

CHEMISTRY TOPICS 3

생체 내 전이 금속 종의 산화 환원 전위 계산

박지영, 백무현* | KAIST 화학과, mbaik2805@kaist.ac.kr

서 론

우리 주변에서 일어나는 많은 반응들은 분자의 전자 밀도 변화를 기반으로 진행된다. 반응물 간의 전자 이동을 통하여 산화수의 변화를 야기시키는 산화 환원 반응이 대표적인 예 중의 하나이다. 이는 전자 전달이 핵심인 화학 전자 반응뿐 아니라 이산화탄소를 환원시켜 메탄올이나 에탄올과 같은 유기 연료를 얻는 과정 및 물 분해를 통한 신재생 에너지 개발에 이르기까지 다양한 분야에서 활용되고 있다.¹

더불어 최근 다양한 생체 내 반응에서 산화 환원 반응이 핵심적인 역할을 수행하는 것으로 알려짐에 따라 효소 내 활성 자리의 반응성 및 여러 전구체들의 자발적 활성화도를 파악하는 데에도 큰 기여를 하고 있다. 아밀로이드 프로그의 생성을 억제하는 치매 대체약물 후보군 판별시 Cu^{2+} 나 Zn^{2+} 의 존재 유무에 따른 산화 반응 활성도를 환원 전위 측정과 계산을 통해 유추한 연구를 대표적 사례로 들 수 있다.²

이렇듯 산화 환원 반응은 우리 주변의 다양한 화학반응을 묘사하는 데 중요한 역할을 하고 있어, 산화 환원 반응의 열역학적 자발성 여부를 측정할 수 있는 값인 환원 전위의 규명 및 활용이 중요한 연구 분야로 자리잡고 있다.

본 총설에서는 환원 전위 화학에 대한 간략한 소개와 함께, 환원 전위를 이용한 생-무기/ 생-유기금속 화학분야의 최신 연구 동향 및 환원 전위 분석을 위한 계산화학 방법론을 소개한다.

본 론

1. 표준 환원 전위(Standard reference electrode)

원자 혹은 분자가 전자를 얻을 때 방출하는 에너지 값을 표준 환원 전위라 정의하며 표준 수소 전극 $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2$, $E^\circ = 0$ 을 기준으로 환원 전위 값을 비교한다. 실험을 통해 표준 환원 전위 값을 얻을 때는 기준 전극과 비교하여 측정하게 되므로 상대적인 페텐셜 값을 비교하는 것이 절댓값(absolute potential)을 비교하는 것보다 효율적이다. 또한 여러가지 조건에 따라 기준 전극의 절대 페텐셜값이 계속 변하게 되는 것도 상대적인 값을 비교하는 이유 중 하나이다.

현재 실험을 통해 가장 정확하게 얻어진 표준 수소 전극의 절댓값은 4.28 eV^{a,b}로 실온 1기압 표준 상태에서 측정된 것이며, 이 값이 얻어지기 전에는 4.43 eV^c를 기준으로 사용하여 왔다.

2. 본-하버 사이클을 통한 산화 환원 전위의 계산
(Theoretical approach of redox chemistry)

용액상에서 표준 환원 전위를 구하는 방법은 여러 가지가 있으나, 가장 대표적으로 쓰이는 것으로 본-하버 사이클(Born-Haber Cycle)을 들 수 있다. 실제 계산화학을 통해 얻을 수 있는 값은 기체 상태에서의 자유에너지 변화($\Delta G^{\circ,\text{redox}}(\text{Gas})$)와 산화/환원상태 물질 각각의 용매화 에너지($\Delta G^{\circ}(\text{Sol}; \text{Ox})$, $\Delta G^{\circ}(\text{Sol}; \text{Red})$)이므로 [그림 1]과 같이 페텐셜 차이를 비교하여 구할 수 있다.

