

# Kemija cinka

---

**Brkiš, Ivana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:849492>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-07**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Ivana Brkiš

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# KEMIJA CINKA

## Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za analitičku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Nevenka Poje

Zagreb, 2021.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. srpnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

24. rujna 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nevenka Poje

Potpis:



## Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. KEMIJA CINKA .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Spojevi cinka (II).....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Anorganski spojevi.....	4
2.1.2. Amalgam .....	7
2.1.3. Organocinkovi spojevi .....	8
2.1.4. Kompleksni spojevi cinka.....	8
<b>2.2. Katalitičko djelovanje cinka.....</b>	<b>10</b>
2.2.1. Organske sinteze .....	10
2.2.2. Enzimi .....	15
2.2.3. Zamjena iona $Zn^{2+}$ s $Co^{2+}$ .....	21
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXIII</b>



## § Sažetak

Cink je sivi metal koji se nalazi u prirodi u obliku spojeva. Tvori anorganske spojeve (halogenide, oksid, hidroksid, hidrid, sulfid, sulfat, karbonat, nitrat), amalgam, organometalne spojeve i kompleksne spojeve najčešćih koordinacijskih brojeva 4 i 6. Koristi se kao katalizator u brojnim organskim sintezama prilikom nastajanja C-C, C-N i C-O veza (aldolna reakcija, Henryjeva reakcija, Michaelova reakcija, Mannichova reakcija, Reformatskyjeva reakcija, alkinilacija, stvaranje heterocikličkih spojeva koji sadrže dušik i dr.), a također se nalazi i u enzimima koji kataliziraju reakcije pomoću metalnih iona (ugljične anhidraze, karboksipeptidaze, alkalne fosfataze, alkohol-dehidrogenaze i  $\beta$ -laktamaze). Cink nije redoks aktivan, ali djeluje kao Lewisova kiselina. Dvije su ključne uloge cinka u katalizi reakcije: aktivacija nukleofila za napad ili primanje elektrona s karbonilne skupine. Cink ima popunjenu d-orbitalu i zbog toga je teško pronaći pogodnu spektroskopsku metodu za njegovu analizu, ali se analiza može provesti njegovom zamjenom s  $\text{Co}^{2+}$  zbog njihove sličnosti.





## § 1. UVOD

Cink je metal koji se nalazi u 12. skupini i 4. periodi periodnog sustava elemenata. Otkrio ga je Andreas Marggraf 1746. godine. Elektronska konfiguracija cinka je  $[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10}$ . Elektronegativnost prema Paulingovoj ljestvici mu je 1,6, gustoća pri 20°C iznosi  $7,11 \text{ g/cm}^3$ , vrelište je pri 907°C, a talište pri 420°C. Van der Waalsov radijus iznosi 0,138 nm, a ionski (za  $\text{Zn}^{2+}$ ) 0,074 nm. Poznato je 10 izotopa cinka. Prva energija ionizacije iznosi 904,4 kJ/mol, a druga 1723 kJ/mol. Standardni redukcijski potencijal iznosi -0,763 V.<sup>1</sup> Pri sobnoj temperaturi je stabilan, na zraku gori uz nastajanje cinkovog oksida. Cink je amfoteran jer reagira s kiselinama i lužinama, pri čemu se oslobađa plinoviti vodik. U reakciji s vrućom koncentriranom sumpornom kiselinom nastaje cinkov sulfat, voda i oslobađa se  $\text{SO}_2$ . Cink se ponaša slično kao magnezij.

Najzastupljeniji su spojevi cinka (II), dok su spojevi u kojima se nalazi cink(I) i dicinkov kation  $[\text{Zn}_2]^{2+}$  vrlo rijetki. Primjeri spojeva sa cinkom (I) su  $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Zn}_2$  (slika 1), u kojem je duljina veze Zn-Zn 230,5 pm, i kompleks prikazan na slici 2 u kojemu je duljina veze Zn-Zn 236 pm. Cink (I) dobiven je u žutom dijamagnetičnom staklu hlađenjem otopine cinka u talini  $\text{ZnCl}_2$ . Ovaj kation je nestabilan i disproporcionira na  $\text{Zn}^{2+}$  i elementarni cink. Cink(II) ima konfiguraciju  $d^{10}$ , pa su zbog toga njegovi spojevi bezbojni i dijamagnetični, a ne postoji preferirana geometrija.<sup>2</sup>

Zastupljenost cinka u Zemljinoj kori je 0,013%, u litosferi 0,008%, dok ga u hidrosferi i atmosferi nema.<sup>3</sup> U prirodi dolazi u obliku spojeva, najčešći su: sfalerit (cinkov sulfid), kalaminit ili hemimorfit ( $\text{Zn}_4\text{Si}_2\text{O}_7(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) i smitsonit (cinkov karbonat). Prženjem sfalerita u prisutnosti kisika nastaje cinkov oksid i plinoviti  $\text{SO}_2$ . Zatim se cinkov oksid reducira s ugljikom do elementarnog cinka uz nastajanje  $\text{CO}$ .<sup>2,4</sup>

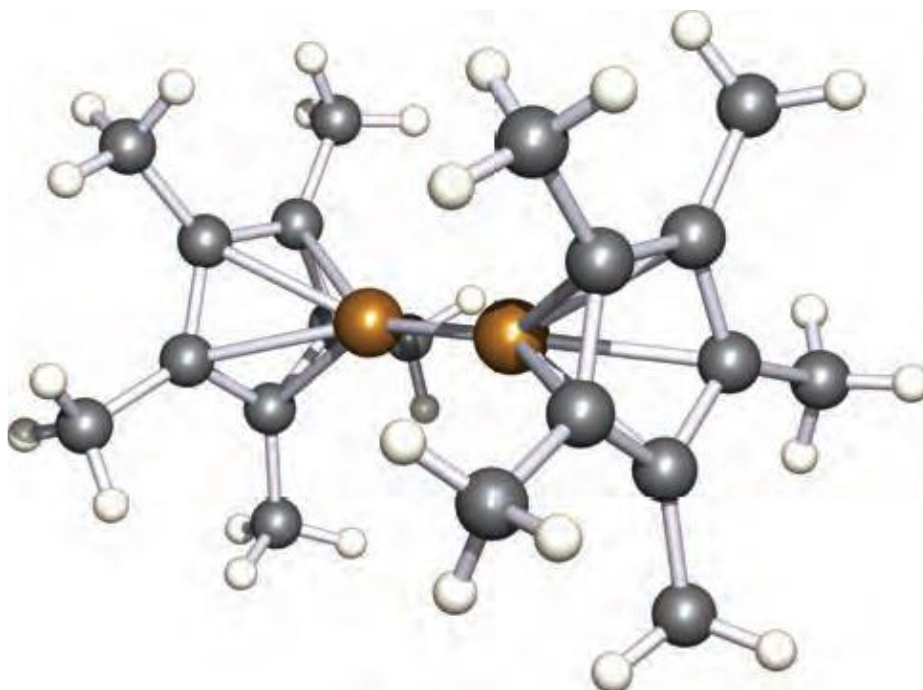
Cink se koristi za zaštitu željeza galvanizacijom, primjerice na brodovima ili cijevima koje se nalaze u moru. U uvjetima prisustva kisika, vode i elektrolita (morske vode) dolazi do korozije željeza, ono se oksidira dajući  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  koji daljnjim djelovanjem kisika prelazi u  $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Kako bi se korozija zaustavila, željezo se štiti slojem cinka koji onda djeluje kao anoda i oksidira se, a nastali  $\text{Zn}(\text{OH})_2$  i dalje djeluje kao zaštita za željezo. Ukoliko dođe do skidanja sloja cinka, željezo će i dalje biti zaštićeno jer je termodinamički povoljnije da se oksidira cink, a ne željezo. Postoji i druga varijanta, a to je zaštita pomoću metalnih blokova,

primjerice pomoću metalnih blokova cinka. Tada će se cink oksidirati, morska voda će biti elektrolit, a željezo bi se trebalo reducirati i djelovati kao katoda. Međutim, to se ne događa i na taj način željezo ostaje zaštićeno od korozije.

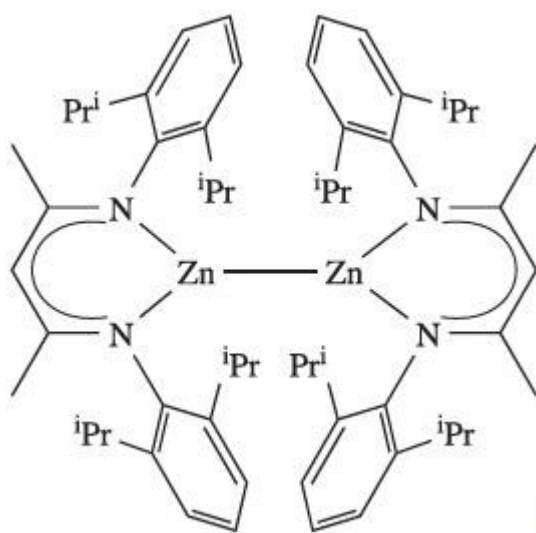
Cink se koristi za razne legure poput mjedi koja je mješavina cinka i bakra i koju karakteriziraju dobra vodljivost, povoljna mehanička svojstva i činjenica da nije podložna koroziji. Mjed je lako obrađivati, što je posljedica njezine strukture. Ovisno o udjelu cinka, može biti crvenozlatne, zlatnožute i žute boje, dok srebrnobijela postaje kada je udio cinka veći od 45% i tada gubi svoja karakteristična svojstva. Mjed se koristi za izradu limova, cijevi, šipki, armature, dijelova strojeva i slično.<sup>5</sup> Još jedna od najpoznatijih legura cinka je sa srebrom i niklom.

