

## Estudio de la hidrólisis del ion Níquel(II) y de la formación de los complejos de Níquel(II) con los ácidos Picolínico y Dipicolínico en NaCl 1,0 mol.dm<sup>-3</sup> a 25°C

Luís Veliz,<sup>1</sup> José Daniel Martínez,<sup>1</sup> Mary Lorena Araujo,<sup>1</sup> Felipe Brito,<sup>1</sup>  
Giuseppe Lubes,<sup>2</sup> Mildred Rodríguez<sup>2</sup> y Vito Lubes.<sup>2,\*</sup>

1) Centro de Equilibrios en Solución. Escuela de Química. Facultad de Ciencias.  
Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas –Venezuela.

2) Departamento de Química. Universidad Simón Bolívar (USB). Apartado 89000.  
Caracas 1080 A. Venezuela.

(\*) [lubesv@usb.ve](mailto:lubesv@usb.ve)

Recibido: 30/10/2010

Revisado: 15/04/2011

Aceptado: 19/04/2011

### Resumen

Los productos de hidrólisis (formación de compuestos hidroxilados) del ion Níquel(II) y de las especies complejas formadas entre el Ni(II) y los ligandos ácido picolínico (Hpic) y ácido dipicolínico (H<sub>2</sub>dipic), se han estudiado potenciométricamente en solución acuosa (a 25°C, en medio iónico de NaCl  $I = 1,0 \text{ mol.dm}^{-3}$ ). En la aplicación del programa informático de mínimos cuadrados generalizados, LETAGROP, a la data experimental de fem(H), se observó la formación de los productos de hidrólisis [Ni(OH)]<sup>+</sup>, [Ni(OH)<sub>2</sub>] y [Ni<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>]<sup>4+</sup>. Adicionalmente, se ha detectado la formación de los complejos [Ni(pic)]<sup>+</sup>, [Ni(pic)<sub>2</sub>] y [Ni(pic)<sub>3</sub>] con ácido picolínico y de las especies [Ni(dipic)] y [Ni(dipic)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> con ácido dipicolínico. Las constantes de estabilidad de los complejos formados fueron determinadas por mediciones potenciométricas.

**Palabras clave:** hidrólisis del Níquel (II); complejos de Níquel(II); equilibrios solución; estudios potenciométricos; constantes de estabilidad, especiación.

### Abstract

The hydrolysis products (hydroxylated complexes) of Nickel(II) ion and the complex species formed in aqueous solution (25°C,  $I = 1.0 \text{ mol.dm}^{-3}$  NaCl ionic medium) between Ni(II) cation and the ligands: picolinic acid (Hpic) and dipicolinic acid (H<sub>2</sub>dipic), have been studied potentiometrically. In the application of the least-squares computer program, LETAGROP, to the experimental emf(H) data, were observed the formation of the hydrolysis products [Ni(OH)]<sup>+</sup>, [Ni(OH)<sub>2</sub>] and [Ni<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>]<sup>4+</sup>. Additionally, were detected the formation of the complexes [Ni(pic)]<sup>+</sup>, [Ni(pic)<sub>2</sub>] and [Ni(pic)<sub>3</sub>] with picolinic acid and the species [Ni(dipic)] and [Ni(dipic)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> with dipicolinic acid. The stability constants of the complexes formed were determined by potentiometric measurements.

**Keywords:** Nickel(II) hydrolysis; Nickel(II) complexes; solution equilibria; potentiometric studies; stability constants; speciation.

### Introducción

Los ácidos piridincarboxílicos y sus derivados se encuentran presentes en muchos productos naturales. Tanto en los compuestos naturales como en los sintéticos, son de especial interés debido a la amplia variedad de propiedades fisiológicas exhibidas<sup>1</sup>. El ácido 2-piridincarboxílico, llamado brevemente ácido picolínico (Hpic), contiene un grupo carboxílico en posición orto al Nitrógeno en el anillo piridínico, actuando como un ligando bidentado mediante la coordinación de N y COO<sup>-</sup>. El ácido picolínico se forma en el cuerpo como intermediario en el paso de degradación del triptófano y es también un suplemento alimenticio aprobado por la FDA.

