

## A chimica synthetica nas suas relações com a biologia

PELO

Dr. Emilio Fischer

(Conferencia FARADAY, pronunciada em 18 de outubro de 1907 perante os membros da sociedade chimica no amphitheatro do Instituto Real)

(Conclusão de pag. 142—4.º anno)

### VI

Já que os amino-acidos se formam por meio das proteínas, não somente quando estas são submettidas á acção dos acidos e dos alcalis a alta temperatura, mas tambem a temperaturas moderadas por meio da acção das enzymas digestivas, elles devem ser considerados como as verdadeiras pedras fundamentaes da molecula das proteínas. Opiniões contrarias a esta hypothese só se encontram occasionalmente, e fundem-se sobre a supposição arbitraria que durante a hydrolyse podem realizar-se complicadas adaptações anatomicas.

Se se quizessem considerar taes objecções como importantes, toda a experiencia sobre a determinação da constituição dos compostos organicos por meio dos methodos de degradação ou decomposição gradual seriam inuteis. Além d'isso, as conclusões deduzidas em outros casos dos resultados da scisão das substancias tem sido muito expressamente confirmadas pelas suas syntheses. E é hoje possivel o fazer-se uma tal reinvidicação tambem para as proteínas, pois que se tem demonstrado ser possivel, por meio d'um processo contrario á hydrolyse, associarem-se os acidos ás aminas, de modo a produzirem-se substancias, as quaes no caso dos termos mais simples, se parecem muito com as peptonas, como as mais complexas se parecem com as proteínas.

Chamei até agora a estes productos syntheticos *polypeptides*, tendo em conta as suas affinidades com as peptonas, e querendo tornar facil uma exposição systematica d'este grupo, nos moldes da que já foi feita no caso dos hydratos de carbono.

Seria de todo inutil dar aqui uma descripção dos methodos syntheticos, tanto mais que ha seis mezes tive a honra de descrever precisamente a vós a preparação de um decaoctopeptide, de-

rivado de quinze moléculas de glycina e tres moléculas de *L*-leucina, substancias estas que muito se parecem, pelas propriedades exteriores, a varias proteínas naturaes. Posso accrescentar que já está feita a synthese de mais de uma centena d'estes polypeptides artificiaes.

Verdade é que muitos d'estes pertencem aos graus mais baixos; mas todos os amino-acidos citados em primeiro lugar, com excepção do acido diaminotrihydroxydodecanoico, foram empregados na preparação d'elles. A synthese dos representantes mais altos ficou limitada até agora aos compostos da glycina, alanina e leucina; mas não ha sombra de duvida que todos os restantes amino-acidos se poderão associar em complicados systemas, com o auxilio dos nossos actuaes methodos.

O conhecimento das polypeptides artificiaes assim adquirido abriu novos caminhos para a investigação analytica das peptonas e de albumoses. Durante mais de 50 annos os chimico-physiologistas tentaram, sem grande successo, isolar substancias homogeneas d'estes materiaes mal determinados. Mas todos os productos, descriptos por elles, são indubitavelmente misturas. Com o uso dos novos methodos, baseados sobre o estudo dos polypeptides, tem sido possivel, nos ultimos dois annos, descobrir e isolar com certeza, um numero consideravel de dipeptides entre os productos de decomposição das proteínas. Juntamente com ABDERHALDEN consegui separar a glycil-*d*-alanina, a *d*-alanil-*L*-leucina e o acido *L*-leucil-*d*-glutamico, respectivamente da fibroina da seda, da elastina e da glyadina.

Demonstrámos definitivamente a existencia de depeptides da glycina com a *L*-leucina, e a *L*-tyrosina, sob a fórmula de anhydridos, e os nossos trabalhos tem tornado provavel que existem ainda outras combinações; por exemplo, a da glycina com a valina. P. A. LEVENE descobriu o anhydrido da glycil-prolina entre os productos da digestão da gelatina; emquanto que S. B. OSBORNE e S. H. CLAPP observaram um dipeptide, derivado da phenylalanina e da prolina entre os productos da hydrolyse da glyadina por meio do acido sulfurico a quente. Um tetrapeptide de composição bem definida foi isolado por ABDERHALDEN e por mim da fibroina da seda. Posto que a sua homogeneidade não esteja completamente estabelecida, ella é certamente em grande

parte um composto derivado de duas moléculas de glycina, uma molécula de *d*-alanina e uma de *l*-tirosina. A substancia offerece um especial interesse, por causa da sua semelhança com as albumoses. Além d'isso a *l*-leucil-triglycil-*l*-tirosina, preparada artificialmente, tem todas as propriedades das albumoses. Estas observações são importantes, pois que põem em duvida a opinião, que por tempo prevaleceu, de que as albumoses, sendo productos intermediarios entre as proteínas e as peptonas, sejam substancias de consideravel complexidade molecular.

