "
140°	231°	1 "



Estas determinações foram feitas com refluxo, tendo-se o cuidado de colocar na parte mais alta do refrigerante, um tampão de algodão embebido em goma de amido, afim de verificarmos se havia fuga de I, o que não se deu.

Os dados aqui apresentados, foram todos utilizados para a representação gráfica, pois as diferenças entre os números encontrados, foram constantes, com ligeiros afastamentos, que não afêtam o resultado geral. (Fig. 1).

Concluimos do exposto, que o iodo á temperatura compreendida entre 4 a 40,5° se combina por adição, penetrando no núcleo pentagonal, pela ruptura de uma das ligações etilênicas. A quente, ao contrário, êle contrae combinação com os hidrogênios do grupo CH<sup>2</sup>, dando ácido iodídrico e tomando ao mesmo tempo o lugar dos hidrogênios deslocados. As fórmulas interpretarão melhor o que acabamos de explicar:



Resta sabermos qual dos dois esquemas II e III será o verdadeiro. Na nossa opinião, entendemos que o iodo substitue os hidrogenios nucleares a quente, (esquema III) , porque a quantidade de ácido iodídrico encontrada é pequena, não corresponde a monosubstituição no agrupamento (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>. Além disso, os dois grupos CH<sub>2</sub> do nucleo pentagonal, seguindo e antecedendo a dupla ligação, têm enlaces frageis e os hidrogênios podem ser substituidos facilmente (**MARTINET**).

A dosagem da quantidade de ácido iodídrico não permite uma conclusão tão completa, mas acreditamos que isso se dê pela disposição simétrica dos átomos ao redor do nucleo pentagonal.

Tivemos tambem, durante nossas experiencias, ensejo de verificar que o composto iodado, formado a quente, é muito estavel; o óleo iodado nessas condições, é escuro ou vermelho escuro, abandonando o iodo dificilmente.

O oleo de chaulmoogra é uma mistura em cuja composição entram diversos ácidos, dentre os quais se destacam o chaulmoogríco e hidnocarpico, alem de outros.

**POWER** e **GORNALL** demonstraram que esses ácidos apresentam uma cadeia terpênica. São monoterpênicos, com uma dupla ligação entre dois carbonos do núcleo pentagonal.

Óra, sabemos que os corpos com ligação etilênica têm a propriedade de permitir combinações de adição em face dos elementos halogênos.

Essas ligações são frágeis e assim se explica a quasi constância do índice de iodo à temperatura desde 4° (99,6) até 40,5° (109). O iodo combina-se aditivamente com os ácidos do óleo através das duplas ligações.

A penetração dos halogênos por substituição é mais difícil: eles têm que expelir os hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub> com os quais se combinam, razão porque precisamos do auxílio do calor. Essas reações são de fácil demonstração. Assim, ao ajuntar-se a solução de iodo ao óleo, a cor vermelha desaparece rapidamente, desde que não ultrapasse certo limite. Outro fato demonstrativo é a falta de reação ácida, do líquido ao Congo, quando se determina o índice de iodo à temperatura do laboratório.

A determinação do índice à temperatura superior a 40,5°, traz como consequência a acidez do meio, o que prova que o iodo expelindo os hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub>, combina-se com ele, dando ácido iodídrico. Esse ácido sendo mineral torna azul o papel vermelho Congo, e isso foi o que observamos durante as experiências que realizámos.

O quadro abaixo, reproduzido de Findlay, compara as constantes dos principais óleos anti-leproticos, referidas na literatura, com as de um dos óleos por nós examinados.

OLEO	Densidade	Índice refratométrico	Rotação 100 mm. 30° D.	Índice iódico	Índice de saponificação	Acidez em percentagem de ácido oleico	Poder rotatório específico dos ácidos graxos.
Ginocardia odorata . . . . .	0,929	1,4743	0	160	198	2,7	0
Hydnocarpus alcaloe . . . . .	0,948	1,4763	48,3	94,4	202	6,7	40
Hydnocarpus antelmintica	0,952	1,4630	442	84,5	201	3,6	50
Hydnocarpus Hutchinsonii	0,943	1,4743	44	83,5	199	5,3	50
Hydnocarpus subfalcata	0,951	1,4761	49,1	89,0	206	6,6	36
Hydnocarpus venenata . . .	0,947	1,4769	46,4	90,7	191	1,2	49
Hydnocarpus Wightiana	0,947	1,4763	51,2	97,0	207	6,7	54
Hydnocarpus Woodii . . . .	0,947	1,473	459	68,5	192	5,9	53
Taraktogenos Kurzii . . . .	0,951	1,4771	43,5	104	215	3,4	43
Asteristigma macrocarpa	0,955	1,4771	48,1	95,2	198	3,4	43
Óleo examinado . . . . .	0,950	1,4735	57,64	101	204,3	5,7	56