Además, el Cromax®, es el nombre comercial del complejo de Cr(pic)<sub>3</sub>, que se está utilizando como aditivo alimenticio y se ha demostrado que asiste a pacientes diabéticos en el control de los niveles de glicemia<sup>2</sup>. El ácido piridina-2,6-dicarboxílico, también conocido como ácido dipicolínico (H<sub>2</sub>dipic), es un versátil donador N-O, capaz de formar complejos quelatos estables con varios iones metálicos y puede exhibir diversos modos de coordinación tales como: bidentado, tridentado, meridiano ó puente<sup>3</sup>. Además, puede estabilizar estados inusuales de oxidación y ha sido ampliamente utilizado en química analítica, en la inhibición de la corrosión y en la descontaminación de reactores nucleares<sup>4</sup>.

Orvig *et al.*<sup>5</sup> reportaron en 1999 actividad insulino mimética del complejo bis(picolinato)oxovanadio(IV), VO(pic)<sub>2</sub>. Recientemente, Sakurai *et al.*<sup>6</sup> investigaron la actividad insulino mimética de complejos con ácido picolínico de una serie de iones de la primera serie de transición encontrando actividad en algunos de estos complejos.

Adicionalmente, el Ni(II) tiene un radio atómico parecido al Mg(II) (0,69 y 0,66 Å, respectivamente) y similar preferencia a formar enlaces con ligandos que tengan Oxígeno y/o Nitrógeno. Los iones de Ni(II) pueden actuar como el Mg(II) en las enzimas encargadas de la síntesis y reparación de ácido nucleico<sup>7</sup>. Por si solo, para el Ni(II) se ha demostrado estar asociados a cáncer de pulmón al ser inhalado, en forma de sales o complejos<sup>8</sup>.

En este trabajo se estudió la reacción de hidrólisis del ion Ni(II) y la especiación en los sistemas Ni(II)-ácido picolínico y Ni(II)-ácido dipicolínico. Las medidas potenciométricas fueron utilizadas para determinar los coeficientes estequiométricos (modelo de formación de complejo (p,q,r) para los complejos binarios) y las respectivas constantes de formación de dichos complejos como una contribución al entendimiento de la especiación de estos sistemas en solución acuosa.

## Parte experimental

### Materiales y métodos

El NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (Merck p.a.), el ácido picolínico (Hpic) y el ácido dipicolínico (H<sub>2</sub>dipic) (Merck 98 %), fueron empleados sin mayor purificación. Las soluciones de HCl y de NaOH fueron preparadas usando ampollas de 100,0 mmol.dm<sup>-3</sup> Titrisol Merck. La solución de NaOH fue estandarizada con biftalato de potasio empleando fenolftaleína como indicador. Las soluciones fueron preparadas usando agua triple destilada que había sido hervida previamente a la preparación de las soluciones para eliminar el CO<sub>2</sub> disuelto. Para prevenir la hidrólisis de la solución stock de NiCl<sub>2</sub>, se le agregó HCl 100 mM. Las medidas de fem(H) fueron realizadas en solución acuosa en NaCl 1,0 mol.dm<sup>-3</sup>. Para mantener la atmósfera inerte en el reactor fue utilizado Nitrógeno libre de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.

Las medidas de fem(H) fueron hechas usando los siguientes instrumentos: pH-metro Thermo Orion 420A+, reactor de titulación Metrohm EA 876-20, criotermostato Lauda Brikmann RM6. El reactor de titulación de 100 ml contenía entradas para el electrodo combinado Orion Ross 8102 BN, entrada para la bureta, y entrada y salida de Nitrógeno. La temperatura fue mantenida a (25,0 ± 0,1) °C mediante circulación regular de agua termostatzada proveniente del criotermostato.

Las medidas de fem(H) fueron realizadas por medio de la celda REF//S/EV, donde, REF es igual al electrodo de

referencia de Ag/AgCl/ KCl 3,0 M; S es igual a la solución en equilibrio y EV es el electrodo de vidrio. A 25 °C el potencial (mV) de esta celda sigue la ecuación de Nernst: E = E° + jh + 59,16 log h, donde h representa la concentración en equilibrio del ion H<sup>+</sup>, E° es el potencial estándar y j es una constante que toma en cuenta el potencial de difusión de unión líquida<sup>9</sup>.