Isto poderá ser verdade para muitas das substancias até hoje descriptas sob este nome, as quaes são todas certamente misturas; mas é evidente que muitas outras não são mais complexas do que a albumose preparada por meio da seda, e mais acima citada, ou que a pentapeptide artificial.

Não obstante estes exitos animadores, estamos perfeitamente persuadidos da difficuldade de descobrir a natureza de todos os componentes das diversas peptonas e albumoses. Mas isto não é por fórma nenhuma necessario para preparar o caminho para a synthese das proteínas naturaes.

Provavelmente o trabalho poderá ser limitado á reconstrucção do systema originario dos mais importantes productos formados no processo de scisão hydrolytica. Ouso, com effeito, esperar conseguir resolver este problema no caso da fibroina da seda, uma das mais simples proteínas. A tarefa de estudar a série inteira das proteínas será gigantesca. Ha de ser necessario um numero tão grande de investigações especiaes, que para a completa resolução dos problemas se torna preciso o trabalho continuado por toda a sua vida de um exercito de chimicos habeis e diligentes. Provavelmente far-se-ha ainda a desagradavel descoberta que as proteínas naturaes (qual hoje as conhecemos) se podem obter só misturando productos artificiaes homogeneos.

Tenho alludido brevemente a tudo isto unicamente para indicar como a synthese deverá ter a parte principal n'este campo de trabalho. Da mesma fórma creio que a natureza dos mais complicados hydratos de carbono, como o já fiz notar, poderá ser determinado no futuro, sobretudo mediante a applicação dos methodos syntheticos. É evidente que no caso das dextrinas e das gommás as condições são muito semelhantes ás que se apre-

sentam para as proteínas; e ainda o amido, o qual até aqui tem sido considerado como uma substancia homogenea, deverá, ao que se deduz das observações de MEQUENNE, entrar a fazer parte da mesma categoria.

## VII

Não só as proteínas formam a parte mais importante do protoplasma vivo, mas parece que ellas precisamente são os materiaes por meio das quaes o organismo prepara os seus mais maravilhosos agentes: os fermentos ou as enzymas. Em muitos dos processos biologicos mais profundamente estudados a sua cooperação foi demonstrada; e está justificada a supposição que elles tomam parte em todas as transformações que tem logar na cellula viva. É certo que a chimica physiologica do futuro deverá occupar-se extensamente do estudo das transformações fermentativas: é o que se conclue evidentemente quando se seguem os seus recentes progressos.

Durante os ultimos dez annos o numero de enzymas tem augmentado até chegar a cifras altissimas. Basta-me citar as enzymas recentemente descobertas, em correlação com os hydratos de carbono: a maltase, a lactase, a melibiase, a trehalase, a amygdalase, a inulase; as differentes oxydases, a laccase e a tyrosinase; as lipases, a erepsina, a enterochinase, a argynase; as enzymas sucroclasticas e glucosidoclasticas; e finalmente as zymases da fermentação alcoolica. Muito preciosas informações tem sido recolhidas sobre a maneira como actuam, assim como tambem sobre a sua formação por meio dos zymogeneos, ao modo pelo qual a sua acção é ajudada pelos co-fermentos ou retardada pelos agentes chimicos ou anti-fermentos. O caracter especial da sua acção, ou em outras palavras, a sua relação com a estrutura e configuração dos materiaes por ellas atacados, foi posto em evidencia, sem deixar duvida alguma, e apoia definitivamente a supposição que a enzima e o hydrolyto entram temporariamente em combinação: e bem a proposito H. E. ARMSTRONG e E. F. ARMSTRONG tem recentemente dirigido de novo a sua especial attenção para esta conclusão. Mas, desgraçadamente, não sabemos nada ácerca

da composição das enzymas, pois que o completo isolamento d'uma enzima ainda não foi attingido.

