

Schegge di Storia della Medicina

1836: “urila” La teoria dei radicali nello studio dei componenti dell’urina

G. Dall’Olio

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale “S. Bortolo”, Vicenza

Riassunto

Il lavoro di uno sconosciuto autore pubblicato nel 1836 su un periodico italiano di chimica e medicina porta a scoprire un curioso tentativo di spiegare la costituzione dei componenti dell’urina ed in particolare dell’urea con la teoria dei radicali. L’autore, sulla base di numerosi esperimenti chimici, ipotizza che l’urina non contiene l’urea ma un corpo che l’acido nitrico trasforma in urea, corpo che demonima “urila” e che può essere considerato il radicale dell’urea.

L’ipotesi del radicale, inteso come gruppo di atomi che passa inalterato da una molecola all’altra nel corso di una reazione, presentata da Lavoisier nel 1789, avallata da Berzelius e Liebig nel 1833, prende subito piede fra i ricercatori della prima metà dell’Ottocento. Dumas e Liebig in una loro pubblicazione del 1838 riferiscono come lo scoprire i vari radicali, studiarli e caratterizzarli sia un lavoro che i chimici si sono proposti già da tempo e che li vedrà impegnati ancora per il futuro nell’approfondire lo studio di tutte le sostanze organiche note per stabilire “a qual sorta di radicale si riferisca” mettendo così in luce le reazioni e le proprietà peculiari di ciascun composto.

Summary

1836: “urila” the theory of the radicals in the study of the urine components

The work of an obscure author published in 1836 on an Italian chemistry and medicine journal is helpful in understanding a singular attempt to explain the constitution of urine components and, particularly, of urea, using the theory of radicals. The author, after several chemical experiments, hypothesizes that urine does not contain urea but a body called “urila” that nitric acid transforms into urea and that can be considered the radical of urea. The hypothesis of the radical, as a group of atoms which moves unchanged from a molecule to another during a reaction, presented by Lavoisier in 1789 and approved by Berzelius and Liebig in 1833, is rapidly accepted by the researchers in the first half of ‘800. Dumas and Liebig report in a paper published in 1838 that chemists discovered, investigated and characterized the different radicals in the past and will be engaged to the subject in the future. The chemists will continue to investigate all the known organic substances in order to understand “the sort of radical” to which they are connected elucidating the characteristic reactions and properties of each compound.

La teoria dei radicali

Alla fine del Settecento le nuove conoscenze dei fenomeni chimici e le nascenti tecniche analitiche che permettono studi più approfonditi delle sostanze del regno animale e vegetale portano ad una maggiore percezione delle differenze fra gli elementi che compongono gli esseri viventi e i già ampiamente studiati composti minerali. Nicolas Lemery (1645-1715) aveva proposto per primo la distinzione fra sostanze organiche ed inorganiche nel suo *Cours de Chimie* del 1675, divi-

sione avvalorata nel 1780 dal chimico Torbern Bergman (1735-1784) professore a Uppsala.

Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) (Fig. 1), nel 1820, usa per primo la locuzione *Chimica organica* ed avalla la divisione fra le sostanze inorganiche ed i composti organici sulla base del loro diverso modo di preparazione: le prime si possono ottenere artificialmente anche in laboratorio, mentre per arrivare alle molecole organiche è necessario l’intervento della *forza vitale*¹⁻⁵.

I primi metodi di analisi per indagare la composi-



Figura 1. Jöns Jacob Berzelius (1779-1848).

zione delle sostanze organiche vengono proposti da Antoine Lavoisier (1743-1794) verso la fine del Settecento ma sono ancora grossolani ed imprecisi. Solo nei primi decenni dell'Ottocento l'analisi organica progredisce e si perfeziona rapidamente al punto che diviene possibile determinare con certezza la composizione empirica di molte sostanze. Nel 1814 Berzelius presenta un suo apparecchio per l'analisi organica, apparecchio che sarà perfezionato da Justus Liebig (1803-1873) nel 1831 (Fig. 2), mentre Jean Baptiste Dumas (1800-1884) nel 1833 realizza il metodo per l'analisi dell'azoto.

La chimica organica è ora in possesso delle tecniche fondamentali che permettono il suo rapido progredire⁶. E' infatti lo sviluppo del processo analitico che porta ad una più precisa definizione dei componenti base (*principi immediati*) ed intermedi delle sostanze dell'essere vivente, alla loro classificazione, alla loro composizione e quindi alla possibilità di una sintesi chimica.