Cink se koristi i u baterijama koje se ne mogu puniti. U suhim baterijama se cink oksidira na anodi i nastaje  $Zn^{2+}$ , a na katodi se zbiva redukcija mangana. Ove baterije se koriste u prijenosnom radiju, igračkama i svjetiljkama, a njihova prednost je što su jeftine, sigurne i dostupne u mnogim veličinama. U alkalnim baterijama se cink oksidira dajući cinkov oksid, dok na katodi dolazi do redukcije mangana.. Ove baterije se koriste u istim slučajevima kao i suhe, a njihova prednost je što duže traju i što ne dolazi do pada napona kao kod suhih baterija, ali su zbog toga i skuplje. Baterija sa živom ili srebrom također koristi cink koji se oksidira u cinkov oksid na anodi, a dolazi do redukcije srebra ili žive. Ovakve baterije sa živom se koriste u satovima i kalkulatorima, dok se one sa srebrom koriste u kamerama, pacemakerima i u slušnim aparatima. Prednost im je što su male, a baterija sa srebrom nije toksična. Nedostatak je što su baterije sa srebrom skupe, a one sa živom sadrže toksični metal. Razvijene su i baterije za električna vozila koje na anodi sadrže cink koji se oksidira, dok se na katodi reducira kisik.<sup>3</sup> Cink se također koristi u kemijskoj, vulkanizerskoj i poljoprivrednoj industriji.

Cink se nalazi i u ljudskom organizmu (2-3 mg) i to najviše u mišićima i kostima, a u manjim količinama u jetri, zubima, kosi, koži i dr. Cink se nalazi u mnogim enzimima i kao njihov kofaktor sudjeluje u sintezi i razgradnji ugljikohidrata, lipida, proteina, a važan je i za sintezu nukleinskih kiselina potrebnih za rast i razvoj stanica. Bitan je i za imunološki sustav jer ima ulogu u stvaranju bijelih krvnih stanica u koštanoj srži, sazrijevanju T-limfocita i stvaranju antitijela.<sup>6</sup>



Slika 1: Struktura  $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Zn}_2$  u čvrstom stanju dobivena difrakcijom X-zraka pri  $173\text{ K}^2$



Slika 2: Struktura kompleksnog spoja koji sadrži dicinkov kation<sup>2</sup>

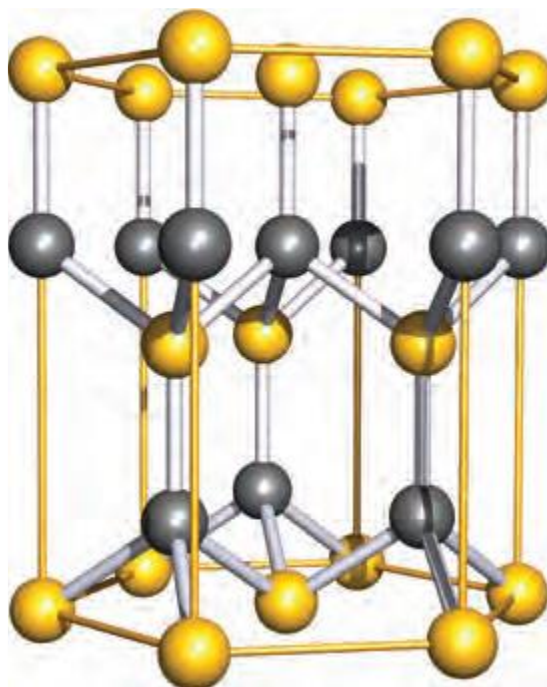
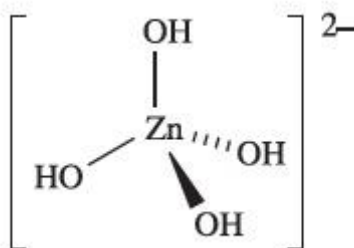
## § 2. KEMIJA CINKA

### 2.1. Spojevi cinka (II)

#### 2.1.1. Anorganski spojevi

Cinkov klorid se može dobiti reakcijom plinovitog klora i cinka. U tom slučaju nastaje bezvodna sol  $\text{ZnCl}_2$ , dok reakcijom cinka, cinkovog oksida ili cinkovog sulfida s klorovodičnom kiselinom nastaje  $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Kristaliziranu vodu je vrlo teško ukloniti jer zagrijavanjem nastaje  $\text{ZnOHCl}$ . Cinkov klorid ima vrlo izraženu topljivost i njegove otopine su kisele. Koristi se u pastama za lemljenje, tekstilnoj industriji, stomatologiji, elektronicima, za otapanje metalnih oksida, kao elektrolit u baterijama, a otkriveno je i da ima pozitivno djelovanje prilikom kemoterapije kod osoba koje boluju od kolorektalnog raka.<sup>7,8</sup> Bezvodni cinkov bromid nastaje reakcijom cinka i broma ili bromovodične kiseline, dok reakcijom cinkovog oksida i bromovodične kiseline nastaje  $\text{ZnBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Bezvodna sol može se dobiti dehidratacijom s vrućim  $\text{CO}_2$ .  $\text{ZnBr}_2$  je također vrlo topljiv u vodi i organskim otapalima. Koristi se kao Lewisova kiselina u organskoj kemiji, kao elektrolit u baterijama, a otopina cinkovog bromida vrlo velike gustoće koristi se kao zaštita od radioaktivnog zračenja i, za razliku od olova, neće potamnjati nakon duže izloženosti zračenju.<sup>9</sup> Cinkov jodid može se dobiti reakcijom cinka s jodom ili s otopinom jodida. Svoju primjenu nalazi u elektronskoj mikroskopiji i elektrodama.<sup>10</sup> Cinkov fluorid se priređuje reakcijom cinka i plinovitog fluora ili fluorovodične kiseline ili reakcijom cinkovog oksida i fluorovodične kiseline, a može se dobiti termičkim raspadom  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$ . Ova sol kristalizira kao tetrahidrat, a bezvodna sol može se dobiti zagrijavanjem na  $100^\circ\text{C}$ . Ovu sol ne karakterizira izražena topljivost kao ostale halogenide cinka.<sup>11</sup> Razlike u svojstvima između cinkovog fluorida i ostalih cinkovih halogenida su posljedica njihove strukture. U plinovitom stanju su svi cinkovi halogenidi linearne molekule. U čvrstom stanju  $\text{ZnF}_2$  poprima strukturu rutila i prisutna je ionska veza, a kod ostalih halogenida cinka je izražen kovalentni karakter u njihovim slojevitim strukturama, pa je zbog toga i vrelište  $\text{ZnF}_2$  značajno povišeno u odnosu na ostale halogenide. Iz istog razloga je smanjena i topljivost cinkovog fluorida u organskim otapalima i vodi, za razliku od ostalih halogenida koji su vrlo topljivi i u vodi i u organskim otapalima. Kompleksniji spojevi cinka i halogenida nisu vrlo stabilni, a s klorom, bromom i jodom su poznati  $\text{ZnX}_3^-$ ,  $\text{ZnX}_4^{2-}$  i  $\text{ZnX}_5^{3-}$ .<sup>2</sup>

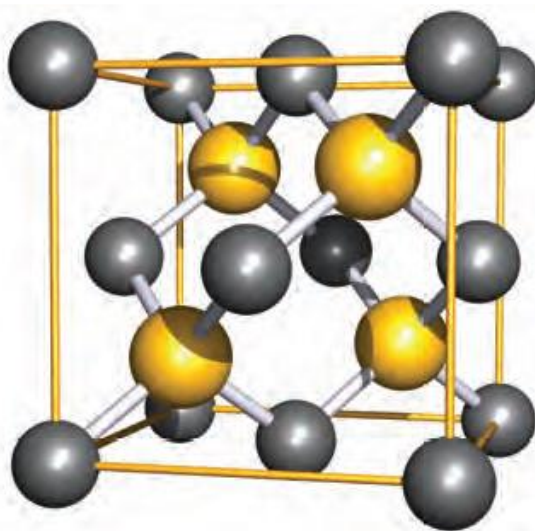
Cinkov oksid je bijeli prah koji se koristi kao uljana boja, a poznat je pod nazivom cinkovo bjelilo. Dobiva se reakcijom cinka i kisika ili termičkim raspadom cinkova nitrata, karbonata ili hidroksida. Ovaj kovalentni spoj ima strukturu vurcita (slika 3). Cinkov oksid je amfoteran i u kiselinama nastaje  $[\text{Zn}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$  (ili derivati u kojima su umjesto vode anioni koordinirani na cink), a u lužinama nastaju cinkati čija struktura nije poznata, ali se može pisati kao  $\text{Zn}(\text{OH})_4^{2-}$  (slika 4) ili  $[\text{Zn}(\text{OH})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]^-$ .

Slika 3: Struktura vurcita<sup>2</sup>Slika 4: Tetraedarska geometrija cinkatnog aniona<sup>2</sup>

Cinkov hidroksid dobiva se dodatkom lužine otopini  $\text{Zn}^{2+}$  iona. Kao i  $\text{ZnO}$ , i  $\text{Zn}(\text{OH})_2$  je amfoteran i otapanjem u lužinama i kiselinama daje iste produkte kao cinkov oksid, a cinkate je lakše dobiti nego iz oksida. Cinkov hidroksid je netopljiv u vodi. Postoji 5 polimorfa ovog spoja, a  $\epsilon\text{-Zn}(\text{OH})_2$  je termodinamički najstabilniji.

