

DFT방법을 이용한 Bis(μ -oxo)dicopper-enzyme의 수소이동반응 연구

박기수 · 김용호*

경기도 용인시 기흥구 서천동 경희대학교 화학과 449-701
(접수 2009. 8. 19; 수정 2009. 9. 16; 게재확정 2009. 9. 16)

DFT Calculations for the Hydrogen Transfer Reaction in Bis(μ -oxo)dicopper-enzyme

Kisoo Park and Yongho Kim*

Department of Chemistry, Kyung Hee University, 1 Seochun-dong, Kiheung-Gu, Yongin-City,
Gyeonggi-Do, 449-701, Korea

(Received August 19, 2009; Revised September 16, 2009; Accepted September 16, 2009)

요 약. 금속은 생명현상에 필수적인 효소반응에서 핵심적인 역할을 수행한다. 따라서 금속효소 안에서 일어나는 반응에 대한 구체적인 메커니즘은 많은 과학자의 오랜 관심사였다. Methane MonoOxygenase (MMO)는 메탄을 메탄올로 산화시키는 반응을 일으키는 효소이며 최근 Tolman등은 MMO의 모델로서 Bis(μ -oxo)dicopper Complexes의 Hydroxide Transfer 반응에 대한 몇 가지 가능한 메커니즘을 제시하였다. 이후 Hydrogen Transfer와 Hydroxide Rebound의 2단계로 이루어지는 메커니즘이 이론적으로 제시되었다. 본 연구에서는 Bis(μ -oxo)dicopper Complexes의 반응단계 중 첫 번째 단계인 Hydrogen Transfer 반응과정의 반응물과 전이상태, 생성물의 구조를 최근에 개발된 M06 계열의 M06, M06L, M06-2X를 비롯한 여러 가지 DFT방법을 이용하여 계산하였다. M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ방법을 사용하여 계산된 반응물의 구조가 실험에서 얻은 XRD구조와 가장 잘 일치했으며 기저함수의 크기에 따라 전이상태의 구조, 활성화 에너지 및 반응에너지에 큰 차이를 보였다.

주제어: 범밀도함수론계산, Bis(μ -oxo)dicopper 효소, 수소전달반응, 활성화에너지

ABSTRACT. Metals have often played important roles to some enzymatic reactions that are essential to biological processes. Therefore many scientists have studied the reaction mechanisms of catalytic reactions in metalloenzymes for many years. Methane MonoOxygenase (MMO) is an enzyme that oxidize methane to methyl alcohol. Recently Tolman *et al.* studied a model reaction for MMO, which is a hydroxide transfer reaction in Bis(μ -oxo)-dicopper complex, and suggested several possible mechanisms. Later a two-step mechanism, which is hydrogen transfer followed by hydroxide rebound, was proposed from theoretical studies. In this study we calculated the reactant, product, and the transition state structures, and energetics of the first hydrogen transfer reaction using various DFT methods including recently developed the M06 family of DFT, namely, M06, M06L, and M06-2X. We found that the M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ method reproduce the experimental XRD structure of reactants very well. The TS structures, barrier heights, and reaction energies depend very much on the size of the basis sets.

Keywords: DFT calculations, Bis(μ -oxo)dicopper enzyme, Hydrogen transfer, Activation energy

