

LA CAPTURA SELECTIVA DEL MUY TÓXICO BERILIO EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Alfredo Mederos

Departamento de Química Inorgánica, Universidad de La Laguna

Las leyes de la naturaleza, y en particular las leyes de la química, establecen las condiciones de estabilidad de los diferentes elementos químicos, la afinidad química entre unos y otros y las condiciones de estabilidad de las moléculas y/o los cristales¹⁻³. Es decir, las leyes de la naturaleza establecen que estructuras atómicas o moleculares son posibles. En este sentido se establece una selección natural. En otro lugar⁴ hemos analizado las condiciones para que una estructura atómica o molecular posible se vuelva altamente probable y finalmente devenga en real: en crear estas condiciones adecuadas pueden influir tanto acontecimientos naturales, como en la Tierra el hombre mismo, pues mediante su conocimiento de las leyes de la naturaleza puede influir sobre la misma, modificándola y transformándola. A esta capacidad del hombre se debe el alto nivel de desarrollo de la actual civilización y la contribución de la ciencia química a la resolución de los múltiples problemas que padece la humanidad⁵.

Una característica general de las estructuras atómico-moleculares es que se trata de estados estacionarios en el tiempo, que no requieren un constante aporte de energía o materia para mantenerse, permaneciendo en la forma de moléculas y/o cristales. Diferente es el caso de los sistemas vivos: estos sistemas están organizados más bien que ordenados, y la supervivencia del sistema está basada en un continuo intercambio de productos químicos y de energía. Sin embargo, la selección de los elementos en los sistemas vivos también está basada en las leyes de la naturaleza, es decir en las propiedades de los átomos y de las moléculas⁶.

Los elementos químicos en los seres vivos

El estudio de la composición química y del comportamiento de los seres vivos muestra que los sistemas biológicos concentran algunos elementos químicos mientras rechazan otros. Los elementos concentrados se consideran *esenciales* para la vida, al menos a las concentraciones encontradas para cada uno en las condiciones normales para la vida de cada especie. Algunos de los procesos implicados en esta acumulación de elementos en los seres vivos requieren energía. Se puede decir, por consiguiente, que

los sistemas biológicos realizan una selección natural de los elementos químicos, que implica un reajuste de la distribución de los elementos de la corteza terrestre, para lo cual utilizan en último término la energía solar⁶⁻⁸.

Los análisis muestran que solo *once* elementos parecen ser aproximadamente constantes y predominantes en todos los sistemas biológicos. Esto representa en el cuerpo humano el 99.9 por ciento del número total de átomos presentes, pero solo a cuatro de ellos – hidrógeno (62.8), oxígeno (25.4), carbono (9.4) y nitrógeno (1.4) – corresponde el 99 por ciento del total. Los altos porcentajes de hidrógeno y oxígeno se deben al alto contenido en agua de los sistemas vivos. El carbono y el nitrógeno junto con el oxígeno y el hidrógeno son los elementos básicos de las estructuras orgánicas de los sistemas vivos. Los otros *siete* elementos que juntos representan alrededor del 0.9 por ciento del número total de átomos en el cuerpo humano son sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, azufre y cloro. Además de estos once elementos que son *absolutamente esenciales*, otros elementos son requeridos por algunas plantas y animales, por algunos animales solamente, por algunas plantas o en relativamente algunos casos por algunas pocas especies de plantas y animales:

- Elementos traza esenciales: molibdeno, manganeso, hierro, cobalto, cobre y cinc (hierro y cinc, prácticamente en todas las especies).
- Considerados beneficiosos para la vida: litio, silicio, vanadio, cromo, níquel, selenio, estaño, bromo y flúor.
- Posiblemente también: arsénico, boro, bario y yodo (solo en más recientes y más organizadas formas de vida); wolframio, estroncio y bario (solo importantes en una o dos especies particulares); aluminio (no se le conoce aún un papel biológico definido).

En algunos casos no está claro el carácter *esencial* o *no esencial* de algunos elementos⁷. En el presente, elementos como el arsénico, el bromo y el estaño son considerados como *posiblemente esenciales*⁷. Hay que distinguir no solo la influencia del porcentaje del elemento traza en una especie biológica, sino también las diferencias entre unas especies biológicas y otras.

Es interesante recalcar que los seres vivos son sistemas abiertos organizados. Por consiguiente, la deficiencia o el exceso de elementos traza esenciales puede causar enfermedades.

Elementos tóxicos

Son aquellos que a la misma concentración que los elementos traza esenciales originan enfermedades.

El aumento de la población y el deterioro del medio ambiente, con aumento de residuos de desecho incrementa la probabilidad de que metales no deseables estén presentes en los alimentos. La utilización de fertilizantes, insecticidas, pesticidas, etc. para la agricultura; una industria moderna cada vez más sofisticada⁵, especialmente en la era de las comunicaciones, hace que un mayor número y una mayor cantidad de metales raros puedan penetrar en el organismo humano en cantidades relativamente grandes. Los metales considerados especialmente tóxicos son: berilio, mercurio, cadmio, plomo, itrio, gadolinio, torio, plutonio y americio.

Sin embargo, en sentido estricto, no siempre podemos decir que un elemento traza es esencial o tóxico: la toxicidad depende de la concentración. Así el selenio a 0.1 p.p.m. es beneficioso, mientras que a 10 p.p.m. puede ser cancerígeno (capaz de causar cáncer)⁸.

Además, según su actividad química, a nivel concreto en un ser vivo, el carácter esencial o tóxico de un elemento depende de su especiación química.

Especiación química

El término *especiación química* define el estado de oxidación, la concentración y la composición de cada una de las especies presentes en una muestra química^{8,9}. Por consiguiente, los cambios en la especiación pueden modificar el comportamiento de un elemento, como se observa en los siguientes ejemplos⁸:

ELEMENTO	ESPECIES PREDOMINANTEMENTE BENEFICIOSAS	ESPECIES POTENCIALMENTE TÓXICAS
As	Compuestos de As(V)	Compuestos de As(III)
Ba	Cloruro	Nitrato
C	Extendido en Bioquímica	Ion cianuro
Cr	Compuestos de Cr(III)	Compuestos de Cr(VI)
Cu	Carbonato	Cloruro

Los estudios de especiación química son fundamentales para comprender las reacciones químicas que ocurren en los seres vivos, y también, en la industria, en medicina y en el medio ambiente^{8,9}. Son tanto más importantes por cuanto el contenido total de elementos traza esenciales para una persona de 70 Kg es menor de 10 gr. De ahí la sensibilidad de los seres vivos a la influencia medioambiental y farmacéutica (uso inadecuado de productos farmacéuticos).

Toxicidad y Terapia de quelación

Los metales tóxicos desplazan a los metales esenciales de su sitio en los enzimas formando complejos fuertes e impidiendo al metal esencial ejercer su función biológica^{7,8}. Así el Cd^{2+} reemplaza al Cu^{2+} ; Cd^{2+} y Pb^{2+} reemplazan a Zn^{2+} ; Pb^{2+} reemplaza al Ca^{2+} ; Be^{2+} a Mg^{2+} ; etc. Por consiguiente, la toxicidad se debe a la presencia en el ser vivo de metales tóxicos o de metales esenciales en exceso. En el presente, el método más ampliamente usado en Medicina para combatir la toxicidad por metales es la *terapia de quelación*⁷⁻¹². Esta implica la rápida reacción de un agente quelante con un metal tóxico enlazado a un sitio biológico:



El complejo binario o ternario resultante implica el ion metálico, el agente quelante y posiblemente otro ligando. El complejo-quelato debe ser soluble en agua para poder ser excretado.