## ACIDOS GRAXOS

Tendo o óleo de chaulmoogra como constituintes principais os ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico, o isolamento desses dois ácidos constituiu o segundo objetivo visado em nossas experiências. As suas características são bem conhecidas, havendo entretanto, pequena oscilação no numero de suas constantes, citado pelos diversos pesquisadores. Conseguimos alcançar o nosso desideratum, tomando por norma os ensinamentos dados por **DEAN** na separação dos princípios do óleo de chaulmoogra.

**DEAN**, aconselha a separação, partindo-se da mistura dos ácidos totais, visto o fracionamento dos ésteres etilicos, não ter dado o resultado almejado; nós, porem, chegamos a separa-los, partindo tambem dos ésteres etilicos e observamos vantagem nesse metodo.

A separação dos ácidos pela distilação dos ácidos graxos foi assim conseguida.

Para obtenção dos ácidos graxos, o óleo foi saponificado pela soda, o sabão obtido tratado pelo ácido clóridrico que põe em liberdade os ácidos graxos. Estes foram lavados até reação neutra das aguas e completamente secos. Nessas condições eles apresentam o aspéto de uma massa dura, amarelada, aromática, insolúvel na água, soluvel nos diferentes solventes orgânicos. Funde a 44°, dando um líquido espesso, de côr amarela pronunciada, e aromático.

Em solução clórofórmica, apresenta no polarímetro, uma rotação específica de +56°. O índice de saponificação é igual a 216 e o de todo, igual a 100,°6.

Os ácidos totais submetidos a distilação fracionada no vácuo se resolvem nos seus constituintes, exigindo, todavia, operações complementares de cristalisação e recristalisação.

Antes porem, de descrevermos o processo de distilação, vejamos o aparelho por nós empregado para o fracionamento das diferentes frações e construído especialmente para esse fim.

Pela fotografia (fig. 2) compreende-se facilmente o seu manejo, sendo que a torneira A, alem de duas comunicações para o ramo superior e inferior, possui uma terceira, para o exterior, permitindo assim a entrada de ar para a retirada do líquido do cilindro inferior. A distilação é feita em alto vácuo. Empregamos um balão distilatorio, tipo Claisen, munido de tubo capilar e termômetro. As primeiras porções do distilado são constituídas por um líquido incolor, perfeitamente transparente, permanecendo líquido ainda, ao retirar-se do aparelho. As frações seguintes começam a solidificar-se nas paredes dos cilindros e nas torneiras, sendo necessário o emprego d o ar quente para retirar-las. O final da distilação é indicado com segurança não só pelo seu alto ponto de fusão, como tambem por tornar-se o distilado, ligeiramente esverdeado. Essa ultima por-

ção, quando solidificada, tem cor amarelada e notam-se na sua superfície, pontos brilhantes cristalinos; ela é constituída pelo ácido chaulmoogrico quasi puro e o seu ponto de fusão atinge 57 a 58°.

Das frações separadas, as que apresentavam o mesmo ponto de fusão, foram misturadas e redistiladas, fracionando-se novamente. Estas foram classificadas pelos seus valores de fusão e aproveitadas as que fundiam a temperaturas mais elevadas, para a obtenção do ácido chaulmoogrico; ao contrário, aquelas de ponto de fusão menos elevado, serviam para preparar o ácido dinocárpico.

Pela destilação dos ésteres etílicos obtivemos com muito maior facilidade a cristalisação dos ácidos chaulmoogrico e hidnocarpico. Nessa destilação, substituímos o balão tipo Claisen, pelo empregado por **DEAN**.

A primeira porção do destilado é fortemente aromática e incolor, as seguintes também são constituídas por um liquido incolor e quando saponificadas, os seus pontos de fusão são de 35° a 40° coincidindo os mesmos com os da destilação dirécta dos ácidos graxos.

As ultimas porções do destilado são ligeiramente amarelas ou amarelo esverdeadas.

A ultima porção saponificada apresenta também, como na destilação dirécta dos ácidos graxos, a cor amarelada e na sua superfície, notam-se pontos cristalinos brilhantes e seu ponto de fusão é de 58°.