Segundo as observações feitas até hoje, parece provavel que ellas derivam das proteínas e possuem caracteres semelhantes a estas ultimas. Se tal é o caso, podemos esperar que a experiencia adquirida pelo estudo das proteínas seja utilissima nas investigações ácerca das enzymas.

## VIII

Entretanto, ha outras direcções nas quaes a chimica synthetica poderá ser util para explicar a chimica da fermentação.

Do mesmo modo como os glucosides artificiaes tem servido a estabelecer a relação entre a acção das enzymas e a configuração, os polypeptides syntheticos são actualmente empregados por **ABDERHALDEN**, **EULER** e outros para definir e medir a actividade dos proteoclastes. De modo semelhante, a exploração synthetica do grupo da purina serviu para dirigir as recentes observações sobre a de-aminação e a oxydação fermentativas da adenina, da guanina e da xantina. Podemos enfim dirigir a attenção sobre as applicações das considerações stereoquímicas que resultam dos interessantes estudos de **BERTRAND** sobre a oxydação dos alcooes polyatomicos por meio da bacteria-sorbose.

Os methodos da chimica organica têm-se mostrado fecundos em resultados, não sòmente no caso das proteínas, mas tambem quando tem sido applicadas aos derivados complexos d'estes ultimos: por exemplo, ás nucleo-proteínas. Assim devemos ás esplendidas investigações de **A. KOSSEL** e da sua escola o conhecimento de não menos de quatro bases do grupo da pyrimidina e da purina, obtidas na demolição dos acidos nucleicos. A investigação analytica d'estes ultimos tem já progredido a tal ponto que, segundo a opinião de **H. STENDEL**, devemos esperar que em breve a sua synthese seja realisada. Um exito semelhante se faz esperar ainda mais proximamente no caso das lecithinas.

Além d'isso, a chimica estructural está estendendo passo a passo o seu dominio sobre a cholesterina, valendo-se da experiencia adquirida no estudo synthetico das substancias hydroaromaticas.

## IX

Além d'outros antigos e bem conhecidos constituintes do corpo animal, novas substancias com propriedades completamente inesperadas se tem descoberto de tempos a tempos. Taes são a iodotyrina, extrahida da glandula thyroidêa (descoberta por BAUMANN) e a adrenalina crystallina (isolada por TAKAMINE das capsulas supra-renaes), a qual em pequenas doses augmenta a pressão de sangue.

Segundo os resultados analyticos e a synthese, realisada por F. STOLZ, a adrenalina teria uma estructura relativamente simples.

Segundo a opinião dos descobridores, isto applicar-se-ha ainda á secretina pancreatica, encontrada por BAYLISS e STARLING, a qual tem a notavel propriedade de pôr em liberdade as enzyimas do pancreas.

Não poderá dar-se o mesmo com as toxinas de muitas doenças infecciosas e com as antitoxinas encontradas nos sôros therapeuticos, a descoberta e o estudo systematico das quaes— devidos a BEHRING, a ROUX, a P. EHRLICH, e a outros—devem ser enumerados entre os maiores resultados de biologia e da medicina modernas?

## X

Os methodos da synthese organica servirão certamente para explicar a natureza de todas estas substancias de origem animal. Os problemas, que esperam ainda a solução, são geralmente numerosos no mundo vegetal. É conhecido de todos o grande successo com que os alcaloides e os terpenos tem sido estudados nos ultimos dez annos; mas é evidente que muito ha ainda a fazer-se, pois que substancias como a quinina, a morphina e o cautchu esperam ainda as suas syntheses.

A alizarina e o anil são hoje preparados artificialmente em enormes quantidades, e conhecemos com toda a certeza estructura da hematoxylina e das substancias affins; mas a nossa ignorancia é, pelo contrario, quasi completa pelo que respeita á maior parte das substancias colorantes das flores, como tambem á de muitos

constituintes corados do nosso proprio corpo, por exemplo, dos cabellos, da pelle e dos olhos.