Los experimentos fueron realizados de la siguiente manera: un volumen fijo de HCl 0,100 mol.dm<sup>-3</sup> fue titulado con adiciones sucesivas de NaOH 0,100 mol.dm<sup>-3</sup> hasta la neutralidad con el fin de calibrar el electrodo y obtener los parámetros E° y j. Para el caso de la reacción de hidrólisis del ion Ni(II) se añadió una alícuota de una solución stock de Ni(II) y continuamos a titular con base hasta la formación de un precipitado ó hasta alcanzar una región de inestabilidad en las lecturas potenciométricas, el intervalo de concentraciones de Ni(II) estudiadas fue desde 15,8 hasta 80,0 mmol.dm<sup>-3</sup>. Para el estudio de las reacciones ácido base de los ligandos, una vez culminada la primera etapa (calibración de los electrodos) añadimos al reactor una cantidad pesada del ligando y se tituló, bien sea con ácido fuerte o base fuerte, para estudiar las reacciones de protonación y desprotonación del ligando. Para el estudio de los complejos de Ni(II) en la segunda etapa se añadió una cantidad pesada del ligando y una alícuota de la solución stock de Ni(II). Finalmente, la titulación fue continuada con NaOH 0,100 mol.dm<sup>-3</sup>. Las medidas fueron hechas usando una concentración total de metal M<sub>T</sub> = 2-3 mmol.dm<sup>-3</sup> y empleando relaciones molares de ligando/metal R = 1, 2 y 4 en los sistemas Ni(II)-ácido picolínico y Ni(II)-ácido dipicolínico. Se debe destacar que la solución stock de Ni(II) fue estandarizada previamente con una solución de EDTA disódica (Merck p.a.) empleando como indicador rojo de bromopirogalol empleando una solución buffer de pH 10.

Para las reacciones ácido base de los ligandos consideramos el siguiente esquema general:

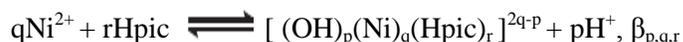


Donde H<sub>i</sub>L representa a los ligandos, i = 1 para Hpic e i = 2 para H<sub>2</sub>dipic.

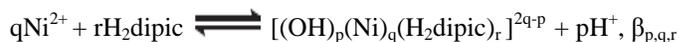
Para las reacciones de hidrólisis del ion Ni(II) estudiamos la reacción:



El sistema Ni(II)-ácido picolínico fue estudiado según el esquema de reacción:



y los complejos de Ni<sup>2+</sup>/ácido dipicolínico fueron estudiados según el esquema de reacción:



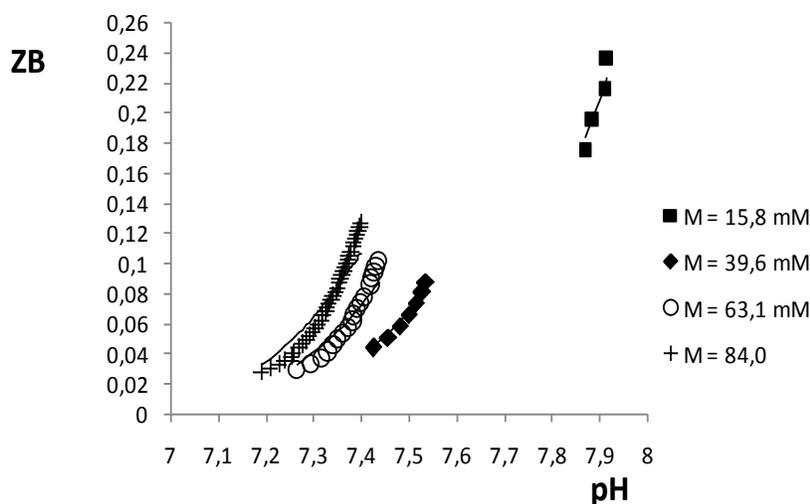
Los datos potenciométricos fueron analizados usando el programa de mínimos cuadrados LETAGROP<sup>10,11</sup>, con la finalidad de minimizar la función  $Z_B = (h-H)/M_T$ , la cual representa el número promedio de moles de protones disociados por mol de metal, donde H es la concentración total (analítica) de  $H^+$ , h representa la concentración en equilibrio de  $H^+$  y  $M_T$  representa la concentración total (analítica) de Ni(II). Las constantes de estabilidad de los productos de hidrólisis del ion Ni(II), y las constantes de disociación de los ligandos, fueron mantenidas fijas durante el análisis. El objetivo es encontrar un complejo ó sistema de complejos que den la menor suma de mínimos cuadrados  $U = \sum (Z_B^{exp} - Z_B^{calc})^2$ , probando diferentes combinaciones (p, q, r) para los sistemas binarios. Los diagramas de distribución de especies fueron realizados con el programa computacional HYSS<sup>12</sup>, considerando los valores de las constantes resumidas en las tablas 1-4.