Colhidas as primeiras frações, foram as mesmas classificadas pelo seu poder rotatorio, depois saponificadas e dissolvidas em alcool a 85%.

## ISOLAMENTO

A separação dos ácidos graxos misturados, quer naturalmente, quer artificialmente, tem sido objeto de procura de muitos experimentadores. **WARENTRAPP**, já havia observado em 1840, que o oleato de chumbo se dissolvia no éter, enquanto que os sais plúmbicos dos ácidos palmítico e esteárico eram insolúveis nesse dissolvente.

**PARTHEIL** e **FERIE'** propuzeram separar os ácidos palmítico e esteárico do oleico, promovendo a combinação da mistura acida com sais de lítio e separando os sais formados pela diferença da solubilidade no alcool. Outros como **FACHINI** e **DORTA**, citados por **JOUNIAUS**, têm estudado o método baseado nas variações de solubilidade dos sais do potássio, na acetona.

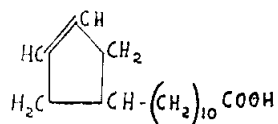
**HEINTZ** consegue separar o ácido palmítico do esteárico, em solução alcoolica saturada, por precipitação fracionada pelo acetato de bário.

Todos estes processos são de execução difícil e precisão duvidosa, pelo que resolvemos tentar a separação por destilação e cristalização fracionada, sem procurar combina-los.

O dissolvente usado foi o álcool a 85%, no começo, sendo a ultima recristalização feita em álcool a 96%.

### ACIDO CHAULMOOGRICO

O acido chaulmoogrico é isômero do acido linoleico, mas não apresenta como os ácidos desta serie, ligações acetilênicas. O mesmo acontece com o ácido hidnocárpico que é isômero do ácido palmitólico pertencente à serie do ácido linoléico. O acido chaulmoogrico tem por formula bruta,  $C_{18}H_{32}O_2$  e de estrutura a configuração:



Ele é pois, segundo LEBEAU et COURTOIS o "α-carboxyl-Δ-ciclopenteno".

### PROPRIEDADES

O acido quando bem cristalizado em álcool a 85%, se decompõe em laminas triangulares reunidas em lèque, como demonstram as microfotografias 3 e 4. A figura 5 representa um bloco desse acido cristalizado.

Quando cristalizado em álcool absoluto e evaporado rapidamente, se depõe sob a forma de lâminas retangulares, como podemos ver na microfotografia que apresentamos. (Fig. 6.)

Os cristais reunidos em massa apresentam á vista desarmada aspêtos diferentes. Examinados ao microscopio, êles se mostram bem distintos, simulando ás vezes cristais orto-rômnicos perfeitos. Aglomerados, eles são brancos, nacarados, muito leves, sem cheiro, insolúveis na agua, solúveis no álcool, éter, cloroformio, éter de petroleo, benzeno, etc. Fundem a 69° quando puros.

A sua rotação especifica em solução cloroformica é de +59,7 graus.

O ácido chaulmoogrico é facilmente diagnosticado, não só pelas propriedades apontadas, como pelo índice de iodo, que teoricamente é igual a 90,7.

## PROPRIEDADES QUIMICAS

O ácido chaulmoogrico é um redutor; o triclorêto de ouro alcalinizado é reduzido em curto lapso de tempo, perdendo a bela côr amarêla e tornando-se rôxo, devido ao ouro metalico posto em liberdade.

O ácido sulfúrico concentrado atuando sobre ele, produz uma côr vermelha escura.

Descora a agua bromada e a iodada.

Combina-se com a soda, potassa e outras bases, produzindo sais respectivos.

Os chaulmoogratos alcalinos são soluveis na agua. Combina-se ainda com as bases orgânicas, dando compostos bem definidos. Altera-se com o tempo, tomando coloração amarela e diminuindo seu ponto de fusão.

## ÁCIDO HIDNOCÁRPICO

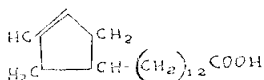
O ácido hidnocárpico é também um ácido ciclopentenico, isomero já dissemos, do ácido propiólico, porem, não tendo como este, ligações acetilénicas.

A constituição deste ácido pouco difere do chaulmoogrico quantitativamente, pois o chaulmoogrico têm doze grupos messetilénicos, ao passo que o hidnocárpico tem dez.