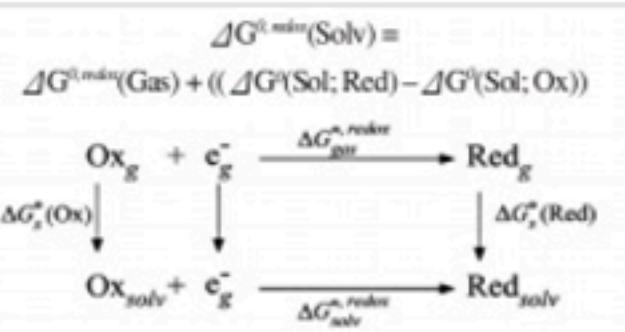


그림 1. 본-하버 사이클

일전자 표준 환원 전위 E° 는 용액상에서 전자가 얻은 총 에너지 $\Delta G^{\circ,\text{A}}(\text{Sol})$ 에 기인한다.

$$\Delta G^{\circ,\text{A}}(\text{Sol}) = -nFE^\circ \quad \dots \dots (1)$$

위 식에서 F는 패러데이 상수, n은 전자 수를 의미하며 일전자 표준 환원 전위의 경우 n=1에 해당한다. $\Delta G^{\circ,\text{A}}(\text{Sol})$ 값은 열역학적 에너지 및 용매화 에너지 값들을 통해 다음과 같이 얻어진다.

$$\Delta G^{\circ,\text{A}}(\text{Sol}) = \Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Sol}) - T\Delta S \quad \dots \dots (2)$$

$$\Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Sol}) = \Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Gas}) + \Delta G^{\circ,\text{solv}} \quad \dots \dots (3)$$

$$\Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Gas}) = \Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{SCF}) + \Delta ZPE + \Delta H^\circ \quad \dots \dots (4)$$

여기서 주의해야 할 것은 '전자 친화 에너지'를 계산해야 하는 것이며 이는 반응의 자유에너지 변화로서 항상 음의 값을 가지게 된다. $\Delta G^{\circ,\text{A}}(\text{Sol})$ 은 주로 eV 단위를 사용하여 나타내는데 이는 패러데이 상수를 소거시키면 바로 V 단위로 환산이 가능하기 때문이다. 이렇게 얻은 값은 환원 절대 전위값으로, 실제 실험에서는 전극을 통한 상대에너지를 측정하기 때문에 변환이 필요하다. 대표적으로 사용되는 표준 수소 환원 전극(SHE)의 경우 그 절댓값이 4.28 V로 알려져 있으며 이 값을 바탕으로 상대적 환원전위를 계산하면 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$E^\circ_{\text{ref}} = E^\circ - \text{표준 수소 환원 전극 (SHE)} \quad \dots \dots (5)$$

$$E^\circ_{\text{ref}} = -\Delta G(\text{Sol}) - 4.28 \text{ V} \quad \dots \dots (6)$$

최근에는 표준 수소 전극 이외에도 전극의 안정성이 더

높아진 Fc/Fc^+ 전극도 널리 사용되고 있으며, 이러한 경우 Fc/Fc^+ 전극과 표준 수소 전극과의 차이를 더하여 기준 전극값으로 사용하면 실험치와 직접 비교를 할 수 있다. Fc/Fc^+ 전극에서 측정한 Nitrobenzene 값을 예로 들어보자. $\Delta G(\text{Sol})$ 이 3.44 V로 계산되었을 때,⁵

$$\begin{aligned} E^\circ_{\text{ref}}(\text{Nitrobenzene}) &= -[-3.44 \text{ V}] - 4.28 \text{ V} - 0.5482 \text{ V} \\ &= -[-3.44 \text{ V}] - 4.8282 \text{ V} \quad \dots \dots (7) \\ &= -1.39 \text{ V} \end{aligned}$$

Fc/Fc^+ 전극에서는 -1.39 V 근처의 값을 얻을 것으로 예상할 수 있다.

