

# Wöhler y la urea

## Algo más que la primera síntesis de un compuesto orgánico

Teodoro S Kaufman y Edmundo A Rúveda

Instituto de Química Orgánica de Síntesis (CONICET-UNR) y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario

*La síntesis de la urea por Friedrich Wöhler puede ser considerada como un ejemplo de hallazgo accidental. Además de constituir la primera síntesis de un compuesto orgánico, el episodio tuvo significación por establecer la noción de isomería y de las reacciones en fase sólida.*

‘La extraordinaria y hasta cierto punto inexplicable producción de urea sin la asistencia de funciones vitales por la cual nos encontramos en deuda con Wöhler, debe ser considerada uno de los descubrimientos con los cuales ha comenzado una nueva era en ciencia’.

Justus von Liebig, 1837

La traducción publicada en esta revista del trabajo sobre la síntesis de urea (‘El artículo de Friedrich Wöhler “Sobre la producción artificial de la urea”’, CIENCIA HOY, 83: 36-39, 2004) nos motiva a efectuar algunos comentarios y reflexiones. El relato de la síntesis química de urea por Wöhler suele ser el primer contacto que toman tanto estudiantes secundarios como universitarios con la química orgánica como disciplina, puesto que la mayoría de los libros de texto que abordan esta rama de la ciencia consignan dicho logro en calidad de hito histórico indicador del nacimiento de la química orgánica. Este aporte de Wöhler suele ser señalado asimismo como el causante principal del destronamiento de la doctrina vitalista y el inicio de su prolongado decaimiento (afirmación que ha despertado muchas polémicas entre los historiadores de la ciencia especializados en el tema). Sin embargo, los alcances del hallazgo que Wöhler efectuó en 1828 trabajando en la Escuela Politécnica de Berlín van más allá (ver el recuadro ‘Algunas notas útiles’ en el artículo señalado).

Si bien la idea de estudiar las moléculas que componen los tejidos animales data de las primeras etapas de la investigación bioquímica, el aislamiento de la urea por Hilaire Marin Rouelle en 1773, la determinación de su fórmula empírica por William Prout en 1818, su hallazgo en sangre por Jean-Louis Prévost y Jean Baptiste André Dumas en 1823 y su posterior síntesis por Wöhler a la temprana edad de 28 años proveen en su conjunto los primeros estudios bien documentados acerca de un compuesto derivado de tejidos vivos. Estos estudios tuvieron el privilegio de iniciar una prolongada cascada de trabajos de investigación con el fin de conocer la composición de los tejidos animales, lo cual requirió el desarrollo de procedimientos efectivos para extraer

y purificar compuestos naturales como ácidos grasos, carbohidratos, péptidos y, mucho más recientemente, ADN. Más aún, los resultados de Wöhler alentaron a los químicos de su época a intentar la síntesis de sustancias orgánicas, programa hacia el cual se canalizaron esfuerzos que de otro modo habrían sido orientados en direcciones diferentes. (Pero no fue sino hacia 1932 que pudo conocerse el mecanismo bioquímico de la síntesis de urea en células vivas –gracias a los trabajos del médico alemán Hans A Krebs y su estudiante Kurt Henseleit–.)

Además de ser considerada como el acta de nacimiento de la química orgánica, la contribución de Wöhler también puede entenderse como pionera en el campo de las ideas referidas a la *isomería*, importante fenómeno que se da tanto entre los compuestos orgánicos como en el seno de productos inorgánicos complejos. Un segundo aspecto digno de análisis en el trabajo de Wöhler es que se trató de un descubrimiento fortuito, un hallazgo accidental de un resultado tan valioso como inesperado, lo cual en lengua inglesa se suele designar como *serendipity*. Por otra parte, el seminal trabajo del químico germano es una prueba de la primera transformación química llevada a cabo en fase sólida en la que participó un compuesto orgánico, ejemplo de un tipo de procesos cuya importancia y utilidad aún no han sido completamente establecidas. En lo que sigue, examinaremos cada uno de estos tres aspectos con algo más de detalle.