## Resultados y discusión

Existen estudios recientes donde se determina la constante de estabilidad del Ni(II) y algunos derivados del ácido picolínico en una mezcla de agua/dioxano y con NaCl como medio iónico a una concentración de 0,1 mol.dm<sup>-3</sup><sup>13</sup>. Aún así, para la realización de este trabajo fue escogido trabajar en un

medio iónico de NaCl 1,0 mol.dm<sup>-3</sup> para garantizar coeficientes de actividad cercanos a 1 y ser consistentes con otros trabajos encontrados en la literatura sobre Ni(II)<sup>14,15</sup>.

En cuanto a los resultados del estudio de la hidrólisis del ion Ni(II), podemos ver en la figura 1 los datos en la forma  $Z_B(pH)$ . De este sistema, se estudió el intervalo de concentraciones de Ni(II) desde 15,8 hasta 80,0 mmol.dm<sup>-3</sup>. El modelo final obtenido está conformado por las especies  $[Ni(OH)]^+$ ,  $[Ni(OH)_2]$  y  $[Ni_4(OH)_4]^{4+}$ . En esta misma gráfica se puede apreciar el buen ajuste entre el modelo teórico y los datos experimentales. Debemos señalar que el modelo teórico fue construido considerando los valores de las constantes de equilibrio dadas en la tabla 1. En la bibliografía<sup>14,15</sup> reportan principalmente las especies  $[Ni(OH)]^+$ ,  $[Ni_2(OH)]^{3+}$  y  $[Ni_4(OH)_4]^{4+}$ . No hay dudas acerca de la existencia de las especies  $[Ni(OH)]^+$  y  $[Ni_4(OH)_4]^{4+}$ , sin embargo, cuando se realiza el análisis computacional, cualquier intento de incluir el dímero  $[Ni_2(OH)]^{3+}$  da como resultado un mal ajuste de las curvas. De igual manera, al incluir la especie  $[Ni(OH)_2]$  en los cálculos computacionales, el ajuste se mejora, por lo tanto el modelo que nosotros proponemos es el que contiene a las especies  $[Ni(OH)]^+$ ,  $[Ni(OH)_2]$  y  $[Ni_4(OH)_4]^{4+}$  y que origina mejor dispersión.



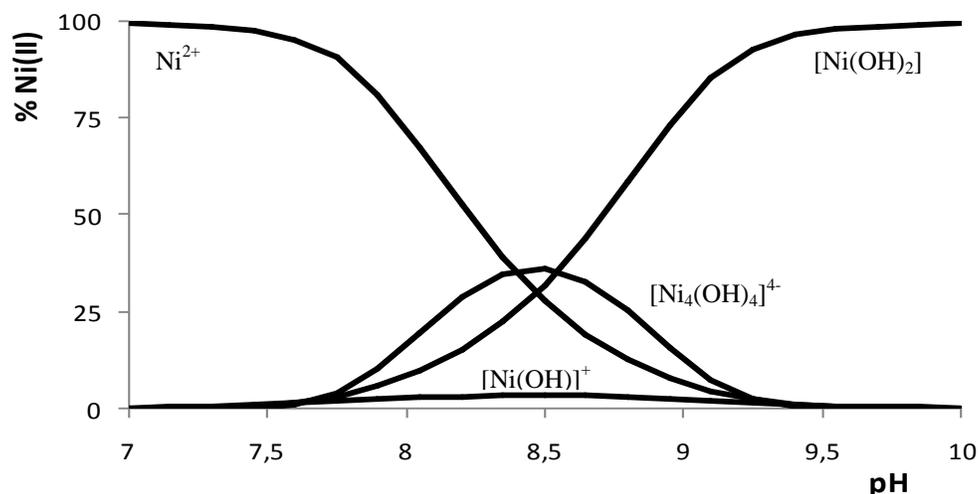
**Figura 1:** Datos  $Z_B$  vs. pH de la mezcla en equilibrio luego de la reacción de hidrólisis del ion Ni(II).

**Tabla 1:** Constantes de estabilidad de la hidrólisis ( $\log \beta_{pq}$ ) del ion Ni(II) estudiado en NaCl 1,0 M a 25 °C.