3. 정확한 산화환원 전위를 묘사하기 위한 기저함수 기여도에 대한 연구

2002년 보고된 용액 상에서의 다양한 환원제의 환원 전위를 밀도법함수 이론을 통해 비교 평가하고, 높은 수준의 정확도로 묘사할 수 있는 방법론과 기저함수 조합을 소개한 논문은 약 250회의 높은 인용수를 보이고 있다.⁶ 본 논문에서는 환원 활성 시스템을 3 eV 근방의 환원전위 값을 가지는 간단한 유기분자, 최근의 전기화학 분야에서 널리 쓰이고 있는 메탈로센(Metallocene) 화합물 및 광합성 촉매로 각광받고 있는 $M(\text{bpy})_3$, M= Ru, Ir, Os 타입의 화합물로 나누어 각 경우에서의 환원 전위를 실험값과 비교하였다. [그림 2a]의 경우 2002년 이전까지 보편적으로 쓰이던 B3LYP/6-31G** 조합의 정확도를 나타내었고, [그림 2b]의 경우 기저함수 조합을 cc-pVTZ(-f)와 cc-pVTZ(-f)++의 조합으로 사용한 뒤 제로포인트 에너지와 엔트로피를 보정한 것을 나타내고 있다. 계산의 정확성을 위해서는 $\Delta G^{\circ,\text{A}}(\text{Sol})$ 을 구하는 것이 가장 오차를 줄일 수 있는 방법이겠으나, 계산의 효율성 측면에서 아래와 같이 $\Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{sol})$ 를 정의하여 사용하는 것이 편리하다.

$$\Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Sol}) = \Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Gas}) + \Delta G^{\circ,\text{solv}} \quad \dots \dots (8)$$

본 연구에서 살펴본 바에 따르면 용매화 에너지의 기저함수 의존도는 상당히 낮은 것으로 나타났으며, $\Delta H^{\circ,\text{A}}$ (Gas)의 정확도가 $\Delta H^{\circ,\text{A}}(\text{Sol})$ 의 정확도에 큰 영향을 미친