Le idee basate sulla *forza vitale* cominciano a vacillare, soprattutto dopo la sintesi dell'urea realizzata da Friedrich Wöhler (1800-1882) nel 1828 ed i lavori sul principio di conservazione dell'energia iniziati da Julius Robert Mayer (1814-1878) nel 1842. Con la pubblicazione dell'opera di Marcellin Berthelot (1827-1907) *La chimie organique fondée sur la synthèse* (1860) la dottrina del *vitalismo* viene abbandonata dalla maggior parte dei chimici.

Nei primi decenni del secolo però la chimica sta ancora arrancando, la confusione è grande: simbologia e nomenclatura non consolidata, pesi atomici degli elementi non ancora univoci, formule chimiche dello stesso composto riportate in modi diversi, Berzelius stesso parla indifferentemente di atomo o di molecola (1816)^a.

Gli studiosi di chimica sono presi dalle problemati-

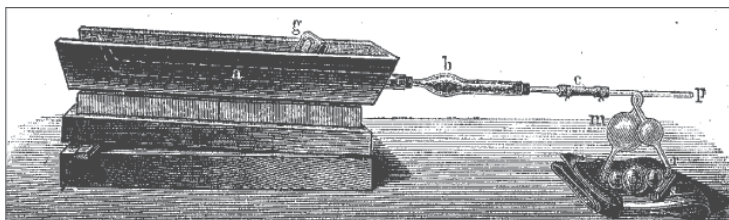


Figura 2. Apparecchio di Liebig.

che di chimica teorica connesse al chiarimento della natura dei composti organici, Berzelius propone la teoria dell'*isomerismo* che affascina il mondo scientifico, altri ricercatori conducono studi teorico-pratici che porteranno a quella che, ancora da Berzelius, verrà definita *allotropia* (1841). Nell'ottica di perseguire spiegazioni e nuove interpretazioni sulla formazione e sulla struttura dei composti organici i chimici elaborano la *teoria dei radicali* visti come "gruppi atomici presenti nei composti, che si conservano inalterati in molte reazioni chimiche".

Lavoisier nel suo *Traité de chimie* (1789) presentava già il concetto di radicale (il nome si deve al suo allievo Guyton de Morveau) accennando alla presenza di "*radicali semplici*" nelle molecole inorganiche mentre la chimica organica è "*la chimica dei radicali composti*"². Louis Joseph Gay Lussac (1778-1850) nel 1815 scopre il cianogeno (CN), un composto di carbonio e azoto che egli osserva comportarsi come un elemento monovalente e afferma che il radicale è "*un corpo che, benché composto, si comporta come una sostanza semplice nelle sue combinazioni con l'idrogeno ed i metalli*". Berzelius nella edizione del 1817 del suo *Trattato di Chimica* asserisce: "*tutte le sostanze organiche ossigenate sono formate da ossidi di radicali composti, i quali non esistono liberi, ma sono interamente ipotetici*"² dove si intravede per i radicali l'idea di corpi non isolabili indicata più tardi da Charles Gerhardt (1816-1856).

Ormai il concetto di radicale, inteso come gruppo di atomi che reagisce come un'unità, diventa un concetto basilare della chimica organica e punto di partenza per innumerevoli lavori scientifici. Un forte sostegno e nuovo impulso alla teoria dei radicali si devono al fondamentale lavoro pubblicato nel 1832 da Wöhler e Liebig: *Ricerche sul radicale dell'acido benzoico*. Secondo i due chimici l'essenza di mandorle amare (aldeide benzoica) è una combinazione di idrogeno con il radicale dell'acido benzoico (*benzoile*), teoria che entusiasma subito anche Berzelius, tanto da proporre per il radicale benzoile (C_7H_5O), monovalente, il simbolo Bz (come un unico elemento). Quindi l'essenza di mandorle amare è semplicemente BzH (C_7H_6O) che all'aria si ossida ad acido benzoico BzOH ($C_7H_6O_2$), che con PCl_5 dà il cloruro di benzoile BzCl (C_7H_5OCl), il quale a sua volta con idrogeno nascente rigenera l'aldeide benzoica. In tutti questi composti si ritrova il nucleo del *benzoile*, che passa inalterato dall'uno all'altro combinandosi con atomi o gruppi monovalenti^{1, 4}.