Para seleccionar un buen agente quelante para un determinado ion metálico en solución acuosa, es preciso conocer tanto las propiedades del ion metálico como las del agente quelante. En primer lugar, hay que determinar la constante de estabilidad K del equilibrio [1] en solución acuosa, y a veces también el calor de la reacción y su cinética. Además, el conocimiento de la constante de equilibrio K es necesario pero no suficiente. En la práctica, en los procesos biológicos, el ion metálico puede competir con los iones H^+ (influencia del pH) o con otros iones metálicos por los sitios de coordinación del agente quelante, y en su caso, por los del enzima. A su vez, el agente quelante compete con el OH^- (hidrólisis del ion metálico) y con el enzima por el ion metálico⁷⁻¹⁰. Luego, es necesario conocer la *especiación química*^{8,9}, tanto de los iones metálicos como de los agentes quelantes, construyendo los *diagramas de distribución de especies*. Para construir estos diagramas mediante el cálculo, es necesario determinar

previamente, en solución acuosa, las constantes de protonación del agente quelante, sus constantes de estabilidad con iones metálicos, y en su caso, las constantes de estabilidad de las especies hidrolíticas del ion metálico, especialmente cuando éste se hidroliza fuertemente.

Los diagramas nos indicarán las mejores condiciones y el mejor agente quelante para *la captura del ion metálico tóxico del sitio biológico contaminado*⁷⁻¹². Experiencias complementarias *in vivo* de químicos, biólogos, médicos y farmacéuticos nos mostrarán la viabilidad en beneficio de la salud de estos resultados⁷⁻¹².

El Berilio, un metal muy tóxico

El berilio es el segundo metal más ligero después del litio. Tiene propiedades únicas que lo hacen en la actualidad un metal útil en las industrias nuclear, aeroespacial y electrónica¹³⁻²⁰. Sin embargo, el berilio es el más tóxico elemento no radioactivo de la Tabla Periódica¹³⁻²⁰. Debido al aumento de sus aplicaciones comerciales (la demanda de berilio se incrementa un 3-5% anualmente; la producción mundial de 1985 fué de unas 400 toneladas de berilio¹⁵) la atención se ha dirigido a los riesgos medioambientales, al aumentar la difusión de este metal. El berilio y sus compuestos son tóxicos para las células de los mamíferos, interfiriendo funciones inmunológicas, produciendo incapacidad pulmonar y posiblemente cáncer^{13,14,18,21}. Los aspectos toxicológicos, biomédicos y medioambientales del berilio están bien documentados^{4,5-17}. Sin embargo, poco se conoce acerca de la bioquímica del berilio(II), y los mecanismos bioquímicos de la toxicidad del berilio permanecen especulativos¹³⁻¹⁵. Por consiguiente, hay mucho interés en investigar el uso de ligantes apropiados como antidotos para los envenenamientos por berilio¹³.

La gran toxicidad del berilio es quizá una de las más importantes razones por las que los estudios experimentales de su interacción con ligantes presentes en los sistemas biológicos o en el medio ambiente son muy limitados^{7,13-22}. No existe en el presente un antidoto universalmente aceptado para los envenenamientos por berilio. Los problemas encontrados se deben a la naturaleza tóxica de los antidotos. La alternativa más prometedora es la terapia de quelación¹³⁻¹⁶. Por lo tanto, la búsqueda de buenos agentes secuestrantes para el berilio parece una tarea necesaria.

Hidrólisis del berilio (II)

El pequeño tamaño del berilio(II) induce una tendencia hacia la tetracoordinación^{23,24}. El acuocación $\text{Be}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ presenta una fuerte tendencia a la hidrólisis²⁵. Por consiguiente, el OH^- es un anión altamente competitivo con otros ligantes para el berilio(II), y las especies resultantes de la hidrólisis^{26,27} deben ser tenidas en cuenta en los cálculos en orden a determinar las especies complejas presentes en disolución y obtener valores correctos de las constantes de estabilidad.

El modelo de Bruno²⁶, confirmado por nosotros²⁷ muestra que las especies resultantes de la hidrólisis del Berilio(II) en solución acuosa son $\text{Be}_2(\text{OH})^{3+}$, $\text{Be}_3(\text{OH})_3^{3+}$, $\text{Be}_5(\text{OH})_6^{4+}$, $\text{Be}_6(\text{OH})_8^{4+}$, y $\text{Be}(\text{OH})_2$. La Figura 1 muestra que la especie trímica $\text{Be}_3(\text{OH})_3^{3+}$ es con mucho la especie hidrolítica más importante hasta la precipitación del hidróxido $\text{Be}(\text{OH})_2$ a $\text{pH} > 5$. La estructura hexagonal del trímero $\text{Be}_3(\text{OH})_3^{3+}$, ha sido confirmada mediante la determinación por difracción de rayos X de la estructura de los complejos derivados $[\text{Be}_3(\text{OH})_3(\text{picolinato})_3]^{28}$, $[\text{Be}_3(\text{OH})_3(\text{pirazolyborato})_3]^{29}$, y recientemente por nosotros $\text{K}_3[\text{Be}_3(\text{OH})_3(\text{malonato})_3] \cdot 6\text{H}_2\text{O}^{30}$ (Figura 2).

Estudios con ligantes bidentados: dioxo, oxo-carboxílico y dicarboxílicos

Debido a su extremadamente pequeño radio iónico, el catión berilio(II) tiene un comportamiento muy singular como centro de coordinación²². Su alta densidad de carga ($z/r = 6.45$) conduce a un carácter fuertemente polarizante y a una gran tendencia a formar enlaces covalentes con los átomos de oxígeno. El berilio(II) es generalmente clasificado como fuertemente oxofílico, como se muestra en particular por su característica química de la coordinación en solución acuosa¹⁵⁻¹⁹. La alta oxofiliidad puede contribuir a la extrema toxicidad de los compuestos de berilio¹³⁻¹⁶, puesto que la mayoría de los biopolímeros y sus componentes ofrecen una gran variedad de funciones del oxígeno, las cuales pueden ser objeto de complejación por parte del berilio.

Los estudios con cis-dioles³¹, catecol³², ácido glicólico³³, ácido salicílico^{34,35}, oxálico³⁰, malónico³⁰, ftálico³⁶ y maleico³⁶, muestran en general la formación de los complejos (ligantes H_2L) BeL , BeL_2 y derivados de la especie trímica $\text{Be}_3(\text{OH})_3^{3+}$. La Figura 3 muestra que con el ácido malónico³⁰, en la relación 1:1 el complejo BeL es el más importante, como era de esperar, pero no se impide la formación de las especies complejas hidrolíticas derivadas del trímero $\text{Be}_3(\text{OH})_3^{3+}$, aunque se retrasa la precipitación de hidróxido a $\text{pH} > 6$. La Figura 4 muestra que con exceso de ligante 2:1

la especie $[\text{BeL}_2]^{2-}$ es la más importante, también como es de esperar, pero tampoco se eliminan las especies derivadas del trímero $\text{Be}_3(\text{OH})_3^{3+}$, destacando a pH 7 la importante presencia del complejo trímero $[\text{Be}_3(\text{OH})_3\text{L}_3]^{3+}$, el cual fue aislado en estado sólido cristalino como sal potásica y su estructura determinada por difracción de rayos X^{30} (Figura 2). Los estudios cristalográficos de los complejos BeL_2 con el poliol anhidroeritritol³¹, catecol³², ácido glicólico³³, ácido salicílico³⁵, oxálico³⁷ y malónico³⁸ muestran que el tetraedro BeO_4 está más o menos distorcionado. El estudio comparativo en solución acuosa de los sistemas oxálico-berilio(II) y malónico-berilio(II)³⁰ muestra que los complejos del ácido malónico que forman anillos quelato de 6 miembros, son más estables que los complejos del ácido oxálico que forman anillos quelato de 5 miembros. A esta conclusión se había llegado previamente:^{20,39,40} se había encontrado que para el berilio(II) los anillos quelato de seis miembros son los más estables para el Be(II), de manera similar a otros elementos del primer periodo corto, tales como el boro y el carbono, mientras que Fe(III), Ni(II), Cu(II), lantánidos y otros elementos pesados prefieren los anillos quelato de cinco miembros.

A pesar de la mayor estabilidad de los complejos del ácido malónico, este ligante no impide la formación de complejos hidrolizados, por lo que no es un buen agente secuestrante para el berilio(II).