Cinkov hidrid je bijela krutina koja se može dobiti reakcijom izmjene cinkovog jodida i natrijevog hidrida ili cinkovog bromida i litijevog hidrida. Pri sobnoj temperaturi je stabilna krutina, dok se zagrijavanjem raspada na cink i vodik.<sup>2, 12</sup>

Cinkov sulfid dobiva se reakcijom sumporovodika i otopine cinkove soli, a u prirodi dolazi u dvije forme – kao sfalerit (slika 5) i vurecit. Sfalerit kristalizira po principu kubične kristalne rešetke sa strukturom sličnom dijamantu, a vurecit kristalizira po principu heksagonske slagaline. Tek pripremljeni amorfni ZnS topljiv je u razrijeđenim kiselinama, ali stajanjem postaje sve manje topljiv. Sfalerit se koristi u radarima, fluorescentnim bojama i kao detektor za zračenja jer pod utjecajem rendgenskog i radioaktivnog zračenja svijetli. Točan uzrok nije poznat, ali se pretpostavlja da zračenje nailazi na nečistoću u kristalu (mangan ili bakar) i uzrokuje oslobađanje elektrona koji se apsorbira na nekom drugom mjestu onečišćenja u kristalu emitirajući svjetlost. Boja svjetlosti može se regulirati ovisno o onečišćenju kristala.<sup>2,4,12</sup> Sintetizirane su i nanostrukture temeljene na cinkovom sulfidu poput nanocijevi i nanovrpca koje svoju primjenu nalaze u uređajima koji pripadaju nanoskali. U nanostrukturama i slojevitim strukturama se cinkov sulfid koristi i u kombinaciji s cinkovim oksidom, a primjenu nalaze u fotodetektorima i solarnim člancima.<sup>13</sup>



Slika 5: Struktura sfalerita<sup>2</sup>

Reakcijom cinka, cinkovog oksida, cinkovog hidroksida, cinkovog sulfida ili cinkovog karbonata i sumporne kiseline nastaje  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  koji je topljiv u vodi. Ovaj spoj poznat je pod nazivom bijela galica, a njegovom reakcijom s barijevim sulfidom nastaje bijela uljana boja

– litopon. Zagrijavanjem  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  na 520 K dobiva se bezvodna sol, dok se daljnjim zagrijavanjem do 1020 K spoj raspada na cinkov oksid i  $\text{SO}_3$ .

Cinkov karbonat se u prirodi nalazi kao netopljiva ruda smitsonit. To je spoj bijele boje, ali onečišćen može biti i drugačije obojen. U kozmetičkoj industriji se koristi bazični cinkov karbonat formule  $\text{ZnCO}_3 \cdot 2\text{Zn(OH)}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  za proizvodnju kalamina kreme koja se koristi za različite iritacije i osipe na koži.

Cinkov nitrat dobiva se reakcijom cinka ili cinkovog oksida s dušičnom kiselinom. Postoji u mnogim hidratiziranim oblicima, ali najčešći je  $\text{Zn(NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Bezvodna sol ne može se dobiti zagrijavanjem, ali se može dobiti reakcijom cinka i  $\text{N}_2\text{O}_4$ .<sup>12,14</sup>

### 2.1.2. Amalgam

Cinkov amalgam priređuje se reakcijom cinka i otopine živinog (II) klorida. Primjenjuje se kao reducens, a njegova prednost u odnosu na ostale reducense je što ne reducira vodikove ione, pa na taj način ne dolazi do bespotrebne potrošnje reducensa i onečišćavanja uzorka cinkovim ionima. Jedan primjer primjene cinkovog amalgama je Jonesov reduktor koji se sastoji od staklene cijevi ispunjene cinkovim amalgamom kroz koju se propušta otopina analita koju je potrebno reducirati pod malim vakuumom. U tom procesu se  $\text{Zn(Hg)}$  oksidira i nastaje  $\text{Zn}^{2+}$  te se oslobađa živa, a neke od redukcija koje se mogu provesti su  $\text{Fe}^{3+}$  u  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  u  $\text{Cu(s)}$ ,  $\text{H}_2\text{MoO}_4$  u  $\text{Mo}^{3+}$ ,  $\text{V(OH)}_4^+$  u  $\text{V}^{2+}$ ,  $\text{TiO}^{2+}$  u  $\text{Ti}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  u  $\text{Cr}^{2+}$  i  $\text{UO}_2^{2+}$ , čijom redukcijom nastaje smjesa oksidacijskih stanja  $\text{U}^{4+}$  i  $\text{U}^{3+}$ , ali miješanjem nastale smjese sa zrakom  $\text{U}^{3+}$  se može prevesti u  $\text{U}^{4+}$ .<sup>15-16</sup>

Cinkov amalgam se koristi kao reducens u organskoj kemiji prilikom Clemmenseve redukcije u kojoj se aril-ke-ton prevodi u alkil-benzen. Cinkov amalgam se koristi uz koncentriranu klorovodičnu kiselinu i zaslužan je za prevođenje karbonilne funkcionalne grupe u metilensku grupu. To je drugi korak sinteze alkil-benzena, a prethodi mu Friedel-Craftsovo aciliranje kojim se benzen prevodi u aril-ke-ton.<sup>17</sup>

Amalgami se koriste i u dentalnoj medicini, a sastoje se od žive i manjih udjela srebra, bakra, kositra i cinka. Postojala je nedoumica može li živa koja se nalazi u amalgamu biti toksična, međutim nisu dokazane negativne posljedice, osim kod ljudi koji su alergični na živu.<sup>18</sup>



### 2.1.3. Organocinkovi spojevi

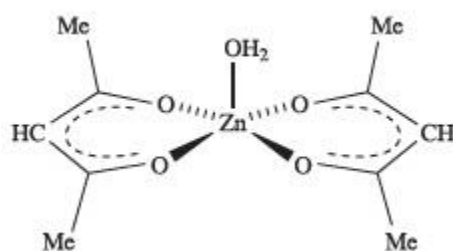
Organocinkovi halogenidi nastaju reakcijom cinka i alkil-halogenida u dietil-eteru. Reaktivnost ovih spojeva je smanjena u odnosu na analoge magnezija i litija, ali pronalaze svoju primjenu u organskoj kemiji. Vrlo bitan primjer je karbenoid ( $\text{CH}_2\text{ZnI}_2$ ) koji se dobiva reakcijom dijodmetana i cinka aktiviranog bakrom u dietil-eteru. Ovaj spoj je katalizator u Simmons-Smithovoj reakciji u kojoj se alkeni prevode u ciklopropane. Mehanizam reakcije sastoji se od jednog koraka koji uključuje pucanje dvostruke veze i adiciju metilenske skupine karbenoida na dva ugljikova atoma između kojih je postojala dvostruka veza uz nastajanje ciklopropana. Ova reakcija je sin-stereospecifična pa će supstituenti u ciklopropanu zadržati konfiguracije koje su imali u alkenima. Nedostatak ove reakcije je što može doći do nastanka neželjenih nusprodukata zbog reaktivnosti karbena, ali je ipak bitna jer ne postoji mnogo reakcija za pripremu ciklopropana.<sup>17,19</sup>

Također, organocinkovi reagensi se adiraju na karbonilne skupine aldehida i ketona. Primjer je Reformatskyjeva reakcija u kojoj se priređuju organocinkovi derivati  $\alpha$ -haloestera, koji se zatim adiraju na karbonilni spoj uz nastajanje  $\beta$ -hidroksiestera.<sup>19</sup>

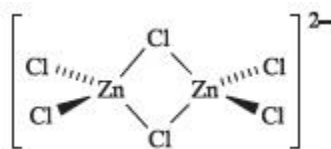
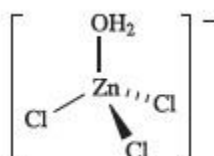
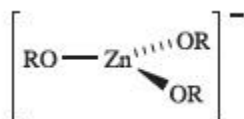
Organocinkovi reagensi se koriste i prilikom sinteze ketona iz tioestera uz paladij kao katalizator. Kada tioester reagira s  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  i  $\text{EtZnI}$  u toluenu dolazi do nastanka ketona. Osim ovog organometalnog spoja cinka, mogu se koristiti i i-butil-, benzil-, fenil-,  $\beta$ -fenetil- i vinilcink jodidi koji također imaju veliku efikasnost u katalizi ove reakcije.<sup>20</sup>

### 2.1.4. Kompleksni spojevi cinka

Cink je Lewisova kiselina i stvara stabilne kompleksne spojeve s N-, O- i S- donorima. Najčešći koordinacijski brojevi cinka su 4 i 6. Primjeri spojeva s koordinacijskim brojem 4 su  $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ ,  $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ ,  $[\text{Zn}(\text{CN})_4]^{2-}$ ,  $[\text{Zn}(\text{N}_3)_4]^{2-}$ ,  $[\text{Zn}(\text{NCS})_4]^{2-}$ ,  $[\text{ZnCl}_4]^{2-}$ ,  $[\text{ZnBr}_4]^{2-}$ ,  $[\text{ZnI}_4]^{2-}$ ,  $[\text{Zn}(\text{en})_2]^{2+}$ ,  $[\text{Zn}(\text{bpy})_2]^{2+}$  i  $[\text{Zn}(\text{phen})_2]^{2+}$  te oni posjeduju tetraedarsku geometriju. Poznati su i etil-cink kompleksni spojevi  $(\text{PyNC}_1^{\text{Py}})_2(\text{ZnEt})_2$  i  $(\text{PyNC}_2^{\text{NMe}_2})_2(\text{ZnEt})_2$  koji imaju geometriju iskrivljenog tetraedra, ali poprimaju različite koordinacije, ovisno o ligandima. Prvi kompleks nema centar simetrije i amidna grupa premošćuje dva cinka stvarajući šesteročlani prsten, dok drugi kompleks ima centar simetrije i piridinski ligand povezuje dva cinka stvarajući osmeročlani prsten.<sup>21</sup> Spojevi koji imaju koordinacijski broj 6 su:  $[\text{Zn}(\text{OH}_2)_6]^{2+}$ ,  $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ ,  $[\text{Zn}(\text{en})_3]^{2+}$ ,  $[\text{Zn}(\text{bpy})_3]^{2+}$  i  $[\text{Zn}(\text{phen})_3]^{2+}$ , a ove spojeve karakterizira oktaedarska geometrija. Poznati su i spojevi s koordinacijskim brojem 5 poput  $[\text{Zn}(\text{acac})_2(\text{OH}_2)]$  (slika 6) čija je geometrija kvadratno-piramidalna.