Assim sendo, prevê-se logo a grande semelhança de propriedades. Como o ácido chaulmoogrico, êle apresenta aspêtos diferêntes em sua cristalização, variando com a maior ou menór rapidez de evaporação do solvente.

Seus cristais são brancos, nacarados, muito brilhantes e leves, sem cheiro e soluveis nos solventes orgânicos.

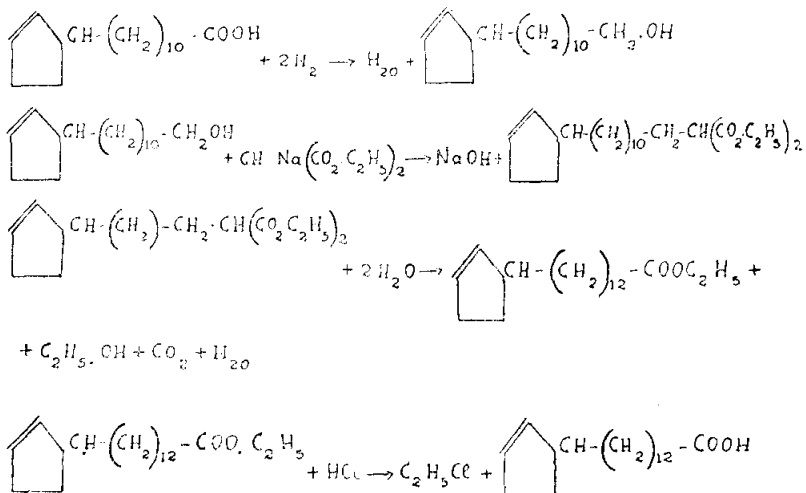
A sua formula bruta é de  $C_{10}H_{20}O_2$  e a de estrutura tem a configuração abaixo:



O poder rotatorio é igual a  $+70^\circ$ , o ponto de fusão igual a  $60^\circ,5$  e o índice do iodo igual a 100,7.

As figuras 7 e 8 correspondem a cristais do ácido, cem as constantes acima citadas.

O ácido hidnocárpico é suscetivel de se transformar em ácido chaulmoogrico, mediante o ciclo de reações em meio alcoólico, segundo o método de **BOLIBEALILT** e **BLANC**.



Esta transformação de grande valor científico tem pouca utilidade no terreno da prática médica, pois segundo **ROGERS**, a eficácia do óleo de chaulmoogra como medicamento na lepra, corre principalmente por conta do ácido hidnocárpico.

O ácido hidnocárpico, como o ácido chaulmoogrico também se altera espontaneamente.

**ADANS** estudando uma série de ácidos ciclo-pentenicos sob o ponto de vista quimioterápico, chegou à conclusão que a ação terapêutica dos ácidos mencionados, não está subordinada exclusivamente à estrutura especial deles, mas, ao conjunto de propriedades físico-químicas que lhes permite penetrar no envoltório ceroso das bactérias.

Seja como for, o que está provado, é que o óleo de chaulmoogra tem elementos essenciais, tais como os ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico, ambos tendo a ação bemfazeja na lepra.

Cumpra agora, que a química representada pelos seus cultores, descubra um meio de reforçar essa ação eficaz, sem prejuízo para o organismo humano.

### INSAPONIFICAVEL

Para cada óleo, gordura ou cera em exame, a pesquisa do insaponificável constitui um caso especial e o seu estudo pode trazer resultados importantes.

Geralmente o insaponificável é constituído por alcoóis cíclicos predominante o colesterol e o sitosterol, sendo o primeiro nos óleos

de origem animal e o segundo em óleos de origem vegetal. Existem também materias corantes, hidrocarbonetos, resinas, óleos volateis e corpos extranhos. Algumas dessas substâncias possuem atividade ótica e absorvem quantidades grandes de iodo.

Obtivemos o insaponificavel do óleo de chaulmoogra, empregando o método do alcool de **FOSTER** e **RIEHELMANN**, citados por **VILLAVECCHIA**, para a pesquisa do Fitosterol na gordura de porco. Toma-se 50 grs. do oleo de chaulmoogra, junta-se 75 cc. de alcool a 96° e ferve-se de 5 a 10 minutos, num Erlenmeyer munido de refrigerante de refluxo; separa-se a solução alcoólica ainda quente e, com mais 75 cc, de alcool, repete-se a operação. Reunem-se as duas porções alcoólicas onde estão as substancias insaponificaveis e ferve-se com 15 cc. de solução de soda a 30%, até completa saponificação. Evapora-se até quasi secura, e se extrai o resíduo com éter. A solução etérea é também evaporada e o residuo novamente tratado pelo éter, filtrado, evaporado de novo e dissolvido em álcool a 96°, em ebulição, ao qual se junta uma gôta de ácido acético diluido. Deixa-se cristalizar e depois repete-se a cristalização em álcool absoluto.