La búsqueda de agentes secuestrantes: captura selectiva de los iones berilio(II)

Como indicamos antes el ion berilio(II), por su pequeño tamaño tiende a la tetracoordinación. Los ligantes bi- o tridentados no impiden la formación de las especies hidrolíticas del berilio(II), incluyendo, como acabamos de ver, complejos con exceso de ligante. Por estas razones, buenos agentes secuestrantes del berilio(II) serán ligantes tetra-, penta- o hexacoordinados. Nosotros hemos estudiado las características de una serie de ligantes poliaminocarboxílicos en la perspectiva de su posible utilización como agentes secuestrantes para el berilio(II):^{20,41,42} a) ligantes potencialmente tetradentados: ácidos nitrilotriacético, NTA; nitrilodiacéticopropiónico, NDAP; nitriloacéticodipropiónico, NADP; y nitrilotripropiónico, NTP. b) ligantes potencialmente hexadentados derivados de 1,2-diaminas alifáticas: ácidos etilendiaminotetraacético, EDTA; etilendiamino-N,N'-diacético-N,N'-dipropiónico, EDDADP; etilendiamino-N,N,N',N'-tetrapropiónico, EDTP; 1,2-propilendiamino-N,N,N',N'-tetraacético, 1,2-PDPA: y trans-1,2-ciclohexandiamino-N,N,N',N'-

tetraacético, CDTA. c) ligantes potencialmente hexadentados derivados de 1,2-diaminas aromáticas: ácidos *o*-fenilendiamino- N,N,N',N' -tetraacético, *o*-PhDTA; 3,4-toluendiamino- N,N,N',N' -tetraacético, 3,4-TDTA; y 4-cloro-*o*-fenilendiamino- N,N,N',N' -tetraacético, 4-Cl-*o*-PhDTA. Todos estos ligantes completan los requerimientos de coordinación del berilio(II). Se comparan: a) ligantes hexadentados procedentes de diaminas alifáticas con ligantes hexadentados procedentes de diaminas aromáticas con el objetivo de estudiar la competición entre el Be^{2+} y el H^+ por el enlace a átomos de nitrógeno de diferente basicidad; b) ligantes que forman anillos quelato de cinco miembros (grupos acéticos) con ligantes que forman anillos quelato de seis miembros (grupos propiónicos).

La captura selectiva del berilio(II) fue analizada por medio de los diagramas de especiación química⁹, así como mediante las denominadas constantes de formación efectivas^{7,20,43,44}, K_{ML}^{eff} . Los diagramas de distribución de especies como una función del pH muestran la captura selectiva de los iones Be^{2+} ^{7,20,43} en presencia de iones H^+ , o en presencia de iones H^+ y Mg^{2+} . Los diagramas y las constantes de formación efectivas fueron también determinadas en presencia de Mg^{2+} , puesto que, como se indicó anteriormente, el ion Be^{2+} inhibe numerosos enzimas competitivos con el magnesio^{7,16,17}.

Los valores de las constantes de formación efectivas ($\log K_{BeL}^{eff}$) del berilio(II) con diferentes ácidos poliaminocarboxílicos, tanto con respecto al H^+ , como con respecto al H^+ y al Mg^{2+} son presentados en la Ref. 20. Los diagramas de distribución de especies en función del pH muestran que para el EDTA (Figura 5), y sus análogos 1,2-PDTA y CDTA, aún con exceso de ligando, no desaparecen las especies hidrolíticas derivadas del trímero $Be_3(OH)_3^{3+}$: los H^+ compiten favorablemente con los iones Be^{2+} en la disputa por la coordinación a los átomos de N del ligante, altamente básicos, de tal manera que no se impide la formación de las especies complejas hidrolíticas. Similar comportamiento se encuentra para EDDADP y EDTP: el efecto desfavorable de la alta basicidad de los átomos de nitrógeno se impone al efecto favorable de la formación de anillos quelato de seis miembros. Análogos estudios⁴⁵ con ácidos tetrametilcarboxílicos derivados de las diaminas alifáticas 1,3-propilendiamina y 1,4-butilendiamina, con átomos de nitrógeno altamente básicos conducen a la misma conclusión. Así pues, estos ligantes no son buenos agentes secuestrantes para el berilio(II).

Al contrario, la menor basicidad de los átomos de N de los ligantes derivados de diaminas aromáticas permite que tanto en la relación ligante:metal 1:1, como en la

relación 2:1 (Figura 6), los ligantes *o*-PhDTA, 3,4-TDTA y 4-Cl-*o*-PhDTA comienzan a formar el complejo $[\text{BeL}]^{2-}$ a $\text{pH} < 4$, impidiendo la formación de la especie trimérica $[\text{Be}_3(\text{OH})_3]^{3+}$ y sus correspondientes hidroxocomplejos. Este comportamiento permite al ácido *o*-PhDTA ser usado para la determinación complexométrica del Be(II)⁴⁶. El efecto favorable de la menor basicidad de los átomos de nitrógeno se impone al menos favorable efecto de la formación de anillos quelato de cinco miembros. *o*-PhDTA y 3,4-TDTA son mejores agentes secuestrantes para el Be(II) que EDTA, EDDADP y EDTP.

Tanto en la relación ligante:metal 1:1 como en la relación 2:1, NTP (Figura 7) y NADP también empiezan a formar el complejo no protonado $[\text{BeL}]^-$ a $\text{pH} < 4$, impidiendo la formación de las especies triméricas $[\text{Be}_3(\text{OH})_3]^{3+}$ y sus correspondientes hidroxocomplejos. Estos resultados son confirmados por los espectros de RMN del ⁹Be (Figura 8) que muestran claramente la transformación de la especie no complejada $\text{Be}(\text{H}_2\text{O})_4^{2+}$ en la única especie complejada $[\text{BeL}]^-$. La alta basicidad de las especies HL^{2-} de los ligantes NTP y NADP²⁰ es compensada por el efecto quelato resultante de satisfacer el índice de coordinación cuatro del pequeño catión Be(II) y por la formación de los más estables anillos quelato de seis miembros, como se observa en la estructura del complejo quelato $[\text{Be}(\text{NTP})]^-$ (Figura 9), determinada por difracción de rayos X, y en los datos cristalinos²⁰. En esta estructura el catión Be(II) se sitúa en el centro de un tetraedro ligeramente distorsionado hacia la simetría C_{3v} , con un enlace Be-N más largo y tres enlaces iguales Be-O; este tetraedro es más regular que otros tetraedros descritos en la literatura con ligantes bidentados^{20,30,31,36,48}. Al contrario, NTÁ y NADP, con mayoría de anillos quelato de cinco miembros no impiden la formación de las especies hidrolíticas triméricas.

Los diagramas de distribución de especies y el orden encontrado²⁰ para las $K_{\text{BeL}}^{\text{eff}}$ de 3,4-TDTA \approx *o*-PhDTA $>$ 4-Cl-*o*-PhDTA \approx NADP \approx NTP \gg NDAP $>$ EDTA $>$ EDTP $>$ EDDADP, indican, por consiguiente, que, en competición con el H^+ , *o*-PhDTA, 3,4-TDTA, 4-Cl-*o*-PhDTA, NADP y NTP son buenos agentes secuestrantes a pH 4.5-6 (o por encima de 6 con exceso de ligante) para el Be(II), puesto que estos ligantes secuestran al Be(II) a suficiente bajo pH para impedir la hidrólisis de este pequeño catión.

Ya hemos indicado que una de las causas de la toxicidad del Be(II) es inhibir numerosos enzimas competitivos con el magnesio^{7,14,17}. Por lo tanto consideramos de interés analizar la captura selectiva del Be(II) en presencia de Mg(II).

TABLA I

Comparación entre las constantes de estabilidad (log K) de los complejos del berilio(II) y magnesio(II) (25°C, I = 0.5 M en NaClO₄)²⁰.