"(...) Dopo ripetute esperienze su quest'olio vegetale (olio di

^a Nel 1860 al primo convegno internazionale di chimica a Karlsruhe in Germania verranno presi in esame importanti questioni linguistiche e simboliche della chimica: la nomenclatura, i concetti di "atomo" e di "molecola", le formule chimiche ed altri problemi legati alla uniformazione di teorie e linguaggi.



Figura 3. Justus Liebig (1803-1873) nel 1839.

mandorle amare), i signori Woehler e Liebig sono pervenuti, se non a isolare questo radicale composto che produce l'acido benzoico, assorbendone l'ossigeno atmosferico, almeno ad obbligarlo nelle nuove combinazioni, ove la sua esistenza si trova perfettamente dimostrata.

*Questi nuovi risultati sono tanto importanti che lasciano fondata lusinga di addivenire, per la chimica organica una seconda sorgente di scoperte, e, come disse il sig. Berzelius stesso che si possono riguardare come il principio di una novella era in questa parte della scienza*⁷.

Per quanto riguarda la nomenclatura Liebig e Wöhler (Fig. 3, Fig. 4) indicano per i radicali la desinenza *ile* (dal greco *ύλη*, sostanza).

Robert W. E. Bunsen (1811-1899) nel 1833 in un suo classico lavoro annuncia la scoperta di un altro radicale, il *cacodile*, residuo organico dell'arsenico $(\text{CH}_3)_2\text{As}$.

Il definitivo riconoscimento della teoria dei radicali si può far risalire all'estate 1833 dopo un intenso scambio epistolare sull'argomento fra Berzelius e Liebig. Da quel momento i chimici, supportati dall'evidenza sperimentale e dall'autorevole sostegno di questi personaggi, cominciano a cercare raggruppamenti atomici in tutti i composti¹. Liebig stesso afferma: "Tutte le combinazioni organiche possono essere radunate in certi gruppi, il cui punto di riunione sia un radicale. Ciascun individuo di questi gruppi è il risultato della combinazione del radicale, da cui esso deriva, coi corpi semplici; oppure, egli è formato dalla riunione di questi nuovi composti con altre combinazioni"; nella sua *Chimica Organica* illustra numerosi radicali: il *benzoile*, il *salicile*, l'*etile*, l'*acetile*, il *formile*, il *cinnamile*⁸.

Sembra, a questo punto, che la teoria dei radicali sia per molti ricercatori la risposta a tutti i misteri della chimica organica. Gli stessi Dumas (Fig. 5) e Liebig nel loro lavoro del 1837 *Stato attuale della chimica organica* apparso sui *Comptes Rendus* e ripreso anche da giornali italiani danno una completa panoramica del passato e soprattutto una previsione, a detta di molti pessimistica e carica di orgoglio, di quello che sarà il futuro della chimica organica. Proprio ai radicali dedicano largo spazio nella loro memoria: "La chimica organica ci presenta adunque de' radicali, che fanno la stessa parte che i metalli,



Figura 4. Friedrich Wöhler (1800-1882).

altri ai quali appartiene una parte analoga a quella dell'ossigeno, del cloro, dello zolfo, ecc. Questi radicali si combinano fra loro o con gli elementi propriamente detti e danno in tal guisa nascento, col mezzo di leggi le più semplici della chimica minerale, a tutte le combinazioni organiche. **Discoprire questi radicali, studiarli, caratterizzarli, tale è stato, da dieci anni a questa parte, il nostro studio di ogni giorno** (...). Ecco l'ordine che noi ci siamo proposti di seguire: tutte le sostanze organiche saranno messe all'analisi da noi, quando non lo siano già state. Noi sottoporremo ad un'attenta verifica-zione tutte le analisi pubblicate dai chimici che si occupano di questa sorta di questioni, e noi li supplichiamo di voler sottoporre le nostre alle stesse prove (...) ma queste numerose analisi, queste pazienti verificazioni non sono che la minor parte del lavoro che noi ci siamo imposto. Il fine nostro precipuo essendo quello di caratterizzare ogni corpo, **di bene stabilire a qual sorta di radicale egli si riferisca**, noi consacreremo tutte le nostre cure a mettere in piena luce le reazioni proprie a ciascheduna sostanza che noi studieremo (...) **Ma le persone che sanno quante sostanze sono conte di già nella chimica organica, quante di nuove si scoprono ogni giorno, queste persone riguarderanno questo nostro progetto come interamente chimerico, se esse conoscono le difficoltà, che la più lieve ricerca di chimica organica mette innanzi sì spesse volte a quelli che l'intraprendono**⁹.