Equilibrio	$\log \beta_{pq}$
$Ni^{2+} + H_2O \rightleftharpoons [Ni(OH)]^+ + H^+$	$-9,4 \pm 0,1$
$Ni^{2+} + 2H_2O \rightleftharpoons [Ni(OH)_2] + 2H^+$	$-16,94 \pm 0,04$
$4Ni^{2+} + 4H_2O \rightleftharpoons [Ni_4(OH)_4]^{4+} + 4H^+$	$-27,73 \pm 0,03$
Dispersión ( $\sigma$ )	0,0096

En la figura 2 se observa el diagrama de distribución de especies de la hidrólisis del ion Ni(II) para una  $M_T = 20 \text{ mmol.dm}^{-3}$  vemos que para  $\text{pH} < 8$ , el ion Ni(II) es la especie más abundante, en el intervalo entre  $\text{pH} 8$  y  $9$ , se

forma en muy poca cantidad, la especie  $[\text{Ni}(\text{OH})]^+$  y se llega a formar hasta en un 40 % el tetrámero  $[\text{Ni}_4(\text{OH})_4]^{4+}$ . Para valores de  $\text{pH} > 9$  predomina en una amplia extensión el complejo  $[\text{Ni}(\text{OH})_2]$ .



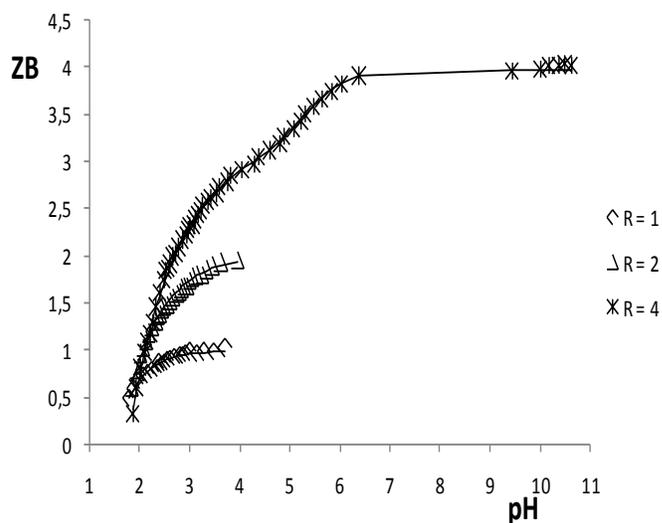
**Figura 2:** Diagrama de distribución de especies de la hidrólisis del ion Ni(II), considerando las condiciones:  $M_T = 20 \text{ mmol.dm}^{-3}$ .

De las reacciones ácido-base de los ligandos, en la tabla 2, se encuentran resumidas las respectivas constantes de acidez del ácido picolínico y del ácido dipicolínico. El primer valor de  $\text{pK}_a$  del ácido picolínico es 1,77, que corresponde a la pérdida del protón del grupo carboxílico, mientras que, el segundo  $\text{pK}_a$  es 5,24 que corresponde a la pérdida del protón del grupo piridínico<sup>15</sup>. Para el ácido dipicolínico el primer  $\text{pK}_a$  reportado en la literatura es 0,49<sup>14</sup>, este valor es muy bajo para poderlo medir con un electrodo de vidrio debido a los grandes valores de los potenciales de difusión a  $\text{pH} < 1$ , así pues, solo pudimos determinar dos valores de  $\text{pK}_a$ . El segundo  $\text{pK}_a$  de este ácido vale 2,29 que corresponde a la pérdida del protón de un grupo carboxílico y el tercer  $\text{pK}_a$  vale 4,41 el cual debe ser debido a la pérdida del protón del grupo piridínico. Si detallamos los valores de las constantes de estabilidad dadas en la tabla 2, estos coinciden muy bien con los valores reportados en la literatura aún en consideración con las diferencias de medio iónico.

**Tabla 2:** Constantes de acidez ( $\log \beta_{\text{pr}}$ ) de los ácidos picolínico y dipicolínico estudiados en NaCl 1,0 M a 25°C.

Equilibrio	$\log \beta_{\text{pr}}$
$\text{H}_2\text{pic}^+ \rightleftharpoons \text{Hpic} + \text{H}^+$	$-1,77 \pm 0,04$
$\text{Hpic} \rightleftharpoons \text{pic}^- + \text{H}^+$	$-5,24 \pm 0,05$
Dispersión ( $\sigma$ )	0,033
$\text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons \text{Hdipic}^- + \text{H}^+$	$-2,29 \pm 0,02$
$\text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons \text{dipic}^{2-} + 2\text{H}^+$	$-6,70 \pm 0,02$
Dispersión ( $\sigma$ )	0,018

En la figura 3 se muestran los resultados en forma  $Z_B(\text{pH})$  del sistema Ni(II)-ácido picolínico, como es usual, los puntos representan los datos experimentales y la línea de trazo continuo fue construida considerando la formación de los complejos  $[\text{Ni}(\text{pic})]^+$ ,  $[\text{Ni}(\text{pic})_2]$  y  $[\text{Ni}(\text{pic})_3]^-$  tomando en cuenta los valores de las constantes de equilibrio dadas en la tabla 3. Durante el análisis intentamos considerar distintas especies protonadas y productos de hidrólisis, pero todos los intentos realizados mostraron que el modelo final obtenido es el que reportamos y es concordante con lo reportado en la literatura<sup>12</sup>.