Especies	<i>o</i> -PhDTA	3,4-TDTA	4-Cl- <i>o</i> -PhDTA	(H ₄ L)
[BeHL] ⁻	3.37	3.74	3.59	
[BeL] ²⁻	6.51	6.88	5.79	
[MgHL] ⁻	3.60	3.85	3.20	
[MgL] ²⁻	6.40	6.80	6.09	
	NADP	NTP		(H ₃ L)
[BeHL]	2.37			
[BeL] ⁻	9.25	9.24		
[MgHL]	1.33	2.24		
[MgL]	2.94	2.96		

En la Tabla I se muestran los valores obtenidos para las constantes de estabilidad de los complejos de Mg(II) y Be(II) con los mejores agentes secuestrantes del Be(II), 3,4-TDTA, *o*-PhDTA, 4-Cl-*o*-PhDTA, NTP y NADP. Comparando los valores de log K para los complejos no protonados se encuentra que para los ligantes potencialmente hexadentados derivados de diaminas aromáticas 3,4-TDTA, *o*-PhDTA y 4-Cl-*o*-PhDTA, $\log K_{\text{BeL}} \approx \log K_{\text{MgL}}$. Este resultado se explica por el hecho de que el Be(II) tiende a la coordinación tetraédrica^{23,48} con un menor grado de tensión en los anillos quelato de seis miembros, mientras que el Mg(II) tiende a la coordinación octaédrica^{23,48} en la cual los anillos quelato de cinco miembros tienen un menor grado de tensión. Al contrario, en la Tabla I se observa para los ligantes potencialmente tetradentados NADP y NTP que $\log K_{\text{BeL}} \gg \log K_{\text{MgL}}$, puesto que estos ligantes forman anillos quelato de seis miembros (preferidos por el Be(II), pero no por el Mg(II)) y completan las necesidades de coordinación del Be(II) (Figura 9), pero no las necesidades de coordinación del Mg(II). El cálculo²⁰ de las $K_{\text{BeL}}^{\text{eff}}$ en presencia de Mg²⁺ y H⁺ también indica $\text{NTP} \approx \text{NADP} \gg \textit{o}$ -PhDTA \approx 3,4-TDTA > 4-Cl-*o*-PhDTA.

Las preferencias de los ligantes NTP y NADP para la captura selectiva del Be(II) en presencia de Mg(II) se manifiesta también en los diagramas de especiación química en función del pH (ligante: Be(II):Mg(II), 1:1:1): la Figura 10 muestra que *o*-PhDTA y análogamente 3,4-TDTA y 4-Cl-*o*-PhDTA entre pH 4-6 secuestran simultáneamente al Be(II) y al Mg(II), mientras que la Figura 11 señala que NTP y análogamente NADP ¡prácticamente solo secuestran el Be(II)!. Las ventajas de los ácidos NTP y NATP como agentes secuestrantes específicos del Be(II) son evidentes.

RECONOCIMIENTOS

Al apoyo financiero de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT, Madrid) a través del Proyecto PB89-0401 y la Acción APC94-0031, a la Consejería de Educación del Gobierno de Canarias (Proyectos 27/08.03.90 y 93-032), a la Acción Integrada hispano-italiana 1993 HI 123A, y al Programa Capital Humano y Movilidad (Network on Metals and Environmental Problems, E.C., Bruselas) a través del Contrato ERBCRHX-CT94-0632.

A MIS COLABORADORES EN EL ESTUDIO DE LA QUÍMICA DEL BERILIO

1. En el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de La Laguna:

Dr. Sixto Domínguez
Dr. Erasmo China
Dr. Amilcar Martín-Medina
Dr. Margarita Hernández-Padilla
Dr. Eduardo Medina de la Rosa
Dr. Juan Manuel Felipe
Dr. Agustín Rodríguez
Lic. Juan José Álvarez-Colomer
Lic. María Josefa Morales

2. En la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela, Caracas:

Prof. Felipe Brito

3. En el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Santiago de Compostela:

Prof. Agustín Sánchez

4. En la Unité de Chimie Physique Moleculaire et de la Cristallographie, Université Louvain, Belgique:

Prof. Gabriel Germain

5. En el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad del País Vasco, Bilbao:

Prof. Juan Manuel Arrieta

6. En el Dipartimento di Chimica della Università di Firenze, Italia:

Prof. Alberto Vacca

Dr. Andrea Ienco

Dr. Lucia Alderighi

Dr. Daniel Peters

7. En el Istituto per lo Studio delle Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione, ISSECC-CNR, Firenze, Italia:

Dr. Stéfano Midollini

Dr. Annabella Orlandini

Dr. Carlo Ghilardi

Tech. Franco Cecconi

Dr. Pierluigi Barbaro

8. En el Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität München, Alemania:

Prof. Hubert Schmidbaur

Lic. Michael Schmidt

BIBLIOGRAFÍA

1. T.L. Brown, H.E. Le May Jr. y B.E. Bursten, *Chemistry: The Central Science*, 6^o Ed, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1994.
2. D.W. Oxtoby, N.H. Nachtrieb y W.A. Freeman, *Chemistry: Science of Change*, Saunders College Publishing, Philadelphia, 1990.
3. D.F. Shriver, P.W. Atkins y C.H. Langford, *Inorganic Chemistry*, 2^a Ed., Oxford University Press, Oxford, 1994.
4. A. Mederos, *Los alcaluros y electruros cristalinos en el contexto de la evolución química*, Rev. Acad. Canar. Cienc., III, 119 (1991).
5. D. Thompson, Ed. *Insights into Speciality Inorganic Chemicals*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995.
6. R.J.P. Williams y J.J.R. Fraústo da Silva, *The natural selection of the chemical elements*, Clarendon Press, Oxford, 1996.
7. J.J.R. Fraústo da Silva y R.J.P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*, Clarendon Press, Oxford, 1991.
8. D.M. Taylor y D.R. Williams, *Trace Element Medicine and Chelation Therapy*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995.
9. J.R. Duffield y D.R. Williams, *Chem. Br.*, **25**, 375 (1989).
10. I. Bertini, H.B. Gray, S.B. Lippard y J.S. Valentine, *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1994.
11. H. Vazken Aposhian, R.M. Maiorino, D. González-Ramírez, M. Zuñiga-Charles, Zhaofa Xu, K.M. Hurlbut, P. Junco-Muñoz, R.C. Dart y M.M. Aposhian, *Toxicology*, **97**, 23 (1995).
12. R.A. Goyer, M.G. Cherian, M.M. Jones y J.R. Reigart, *Environmental Health Perspectives*, Meeting Report, Vol. **103**, No. 11, November 1993.
13. D.N. Skilleter, *Chem. Br.*, **26**, 26 (1990).
14. O. Kumberger y H. Schmidbaur, *CHIUZ*, **27**, 310 (1993).
15. Y. Ch. Wong y J.D. Woolins, *Coord. Chem. Rev.*, **130**, 243 (1994).
16. H.G. Seiler, H. Sigel y A. Sigel, Eds. *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, Marcel Dekker, New York, 1988; Chapter 10.
17. *Environmental Health Criteria: Beryllium*, World Health Organization: Geneva, 1990.

18. H. Schmidbaur, In *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry*, 8th Ed.; Springer: Berlin, 1987; Preface.
19. D.A. Everest, *Chemistry of Beryllium*; Elsevier, New York, 1964.
20. E. Chinae, S. Domínguez, A. Mederos, F. Brito, J.M. Arrieta, A. Sánchez y G. Germain, *Inorg. Chem.*, **34**, 1579 (1995).
21. A. Seidel, In *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry*, 8th Ed.; Springer: Berlin, 1986; Supplement Vol. A1, p. 300.
22. D.E. Fenton in *Comprehensive Coordination Chemistry*, 1st Ed: G. Wilkinson, R.A. Gillard y J.A. Mc Cleverty, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1987. Vol. 3, Preface.
23. J. Burgess, *Metals ions in Solution*, Ellis Horwood, Chichester, 1978.
24. J.W. Akitt y R.H. Duncan, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **76**, 2212 (1980).
25. C.F. Baes Jr y R.E. Mesmer. *The Hydrolysis of Cations*, John Wiley, New York, 1976, p. 88.
26. J. Bruno, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 2431 (1987).
27. E. Chinae, S. Domínguez, A. Mederos, F. Brito, A. Sánchez, A. Ienco y A. Vacca, *Main Group Met. Chem.*, **20**, 9 (1997).
28. P.R. Faure, F. Bertin, H. Loiseleur y T. D. Germaine, *Acta Cryst.*, **B30**, 462 (1974).
29. Y. Sohrin, M. Matsui, Y. Hata, H. Hasegawa y H. Kokusen, *Inorg. Chem.*, **33**, 4376 (1994).
30. P. Barbaro, F. Cecconi, C.A. Ghilardi, S. Midollini, A. Orlandini, L. Alderighi, D. Peters, A. Vacca, E. Chinae y A. Mederos, *Inorg. Chim. Acta*, in press.
31. P. Klüfers, P. Mayer y J. Schuhmacher, *Z. anorg. allg. Chem.*, **621**, 1373 (1995).
32. O. Kumberger, J. Riede y H. Schmidbaur, *Chem. Ber.*, **125**, 2701 (1992).
33. O. Kumberger, J. Riede y H. Schmidbaur, *Z. Naturforsch.*, **47b**, 1717 (1992).
34. H. Schmidbaur, O. Kumberger y J. Riede, *Inorg. Chem.*, **30**, 3101 (1991).
35. H. Schmidbaur y O. Kumberger, *Chem. Ber.*, **126**, 3 (1993).
36. M. Schmidt, A. Bauer y H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.*, in press.
37. M. Jaber, R. Faure y H. Loiseleur, *Acta Cryst.*, **B34**, 429 (1978).
38. P.G. Duc, R. Faure y H. Loiseleur, *Acta Cryst.*, **B34**, 2115 (1978).
39. J. Votava y M. Bartusek, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 2050 (1975).
40. A. Mederos, S. Domínguez, A.M. Medina, F. Brito, E. Chinae y K. Bazdikian, *Polyhedron*, **6**, 1365 (1987).