I radicali nei componenti l'urina

Già due anni prima della pubblicazione dell'ambizioso progetto di Dumas e Liebig⁹ uno sconosciuto autore di Ginevra (A. Morin) presenta un lavoro sulla *Costituzione delle urine*¹⁰ (Fig. 6).

"La composizione delle urine è variabile comunemente, ma in certi limiti presso le persone che sono di buona salute. Le malattie vi producono spesse volte de' notabili cangiamenti, che si possono qualche volta riconoscere alla sola apparenza, per le quali però è d'uopo il più delle volte di procedere all'analisi chimica. Volendo ritrarre alcune utili induzioni nel trattamento de' malati, è d'uopo che sia fatta con altrettanta precisione quant'è possibile. Ma il gran numero delle sostanze contenute nelle urine, la difficoltà con la quale si perviene a separarle, **l'oscurità che regna an-**



Figura 5. Jean Baptiste Dumas (1800-1884).

cora su l'esatta loro composizione, rendono bene soventi queste ricerche poco o nulla fruttuose, ed impediscono di decidere se le anomalie che sono indicate dall'analisi, dipendano dalla malattia, dalla natura degli alimenti o dalle azioni che i principj dell'orina esercitano gli uni su gli altri. Si comprende adunque l'importanza che molti chimici hanno posta nell'acquisto delle **precise nozioni** su questo oggetto e tutto il partito che l'arte medica potrà ritrarre allorchè avrà di più progredito¹⁰.

L'intento di acquisire queste cognizioni è di stimolo a medici e chimici per un più approfondito studio dei componenti dell'urina. Ai già noti costituenti quali l'acido urico (1776), la cistina (1810), lo *zucchero diabetico* (1815), l'acido ippurico (1829) se ne aggiungono altri e si va anche ad indagare con occhi diversi la composizione di quelli già noti.

L'urea è senz'altro il composto più studiato. Identificata nell'urina dell'uomo nel 1773 da Hilaire Marin Rouelle (1718-1779) e denominata *extractum saponaceum urinae*, riceve il nome di urea da Antoine Fourcroy (1755-1809) e dal suo assistente Nicolas Louis Vauquelin (1763-1829) che la isolano nel 1799. Nel 1817 William Prout (1785-1850) ne stabilisce la composizione chimica e nel 1828 Whöler la ottenne artificialmente dal cianato di ammonio.

Le ancora poche conoscenze di chimica teorica che inducono ai momenti di confusione cui si accennava lasciano però molti dubbi sulla formulazione chimica di queste sostanze anche se note e studiate da molti anni^b.

Comprensibili dunque le difficoltà nello stabilire le reazioni e l'esatta composizione delle sostanze esaminate.

Ecco quindi che la teoria dei radicali appare come

^b Nei trattati dell'Ottocento l'urea si ritrova formulata in modi diversi: secondo Regnault (1852) $C^2H^4Az^2O^2$ che per altri autori diventa $C_2H_4Az_2O_4$ (Buccellati, 1860), $CO(AzH^2)^2$ (Orosi, 1866); l'acido urico: $C^{10}H^4Az^4O^6$ (Regnault, 1854) e $C_{10}Az_4H_4O_8$ (Buccellati, 1860).

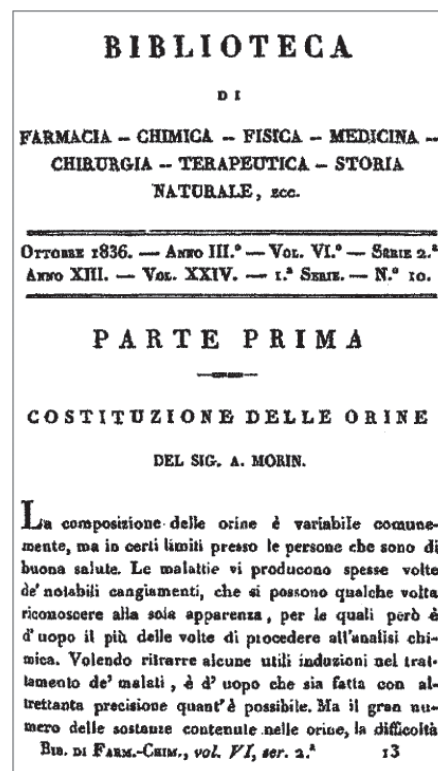


Figura 6. Il lavoro sulla costituzione delle urine di A. Morin (1836).

una spinta decisiva per aprire definitivamente le porte finora socchiuse della struttura di molte sostanze.