### Isomería

Mientras Wöhler estudiaba los cianatos en Berlín como continuación de su año postdoctoral con el sueco Jöns Jacob Berzelius, su colega de Giessen, Justus von Liebig –quien pronto se convertiría en su amigo y gran colaborador– culminaba junto a Joseph-Louis Gay Lussac el trabajo de caracterización del fulminato de plata. Ambos, Wöhler y Liebig, enviaron en 1825 sus respectivos trabajos a una publicación científica editada por Gay Lussac, quien notó que las fórmulas empíricas del estable cianato de plata ( $\text{AgOCN}$ ) y del explosivo fulminato de plata ( $\text{AgNCO}$ ) eran idénticas. Asombrado, Gay Lussac comentó esta observación a Berzelius, quien en su carácter de editor del 'Informe anual sobre el progreso de la química', era la autoridad más competente en la materia. Pero Berzelius se mostró inicialmente reticente a prestar atención a la comunicación de Gay Lussac.

Por otra parte, pronto surgieron críticos de la síntesis de urea efectuada por Wöhler en 1828 (en particular, los partidarios de una u otra de las corrientes de pensamiento vitalista sostenían que los compuestos orgánicos solo podían ser producidos en y por un organismo vivo). Según estos escépticos, la transformación de cianato de amonio ( $\text{NH}_4\text{OCN}$ ) en urea ( $\text{H}_2\text{NCONH}_2$ ) era el mero resultado de una alteración en las posiciones de los átomos dentro de la molécula de partida. Toman-



Figura 1. Placa y muestra original de urea sintetizada por Wöhler en el Deutsches Museum. La placa dice "Friedrich Wöhler observó en 1828 en el laboratorio la formación de urea sintética a partir de materiales inorgánicos. Su síntesis de urea demostró la posibilidad de sintetizar materiales que hasta ese entonces habían sido considerados como productos de los organismos vivos. Cientos de miles de materiales orgánicos han sido descubiertos desde entonces y algunos miles han sido preparados industrialmente". Fotografía tomada y publicada con permiso del Prof. George B. Kauffman (California State University, Fresno, EEUU).

do en cuenta esa conjetura y el hecho de que en la preparación del cianato de amonio de aquellos días intervenían materias primas de origen animal, resultó fácil argumentar que la urea no fue realmente sintetizada a partir de una sustancia muy diferente. Visto el extraño precedente del cianato de plata, esta observación no pasó inadvertida.

En 1830 Berzelius descubrió el ácido racémico ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ ), cuya fórmula empírica es idéntica a la del ácido tartárico ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ ) pero las propiedades de ambos compuestos son diferentes. Esto llevó al químico sueco a rever su posición original en el caso del cianato de plata y el fulminato de plata. La solución amistosa de la disputa sobre cianato y fulminato de plata convirtió a Wöhler y Liebig en grandes amigos y en 1830 publicaron conjuntamente un trabajo sobre cianatos, fulminatos y urea, calificado por Berzelius como 'la más importante de todas las investigaciones publicadas ese año en física, química y mineralogía'. De este modo, Wöhler contribuyó decisivamente a demoler tanto la noción vigente de que no podían coexistir dos sustancias de idéntica composición como la exagerada importancia atribuida en ese entonces a la fórmula empírica.

Puesto que las proporciones de los elementos presentes en estos compuestos se mantenían iguales, Berzelius acuñó para ellos el nombre de isómeros (del griego *isos* = igual y *méros* = una parte o porción), el cual se mantiene vigente. Pronto resultó claro que la causa de la isomería no era otra que una diferente disposición de los átomos en las moléculas. En su momento, Wöhler consideró que la importancia de su trabajo sobre urea residía en su contribución a la idea del isomerismo y no en

que había dado nacimiento a la química orgánica o colaborado con el supuesto desmoronamiento del vitalismo. Que la noción de isomería no fue comprendida inmediatamente por la comunidad de químicos queda demostrado por el hecho de que un cuarto de siglo más tarde, en 1856, el inglés William H Perkin trató de sintetizar quinina sobre la única base de su fórmula empírica.

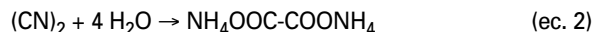
### Hallazgo fortuito

Los hallazgos fortuitos son más comunes en ciencia de lo que podría imaginarse (para algunos artículos donde se relatan casos particulares de hallazgos accidentales, véase Kaufman TS y Rúveda EA, CIENCIA HOY 81: 56-66, 2004 y Kaufman TS y Rúveda EA, 'Cuando azul es el color de la esperanza. La historia del viagra', CIENCIA HOY, en prensa). El trabajo de Wöhler es un caso claro de hallazgo científico fortuito. En 1811 John Davy, médico de la armada inglesa y hermano del conocido químico y físico Humphry Davy, preparó urea ( $\text{H}_2\text{NCONH}_2$ ) sin reconocerla como tal, por acción del amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) sobre fosgeno ( $\text{COCl}_2$ ), del cual fue descubridor (ec. 1). También se presume que en 1818 el químico francés Nicholas-Louis Vauquelin podría haber sintetizado urea al efectuar las mismas reacciones que llevó a cabo Wöhler unos años más tarde (ec. 3 y 4).