41. A. Mederos, "Sequestering of toxic metals", in Ed. M. Grasserbauer (TU Wien), C. Ayache y U. Bertazzoni (European Commission), *Environmental Chemistry, A Cluster of Human Capital and Mobility Research Networks*, European Commission, Brussels-Luxembourg, 1996.
42. A. Mederos, S. Domínguez, E. Chinae, F. Brito, S. Midollini y A. Vacca, *Bol Soc. Chil. Quím.*, en prensa, 1997.
43. J.J.R.F. Da Silva y R.J.P. Williams, The Uptake of Elements by Biological Systems, *Struct. Bonding*, **29**, 67 (1976).
44. A. Ringbom, *Complexation in Analytical Chemistry*, Interscience, New York, 1963.
45. A. Mederos, S. Domínguez, E. Chinae y F. Brito, *Química Analítica*, **15** [Suppl. 1], S21 (1996).
46. N. Nakasuka, K. Takahashi y M. Tanaka, *Anal. Chim. Acta*, **207**, 361 (1988).
47. F. Cecconi, E. Chinae, C.A. Ghilardi, S. Midollini y A. Orlandini, *Inorg. Chim. Acta*, in press.
48. D.E. Fenton, *ibid*, Vol. 3, Chapter 23.

PIES DE LAS FIGURAS

Figura 1. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+] = \text{pH}$, en solución acuosa a la concentración de berilio 2mM.

Figura 2. Estructura del complejo trimérico $K_3[Be_3(OH)_3(\text{malonato})_3] \cdot 6H_2O$ (Ref. 30).

Figura 3. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ del sistema ácido malónico:berilio(II) en la relación 1:1; $C_L = C_M = 2\text{mM}$.

Figura 4. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ del sistema ácido malónico:berilio(II) en la relación ligante:metal 2:1; $C_M = 2\text{mM}$.

Figura 5. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ del sistema EDTA:Be(II) en la relación 2:1; $C_M = 2\text{mM}$.

Figura 6. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ del sistema *o*-PhDTA:Be(II) en la relación 2:1; $C_M = 2\text{mM}$.

Figura 7. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ del sistema NTP:Be(II) en la relación 2:1; $C_M = 2\text{mM}$.

Figura 8. RMN del ^9Be en función de pH para el sistema NTP:Be(II) en la relación 1:1. (Ref. 20).

Figura 9. Estructura del complejo-quelato $[Be(\text{NTP})]^-$ (Ref. 20).

Figura 10. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ para el sistema *o*-PhDTA:Be(II):Mg(II) en la relación 1:1:1; $C_M = 2\text{mM}$.

Figura 11. Diagrama de distribución de especies en función de $-\log[H^+]$ para el sistema NTP:Be(II):Mg(II), en la relación 1:1:1; $C_M = 2\text{mM}$.