**Figura 3:** Datos  $Z_B$  vs.  $\text{pH}$  del sistema Ni(II)-ácido picolínico.

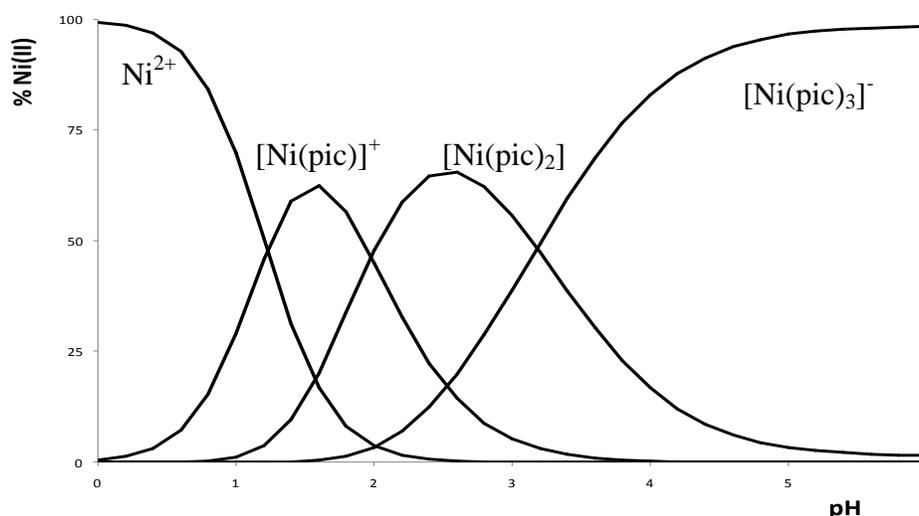
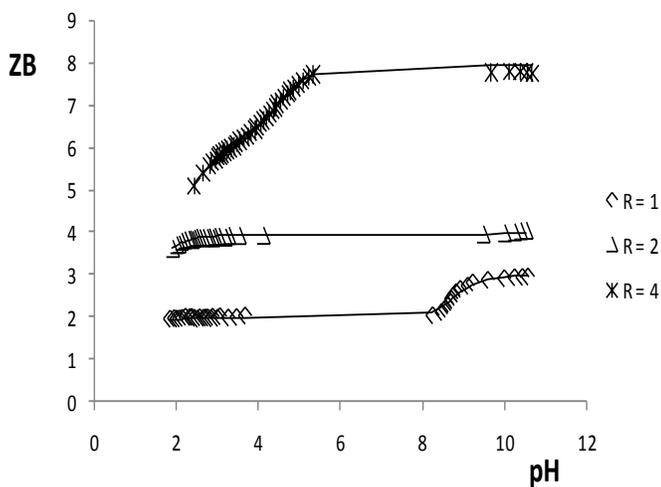
**Tabla 3:** Constantes de formación ( $\log \beta_{pqr}$ ) de los complejos de Ni(II)-ácido picolínico estudiados en NaCl 1,0 M a 25°C.

Equilibrio	$\log \beta_{pqr}$
$\text{Ni}^{2+} + \text{Hpic} \rightleftharpoons [\text{Ni}(\text{pic})]^+ + \text{H}^+$	$1,59 \pm 0,05$
$\text{Ni}^{2+} + 2\text{Hpic} \rightleftharpoons [\text{Ni}(\text{pic})_2] + 2\text{H}^+$	$2,12 \pm 0,05$
$\text{Ni}^{2+} + 3\text{Hpic} \rightleftharpoons [\text{Ni}(\text{pic})_3]^- + 3\text{H}^+$	$1,47 \pm 0,06$
Dispersión ( $\sigma$ )	0,049

En la figura 4 se muestra el diagrama de distribución de especies de este sistema tomando en cuenta una  $M_T = 2 \text{ mmol.dm}^{-3}$  y relación ligando/metal  $R = 4$ . Aquí vemos que el ion Ni(II) predomina a  $\text{pH} < 1$ , entre  $\text{pH} 1-2$  existe la especie  $[\text{Ni}(\text{pic})]^+$ , entre valores de  $2 < \text{pH} < 3,5$