서 론

오래 전부터 금속을 포함한 효소나 단백질이 체내에서 많은 역할을 하는 것이 알려져 있다.^{1,6} 특히 이들은 일반적인 유기반응에서 이루어지기 어려운 많은 반응을 성공적으로 수행하는데 크게 기여하고 있다. 철이 포함된 (BPMEN)Fe(OTf)₂와 같은 분자는 산화수와 구조에 따라 Olefin을 선택적으로 epoxidation한다.^{7,8} 하지만 아직 이 반응에 대한 이론적인 설명이 완벽하게 이루어지지 못하고 있다. 철 이외에 구리, 망간과 같은 다른 금속 역시 체내에서 효소의 중요한 보조인자로 작용하는 것이 알려져 있고, 구리 효소나 단백질은 지금도 우리 몸 안에서 많은 역할을 수행하고 있다. 이러한 금속효소의 세부적인 역할은 전자의 이동이나 산소의 이동, 혹은 다른 효소들을 활성화시킬 수 있고 때로는 산화물들을 환원시키기도 한다.² 헤모시아닌은 헤모글로빈과 유사하게 갑각류나 연체동물내의 산소이동에 관여하는 철색소^{5,9}이며, 메틸기가 MonoOxygenase(MMO)에 의해 메탄올로 산화되는 반응은 여러 체내 효소에 활성을 부여한다.^{10,11} 이러한 MMO의 핵심을 이루는 것이 Copper-oxo core이다. Tolman은 구리-산소 코어를 가진 다양한 효소에 대하여 많은 연구를 진행해 왔다.^{12,12} 그들은 구리-산소 효소의 모델로 여러 금속 복합체를 사용한 유기화학적 실험을 수행하였고 그 중 Bis(μ -oxo)dicopper Complexes의 반응에 대해 몇 가지 예상되는 메커니즘을 제시하였다. 이 반응은 Hydrogen Transfer와 Hydroxide Rebound로 이루어지는 2단계 반응 메커니즘으로 일어나고, 첫 번째 단계인 Methyl에서 수소를 떼어내는 수소전달반응이 속도결정단계이다. 특히 흥미로운 것은 이 반응의 반응속도론적 동소체 효과가 233 K에서 35가량 관찰되는 현상이었다.¹² 실험에서 관측된 매우 큰 반응속도론적 동소체 효과는 터널링 효과가 매우 크다는 것을 의미한다. 최근 Cramer 등은QM/MM 방법으로 반응물과 생성물 그리고 전이상태에 대해 최적화된 구조를 제시하고 매우 큰 터널링 효과에 대한 이론적인 설명을 시도하였다.¹³ 그들이 제시한 MPWIK/ECP(+)/UFF Level에서 계산된 수소전달 반응단계의 활성화 에너지는 12.9 kcal/mol 이었다.¹⁴

모든 분자에 최적화 된 범밀도함수는 아직 존재하지 않는다. 따라서 DFT 방법의 정확도는 계산하는 분자의 종류나 계산하고자 하는 물리화학적 성질에 따라 조금씩 달라진다. 이는 사용되는 범밀도함수의 종류나 최적화 된 변수의 종류와 값에 따라 양자역학적인 계산결과의 정확도가 변하기 때문이다. 이를테면 B3LYP는 일반적인 유기분자의 구조를 빠르고 간단히 예측할 수 있지만 활성화 포텐셜 에너지의 크기를 일반적으로 작게 예측하고¹⁵ 전이금속 계산에 약간의 오류를 포함한다. 최근 수행된 벤치마크 결과에 따르면 M06-2X가 일반적인 유기분자계산에 가장 좋은 결과를 제공하고 있지만 금속-리간드 분자계에는 적합하지 않다는 것이 밝혀졌다. 반면에 M06은 금속복합체의 구조 및 에너지 계산에 가장 좋은 결과를 제공하였다.¹⁶⁻¹⁸ 실제로 본 연구에서는 어느 DFT 방법을 사용하는 것이 금속효소의 모델인 Bis(μ -oxo)dicopper complex의 계산에 대한 최선의 선택인지 확인하기 위해 몇몇의 DFT 방법을 이용하여 반응물의 구조를 계산하였고 과거에 발표되었던 MPWIK레벨의 계산결과¹⁴ 및 이론적으로 예측된 복합체의 구조를 실험적으로 얻어진 XRD 데이터와 비교하였다. 그리고 Bis(μ -oxo)dicopper complex에서 일어나는 수소원자 전달반응의 전이상태의 구조와 활성화 포텐셜 에너지를 계산하였다.