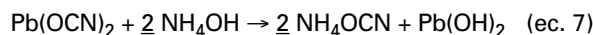


Por otra parte, en 1823 durante su estadía en Heidelberg con Gmelin, Wöhler había comenzado a trabajar con ácido ciánico ( $\text{HOCN}$ ) y en esa oportunidad describió la síntesis de dicho compuesto. Allí también ganó un premio por su trabajo sobre conversión de compuestos administrados oralmente y excretados por orina –¡quizás un presagio de lo que sucedería un lustro después!–. Al mudarse a trabajar con Berzelius en 1824, Wöhler continuó con su tema de trabajo y, al efectuar la reacción de cianógeno [ $(\text{CN})_2$ ] con solución concentrada de amoníaco acuoso, observó, junto con

la producción (ec. 2) de oxalato de amonio ( $\text{NH}_4\text{OOC-COONH}_4$ ), la aparición de unos cristales blancos, brillantes, que en ese momento tampoco reconoció como urea (ec. 3 y 4).

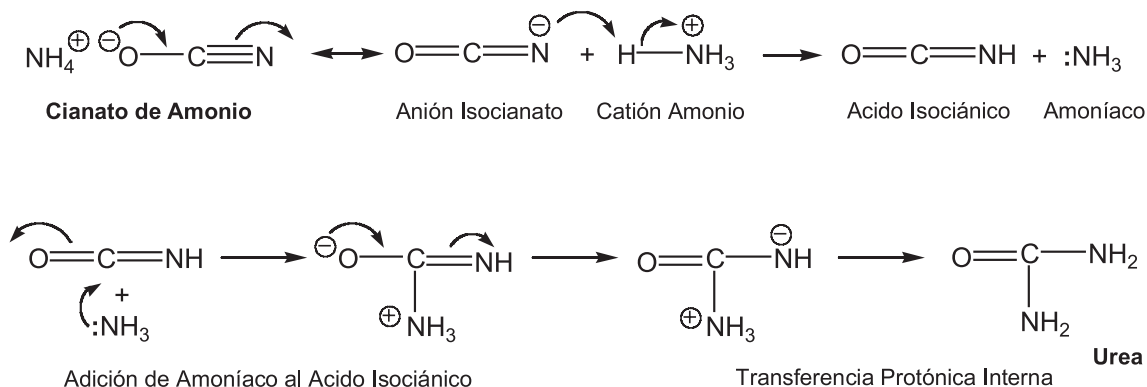


De regreso en Alemania, Wöhler prosiguió con su tema. Tal como lo dice claramente en su artículo, su interés original era preparar cianato de amonio ( $\text{NH}_4\text{OCN}$ ), primero por combinación de ácido ciánico con amoníaco ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) en solución (ec. 5) y luego mediante metátesis de cianato de plata ( $\text{AgOCN}$ ) con cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) en solución acuosa (ec. 6), como así también mediante reacción de cianato de plomo [ $\text{Pb}(\text{OCN})_2$ ] con hidróxido de amonio (ec. 7).



El genial aporte de Wöhler de 1828 reside en haberse dado cuenta de su fracaso en obtener el ansiado cianato de amonio por las vías elegidas, como asimismo en tomar conciencia y demostrar –mediante análisis químicos– que tenía entre sus manos urea sintética (sus cristales originales de urea se conservan en el *Deutsches Museum*, de Munich).

Recién dos años más tarde, en 1830, Liebig y Wöhler lograron preparar cianato de amonio como un polvo blanco, cristalino y esponjoso por reacción entre amoníaco gaseoso y ácido ciánico (ec. 8). Estos maes-



Esquema. **Mecanismo propuesto para la reacción de formación de urea por isomerización del cianato de amonio.**

tros de la química fueron capaces de demostrar que el polvo permanecía esencialmente intacto cuando se mantenía en un envase sellado y bajo amoníaco, mientras que expuesto a la atmósfera este se transformaba en urea en solo dos días. En este caso también se cumplió el conocido axioma enunciado oportunamente por Pasteur: 'el azar favorece a la mente preparada'.