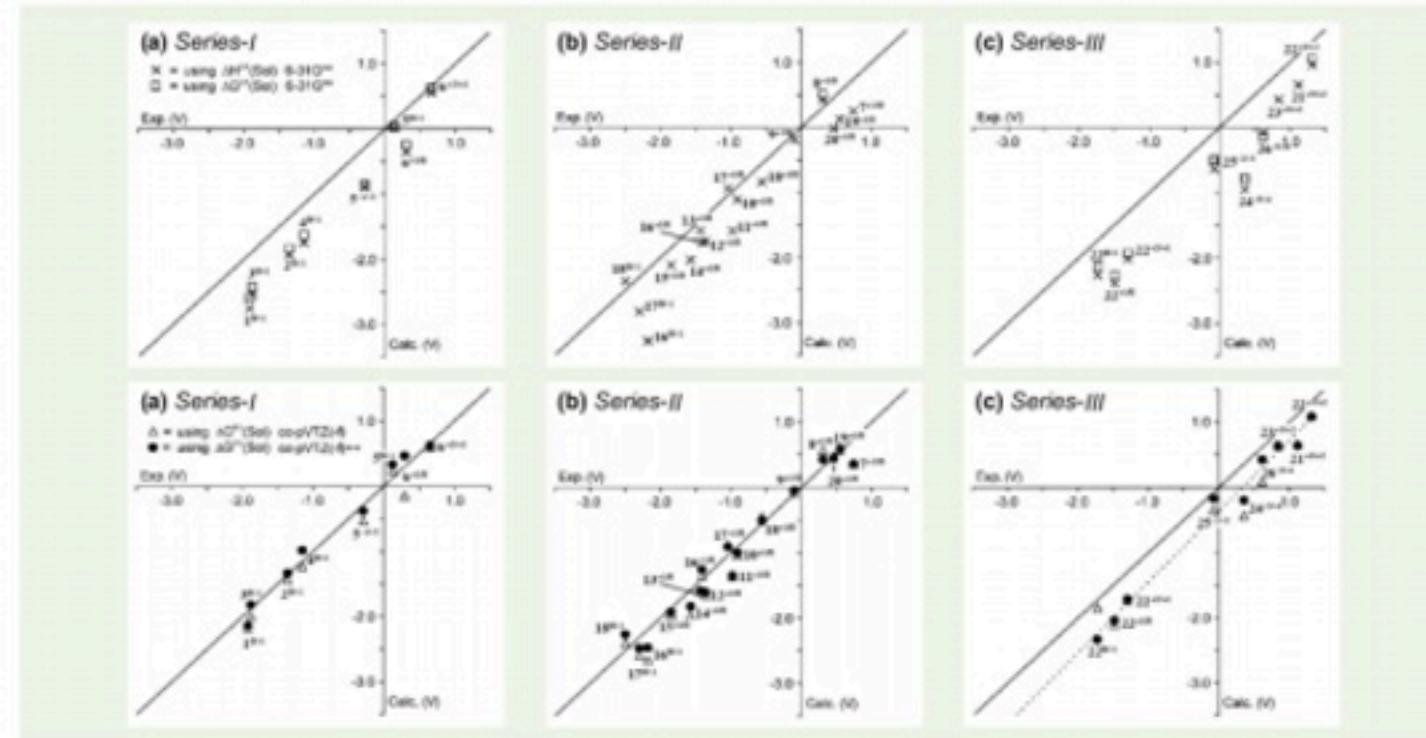


그림 2. 보정된 기저함수 조합을 사용한 산화 환원 전위. (위) 6-31G** 기저함수를 사용한 용액상 자유에너지, (아래) cc-pVTZ(-f) 기저함수를 사용한 물액상 자유에너지

다고 결론 내릴 수 있다. 또한, 제로포인트 에너지/엔트로피 계산의 경우 많은 자원을 요구하므로 단일 에너지 항의 정확도를 높이는 것이 가장 효율적으로 $\Delta H^\circ(\text{Sol})$ 의 정확도를 높이는 방법이라 할 수 있겠다. 또한 B3LYP/cc-pVTZ(-f)//B3LYP/6-31G** 계산과 구조 최적화와 동일한 계산 수준에서의 제로포인트 에너지, 엔트로피 및 용매화 에너지 보정을 통해 각 테스트 집합들의 선형 오차가 크게 줄어든 것을 볼 수 있다. 간단한 유기분자의 경우 보정된 방법론을 사용하였을 때 실험치와의 오차가 거의 상쇄된 것을 볼 수 있으며, 메탈로센 화합물의 경우에도 상당히 높은 정확도로 실험값을 묘사하는 것을 볼 수 있다. M(bpy)₃ 타입 화합물의 경우 보정된 방법론이 이전의 B3LYP/6-31G** 조합과 비교하여 높은 경향성을 보이고 있으나 M(bpy)₃ 타입 화합물의 경우에는 실험치와 여전히 큰 차이를 보이고 있어 현재 본 연구실에서는 M(bpy)₃ 타입 화합물의 경우에도 높은 정확도로 묘사할 수 있는 방법론을 찾기 위해 연구가 진행되고 있다.

4. 플레이티늄 기반 항암제(Non-Nernstian, Two-electron redox process: Pt(IV) antitumor prodrugs)

시스플라틴(cisplatin, cis-diamminedichloroplatinum (II))은 두경부종암, 소폐포폐암, 난소암 및 고환암 등에 항암제로 중요하게 사용되어 오고 있다. 이 4배위 플레이티늄 화합물은 DNA에서 가까이 위치한 구아닌(Guanine) 기의