계산방법

본 연구에서는 일반적인 DFT방법과 금속시스템에 적합하다고 알려진 몇몇의 DFT방법을 비교하기 위해 B3LYP와 M06,^{17,18} M06-L,^{17,19} M06-2X,^{17,18} PBE²⁰방법을 이용하였다. B3LYP와 PBE는 여러 가지 분자계에 대하여 널리 사용되어왔고, 최근의 DFT벤치마크 결과 M06과 M06-L 방법은 금속 착물에 대한 계산 결과가 우수했으며, 특히 M06-2X는 일반적인 유기화학적 시스템에서 가장 좋은 결과를 낸다고 알려져 있다.^{17,18} B3LYP, M06, M06-L, PBE의 계산레벨에서는 동일한 방법에서 기저함수의 크기가 계산에 미치는 영향을 보기 위해 두 가지의 기저함수를 적용하였다. 그 중 하나는 모든 원자에 LANL2DZ²¹를 사용한 것

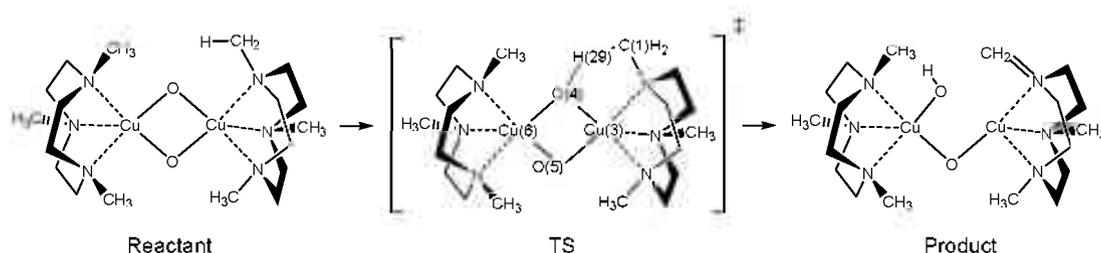


Fig. 1. Reaction Mechanism of Hydrogen Transfer.

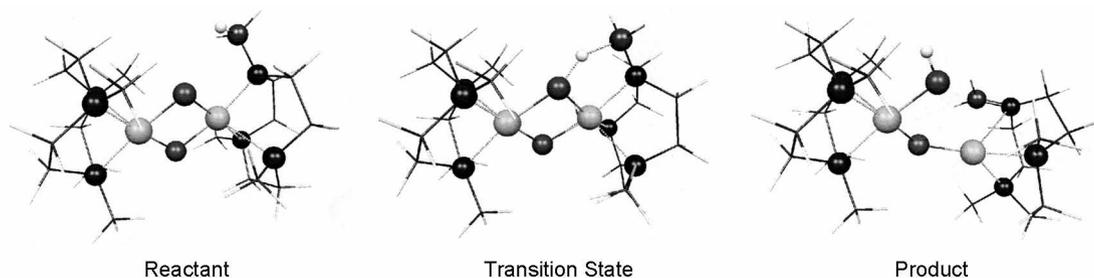


Fig. 2. Structures for the Reactant, Product and Transition State at the M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ level.

이고, 다른 하나는 구리에만 LANL2DZ를 사용하고 다른 원자에는 6-31G(d,p)를 이용한 혼합기저함수로서 이 논문에서는 6-31G(d,p)/LANL2DZ로 나타내었다. 최적화된 구조를 확인하기 위하여 진동수 계산을 수행하여 진동수가 실수임을 확인했으며, 전이상태의 경우는 하나의 허수진동수와 그 진동형태가 반응경로에 해당함을 확인하였다.