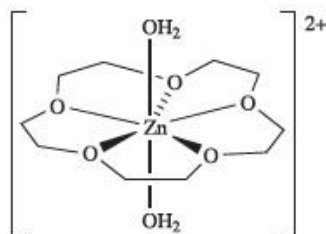
Slika 6: Kvadratno-piramidalna geometrija spoja  $[\text{Zn}(\text{acac})_2(\text{OH}_2)]^2$ 

Ioni  $[\text{ZnX}_3]^-$  gdje je  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  ili  $\text{I}$  s koordinacijskim brojem 3 postoje samo u dimernom obliku kao  $[\text{Zn}_2\text{X}_6]^{2-}$  (slika 7) ili ukoliko se ioni nalaze u otapalu koje može kompleksirati metal u obliku  $[\text{ZnCl}_3(\text{otapalo})]^-$  (slika 8), ali je moguće izolirati trigonsko planarni kompleks  $[\text{Zn}(\text{OR})_3]^-$  (slika 9) ukoliko ne dolazi do steričkih smetnji koje bi narušavale ovu geometriju.

Slika 7: Dimerna struktura  $[\text{Zn}_2\text{Cl}_6]^{2-}$  aniona<sup>2</sup>Slika 8: Tetraedarska geometrija  $[\text{ZnCl}_3(\text{OH}_2)]^-$  aniona<sup>2</sup>Slika 9: Trigonsko planarna geometrija  $[\text{Zn}(\text{OR})_3]^-$  aniona<sup>2</sup>

Veći koordinacijski brojevi cinka nisu česti, ali postoje pojedini primjeri poput  $[\text{Zn}(\text{15-kruna-5})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$  (slika 10) koji ima geometriju pentagonske bipiramide i  $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_4]^{2-}$  koji ima dodekaedarsku geometriju.<sup>2</sup> Mnogo cinkovih kompleksnih spojeva s ligandima koji su N-

donori, poput 4,5-metilendioksi-1-piridindihidroizokvinolina, su vrlo učinkoviti u liječenju raka.<sup>22</sup>

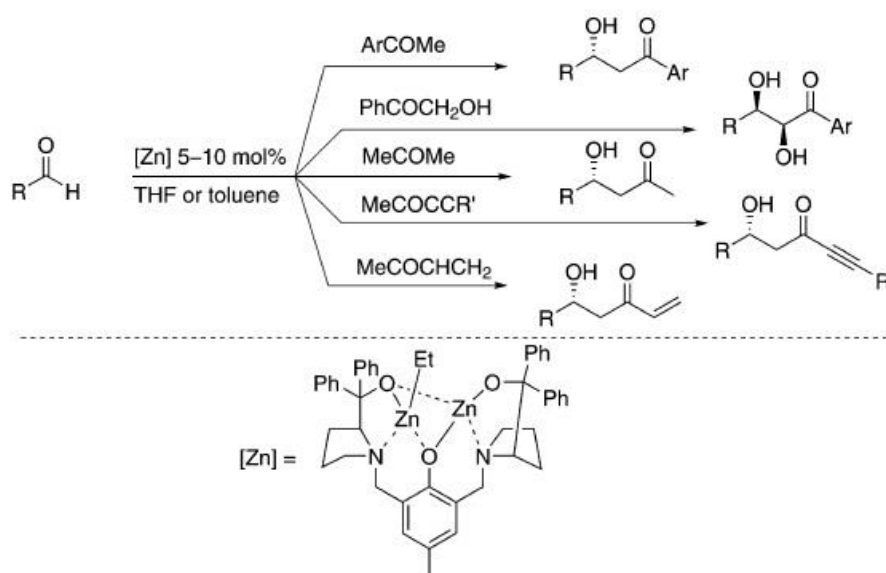


Slika 10: Struktura kompleksnog  $[Zn(15\text{-kruna-5})(OH_2)_2]^{2+}$  kationa<sup>2</sup>

## 2.2. Katalitičko djelovanje cinka

### 2.2.1. Organske sinteze

Cink je katalizator u organskim sintezama u kojima dolazi do nastanka C-C, C-N i C-O veza. Prvi primjer reakcije u kojoj dolazi do nastajanja C-C veze je aldolna reakcija. Prva enantioselektivna aldolna reakcija u kojoj su reagirali aldehidi s ketonima, hidroksiacetofenonima, acetonom i drugim spojevima izvedena je uz pomoć dinuklearnog cinka kao katalizatora. Na shemi 1 su prikazane navedene reakcije i struktura cinkovog katalizatora.



Shema 1: Primjeri aldolne reakcije uz dinuklearni cink kao katalizator<sup>23</sup>

Kako bi se aldolna reakcija mogla provesti u vodi kao katalizator je upotrijebljen cink-prolin kompleks. Ovakva reakcija je enantioselektivna i odvija se pri sobnoj temperaturi. Iskorištenje je najbolje ukoliko se kao otapalo koristi smjesa DMSO i voda u omjeru 8:2. U industriji su korisni cinkovi triflati u kombinaciji s prolinamidima, a uloga cinka je smanjiti bazičnost dušika na prolinamidu. U reakciji aromatskih i alifatskih aldehida sa silil-enol-eterima koristi se  $\text{Zn}(\text{OTf})_2/(S,S)\text{-iPr-pybox}$ . Za reakciju ketona s vodenim otopinama formaldehida koriste se kiralni cinkovi kompleksi bazirani na prolinamidu. Također, cink je katalizator i u lančanoj reakciji pretvorbe  $\beta$ -ketoestera u  $\alpha$ -supstituent- $\gamma$ -ketoestere.

Henryjeva reakcija podrazumijeva reakciju karbonilnih spojeva s alkil-nitro spojevima u kojoj nastaju  $\beta$ -nitro alkoholi uz cink kao katalizator. Prvi primjer je reakcija aromatskih i alifatskih aldehida s nitrometanom u kojoj nastaju  $\beta$ -nitro alkoholi u kojoj se kao katalizator koristio dinuklearni kompleks cinka (shema 1). Za poboljšanje Henryjeve reakcije u nitrometanu se može koristiti i kombinacija (1*S*,2*R*)-(+)-*N*-metilefedrina, (i-Pr)<sub>2</sub>EtN i  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ . Ovaj katalizator i dinuklearni katalizator sa sheme 1 se koriste i u aza-Henryjevoj reakciji u kojoj reagiraju nitroalkani sa iminima dajući  $\alpha$ -nitro amine. Također, u reakciji 2-sililoksi-1,3-butadiena i imina koristi se katalizator  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , a od velike važnosti je prisutnost vode. Mannichova reakcija podrazumijeva reakciju imina sa silil-enol-eterima, a kao katalizator se koristi  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  te se reakcija provodi u vodenoj otopini. Za sintezu  $\beta$ -amino karbonilnih spojeva se mogu koristiti aldehyd, amin i silil-enol-eter uz kompleks salen-cink kao katalizator. Jedna od najvažnijih reakcija u kojoj nastaje C-C veza je 1,4-adicija u kojoj dolazi do adiranja nukleofila na  $\alpha,\beta$ -nezasićeni karbonilni spoj poznata pod imenom Michaelova reakcija. Vrlo dobar katalizator ove reakcije je  $\text{Et}_2\text{Zn}/(S,S)\text{-BINOL}$ , kao i dinuklearni kompleks cinka (shema 1), a u reakciji nitroalkana s nitroalkenima su čak i jednostavne cinkove soli dobri katalizatori. Također, uz cinkove katalizatore se mogu sintetizirati i heterociklički spojevi, a i Friedel-Craftsovo alkiliranje se može katalizirati cinkovim solima ukoliko se koriste kiralni ligandi.