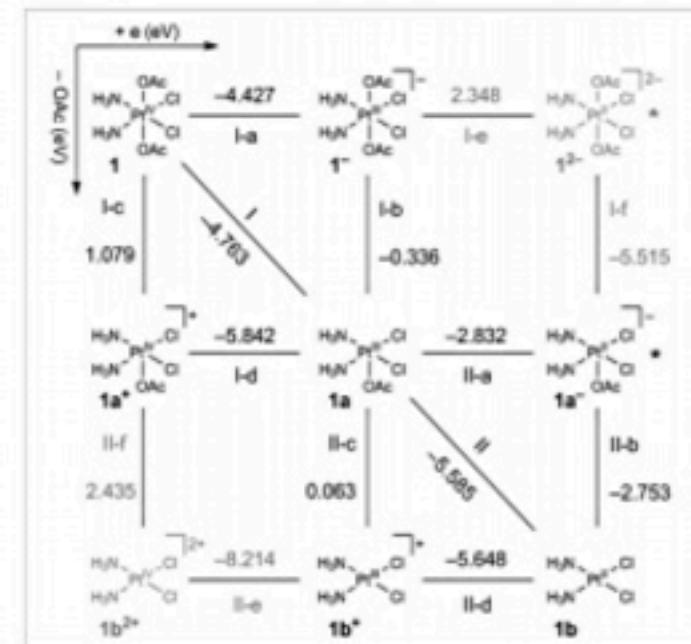


그림 3. 6배위 시스플라틴 화합물이 4배위 시스플라틴으로 반응이 진행될 때의 메커니즘

N7 위치에 우선 결합한 뒤 교차결합(Cross-link)을 통해 염기 내 푸린(purine)의 π^* -오비탈과 상호작용을 하여 DNA를 약 30~80° 정도 뒤틀리게 하는데, 이렇게 뒤틀린 DNA 사슬의 경우 염기서열의 복제 및 전사 과정이 제대로 진행되지 않아 세포의 괴사를 야기하는 것으로 알려져 있다.⁷ 의약적 활성을 갖는 4배위 시스플라틴 구조 형성을 위해서는 전구체인 6배위 플레이티늄 화합물로부터 두 개의 OAc 리간드를 잃으며 2전자 환원 반응을 거쳐야 한다. 본 연구에서는 계산화학적 방법을 이용하여 6배위 Pt(IV) 전구체가 4배위 시스플라틴으로 활성화되기 위해서 일어나는 리간드 해리와 환원 반응에 대한 메커니즘 분석이 이루어졌다.⁸ [그림 3]의 세로축은 OAc 리간드가 떨어져 나가는 과정을, 가로축은 환원을 나타낸다. 첫 번째 리간드를 잃고 환원되는 과정의 경우 열역학적으로 전자 이동이 먼저 일어난 다음 리간드를 잃는 것이 선호된다. 그러나 5배위 Pt(III) 화합물이 추가로 하나의 리간드를 더 잃고 Pt(II) 상태가 될 때는 전자를 얻는 환원 반응과 리간드를 잃는 과정의 기여도가 거의 비슷한 것을 볼 수 있다.

결과적으로 전자 이동과 Pt-L 결합 끊어짐은 추가된 전자에 의해 리간드가 여전히 결합된 6배위 Pt(III) 중간체를 형성한 뒤, 두 번째 환원이 일어나는 단계에서 두 개의 리간드가 동시에 떨어져 나가는 단계적 과정으로 일어남을 밝혀내었다. 또한 첫 번째 산화 환원 전위보다 두 번째 산화 환원 전위가 더 낮은 경우는 “퍼텐셜 뒤집힘”으로 불리며, 이 경우 순환 전환-전류법(Cyclic Voltammetry, CV) 측정에서 두 개의 전자가 동시에 빠져나가는 이전자 환원반응으로 측정되게 된다.

이러한 관측을 바탕으로 전체 시스템의 산화 환원 전위를 계산한 결과, [표 1]에서 볼 수 있는 것과 같이 이전자 환원 반응으로 가정하지 않은 기존의 계산값들과 달리^{9,10} 실험에서 측정된 퍼텐셜 값과 매우 높은 정확도로 일치하는 것을 확인하였다.