Os cristais são então examinados ao microscópio e apresentam forma cristalina bastante característica, em agulhas largas com extremidades ponteagudas, em forma de lança, como demonstram as microfotografias (fig. 9 e 10).

As reações coradas que obtivemos com o fitosterol são comuns aos esteróis e foram as seguintes:

I — Reação de Salkowski — Em solução clorofórmica ajuntando-se ácido sulfúrico, toma coloração avermelhada, apresentando a camada inferior fluorescência verde.

II — Dissolvido em cloroformio deixa-se cair uma gota da solução sobre papel de filtro. Depois de evaporada, faz-se atuar umas gotas de ácido sulfurico e a côr que era ligeiramente amaréla, passe a rósea acentuada desaparecendo pela adição de 1 gôta d'agua.

III — Num vidro de relógio aquece-se uma gôta de ácido nítrico com um cristal de fitosterol e aparece então uma côr amarela, que passa ao vermelho, pela amonea.

Os ácidos chaulmoogrico e hidnocarpico também apresentam esta reação.

IV — Reação de Tschugajew. Fundir um cristal de ácido tricloraacético e juntar um cristal de fitosterol. Aparece uma colo-



ração roxa. Esta reação permite a verificação de quantidades mínimas de fitosterol. (MOLINARI).

V — Com o tricloreto de antimônio em solução chloroformica saturada dá coloração rosea.

### CONCLUSÃO

I — As amostras de óleo que temos analisado, muito se aproximam do hidnocarpus Wightiana.

II — O iodo se fixa diretamente sobre o óleo a frio; esta fixação se dá por adição. A quente, ao contrário, a combinação se realiza por substituição, formando-se ácido iodídrico, facilmente demonstravel.

III — A fixação do iodo cresce com a temperatura.

IV — O composto iodado formado é muito estavel. Os oxidantes difficilmente libertam o iodo, excéto quando esse oxidante é o ácido azotico.

V — Os esteróis, ou melhor, fitosteróis cuja presença tivemos ocasião de constatar, foram isolados como demonstram as duas microfotografias que apresentamos.

VI — A separação dos ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico é difficil, todavia dispondo-se de um aparelho distilador e vácuo sufficientemente elevado, essa separação torna-se facil, pois o ácido chaulmoogrico se encontra nas frações de alto ponto de ebulição, ao passo que o hidnocárpico, se encontra nas primeiras frações que são distiladas em temperaturas mais baixa. Isso já fora observado por **DEAN**, cujos ensinamentos seguimos.

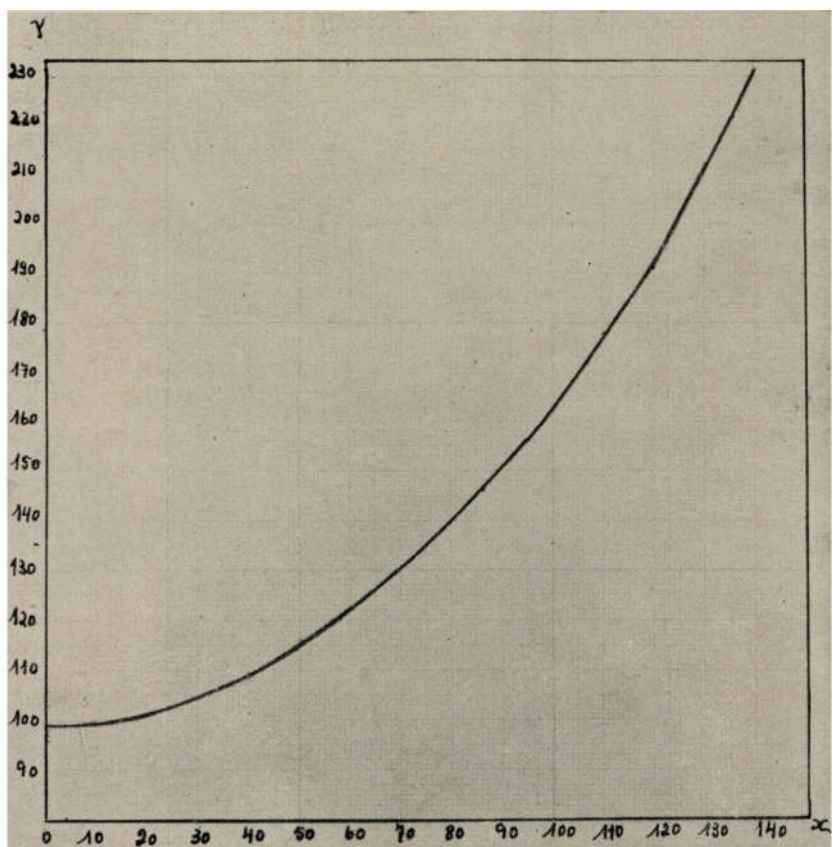
VII — A separação dos ácidos hidnocárpicos e chaulmoogricos torna-se muito mais facil, partindo dos ésteres etílicos, apesar da afirmação em contrario de **DEAN**.