Još jedna od reakcija formiranja C-C veze je alkinilacija – reakcija cinkovog acetilida i derivata karboksilnih kiselina.  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  se koristi kao katalizator alkinilacije kod aldehida i  $\alpha$ -ketoestera, a reakcijom cinkovog oksida s difluorometansulfonskom kiselinom priređuje se još jedan katalizator –  $\text{Zn}(\text{ODf})_2$  ( $\text{ODf}=\text{HCF}_2\text{SO}_3^-$ ) koji se koristi prilikom asimetričnih alkinilacija aldehida. Za nitrone, aldehide i ketone se koristi i dietil cink,  $\text{ZnBr}_2$  samo za aldehide, a  $\text{Zn}$ -salen i dimetil cink za ketone. Alkinilacija aldimina se provodi uz katalizator cink/BINOL. Za katalizu sinteze  $\alpha$ -amino fosfonata koriste se nanočestice cinkovog oksida i kolin

klorid- $2\text{ZnCl}_2$ . Prilikom adicije dialkilfosfin oksida na  $\alpha,\beta$ -nezasićene ketone se koristi  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , a cinkov perklorat heksahidrat u adiciji tiola na  $\alpha,\beta$ -nezasićene ketone.

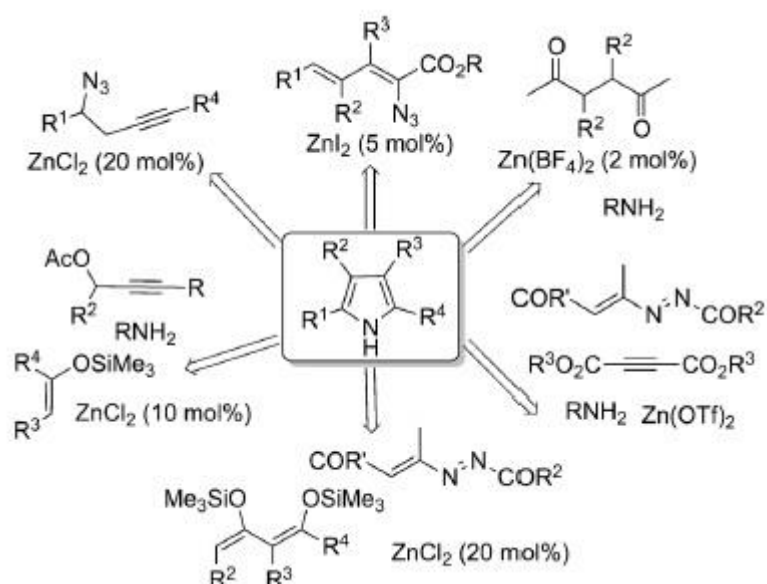
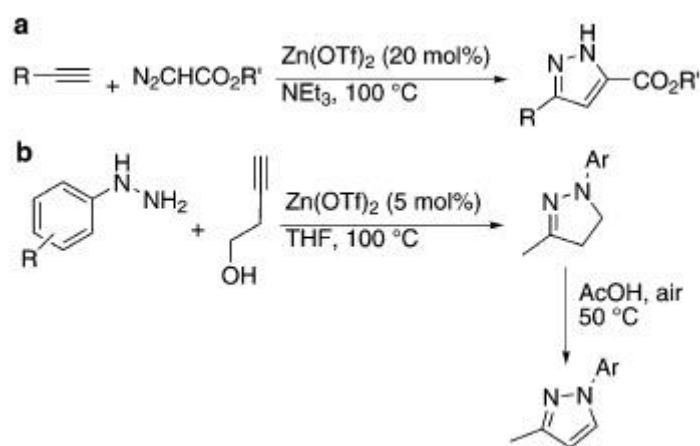
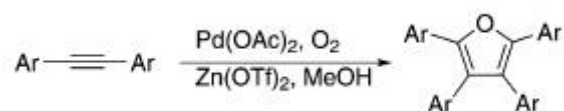
Osim u spojevima, cink se koristi i u prahu za alilaciju i benzilaciju imina.  $\text{ZnBr}_2$  se koristi i za pretvorbu 2,3-aziridin alkohola u  $\beta$ -aminokarbonilne spojeve. Ovisno koristi li se katalizator ili ne, u nekim reakcijama se mogu dobiti različiti produkti, primjerice reakcijom kositrovih enolata s  $\alpha$ -kloro ili -bromo ketonima nastaju 1,4-diketoni ako je reakcija katalizirana cinkovim halogenidima, a u slučaju da nije, dobivaju se produkti aldolne reakcije. 1,4 – diketoni se mogu dobiti i reakcijom dva  $\alpha$ -halogenketona katalizom s metalnim cinkom i jodom ili reakcijom  $\alpha$ -bromketona i metilketona uz  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$  i  $t\text{-BuOH}$ . I Diels-Alderova reakcija benzofurana i indola može biti katalizirana cinkom, dok i tetrasupstituirani olefini nastaju dodatkom cinkovih enolata neaktiviranim alkinima. Grignardovi reagensi koji se koriste za alkilaciju ketona također koriste  $\text{ZnCl}_2$  kao katalizator. Mehanizam katalize nije poznat, ali je dokazano postojanje Mg-Zn kompleksa kao međuprodukta. Cink katalizira i dobivanje tetraorganosilana iz klorosilana i organomagnezijevih reagenasa, a i silil-estri i silil-eteri mogu biti sintetizirani reakcijom karboksilnih kiselina i alkohola sa silanima uz  $\text{ZnCl}_2$  kao katalizator. Reakcija boronskih kiselina i aldehida je katalizirana s  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , a organocinkovi reagensi se koriste i za sintezu alkohola iz karbonilnih spojeva.<sup>22</sup> Dobivanje diarilmetanola se provodi dodatkom arilnih grupa na aldehide. Ova asimetrična arilacija provodi se uz prisutnost difenilcinka, a zbog njegove visoke cijene su predloženi i drugi reagensi poput arilboronske kiseline,  $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$  i aril-bromida. Aril-bromidi se mogu koristiti i za dobivanje arilcinkovih međuprodukata koji se zatim asimetrično adiraju na aldehide uz nastajanje diarilmetanola i benzil-alkohola. Zbog činjenice da je nekatalizirana adicija fenila pomoću  $\text{ZnPh}_2$  brza i kompetitivna kataliziranoj reakciji koja je enantioselektivnija, kao katalizator se koriste arilcinkovi reagensi, primjerice  $\text{Et/Zn/Ph}$ , kako bi se osigurao katalitički mehanizam reakcije i kako bi se povećala enantioselektivnost.<sup>24</sup>

Za stvaranje C-N veza uglavnom se koriste paladij i bakar kao katalizatori, dok se u nekim slučajevima koristi i cink, ali on djeluje kao Lewisova kiselina. Cink se koristi kao katalizator prilikom nastajanja heterocikličkih spojeva koji sadrže dušik. Primjer su pirola koji se mogu dobiti iz dienilazida uz katalizator  $\text{ZnI}_2$ , iz 1,4-diketona uz cinkov tetrafluoroborat kao katalizator i reakcijom aktiviranih alkina ili silil-enol-etera s 1,2-diaza-1,3-dienima uz  $\text{ZnCl}_2$  kao katalizator. Načini dobivanja pirola uz cink kao katalizator su prikazani na shemi 2. I pirazoli se priređuju uz  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  kao katalizator reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije

diazoacetata na terminalne alkine (shema 3) ili reakcijom kondenzacije 1,3-diketona i hidrazina, uz katalizator kompleks  $Zn[L\text{-prolin}]_2$  koji je topljiv u vodi i može se reciklirati. Ovaj katalizator se koristi i prilikom dobivanja 1,4-dihidropiridina iz dvije molekule 1,3-diketona i aldehida. Pirazoli se mogu dobiti i oksidacijom pirazolina koji se dobivaju reakcijom fenilhidrazina s but-3-in-1-olom uz  $Zn(OTf)_2$  kao katalizator (shema 3). Cink se koristi i u reakcijama dobivanja indola, najčešće kao  $Zn(OTf)_2$  ili  $ZnCl_2$ , a prilikom intramolekulske hidroaminacije alkinil amida kao katalizator se koristi  $Et_2Zn$  ili  $ZnBr_2$ . Cink se kao katalizator koristi i u obliku tetranuklearnog klustera  $Zn_4(OCOFCF_3)_6O$  prilikom pripreme oksazolina reakcijom estera, laktona, karboksilnih kiselina s 2-amino-etanolom. Metilcink *N*-cikloheksil-2-(cikloheksilamino)troponiminat  $[(Cy)_2ATI]ZnMe$  koristi se za intramolekulsku hidroaminaciju neaktiviranih alkena. Važnu grupu spojeva predstavljaju i piridini koji se priređuju iz aldehida, malononitrila i tiofenola uz  $ZnCl_2$  kao katalizator, a isti katalizator koristi se i za Diels-Alderovu reakciju o-kvinon dibenzensulfonimida s alil-stananima.

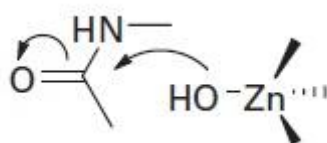
Osim navedenih, cink kao katalizator prilikom nastajanja C-N veze se koristi u alkilaciji cikličkih sekundarnih amina, intermolekularnoj hidroaminaciji terminalnih alkina s anilinima uz  $Zn(OTf)_2$ , zatim u reakciji pirazola i alkina i u mnogim drugim.