Il radicale "urila"

L'autore di Ginevra nel suo lavoro pubblicato nel 1836 sceglie proprio l'urea, "*questa materia che si trova sempre abbondantemente nelle urine delle persone in buono stato di salute (...) - e che - scompare talvolta nelle malattie gravissime (...)*", per dimostrare essere costituita da un radicale che denomina "**urila**"¹⁰. Il processo che utilizza per ottenere l'urea è la sua trasformazione in nitrato caratterizzato dai lunghi cristalli prismatici bianchi. Tutte le ricerche condotte fino a quel momento sull'urea - ribadisce l'autore - lo avevano indotto a considerarla, all'interno dell'urina, un composto neutro "*indipendente dalle sostanze ch'ella contiene. Nullameno io aveva fatte molte osservazioni che mi avevano condotto a credere ch'ella dovesse essere combinata con uno degli acidi minerali che vi si trovano, probabilmente l'acido idro-clorico*"¹⁰. Approfondisce l'argomento con i macchinosi procedimenti dell'epoca (evaporazione, calcinazione, lisciviazione, precipitazione, ecc.) che lo portano a farsi una sua idea sullo stato chimico dell'urea nell'urina: "**che l'urina non contenesse l'urea, ma un corpo che l'acido nitrico trasformasse in urea. L'energica azione che quest'acido esercita su le sostanze organiche, mi lasciava luogo di credere a questa trasformazione (...)**"¹⁰. Per prevenire le obiezioni che l'urea si fosse formata con altri processi quali l'estrazione con acido ossalico che non agiva sulle materie organiche

come l'acido nitrico "mi presentava un comodo mezzo per verificare se era precisamente l'urea che era contenuta nell'urina"¹⁰. Dall'analisi elementare del sale ottenuto trattando con acido ossalico un campione di urina dopo evaporazione: "io ho riconosciuto che questo sale era composto di acido ossalico, d'acqua e di **un corpo che ho segnato col nome di urila**, e che risultava lui stesso dalla combinazione di 2 atomi d'azoto con 4 atomi d'idrogeno. **Questo corpo**, che si diversifica dall'ammoniaca perché contiene due atomi d'idrogeno almeno, **può essere considerato come il radicale dell'urea**"¹⁰.

Dopo numerose altre verifiche sperimentali riassume i risultati in tre punti:

1°. Che l'orina non contiene l'urea, ma l'**urila**.

2°. Che l'**urila** vi si trova combinata col cloro, o coll'acido idro-clorico nel rapporto di 6 a 8 atomi per un atomo di cloro.

3°. Ch'ella può sotto l'influenza dell'acido nitrico dare origine alla formazione dell'urea, **di cui è il radicale**"¹⁰.

L'autore ravvisa parecchie similitudini con la teoria delle amidi di Dumas che vede l'urea e l'oxamide come due differenti combinazioni dell'ossido di carbonio, considerato elettropositivo (*base*), e di un "corpo" elettronegativo (*acido*) formato da 2 atomi di azoto e 4 di idrogeno $[(\text{NH}_2)_2(\text{CO})]$. Le sue ricerche portano però a rivedere qualcosa: "la scoperta dell'ossalato di urila, combinazione salina nella quale l'urila fa la parte di base o di corpo elettro-positivo, modifica necessariamente questa teoria per l'urea e l'oxamide, e ci mette in istato di considerare questi due corpi come sali ne' quali l'urila è la base e l'ossido di carbonio l'acido"¹⁰. Effettua altre "esperienze dirette" per rafforzare queste sue opinioni arrivando alla fine a vedere l'urea e l'oxamide come "carboniti di urila" ed i sali di urea come sali doppi di urila: *nitro-carbonito* e *ossalato-carbonito di urila* anziché nitrato e ossalato di urea. Invita ad osservare la stretta analogia delle formule che rappresentano questi sali consolidando la teoria del **radicale urila**, "una sola si allontana molto dalle altre ed è quella che rappresenta la combinazione dell'urila col cloro o piuttosto coll'acido idro-cloridrico"¹⁰.