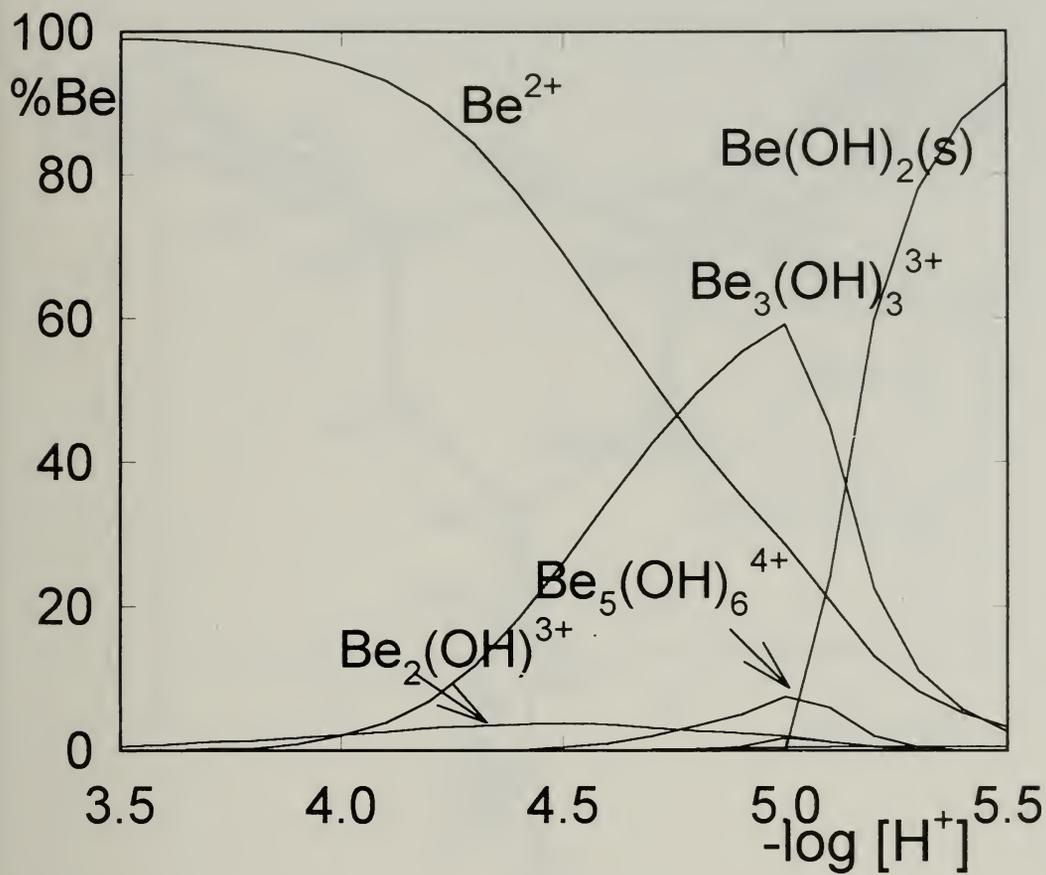


Figura 1

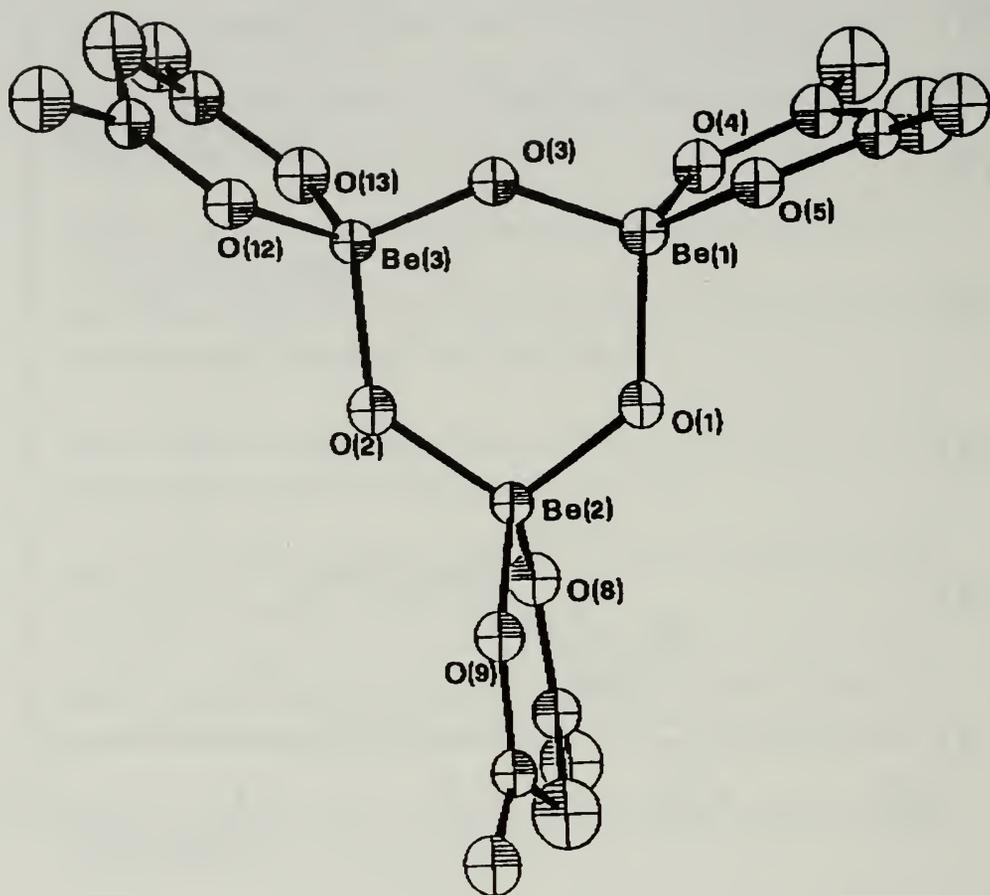


Figura 2

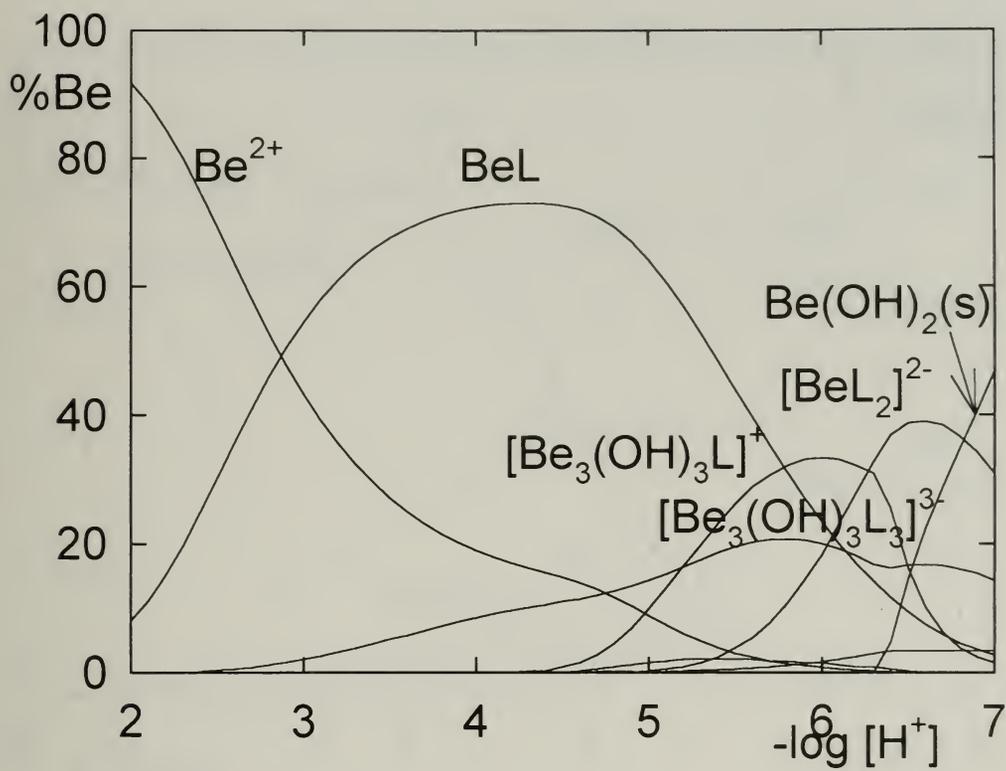


Figura 3

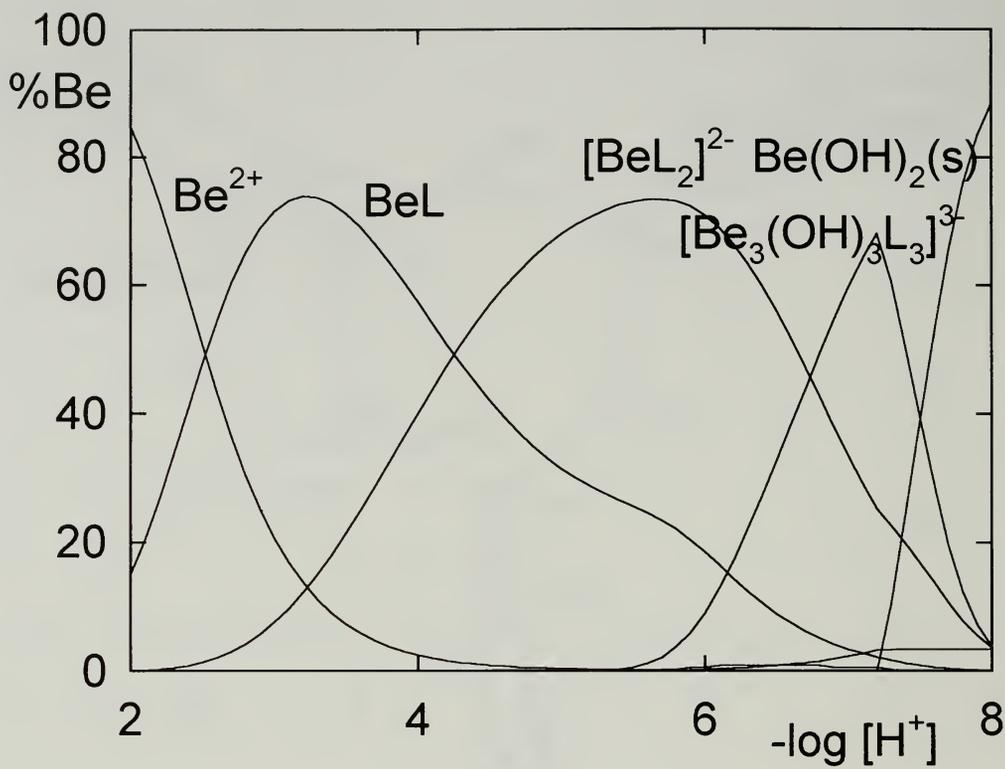