표 1. 계산 및 실험을 통해 측정된 레독스 퍼텐셜

cmpd	experimental (V)		computed (V)	$\Delta E^\circ(\text{mV})$
	E_{p}° from literature	E_{p}° from this work		
1	-0.565	-0.019	-0.003	16
2	-0.173	0.297	0.396	99
3	-0.204	0.528	0.451	77

5. 물의 산화환원

다나카 촉매(Tanaka's catalyst)는 실온에서 전기화학적 촉매반응을 통해 물을 산화시킬 수 있는 균일촉매의 대표적인 예로 알려져 있다.¹¹ 다나카 촉매가 흥미로운 것은 산화수 변화가 다양한 퀴논/카테콜(redox noninnocent semiquinone=catechol) 리간드와 망간 금속이 촉매반응에서 상호협동성을 보인다는 것이다. 이 과정을 이해하는 가장 중요한 열쇠로는 O-O 결합을 일으키는 반응 중간체가 Mn^{IV}=O 혹은 Mn^V=O 중 어떤 형태의 산화물을 형성하는 것인가를 들 수 있다. 이를 평가하기 위한 계산 연구를 통해 [Mn(Py₂NBu)(H₂O)]²⁺에 의한 물의 산화반응은 통하여 Mn^V-bis(oxo) 중간체를 통한 연속적인 양성자 짹지음 전자 전송(proton-coupled electron transfer, PCET) 반응임을 밝혀내었다. 또한 본 연구를 통해 일주기 전이금속 이온의 고스편 상태가 어떠한 과정을 통해 물-산화 균일촉매의 산화 반응성을 더 높이는지 분석할 수 있었으며, 촉매 가능성이 있는 망간 금속화합물의 피리디노판(Pyridinophane) 리간드가 어떻게 결정적인 역할을 하는지에 대한 통찰이 가능하였다.¹²

[그림 4]는 pH 12.2에서 고스편 금속-옥소 화합물을 생성하는 경로에서 발생하는 반응 중간체들의 상대적인 에너지를 나타낸 것이다. 세로축은 표준수소전극(NHE) 대비 환원전위를 나타내고, 가로축은 pKa, 자유에너지 값(팔호 안)을 나타낸다. 대각선의 화살표는 환원 및 탈수소화반응(deprotonation)이 동시에 작용할 때 시스템의 에너지 변화를 의미한다. 이러한 대각화(diagonal square) 분석을 통해 각 반응 단계에서 환원/탈수소화반응의 기여도를 분석할 수 있다. 중간체 분석에서 바닥 상태 전자구조인 삼중항(triplet) 상태가 안정한 것으로 계산되었으나, O-O 결합을 일으키기 위해 가장 선호되는 반응경로는 오중항(Quintet) 상태로 얻어졌다. 즉, Mn^{II}에 결합한 서로 다른 두 개의 옥실(oxyl) 라디칼의 분자 내 결합을 통해 해당 반응이 일어나는 것으로 분석되었다. 결과적으로 1주기 전이금속 특유의 고스편 오중항 상태로의 열역학적 접근성이 촉매로서의 작용에 중요한 역할을 한다는 것을 밝혀낼 수 있었다. 옥소(oxo) 작용기와 중심 Mn 사이의 손쉬운 전자교환이 라디칼 짹지음을 통한 O-O 결합을 촉진하며, 이러한 전례 없는 O-O 짹지음을 통해 단일 금속에