---

### BIBLIOGRAFIA

- ROGERS, Edinburg Me. Jr. 1930 — Jan.  
ROGERS, Lancet, 1916, Vol. 1. Pag. 288. Brit. Med. Jr. 1916 - Vol. 2.  
Pag.550.  
ROGERS, In. Jr. Med. Research, Vol. 37 - Pag. 277-Oct.  
HOLLMANN & DEAN, Jr. Cut. Dis. 1919. Vol. 37. Pag. 367.  
LARA & NICOLAS, Jr. Philippine Isl. Med. Ass. 1929. Vol. 9. Pag. 321  
WALKER, MARION SWEENEY, Jr. Infect Disp. 1920. 1920. Vol. 26  
Pag. 238.

- LYLES CUMIMING, Brit. Med. Jr. 1933. Vol. 1. Jan. 14.  
MUIR & ROGERS, Idem, 1923, Vol. 2. Pag. 11.  
PARAS, Jr. Philippine Isl. Med. Ass. 1931. Vol. 2. Pag. 1.  
EMERSON, Proc. Soc. Exp. Biol. & Medecine, 1933. Vol. 31. Pag. 18.  
LIE, N. P., Intern. Jr. Leprosy, 1934. Vol. 3. Pag. 1.  
PERKINS, Philippine Jr. Sc. 1924. Vol. 26. Pag. 621.  
ANDERSON, EMERSON & LEAKE, Intern. Jr. Leprosy. 1934. Vol. 2.  
Pag. 38.  
ANDERSON, EMERSON & LEAKE, Arch. Intern. Pharmaco. Dyn. et  
Théráp. 1934. Vol. 48. Pag. 247.  
ROGERS, Ind. Med. aGz. 1918. FFeb. ptg. 73.  
ROGERS, Lancet, 1924. Vol. 2. Pag. 1297.  
SHELDON, South Afric. Med. Rec. 1925. Vol. 33. Pag. 447.  
MUIR & WADE, Proc. Roy. Soc. Med. Assoc. 1927. Vol. 20. Pg. 121-  
149.  
LARA, Jr. Philippine Isl. Med. Ass. 1930. Vol. 10. Pag. 469.  
WILSON, South Med. Jr. 1926. Vol. 19. Pag. 603.  
MOISER, Intern. Jr. Leprosy. 1934. Vol. 2. Pag. 423.  
ROGERS, Leprosy Rev. 1934. Vol. 5. Pag. 149.  
LEPROSY ROGERS & MUIR, published, 1925. by John Wright Proc. Soc.  
Med. 1930. Vol. 23. Pag. 1370.  
INTERN. JR. LEPROSY, 1934. Vol. 2. Pag. 305.  
HOLLMANN. Derm. Wochenschrift. 1922. Vol. 175. Pag. 1075.  
TOURTOULIS BEY. Ann. Derm. Syphiligraphie, 1899.  
JUAN DE AZUA. Bib. Intern. da Lepra. Paris. 1910.  
DEAN WRWNSCHALL, Public Health Report, 1922.  
RESENHA Clin. Soc. S. Paulo. An. 6. N.º 1. BERTACINI.  
FIDANZA, Actualidades medicas — Separata, 1933.  
AGUIAR PUPO, Ann. Paul. de Med. e Cirurgia, Vol. 16. N.º 1. 1925.  
Pag. 6.  
FLUECKIGER et HANBURY, 1878. Histoire des Drogues.  
PH. VAN. TEEGHEM - Elemento de Botanique, 1906.