Stvaranje C-O veze katalizirano je cinkovim oksidom prilikom reakcije klorida s alkoholom i aminima i u reakcijama transesterifikacije.  $ZnCl_2$  se koristi za cikloizomerizaciju alk-3-in-1-ona, dok se za oksidaciju i ciklizaciju aromatskih alkina molekularnim kisikom koristi miješani katalizator  $Pd(OAc)_2/Zn(OTf)_2$  (shema 4). Još jedan kompleksni katalizator se koristi u hetero-Diels-Alderovoj reakciji u kojoj reagiraju Danishefskyjev dien i aldehidi, a katalizator je kompleks cinka i BINOL-a.  $ZnCl_2$  s jodom je dobar katalizator za pretvorbu alkena u  $\beta$ -jodoetere, jodohidrine i 2-jodometil-2,3-dihidrobenzofurane, dok se  $Et_2Zn$  koristi za adiciju alkohola na ketene. Cinkovi katalizatori se koriste i u reakcijama kopolimerizacije epoksida s ugljikovim dioksidom.<sup>23</sup>

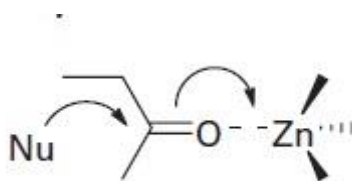
Shema 2: Načini dobivanja pirola uz cink kao katalizator<sup>23</sup>Shema 3: Dobivanje pirazola uz cink kao katalizator<sup>23</sup>Shema 4: Ciklizacija i oksidacija aromatskih alkina molekulskim kisikom uz Pd(OAc)<sub>2</sub>/Zn(OTf)<sub>2</sub> kao katalizator<sup>23</sup>

## 2.2.2. Enzimi

Metaloenzimi su enzimi koji kao kofaktore koriste metalne ione, primjerice  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  i  $\text{Zn}^{2+}$ . Iako se metalni ioni koriste za oksido-redukcijsku katalizu u kojoj dolazi do prijenosa elektrona kroz promjene oksidacijskog stanja metalnog iona,  $\text{Zn}^{2+}$  nije redoks-aktivan i koristi se u kiselobaznoj katalizi. Cink se nalazi u više od 100 enzima u kojima je koordiniran s tri aminokiselinska bočna ogranka (najčešće N- i O- donori), a četvrto koordinacijsko mjesto zauzima voda koja se otpušta prilikom vezanja supstrata. Cink ima veliku polarizacijsku moć i zbog toga kada veže vodu dolazi do smanjenja njezine pKa vrijednosti. Karakteriziraju ga i brza izmjena liganada, visok elektronski afinitet i mogućnost zauzimanja različitih koordinacijskih geometrija. Poznato je pet skupina enzima koji sadrže  $\text{Zn}^{2+}$ , a to su: ugljične anhidraze, karboksipeptidaze, alkalne fosfataze,  $\beta$ -laktamaze i alkohol dehidrogenaze. Postoje dva općenita mehanizma djelovanja cinka kao katalizatora. U prvom mehanizmu cink potiče deprotonizaciju vezane vode i nastanak  $\text{OH}^-$  nukleofila (slika 11), dok u drugom djeluje kao Lewisova kiselina i prihvaća elektronski par sa karbonilnog kisika (slika 12).<sup>25</sup>



Slika 11: Mehanizam djelovanja cinka kao katalizatora u kojem dolazi do nukleofilnog napada  $\text{OH}^-$  aniona stabiliziranog cinkom na karbonilni ugljik<sup>25</sup>



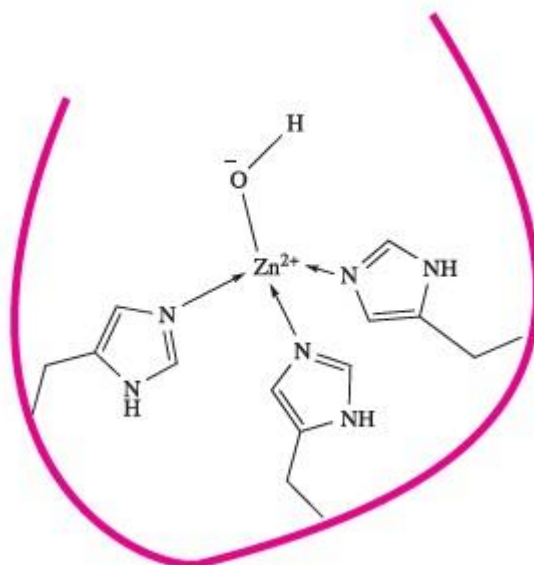
Slika 12: Mehanizam djelovanja cinka kao katalizatora u kojem cink prima elektronski par sa karbonilnog kisika<sup>25</sup>

Ugljične anhidraze su monomerni enzimi koji kataliziraju reverzibilnu reakciju hidratacije ugljikovog dioksida. Ova reakcija je u organizmu važna zbog prijenosa čestog produkta metaboličkih putova -  $\text{CO}_2$  koji reakcijom s vodom prelazi u  $\text{HCO}_3^-$  i dolazi do oslobađanja  $\text{H}^+$

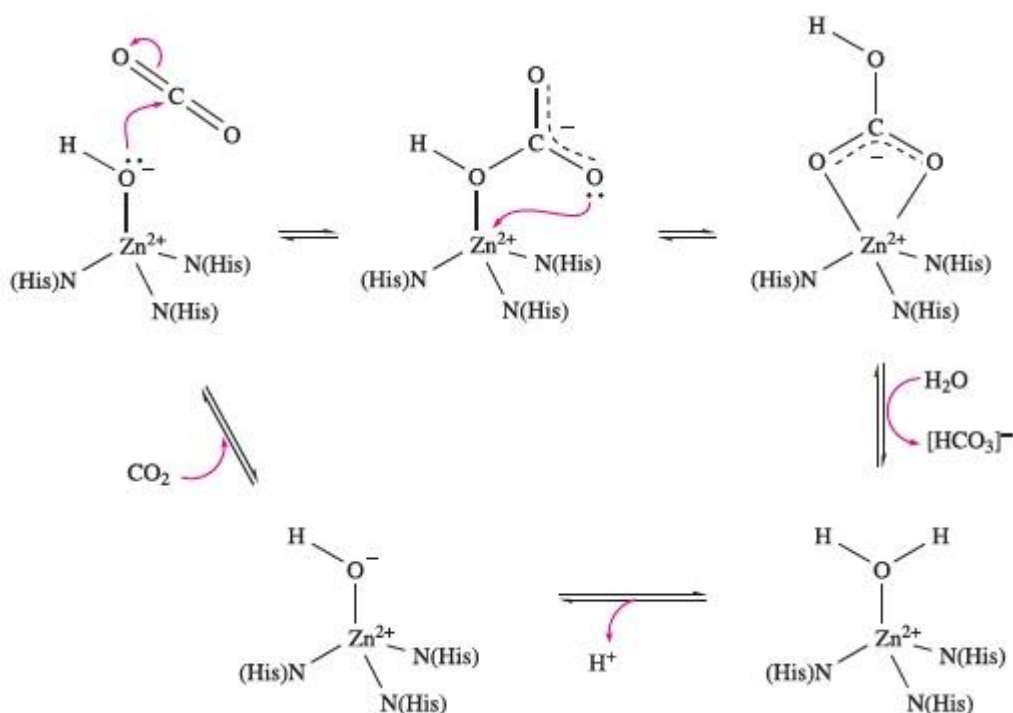


iona. U tom obliku se ugljikov dioksid prenosi do pluća gdje se ponovno vraća u plinoviti oblik i izbacuje iz organizma izdisanjem.  $\text{CO}_2$  je i supstrat enzima rubisco koji je vrlo bitan u procesu fotosinteze pa je zbog toga bitna i povratna reakcija dehidratacije. Osim zbog navedenih razloga, ravnotežne koncentracije  $\text{CO}_2$  i  $\text{HCO}_3^-$  je bitno održavati i zbog regulacije pH u tkivima.

Najviše proučavan enzim je ugljična anhidraza II prisutna u crvenim krvnim stanicama kod ljudi koja se sastoji od 260 aminokiselina i  $\text{Zn}^{2+}$  koji se nalazi u udubljenom aktivnom mjestu enzima, oko 1,6 nm od površine. Cink je koordiniran s tri histidina i molekulom vode (slika 13). U blizini aktivnog mjesta nalazi se histidin 64 koji nije koordiniran na cink, a u mehanizmu sudjeluje tako što oduzima proton vodi koordiniranoj na cink stvarajući nukleofil  $\text{OH}^-$ . Otpuštanje protona s vode je favorizirano jer se njezinim vezanjem na cink snižava njezina  $\text{pK}_a$  vrijednost, a taj proton se prenosi preko histidina 64 u pufer koji se nalazi izvan aktivnog mjesta. Nastali hidroksidni ion djeluje kao nukleofil i vrši napad na ugljikov dioksid koji se nalazi u aktivnom mjestu. Tako nastali bikarbonatni ion se otpušta, a aktivno mjesto se regenerira vezanjem nove molekule vode. Mehanizam ove reakcije je prikazan na slici 14. Osim kod čovjeka, ugljične anhidraze nađene su i u životinjama, bakterijama, algama, biljkama i arhejama.<sup>2, 25, 26</sup>



Slika 13: Aktivno mjesto ljudske ugljične anhidraze II u kojem se nalazi  $\text{Zn}^{2+}$  koordiniran s tri histidina i  $\text{OH}^-$  anionom nastalim deprotoniranjem prvotno vezane vode<sup>2</sup>

Slika 14: Mehanizam djelovanja ugljičnih anhidraza<sup>2</sup>

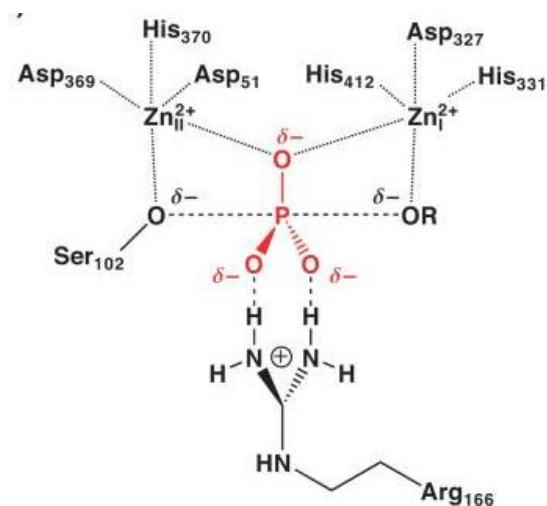
Karboksipeptidaze su enzimi koji cijepaju peptidnu vezu (C-N veza između dvije aminokiseline u peptidu). Djeluju s C-kraja polipeptida i cijepaju peptidnu vezu iza aromatskih aminokiselina ili aminokiselina s razgranatim alifatskim bočnim ogrankom. Sintetiziraju se u gušterači u svom inaktivnom obliku, a aktiviraju se kada dopiju u probavni sustav kako ne bi došlo do neželjene razgradnje polipeptida u samoj gušterači.