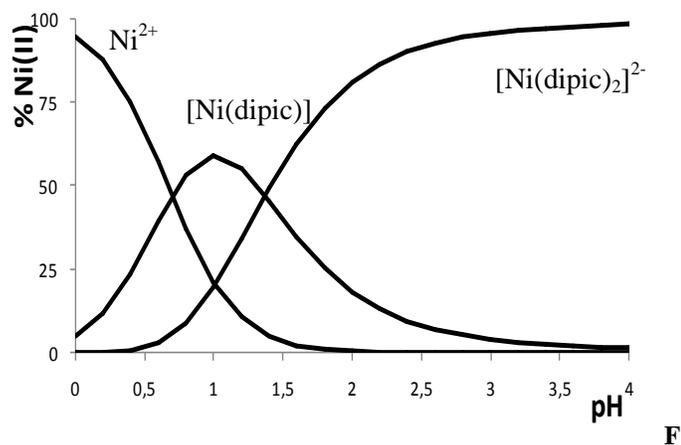
predomina el complejo  $[\text{Ni}(\text{pic})_2]$  y para  $\text{pH} > 3,5$  el complejo  $[\text{Ni}(\text{pic})_3]^-$  es la especie más abundante.

Para el sistema Ni(II)-ácido dipicolínico, se observa en la figura 5 los resultados en forma de  $Z_B(\text{pH})$ . En este caso el ajuste final obtenido consiste en la formación de los complejos  $[\text{Ni}(\text{dipic})]$  y  $[\text{Ni}(\text{dipic})_2]^{2-}$ . Los valores de las constantes de formación de los complejos se encuentran resumidos en la tabla 4. Al igual que en el caso anterior se probaron la formación de especies protonadas y productos de hidrólisis pero ninguna especie incluida en el análisis mejoró el ajuste del modelo de estas dos especies, el cual, es finalmente aceptado y que corresponde con lo reportado en la literatura<sup>14, 15</sup>.

**Figura 4:** Diagrama de distribución de especies del sistema Ni(II)-ácido picolínico, considerando las condiciones:  $M_T = 2 \text{ mmol.dm}^{-3}$  y relación  $R = 4$ .**Figura 5:** Datos  $Z_B$  vs.  $\text{pH}$  del sistema Ni(II)-ácido dipicolínico.**Tabla 4:** Constantes de formación ( $\log \beta_{pqr}$ ) de los complejos de Ni(II)-ácido dipicolínico estudiados en NaCl 1,0 M a 25°C.

Equilibrio	$\log \beta_{pqr}$
$\text{Ni}^{2+} + \text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons [\text{Ni}(\text{dipic})] + 2\text{H}^+$	$1,16 \pm 0,07$
$\text{Ni}^{2+} + 2\text{H}_2\text{dipic} \rightleftharpoons [\text{Ni}(\text{dipic})_2]^{2-} + 4\text{H}^+$	$1,4 \pm 0,1$
Dispersión ( $\sigma$ )	0,047

Finalmente, en la figura 6 se observa el diagrama de distribución de especies del sistema Ni(II)-ácido dipicolínico para las condiciones  $M_T = 2 \text{ mmol.dm}^{-3}$  y relación  $R = 2$ . Aquí vemos que el ion Ni(II) predomina a  $\text{pH} < 0,5$ , entre  $0,5 < \text{pH} < 1,5$  predomina el complejo  $[\text{Ni}(\text{dipic})]$  y a  $\text{pH} > 1,5$  el complejo más abundante es  $[\text{Ni}(\text{dipic})_2]^{2-}$ .



**Figura 6:** Diagrama de distribución de especies del sistema Ni(II)-ácido dipicolínico, considerando las condiciones:  $M_T = 2$  mmol.dm<sup>-3</sup> y relación  $R = 2$ .

### Conclusiones

De los estudios de la reacción de hidrólisis del ion Ni(II) en NaCl 1,0 mol.dm<sup>-3</sup> a 25 °C podemos decir que el modelo que mejor ajustó los datos experimentales es el que propone las especies  $[\text{Ni}(\text{OH})]^+$ ,  $[\text{Ni}(\text{OH})_2]$  y  $[\text{Ni}_4(\text{OH})_4]^{4+}$ . Cualquier intento de incluir a la especie  $[\text{Ni}_2(\text{OH})]^{3+}$  en el modelo anterior, desmejora el ajuste obtenido. De la formación de los complejos de Ni(II) con ácido picolínico obtuvimos la formación de las siguientes especies  $[\text{Ni}(\text{pic})]^+$ ,  $[\text{Ni}(\text{pic})_2]$  y  $[\text{Ni}(\text{pic})_3]^-$ . Finalmente del sistema Ni(II)-ácido dipicolínico se obtuvieron los complejos  $[\text{Ni}(\text{dipic})]$  y  $[\text{Ni}(\text{dipic})_2]^{2-}$ .