결과 및 고찰

Tolman 등에 의하여 연구된 금속효소 모델 계의 크기는 130개의 원자로 이루어진 거대시스템이다. 가운데에 산소 2개와 구리 2개가 마름모 형태로 결합하여 금속효소의 코어를 이루고 있는데, 실험에서 관찰된 Cu-O 결합의 길이는 평균 1.810 Å이다. 그리고 Cu-O-Cu와 O-Cu-O가 이루는 각도는 각각 101.4°와 78.6°이다. 양쪽의 구리를 향해 각각 3개의 질소가 배위결합을 형성하고 있으며 모든 질소에는 CH_2Ph 가 연결되어 있다. 또한 질소와 질소는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로 연결되어 있다. 본 연구에서는 계산분량을 줄이기 위해 바깥부분의 Phenyl을 Methyl로 치환하여 70개의 원자로 구성된 분자 계로 단순화 하였다. 수소가 이동하는

반응의 반응 메커니즘은 Fig. 1에 나타낸 것과 같으며 이론적으로 계산된 반응물과 생성물, 그리고 전이상태를 Fig. 2에 나타내었다. 반응의 첫 단계는 속도결정단계로서 메틸에 붙어있던 29번 수소가 4번 산소를 향해 이동하고, 그 후 이동한 29번 수소가 4번 산소 복합체가 다시 처음의 메틸로 Rebound되는 것으로 실제 반응은 종료된다.

DFT 방법은 사용된 exchange 및 correlation 함수에 따라 분류되며 계산하고자 하는 화학적 성질은 DFT 방법에 따라 조금씩 차이 나는 결과를 나타낸다. 몇몇의 DFT 계산을 통해 얻은 반응물의 구조를 알려진 XRD 구조와 비교하여 DFT 방법과 기저함수에 따른 정확도를 계산하였다. 그리고 그 결과를 Table 1에 나타내었다.

Table 1을 살펴보면 모든 DFT 계산에서 LANL2DZ 기저함수만 사용한 경우보다 혼합기저함수인 6-31G(d,p)/LANL2DZ를 사용했을 때, Cu-Cu의 거리나 O-O의 거리 그리고 $r(\text{Cu-O})_{\text{av}}$ 로 표시된 구리와 산소의 평균 결합길이는 감소하지만 $r(\text{Cu-N})_{\text{av}}$ 로 표시된 구리와 질소의 평균거리는 증가함을 알 수 있다. XRD 결과와 비교할 때 기저함수의 크기가 증가할수록 $r(\text{Cu-N})_{\text{av}}$ 의 오차는 증가하지만 $r(\text{Cu-O})_{\text{av}}$ 의 오차는 감소하여 실제로 반응이 일어

Table 1. Signed errors of computed bond lengths with respect to experimental values (Å).

	r(Cu-Cu)	r(O-O)	r(Cu-O) _{av} ^a	r(Cu-N) _{av} ^b	MUE ^c
EXP ¹	2.794	2.287	1.810	2.090	
B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ	0.022	0.030	0.013	0.062	0.032
B3LYP/LANL2DZ	0.088	0.061	0.049	0.038	0.059
M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ	-0.034	0.046	-0.003	0.015	0.024
M06/LANL2DZ	0.035	0.069	0.031	0.008	0.036
M06L/6-31G(d,p)/LANL2DZ	-0.016	0.097	0.021	0.034	0.042
M06L/LANL2DZ	0.050	0.124	0.054	0.013	0.060
M06-2X/6-31G(d,p)/LANL2DZ	-0.034	0.053	-0.001	0.026	0.028
MPW1K/ECP(+)/UFF14	0.066	-0.049	0.002	-0.112	0.057
PBEPBE/6-31G(d,p)/LANL2DZ	0.047	0.070	0.036	0.062	0.054
PBEPBE/LANL2DZ	0.118	0.096	0.072	0.040	0.081

^aAverage of Cu-O lengths. ^bAverage of Cu-N distances. ^cMUE is the mean of absolute values of each signed errors.