Conclude ribadendo che l'urina non contiene l'urea, ma un corpo "suscettivo di dare all'**urila** l'ossido di carbonio, necessario per trasformarlo in urea, sotto l'influenza dell'acido nitrico (...). Se quest'idea si trova confermata dall'esperienza, questo sarà una prova in più che l'ossido di carbonio fa realmente la parte di acido nelle combinazioni dell'urila"¹⁰.

Conclusioni

Non risulta semplice districarsi nella complessa descrizione delle esperienze riportate dall'autore svizzero e ancor più nelle sue ipotesi di composizione dell'urea, se riesce problematico dare un senso alle formule brutte, è ancor più difficile immaginare una formula di struttura. Tuttavia alla fine sembra di capire che egli immagina l'**urila** come un composto di 4 atomi di idrogeno e due di azoto $[(\text{NH}_2)_2]$ che combinato con l'ossido di carbonio (CO) dia origine all'urea la quale verrebbe così ad assumere una formula sovrapponibile a quella

che oggi conosciamo $[(\text{NH}_2)_2\text{CO}]$.

Il lavoro di Morin si trova citato anche negli *Annali Universali di Medicina* del 1839 in una pubblicazione sulla natura del diabete di Giovanni Polli dove riporta le conclusioni di quei chimici e fisiologi che, sulla scorta delle loro "indagini molto sottili" effettuate in quegli ultimi anni, ritengono i componenti dell'urina e del sangue non già formati nei liquidi organici in cui si trovano ma piuttosto prodotti dai procedimenti per rilevarli. "Se infatti volessimo — egli osserva — ammettere con Morin di Ginevra, che nell'orina non si trova urea, ma **un corpo radicale dell'urea**, che egli chiamò **urila** (...) la quale viene trasformata in urea dagli acidi adoperati per separarla, oppure con Wöhler, che l'urea non è che un cianato di ammoniaca (...) non ci parrebbero per questo men ragionevoli le deduzioni che i reni non sieno gli speciali elaboratori dell'urea o dell'acido urico, ma che questi particolari composti esistono già sì nel sangue che nell'orina o belli e formati, o in uno stato così prossimo alla formazione che il più semplice tentativo di chimica separazione basta a prepararli da questi liquidi"¹¹.

Anche l'anno precedente Liebig e Wöhler postulavano l'esistenza di un radicale "urile" assumendo però che l'urea preesistesse nell'acido urico, per cui quest'ultimo non era altro che l'ipotetico "urile" + urea^{12,13}.

Bibliografia

1. Leicester HM. Storia della Chimica. Milano: ISEDI, 1978.
2. Guareschi I. J. J. Berzelius e la sua opera scientifica. Supplemento annuale alla Enciclopedia di Chimica. Torino: Unione Tipografico-Editrice Torinese, 1917, p. 307.
3. Meyer E. Storia della chimica. Milano: HOEPLI, 1915.
4. Molinari E. Trattato di chimica Generale ed applicata all'industria. Vol 2. Chimica Organica. Milano: HOEPLI, 1920.
5. Giua M, Giua Lollini C. Dizionario di chimica. Vol III. Torino, 1950, p. 349.
6. Thorpe E. Storia della chimica. Torino: Società Tipografico-Editrice Nazionale, 1911.
7. Sul radicale dell'acido benzoico e dei suoi composti. De' signori Woehler e Liebig. Giornale di farmacia-chimica e scienze accessorie o siano Annali Universali delle scoperte, ritrovati e miglioramenti fatti un farmacia ed in chimica. 1833; 17:304-9.
8. Ghisi LA (compilatore). La chimica alla portata di tutti ossia La Chimica Organica del Cav. Giusto Liebig Monza. Tipografia di Luca Corbetta, 1847.
9. Dumas JB, Liebig J. Stato attuale della chimica organica. Biblioteca di farmacia, chimica, fisica, medicina, chirurgia, terapeutica, storia naturale, ecc. 1838; 27:1 -10.
10. Morin A. Costituzione delle orine. Biblioteca di Farmacia, Chimica, Fisica, Medicina, Chirurgia, Terapeutica, Storia Naturale, ecc. 1836; 6:193-200.
11. Polli G. Osservazioni e ricerche sulla natura del diabete, e principalmente sulla formazione dello zucchero in questa malattia (Articolo 2°). Annali Universali di Medicina 1839; 92:465-89.
12. Rosenfeld L. Justus Liebig and *Animal Chemistry*. Clin Chem 2003; 49:1696-707.
13. Rosenfeld L. Four Centuries of Clinical Chemistry. New York: Taylor & Francis, 1999.