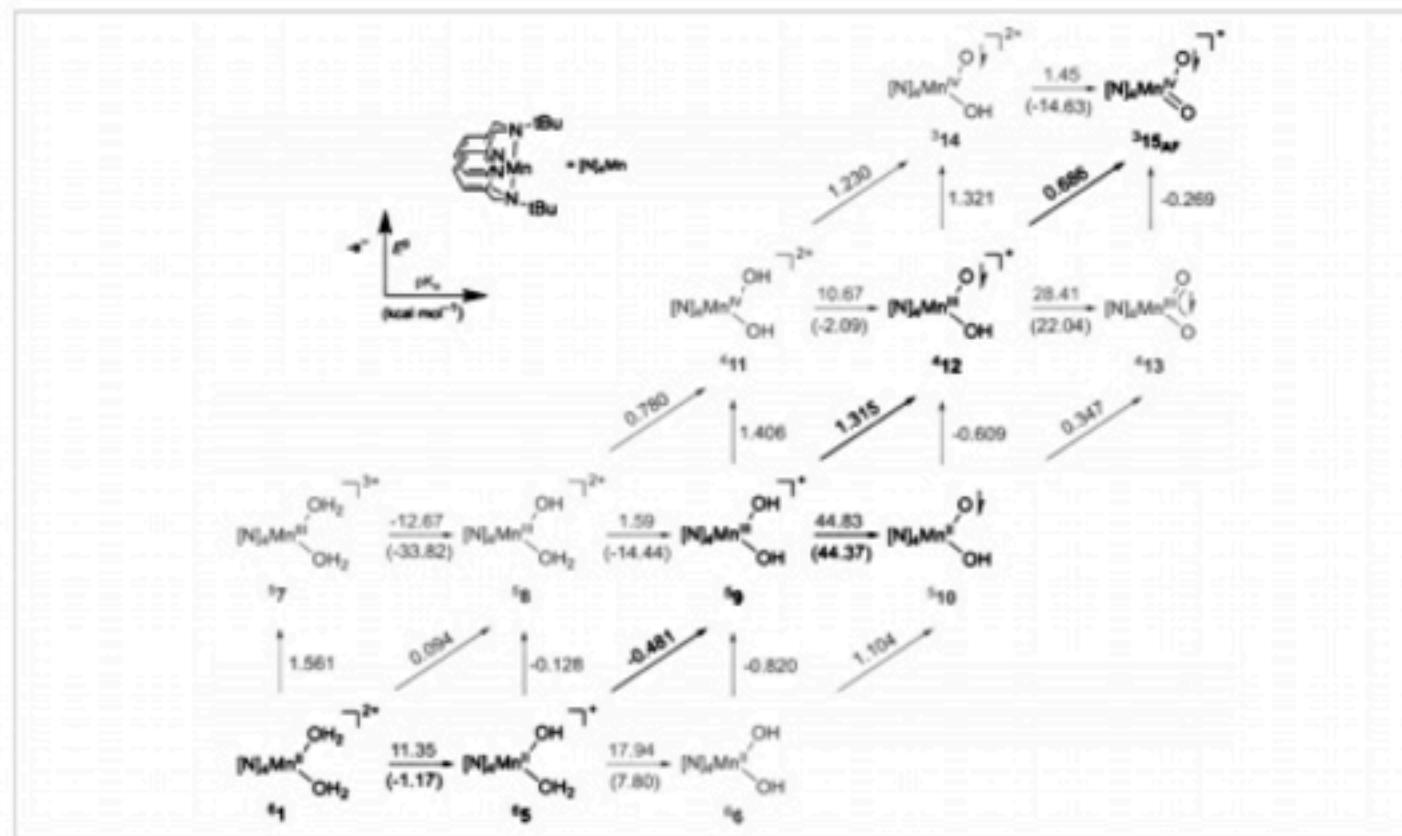


그림 4. 전기화학적 중간체 후보군들에 대한 용액상 자유에너지

각각 결합하게 되는 두 개의 산소원자의 새로운 짜이음 반응경로를 제시하였다.

이 외에도 물의 산화에 있어서 환원 활성 측매로 알려진 Ru(II)-OH에 대한 측매 반응경로가 연구되었으며, 각 산화상태의 스핀상태 비교를 통해 (Ru(II)-O)₂의 환원에 대한 에너지 변화경로를 분석하였다. 이를 통해 O-O 결합이 측매를 거쳐 생성, 분해되는 과정에서 다나카 측매의 퀴논 리간드의 배위가 재배열되는 것을 밝혀낼 수 있었다.¹³

결 론

생체 내의 다양한 반응들은 용액상 산화 환원 과정을 거치기 때문에 환원 전위 화학의 중요성은 지속적으로 높아지고 있다. 또한 용액상 화합물의 레독스 퍼텐셜을 측정하고 이를 계산화학적으로 정밀화하여 실험에 가이드라인을 제공하는 실험-이론 분야 간의 공동 연구가 최근 활발하게 진행되고 있다. 이러한 활용을 위해 좀 더 정확한 산화 환원 전위를 계산하는 방법들에 대해 많은 벤치마크 연구가