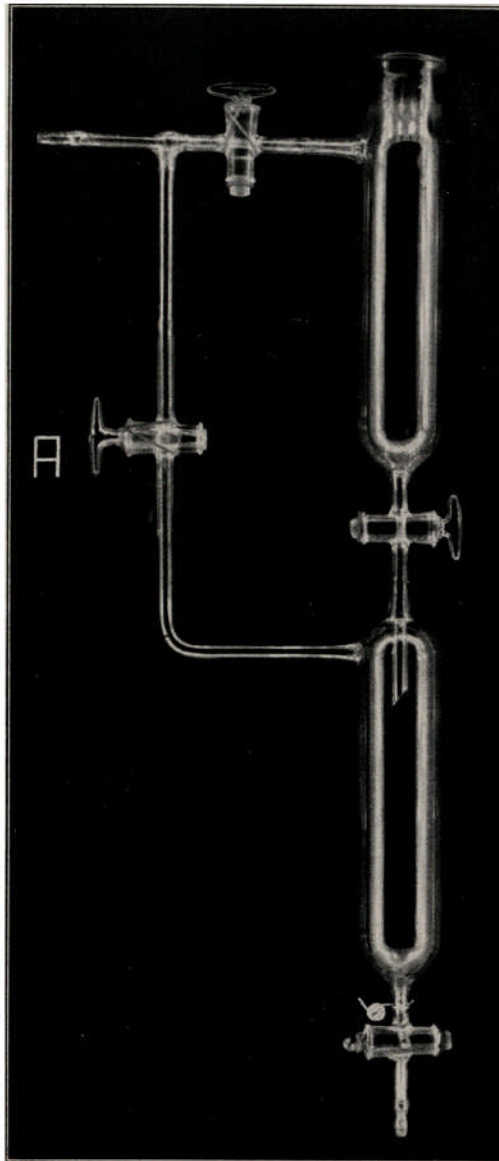


Fig. 2

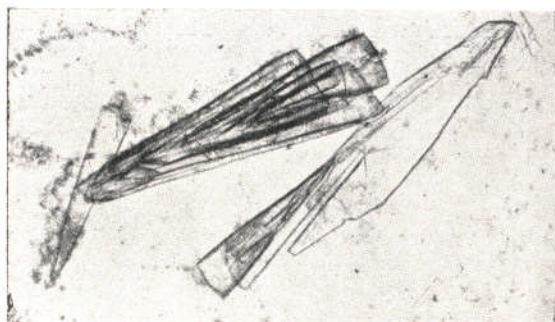


Fig. 3



Fig. 4

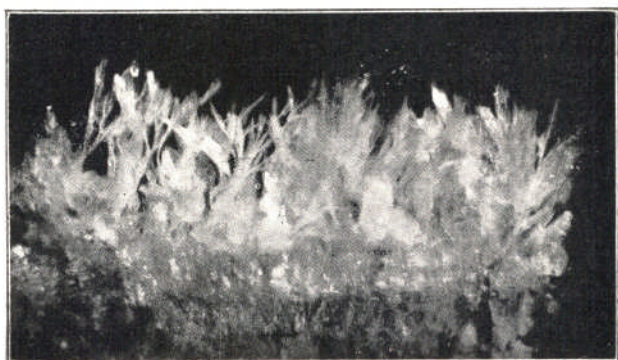


Fig. 5

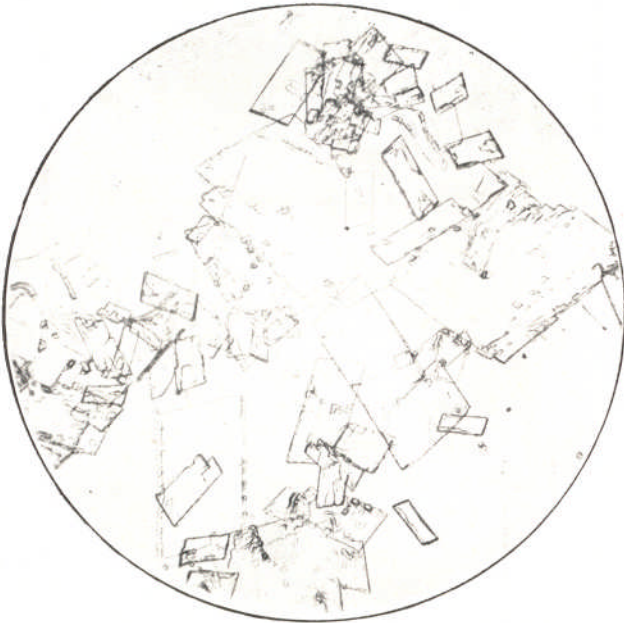