Este trabajo contribuye al conocimiento del ion Ni(II) y a los complejos formados en solución acuosa. Como es sabido, el Ni(II) forma fácilmente complejos con ligandos que tienen Oxígeno y Nitrógeno. Ligandos como el ácido picolínico y el ácido dipicolínico podrían utilizarse para acomplejar el metal que se encuentre disuelto en soluciones acuosas eliminando así el riesgo de cáncer, ya que, hasta ahora no se les ha demostrado ser cancerígenos.

### Referencias

1. K Idriss, M Saleh, H Sedaira, M Seleim, E Hashem. Solution equilibria and stability of the complexes of pyridinecarboxylic acids: complexation reaction of mercury(II) with 2-hydroxynicotinic acid. *Monatsh. Chem.*, **122**, 507-520 (1991).
2. R Anderson. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab.*, **26**, 22-27 (2000).
3. T Erikson, I Grenthe, I Puigdomenech. A kinetic investigation of lanthanide(III) complex formation with picolinic acid. *Inorg. Chim. Acta.*, **126**, 131-135 (1987).
4. M Chatterjee, M Maji, S Ghosh, T Mak., Studies of V(III) complexes with selected  $\alpha$ -N-heterocyclic carboxylate NO donor ligands: structure of a new seven-coordinated pentagonal bipyramidal complex containing picolinate ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3641-3645 (1998).
5. M Melchior, K Thompson, J Jong, S Rettig, E Shuter, V Yuen, Y Zhou, J McNeill, C Orvig. Vanadium Complexes as Insulin Mimetic Agents: Coordination Chemistry and in Vivo Studies of Oxovanadium(IV) and Dioxovanadate(V) Complexes Formed from Naturally Occurring Chelating Oxazolate, Thiazolate, or Picolinate Units. *Inorg. Chem.*, **38**, 2288-2293 (1999).
6. N Yasumatsu, Y Yoshikawa, Y Adachi, H Sakurai. Antidiabetic copper(II)-picolinate: Impact of the first transition metal in the metalpicolinate complexes. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 4917-4922 (2007).
7. J Dunnick, M Elwell, A Radovsky, J Benson, F Hahn, K Nikula, E Barr, C Hobbs. Comparative Carcinogenic Effects of Nickel Sub sulfide, Nickel Oxide, or Nickel Sulfate Hexahydrate Chronic Exposures in the Lung. *Cancer Res.*, **55**, 5251-5256 (1995).
8. D Beyersmann, H Andrea. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch. Toxicol.*, **82**, 493-512 (2008).
9. G Biedermann, L Sillén. The hydrolysis of metal ions. IV. Liquid-junction potentials and constancy of activity factors in NaClO<sub>4</sub>-HClO<sub>4</sub> ionic medium. *Ark. Kemi.*, **5**, 425-540 (1952).
10. F Brito, J Goncalves. Proyecto n° S1-1228. CONICIT. Caracas, Venezuela, (1981).
11. R Arnek, L Sillén, B Warnqvist. High-speed computers as a supplement to graphical methods. VI. A strategy for two-level Letagrop adjustment of common and "group" parameters. Features that avoid divergence. *Ark. Kemi.*, **31**, 315-339 (1969).
12. L Alderighi, P Gans, A Ienco, D Peters, A Sabatini, A Vacca. Hyperquad simulation and speciation (HySS): a utility program for the investigation of equilibria involving soluble and partially soluble Species. *Coord. Chem. Rev.*, **184**, 311-318 (1999).
13. L Beyer, F Dietze, M González, M Muhammed. A study on the complexation of picolinic acid derivatives with Cd<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup>. *Rev. Soc. Quím. Perú.*, **76** (1), 7-24 (2010).
14. A Martell, M Smith, R Motekaitis. NIST Critical stability constants of metal complexes database, US Department of Commerce, Gaithersburg, MD (1993).
15. K Powell, L Pettit. IUPAC Stability Constants Database, Academic Software, Otley (U.K.) (1997).