Table 2. Selected bond distances (Å) for transition state from various DFT Method.

	r(Cu-Cu)	r(O-O)	r(Cu3-O4)	r(Cu-N) _{av} ^a	r(C1-H29)	r(O4-H29)	Imaginary Freq
B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ	2.889	2.369	1.922	2.159	1.397	1.164	1175.2i
B3LYP/LANL2DZ	2.940	2.385	1.926	2.139	1.450	1.143	947.8i
M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ	2.831	2.366	1.892	2.113	1.333	1.213	1471.5i
M06/LANL2DZ	2.886	2.382	1.901	2.093	1.376	1.185	884.1i
M06L/6-31G(d,p)/LANL2DZ	2.848	2.417	1.917	2.131	1.397	1.156	947.2i
M06L/LANL2DZ	2.909	2.425	1.927	2.114	1.513	1.107	783.9i
M06-2X/6-31G(d,p)/LANL2DZ	2.841	2.386	1.900	2.130	1.335	1.234	1433.7i
MPW1K/ECP(+)/UFF14	2.915	2.303	1.857	2.114	1.310	1.217	-
PBEPBE/6-31G(d,p)/LANL2DZ	2.909	2.403	1.889	2.157	1.437	1.142	743.7i
PBEPBE/LANL2DZ	2.968	2.421	1.918	2.138	1.597	1.087	330.8i

^aAverage of Cu-N distances.

나는 핵심 부분의 정확도가 증가하는 것을 알 수 있다. Table 1의 MUE는 각 오차의 절대값의 평균 값을 나타내며 낮을수록 XRD 구조와 유사함을 나타낸다. MUE 값은 M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ 계산레벨에서 0.024로서 실험결과와 비교하여 가장 정확한 구조를 예측하고 있다. 각각의 DFT 방법을 이용하여 최적화 된 전이상태에서의 몇 가지 구조적 변수들의 세부적인 값을 Table 2에 나타내었다.

Table 2에 나타난 것과 같이 기저함수의 크기가 변함에 따라 반응이 일어나는 부분의 구조적 변화는 전이상태에서도 반응물에서와 같은 경향성을 보인다. 같은 DFT 방법을 사용할 경우 더 큰 기저함수를 사용함에 따라 코어부분의 Cu-Cu, O-O

거리가 감소하지만 구리-산소 코어를 둘러싼 6개의 질소 리간드의 거리 r(Cu-N)_{av}는 멀어진다. 그리고 전이상태에서 이동하는 수소의 위치는 기저함수의 크기가 커지면서 산소(O4)와 메틸기의 중간으로 위치하려는 경향을 보인다. 또한 허수 진동수의 크기가 커지는 것을 볼 수 있다. 이러한 결과들로부터 큰 기저함수를 사용했을 때 퍼텐셜 에너지 장벽의 폭이 좁아져서 터널링 현상이 더 크게 예측될 것이라는 것을 알 수 있다. 반응에 직접적으로 참여하는 코어부분의 결합길이나 각도, 그리고 공간적인 위치는 큰 기저함수를 사용할수록 더 정확한 예측이 가능하다. 하지만 많은 계산비용을 요구하는 반응동력학 계산에서는 큰 기저함수를 사용하기란 현실적으로 불가능할 수

도 있다. 따라서 의미 있는 계산결과를 얻기 위해 시간과 비용을 고려한 가장 경제적인 기저함수를 선택하는 것이 중요할 것이다.

최적화된 구조의 에너지를 정리하여 반응의 활성화 에너지를 구하였다. 상당히 좋은 결과들을 보여주고 있는 M06 계열의 DFT방법 중 전이상태와 반응물의 구조적인 측면에서는 특별한 문제를 보이지 않던 M06-2X가 생성물에서는 문제를 나타냈다. 각 계산 레벨에서 구한 반응단계의 에너지 변화는 Table 3에 표시하였다. M06, M06L, PBE 방법에서 기저함수가 커짐에 따라 더 낮은 활성화 포텐셜 에너지 나타내는 경향을 보였지만 B3LYP의 경우는 반대로 기저함수의 크기가 클수록 활성화 에너지도 커지는 경향을 보이고 있다. M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ에서의 활성화 에너지는 19.4 kcal/mol로서 B3LYP 값보다 약간 크지만 MPWIK