Figura 4

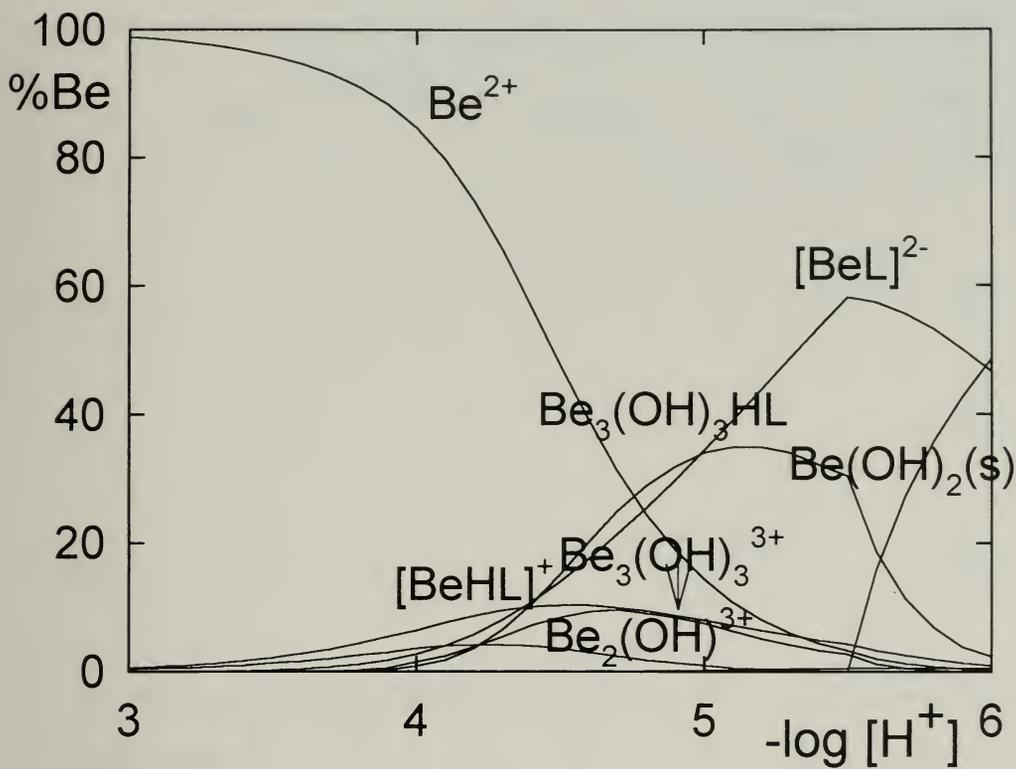


Figura 5

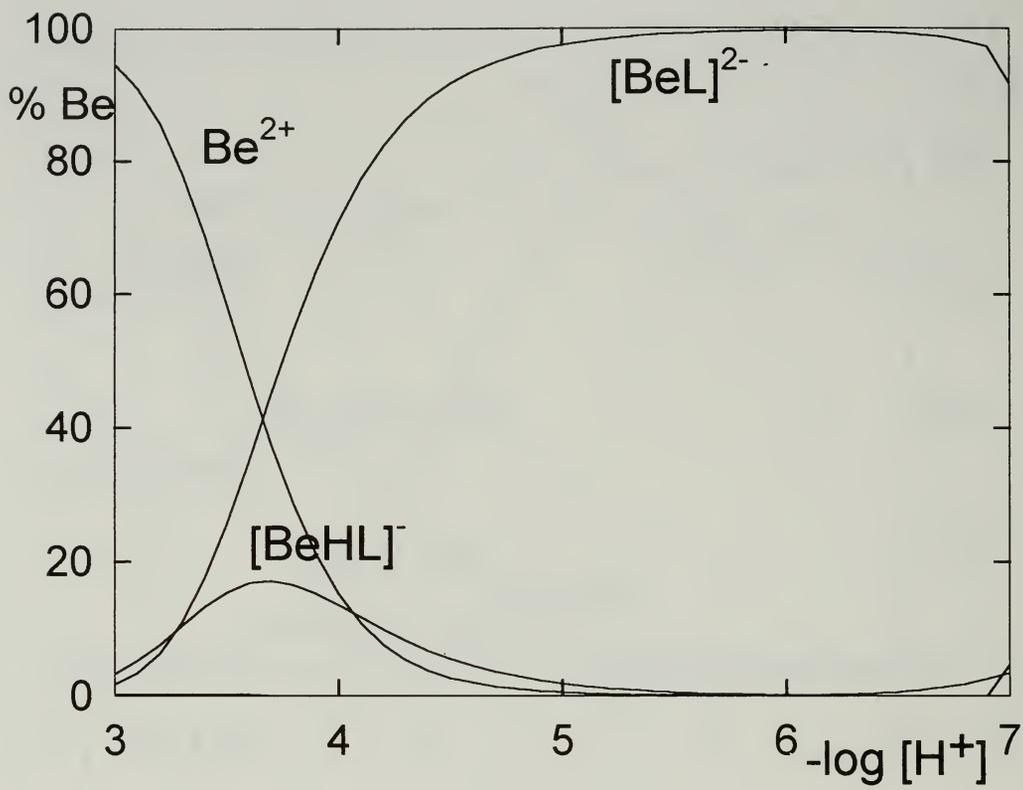


Figura 6

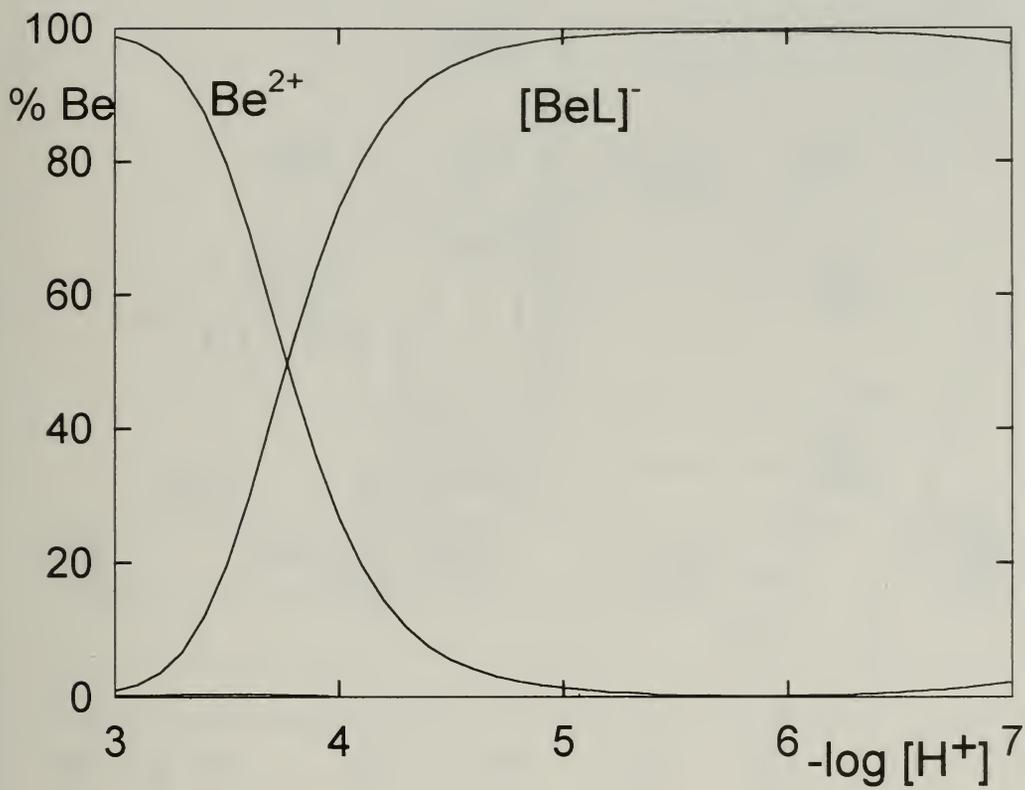


Figura 7