### Reacción en fase sólida

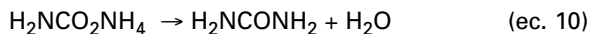
Wöhler vio que la síntesis de urea se realizaba tanto en solución como en el estado sólido, lo cual fue estudiado por diversos autores durante más de un siglo. Actualmente se sabe que a 50°C el cianato de amonio microcristalino puede ser transformado completamente en urea microcristalina en seis horas sin que pueda observarse una fase cristalina intermedia, mientras que la conversión es esencialmente instantánea a 80-90°C. El mecanismo de la reacción propuesto (ver esquema) involucraría la isomerización inicial del cianato al isocianato con transferencia de un protón del ión amonio al nitrógeno del mismo y posterior adición del amoníaco resultante sobre el ácido isociánico así formado; un proceso de transferencia protónica interna culminaría la secuencia.

Esta puede considerarse como la primera transformación en fase sólida que involucró un compuesto orgánico. Wöhler describió también transformaciones inorgánicas en fase sólida, como la preparación de óxido de cromo (III) por ignición de una mezcla sólida de dicromato de potasio con cloruro de amonio.

### Síntesis y aplicaciones actuales de la urea

En 1870 se demostró que el calentamiento en un recipiente cerrado mantenido a presión de carbamato de amonio –de fácil obtención por reacción directa de soluciones de amoníaco con dióxido de carbono (ec.

9)– produce urea (ec. 10). Esta es la base del proceso moderno de su fabricación industrial.



La urea se produce actualmente en gran escala para ser utilizada en la fabricación de fertilizantes agrícolas, pues es una buena fuente del nitrógeno necesario para el crecimiento vegetal. También es materia prima para la elaboración de drogas farmacéuticas como los derivados del ácido barbitúrico (descubierto por Adolf Bayer en 1864), para la preparación de resinas melamínicas por medio de una transformación química inicialmente descrita por Liebig en 1834 y para diversos recubrimientos y acabados textiles. CH



Edmundo A Rúveda

Doctor en Farmacia y Bioquímica, UBA.  
Profesor titular d.e. Departamento Química Orgánica,  
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas,  
Universidad Nacional de Rosario e Investigador Superior  
Contratado de CONICET en el Instituto de Química  
Orgánica de Síntesis -IQUIOS- (CONICET-UNR).  
[erueda@fbioyf.unredu.ar](mailto:erueda@fbioyf.unredu.ar)



Teodoro S Kaufman

Doctor, Universidad Nacional de Rosario. Profesor  
Asociado d.e. Departamento Farmacia, Facultad de  
Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad  
Nacional de Rosario e Investigador Independiente de  
CONICET en el Instituto de Química Orgánica de Síntesis -  
IQUIOS- (CONICET-UNR).  
[tkaufman@fbioyf.unredu.ar](mailto:tkaufman@fbioyf.unredu.ar)

### Lecturas sugeridas

BATCHELOR JD, CARPENTER EE, HOLDER GN, EAGLE CT, FIELDER J y CUMMING SJ, 1998, 'Recreation of Wöhler's synthesis of urea: an undergraduate organic laboratory exercise', *Chem. Educator* 3, (98)07271v.

COHEN PS y COHEN SM, 1996, 'Wöhler's synthesis of urea: how do the textbooks report it?', *J. Chem. Ed.* 73, 883.

DUNITZ JD, HARRIS KDM, JOHNSTON RL, KARIUKI BM, MACLEAN EJ, PSALLIDAS K, SCHWEIZER WB y TYKWINSKI RR, 1998, 'New light on an old story: the solid-state transformation of ammonium cyanate into urea', *J. Am. Chem. Soc.* 120, 13274.

KAUFFMAN GB y CHOOLJIAN SH, 1979, 'Wöhler's synthesis of artificial urea', *J. Chem. Ed.* 56, 197.

KAUFFMAN GB y CHOOLJIAN SH, 1997, 'Wöhler's urea synthesis: modern version', *J. Chem. Ed.* 74, 1493.

KAUFFMAN GB y CHOOLJIAN SH, 2001, 'Friedrich Wöhler (1800-1882) on the bicentennial of his birth', *Chem. Educator* 6, 121.

Todas las publicaciones se encuentran disponibles en IQUIOS.