Karboksipeptidaza A je monomerni enzim i postoji u tri forme koje se razlikuju u broju aminokiselina. Cink u aktivnom mjestu je koordiniran s dva histidina, jednim didentatno vezanim glutamatom i jednom molekulom vode. Peptid koji treba biti pocijepan se smješta u aktivno mjesto na način da se bočni ogranak aminokiseline iza koje se veza cijepa smjesti u hidrofobni džep enzima. Karbonilna skupina se polarizira i aktivira za nukleofilni napad stvaranjem vodikovih veza sa Arg-127, a nukleofil nastaje deprotonacijom molekule vode vezane na cink glutamatom 270. Vežanjem  $OH^-$  na ugljik, dolazi do pucanja peptidne veze. Nakon otpuštanja  $OH^-$  sa cinka, dolazi do vezanja nove molekule vode na cink i na taj način se enzim obnavlja.

Karboksipeptidaza G2 je enzim koji katalizira cijepanje glutamata na C-kraju folata i drugih spojeva poput metotreksata. U samom aktivnom mjestu se nalaze dva iona  $Zn^{2+}$  koji su udaljeni 330 pm i premošteni aspartatom i molekulom vode, a tetraedarsku koordinaciju oba  $Zn^{2+}$

upotpunjuju histidin i glutamat. Ovaj enzim glavnu primjenu nalazi u istraživanju lijekova za tumore jer je folna kiselina općenito bitna za rast stanica, pa se rast tumora može zaustaviti smanjenjem količine folata.<sup>2, 25</sup>

Alkalna fosfataza je enzim koji katalizira hidrolizu monoestera fosforne kiseline, odnosno dobivanje slobodnih fosfata iz organskih fosfata, primjerice iz ATP-a. U aktivnom mjestu ovog enzima nalaze se dva cinka međusobno udaljena 0,4 nm i premoštena produktom reakcije – fosfatom. Aktivno mjesto i koordinacijske sfere iona cinka prikazani su na slici 15. Jedan ion cinka zadužen je za aktivaciju nukleofila, dok drugi stabilizira naboj na kisiku izlazne skupine. Optimalan pH za djelovanje ovog enzima je blago lužnati na što upućuje i samo ime enzima. Ovaj enzim nalazi se u različitim dijelovima organizma poput crijeva i kostiju, a oslobođeni fosfati nastali hidrolizom ATP-a upravo su nužni za rast kostiju.<sup>25, 27</sup>

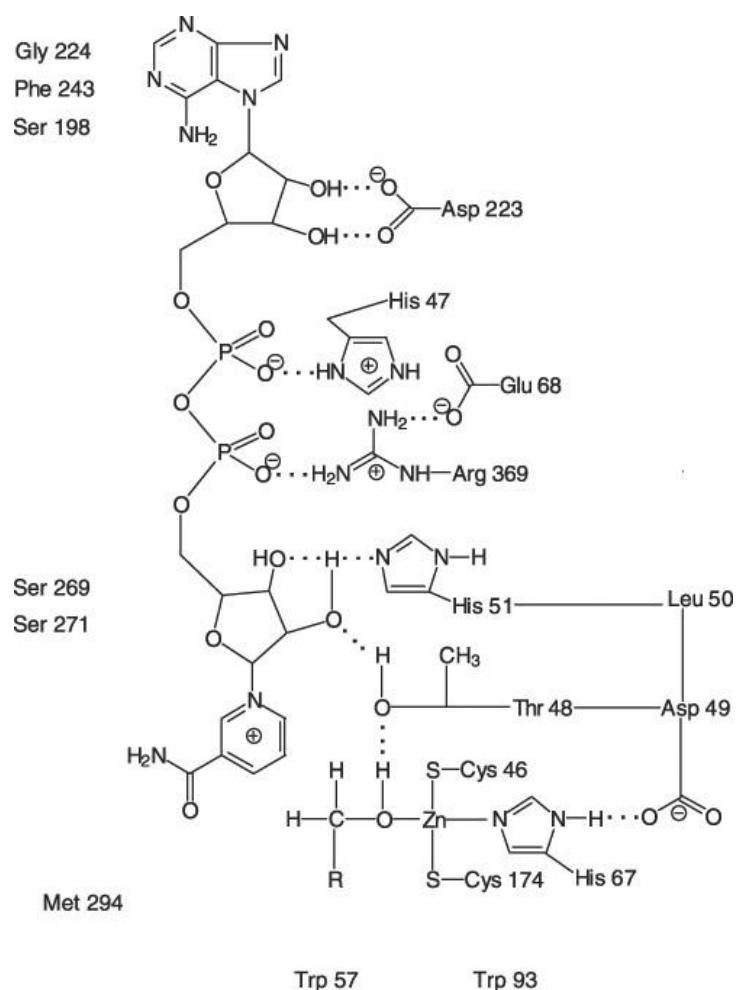


Slika 15: Aktivno mjesto alkalnih fosfataza<sup>27</sup>

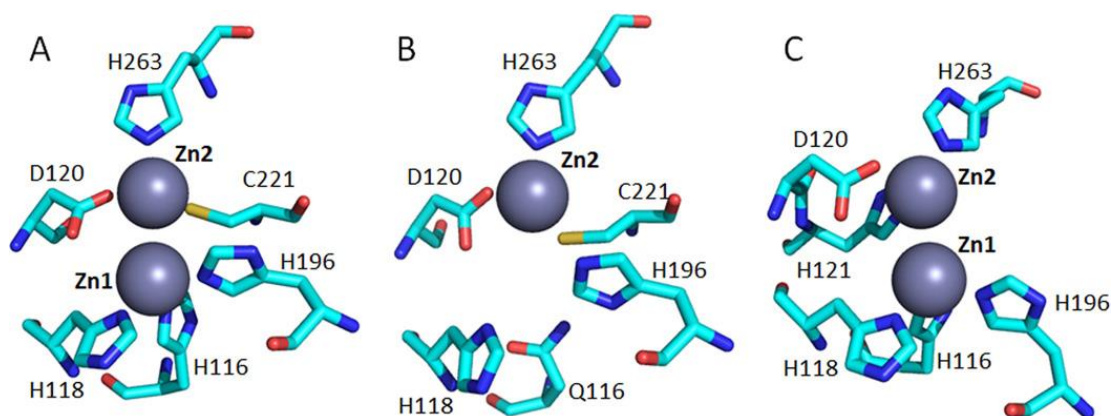
Alkohol-dehidrogenaze su enzimi koji kataliziraju oksidaciju alkohola u aldehide uz kofaktor  $\text{NAD}^+$ , kao i povratnu reakciju redukcije aldehida u alkohole uz kofaktor  $\text{NADH}$ . U aktivnom mjestu ovih enzima se nalazi ion cinka koji je koordiniran s dva cisteina i jednim histidinom, a tetraedarsku geometriju upotpunjuje molekula vode. Cink u katalizi sudjeluje tako da se supstrat (alkohol ili aldehid) veže preko kisika na 4. koordinacijsko mjesto cinka i u slučaju aldehida polarizira karbonilnu skupinu, pa ugljik postaje elektrofilniji, čime se olakšava primanje hidridnog aniona s  $\text{NADH}$ . U slučaju alkohola cink stabilizira alkoksidni ion i potiče oksidaciju

u aldehid. Osim katalitičkog cinka, ovaj enzim sadrži i strukturni cink koji je koordiniran s 4 cisteinska bočna ogranka.