Devemos, porém, reconhecer o grande valor das recentes investigações sobre materias colorantes complexas do sangue e da chlorophylla, a qual tem uma longinqua afinidade com a primeira, investigações ás quaes estão ligadas aos nomes de SCHUNK, NENCKI, NARCHLEWSKY, KÜSTER e WILLSTÄTTER.

## XI

Finalmente o auxilio da chimica synthetica é necessario, em todo o sentido, para chegar a um completo conhecimento de estructura e das transformações chimicas. Os processos de que dispomos no laboratorio são indubitavelmente bastante diversos d'aquelles que se realisam no mundo vivo, mas os chimicos tentam já executar transformações nos compostos de carbono por meio das chamadas reacções brandas, em condições que possam ser comparadas com as que prevalecem no organismo vivo. Bastará alludir a uma quantidade de processos catalyticos e aos amplos estudos comprehendidos por CIAMICIAN ácerca da acção da luz sobre substancias organicas.

Na realidade, já se tem feito esforços para cooperar com a biologia. É evidente que uma parte das forças da chimica organica se está dirigindo para a méta da qual tinha partido. A separação da biologia foi necessaria durante o seculo passado, em que se deveriam elaborar os methodos experimentaes e as theorias; hoje que a nossa sciencia está poderosamente armada dos seus methodos analyticos e syntheticos, os chimicos poderão renovar a antiga alliança, não só para honra sua, mas tambem para vantagem da biologia. E, em verdade, a perspectiva de alcançar noções mais claras da maravilhosa série de processos que constituem a vida animal e vegetal pôde bem impellir as duas sciencias a trabalhar com intuitos bem determinados para uma méta commum.

Para evitar, quanto seja possivel, os erros n'esta tarefa difficil, e para nos precavermos contra a desillusão, que é a consequencia das esperanças exaggeradas, nada poderemos fazer de melhor de que procurando imitar o grande exemplo de FARA-

DAY, o qual dirigiu sempre com verdadeiro acume a sua atenção para os phenomenos reaes, sem se deixar conduzir por opiniões preconcebidas; nem nunca deu expressão, nas suas concepções theoricas, senão aos factos observados.

## As tinturas para cabelo

(QUESTÕES DE CHIMICA APPLICADA)

POR

Eug. Ackermann

Engenheiro de minas pela Escola de Minas de Paris

A *Revue Scientifique* de Paris de 4 de abril de 1908 publicou (1) um artigo do engenheiro chimico o snr. SCHUELLER sobre *as tinturas para cabelos*. O artigo é bastante interessante, especialmente na exposição historica das diversas tinturas. Mas as conclusões do auctor são falsas, quando assevera que todos (?) os derivados da anilina são irritantes para as pessoas predispostas.

O snr. SCHUELLER diz que apenas se podem empregar com muitissimas precauções, e que só os profissionaes o podem fazer. Isto é só uma parte da verdade e afinal uma parte da verdade não é a verdade. Conhecem-se hoje os maravilhosos resultados obtidos pelo uso do *eugatol*, que é a mistura dos saes sodicos do acido o-aminophenolsulfonico e do acido p-aminodiphenylaminosulfonico, que parece ser desconhecido do auctor (1).

(1) Eis a *bibliographia* citada pelo snr. SCHUELLER, no seu interessante artigo:

DUBOIS e VIGNON, *Comptes Rendus*, t. 107 (1888), p. 533; *Arch. Physiol.*, t. 47 (1888), II, p. 255.

KOBERT, *Fortschrift. des Medizin*, 1890, p. 282.

CHATELINEAU, *Ann. Dermatologie*, t. 6 (1895), p. 24.

PUPPE, *Vierteljahrschrift für. ger. Medizin*, t. 3 (1896), p. 12.

POLLACCI, *Wien. Wochenschrift*, 1900, p. 712.

LABBORDE e MEILLIÈRE, *Comp. Rendus Soc. biologie*, 1901, p. 249.

*Jahrsch. der Pharm.*, 1902, p. 691; *id.*, 1903, p. 674; *id.*, 1906, p. 542.

*Pharm. Centralb.*, 1903, p. 157.

ROCH (J.), *Apoth. Zeit.*, 1906, p. 21 e 284.

*Journal suisse de chimie et de pharmacie*, 1905, p. 230.