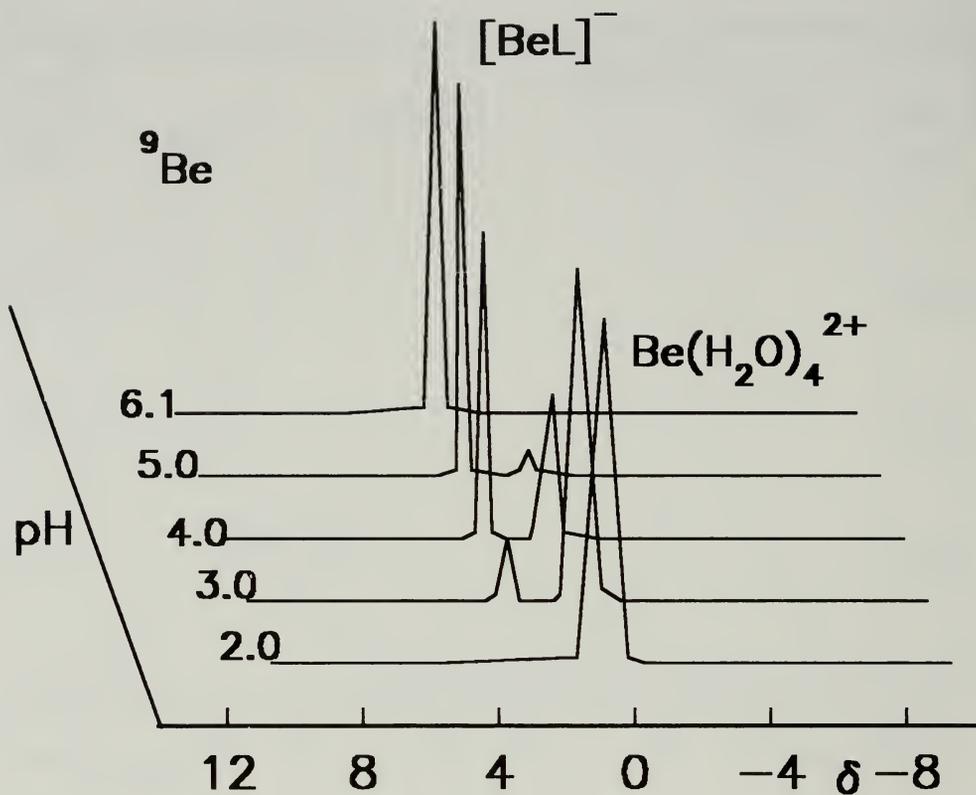


Figura 8

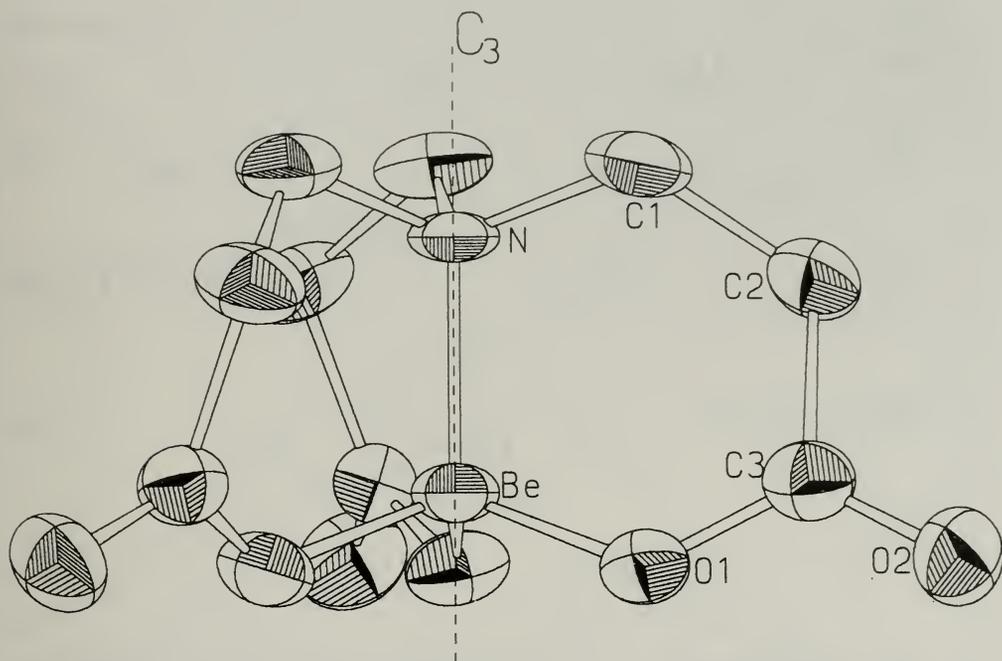


Figura 9

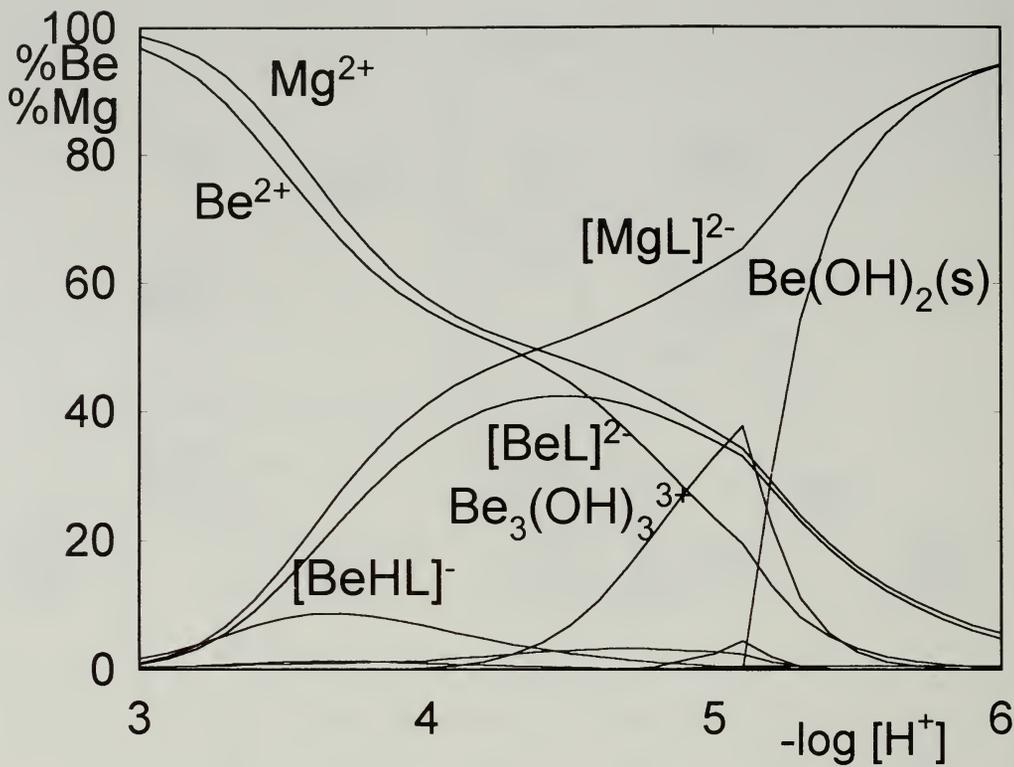


Figura 10

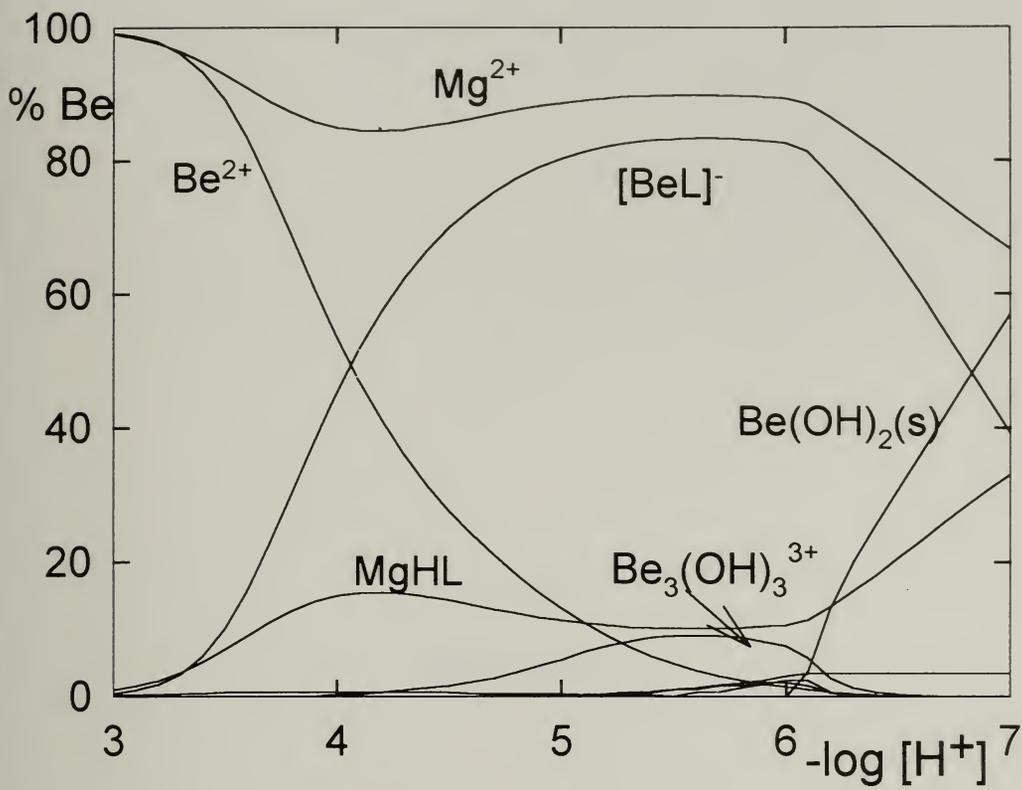


Figura 11