Alkohol-dehidrogenaza se može pronaći kod: kralježnjaka, biljaka, eukariotskih mikroorganizama i prokariotskih bakterija. *Saccharomyces cerevisiae* je predstavnik eukariotskih mikroorganizama koji se može pronaći u pekarskom kvascu i sadrži tri izozima alkohol-dehidrogenaze. Ovi enzimi kao supstrate koriste primarne nerazgranate alifatske alkohole i sekundarne alkohole, a s povećanjem broja razgranatih skupina se smanjuje njihova aktivnost. Prvi izozim alkohol-dehidrogenaze iz kvasca (YADH-1) se sastoji od četiri iste podjedinice, a svaka podjedinica sadrži dvije domene, katalitičku i domenu u koju se veže koenzim. U katalitičkoj domeni se nalazi katalitički cink koordiniran s histidinom 67 i cisteinima 46 i 174 (slika 16), a prisutan je i cink koordiniran s četiri cisteina, ali je njegova uloga strukturna. Domene su razdvojene udubljenjem u kojem se nalaze hidrofobne aminokiseline i u koje se smještaju supstrat i nikotinamidski ostatak koenzima. Mehanizam reakcije uključuje vodu vezanu na cink koja disocira prilikom vezanja  $\text{NAD}^+$ , dolazi do protonacije N-1 adenzina i nastajanja  $\text{OH}^-$  koji deprotonira alkohol i tako nastali alkoksid se stabilizira vezanjem na ion cinka. Kada reakcija ide u obrnutom smjeru, cink zbog svog pozitivnog naboja privlači elektrone što rezultira povećanjem elektrofilnosti aldehida i lakšim prijenosom hidrinog iona na aldehid.<sup>25,26,28</sup>

Slika 16: Aktivno mjesto alkohol-dehidrogenaze u kvascu<sup>28</sup>

Postoje četiri vrste  $\beta$ -laktamaza: A, C, D, koje u aktivnom mjestu sadrže serin i kataliziraju hidrolizu  $\beta$ -laktama preko međuprodukta koji sadrži acil vezan na serin, i B kod kojih ne dolazi do stvaranja kovalentnog međuprodukta, nego cink stabilizira  $\text{OH}^-$ . B  $\beta$ -laktamaze se dijele na tri klase: B1, B2 i B3 s obzirom na aminokiselinski slijed i karakteristike aktivnog mjesta čiji se prikaz može vidjeti na slici 17. Zbog razlika u veznom mjestu, ove vrste  $\beta$ -laktamaza se razlikuju i po aktivnosti jer su B1 i B3 najaktivniji kada su vezana dva iona cinka, dok su B2  $\beta$ -laktamaze inhibirane vezanjem drugog iona cinka. Također, B1 i B2 vežu razne supstrate poput penicilina, cefalosporina, karbapenema, dok B3 veže samo karbapeneme. Provedeno je istraživanje koje je pokazalo da kod bakterije koja pripada B1 klasi postoji pozitivna kooperativnost između dva iona cinka, odnosno da vezanje jednog potiče vezanje drugog cinka, međutim postoje i primjeri bakterija iz B1 klase kod kojih ta kooperativnost nije uočena i gdje su enzimi u kojima su vezana dva iona cinka nestabilni.

Slika 17: Aktivna mjesta B1, B2 i B3 β-laktamaza<sup>29</sup>

Kod B1 i B3 β-laktamaza se karbonilni kisik koordinira na cink u prvom veznom mjestu, a na drugi cink se koordinira karboksilna skupina s β-laktama. OH<sup>-</sup> je stabiliziran s oba cinka i vrši nukleofilni napad na karbonilni ugljikov atom uz nastajanje tetraedarskog međuprodukta. Do kidanja C-N veze i raspada tetraedarskog međuprodukta dolazi ili slučajnom protonacijom dušika ili bez protonacije što nakon pucanja veze dovodi do agregacije anionskog međuprodukta.

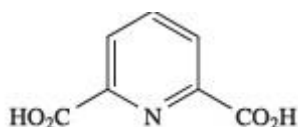
B2 β-laktamaze sadrže samo jedan ion cinka u drugom veznom mjestu za cink. Molekula vode nalazi se koordinirana s histidinom 118 i aspartatom 120 koji se mogu ponašati kao baza i deprotonirati vodu. Nastali OH<sup>-</sup> vrši nukleofilni napad na C-7 karbonilni atom supstrata koji je polariziran djelovanjem histidina 196. Dolazi do nastanka aniona koji se stabilizira djelovanjem iona cinka što dovodi do pucanja C-N veze, a protonacija se odvija pomoću vode koordinirane na histidin 118 i aspartat 120 ili pomoću vode koordinirane na cink.

U medicini su najčešće korišteni antibiotici s β-laktamima koji inhibiraju transpeptidaze odgovorne za izgradnju peptidoglikana. Peptidoglikani čine vanjski sloj i zaštitu bakterija i inhibicijom ovih transpeptidaza dolazi do ugrožavanja bakterija. Međutim, sve više raste otpornost bakterija na ove antibiotike jer su razvile mogućnost hidrolize β-laktama pomoću β-laktamaza što predstavlja značajan problem za buduće liječenje bakterijskih bolesti.<sup>29</sup>

### 2.2.3. Zamjena iona Zn<sup>2+</sup> s Co<sup>2+</sup>

Zn<sup>2+</sup> ima popunjenu d-orbitalu, pa je njegova elektronska konfiguracija d<sup>10</sup> što predstavlja problem pri istraživanju ovog iona jer se ne može ispitivati UV-VIS spektroskopijom, elektronskom paramagnetskom rezonancijom ni magnetskim mjerenjima. Zbog toga se često

zamjenjuje ionom  $\text{Co}^{2+}$ . Iako ovaj ion ima drugačiju elektronsku konfiguraciju od  $\text{Zn}^{2+}$  i nema popunjenu d-orbitalu, nego se u njoj nalazi 7 elektrona, upravo on je odabran kao zamjena cinku jer imaju iste ionske radijuse, zauzimaju slične geometrije i okružuju se sličnim ligandima, a također je moguće zamijeniti  $\text{Zn}^{2+}$  u proteinu s  $\text{Co}^{2+}$  bez promjene konformacije proteina. Zamjena se odvija na način da se metaloenzimu doda ligand koji kompleksira cink, a zatim se enzimu, koji je postao inaktivan bez  $\text{Zn}^{2+}$ , doda  $\text{Co}^{2+}$  te nastaje ponovno aktivan enzim koji ima svoju početnu ulogu. Ligand koji se koristi kod ugljičnih anhidraza prikazan je na slici 17, a za zamjenu cinka kod karboksipeptidaze A koristi se biperidin te takav enzim ima povećanu aktivnost. Ovakvi modificirani enzimi se mogu proučavati elektronskom spektroskopijom kako bi se dobile informacije o koordinaciji i geometriji, a deprotonacija vode detektira se analizom elektronskog spektra u ovisnosti o pH.<sup>2</sup>



Slika 17: Ligand koji se koristi kod ugljičnih anhidraza za kompleksiranje iona cinka kako bi se zamijenio sa kobaltovim kationom<sup>2</sup>

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. <https://www.lenntech.com/periodic/elements/zn.htm> (datum pristupa 1.9.2021.)
2. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*, Pearson Education Limited, Harlow, 2008, str. 168., 170., 223, 689-690., 739-741., 843.
3. M. S. Silberberg, *Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change*, Mc Graw Hill, New York, 2003, str. 923-925., 954.
4. <https://hr.wikipedia.org/wiki/Cink> (datum pristupa 11.8.2021.)
5. V. Smrkulj, *Korozivna otpornost mjedi u atmosferskim uvjetima*, Diplomski rad, Fakultet strojstva i brodogradnje, Sveučilište u Zagrebu, 2019, str. 13-19.
6. B. Rođak, *Određivanje cinka u uzorcima dodataka prehrani primjenom plamene apsorpcijske spektrofotometrije*, Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2018., str. 2.
7. [https://hr.wikipedia.org/wiki/Cinkov\\_klorid](https://hr.wikipedia.org/wiki/Cinkov_klorid) (datum pristupa 11.8.2021.)
8. A. Garufi, V. Ubertini, F. Mancini, V. D'Orazi, S. Baldari, F. Moretti, G. Bossi, G. D'Orazi, *J Exp Clin Cancer Res.* **34** (2015) 1-10.
9. [https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc\\_bromide](https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_bromide) (datum pristupa 11.8.2021.)
10. [https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc\\_iodide](https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_iodide) (datum pristupa 11.8.2021.)
11. [https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc\\_fluoride](https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_fluoride) (datum pristupa 11.8.2021.)
12. I. Filipović, S. Lipanović, *Opća i anorganska kemija, II. dio*, Školska knjiga, Zagreb, 1995, str. 1098-1100.
13. P. D'Amico, A. Calzolari, A. Ruini, A. Catellani, *Scientific reports* **7** (2017) 1-9.
14. [https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc\\_carbonate](https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_carbonate) (datum pristupa 11.8.2021.)
15. D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, *Osnove analitičke kemije*, Školska knjiga, Zagreb, 1999, str. 354-355.
16. <https://prepchem.com/preparation-of-zinc-amalgam/> (datum pristupa 15.8.2021.)
17. F.A. Carey, *Organic chemistry*, McGraw Hill, New York, 2003, str. 486-487., 604-606.
18. M. Rathore, A. Singh, V. A. Pant, *Toxicology International* **19** (2012) 81-88.
19. S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994, str. 298., 548-549.
20. H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Letters* **39** (1998) 3189-3192.



21. M-T. Chen<sup>1</sup>, Y-Y. Chen, G-L. Li, C-T. Chen, *Front. Chem.* **6** (2019) 1-10.
22. M. Porchia, M. Pellei, F. Del Bello, C. Santini, *Molecules* **25** (2020) 1-41.
23. X-F. Wua, H. Neumannb, *Adv. Synth. Catal.* **354** (2012) 3141-3160.
24. J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 4175-4178.
25. D.F. Shriver, P. Atkins, *Inorganic Chemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2010, str. 746-748.
26. J. M. Berg, J.L.Tymoczko, L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013, str. 249., 254-259., 448-449.
27. J. G. Zalatan, D. Herschlag, *J Am Chem Soc.* **128** (2006) 1293-1303.
28. V. Leskovac, S. Trivić, D. Peričin, *FEMS Yeast Research* **2** (2002) 481-494.
29. T. Palzkill, *Ann N Y Acad Sci.* **1277** (2013) 91-104.