이루어지고 있다. 로스앨러모스 국립연구소의 Batista 그룹에서는 정확한 기준 퍼텐셜의 중요성에 대해 인식하고 표준 수소전극에 비해 온도 변화에 안정한 페로센 전극 (Fc/Fc⁺: FeCp²⁺ → FeCp⁺ + e⁻)의 정확한 환원 전위 값을 계산하였고, 1주기에서 3주기까지의 전이금속을 포함하는 분자들에 대해 산화 환원 전위를 계산해 본 결과 혼성 함수가 더 적게 포함된 PBE 함수가 보편적으로 쓰이는 B3LYP 함수를 대체할 수 있음을 밝혀내었다. 전이금속의 종류, 금속의 산화수와 리간드에 따라 생성할 수 있는 화합물의 종류가 무궁무진한 생유기금속/ 생무기화합물의 특성상 다양한 종류의 분자 시스템들에 대해 높은 정확도를 갖는 방법론 및 기저함수의 조합을 찾는 것이 계산화학 분야의 오랜 숙제이며 본 연구단에서도 레독스 전위 묘사의 정확도를 높이기 위해 많은 방법론적 접근을 시도하고 있다.

참고문헌

- J. Barber, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 185.
- E. Lyon, J. G. Foster, G. E. Palomaki, V. M. Pratt, K. Reynolds, M. F. Sábio, S. A. Scott, P. Vitakas, *Genetics in Medicine*, **2012**, *14*, 990.
- M. W. Beck, J. S. Derrick, R. A. Kerr, S. Bi Oh, W. J. Cho, S. J. C. Lee, Y. Ji, J. Han, Z. A. Tehrani, N. Suh, S. Kim, S. D. Larsen, K. S. Kim, J.-Y. Lee, B. T. Ruotolo, M. H. Lim, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 13115.
- (a) D. G. Truhlar, C. J. Cramer, *J. Chem. Ed.*, **2004**, *81*, 596. (b) D. G. Truhlar, C. J. Cramer, Anne Lewis and John A. Bumpus, *J. Chem. Ed.*, **2007**, *84*, 934. (c) H. Reiss, A. Heller, *J. Phys. Chem.*, **1985**, *89*, 4207.
- Bard, F. *Electrochemical Methods – Fundamentals and Applications*, Wiley New York, 1980.
- M.-H. Baik, R. A. Friesner, *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 7407.
- (a) E. R. Jamison, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* 1999, *99*, 2467 (b) Mi. A. Fuentes, C. Alonso, J. M. Pérez, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 645
- M. C. McCormick, K. Keijzer, A. Polavampe, F. A. Schultz, M.-H. Baik, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 8992
- S. Dhar, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*, 22199
- P. Gemmati, E. Papa, M. Luini, E. Monti, M. Gariboldi, M. Ravasi, E. Gabano, L. Gaviglio, D. Osella, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2010**, *15*, 1157.
- J. T. Muckerman, D. E. Polyansky, T. Wada, K. Tanaka, E. Fujita, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 1787
- S. Ghosh, M.-H. Baik, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 5946
- D. W. Cundell, S. Xu, J. M. Smith, M.-H. Baik, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 4435
- L.-E. Roy, E. Jakubikova, E. R. Batista (27/06/2017) Accurate Calculation of Redox Potentials Using Density Functional Methods, www.kci.go.kr/orgs/adtsc/publications.php

박지영 Ji Young Park



- KAIST 화학과, 학사(2004~2009)
- KAIST 화학과, 박사(2009~2015)
- 서울대학교 시공간 동역학 연구센터, 박사 후 연구원(2015~2016)
- 기초과학연구원(IBS) 분자활성 측면반응 연구단, 박사 후 연구원(2016~현재)

백무연 Mu-Hyun Baik



- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Vordiplom, 학사(1995)
- University of North Carolina Chapel Hill, 박사(1996~2000)
- Columbia University, 박사 후 연구원(2000~2003)
- Indiana University, Assistant Prof/Associate Prof.(2003~2015)
- KAIST, 교수(2015~현재)
- 기초과학연구원(IBS) 분자활성 측면반응 연구단, 부연구단장(2015~현재)