Fig. 6

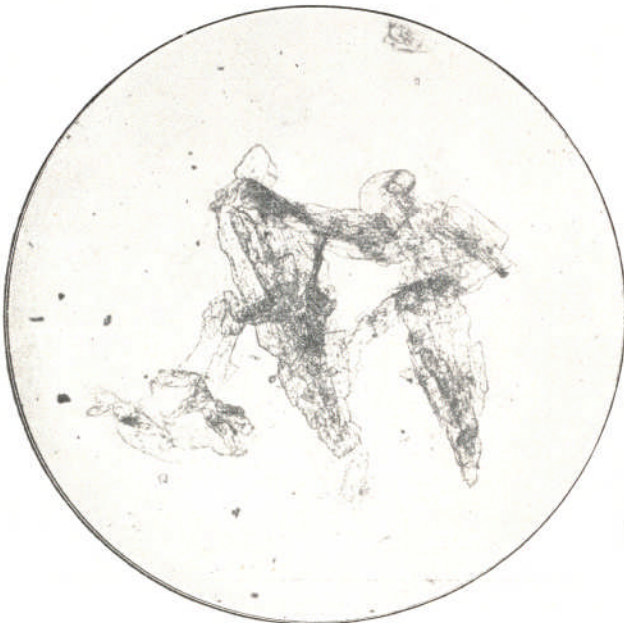


Fig. 7

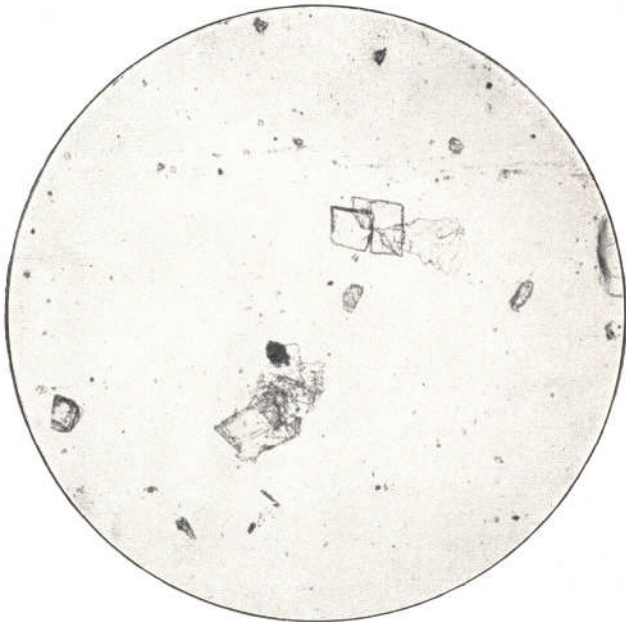


Fig. 8



Fig. 9



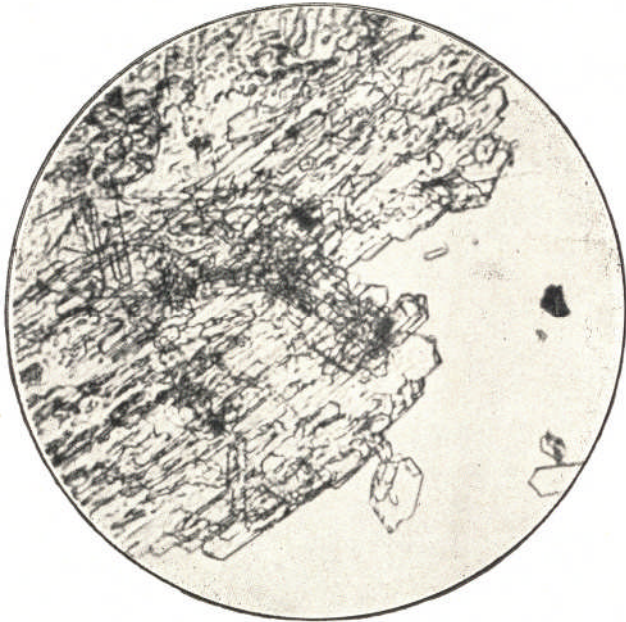


Fig. 10