나 PBE 방법에서 계산된 값보다 상당히 크다. PBE의 경우 활성화 에너지가 동일한 기저함수를 사용한 다른 방법과는 큰 차이를 보이는데, 이러한 결과는 PBE방법이 이미 알려진 대로 금속이 포함된 분자의 에너지계산에 적합하지 않기 때문이다.²² 생성물의 에너지 역시 본 연구에서 사용된 모든 DFT방법에서 기저함수가 커짐에 따라 더 안정화 되는 것을 알 수 있다. M06과 M06-L방법을 사용했을 때 활성화 에너지는 비슷하지만 생성물의 에너지는 M06방법에서 훨씬 더 안정하게 예측되었다. M06-2X방법에서 생성물의 에너지가 -61 kcal/mol로 예측되는 것은 매우 이례적이며 이는 M06-2X가 가지고 있는 금속화합물 계산에 대한 결함 때문으로 여겨진다.¹⁷ Cramer 등이 발표한 MPWIK에서의 활성화 에너지는 PBEPBE방법의 결과와 유사하지만 M06결과보다는 매우 작다. 하지만 생성물의 에너지는 -17 kcal/mol로서 M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ의 결과와 유사하였다.

반응물, 전이상태의 구조와 생성물의 가장 큰 변화는 산소와 구리로 이루어진 코어의 굽힘이다. 양쪽의 리간드로 인해 공간적인 구속을 받던 코어가 결합이 끊어지며 굽힘이 발생하는데 이러한 결과로 인하여 M06-2X방법에서 생성물의 에너지에 급격한 변화를 보이며 큰 오차를 발생시켰다. 생성물이 가지는 코어의 세부적인 거리와 굽힘을 Table 4에 담았다.

Table 4에 나타난 생성물의 구조에서 역시 기저함수의 크기가 커짐에 따라 구리와 배위 결합한 질소 평균거리는 증가하였다. 하지만 산소로 이

Table 3. Relative potential energies for stationary points with respect to reactants (kcal/mol).

	Transition State	Product
B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ	18.17	-14.70
B3LYP/LANL2DZ	16.80	-6.26
M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ	19.45	-18.56
M06/LANL2DZ	21.80	-5.44
M06L/6-31G(d,p)/LANL2DZ	19.32	-8.56
M06L/LANL2DZ	19.43	-0.09
M06-2X/6-31G(d,p)/LANL2DZ	21.68	-60.51
MPWIK/ECP(+)/UFF14	12.90	-17.00
PBEPBE/6-31G(d,p)/LANL2DZ	12.88	-11.93
PBEPBE/LANL2DZ	12.84	-3.30

Table 4. Selected geometric parameters of products from various DFT Method.^a

Method/Basis	r(Cu-Cu)	r(O-O)	r(Cu-N) _{av} ^b	r(C1-O4)	r(O4-H29)	Folding Angle(ϕ)
B3LYP/6-31G(d,p)/LANL2DZ	3.199	2.656	2.297	3.076	0.969	161.0
B3LYP/LANL2DZ	3.157	2.572	2.276	2.968	0.982	158.4
M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ	3.061	2.608	2.276	3.051	0.966	155.9
M06/LANL2DZ	3.084	2.560	2.236	2.900	0.978	152.4
M06L/6-31G(d,p)/LANL2DZ	3.030	2.590	2.273	3.000	0.965	158.8
M06L/LANL2DZ	3.053	2.517	2.241	3.050	0.982	164.7
M06-2X/6-31G(d,p)/LANL2DZ	2.865	2.524	2.362	2.940	0.964	140.9
PBEPBE/6-31G(d,p)/LANL2DZ	3.211	2.705	2.286	3.103	0.978	162.1
PBEPBE/LANL2DZ	3.318	2.730	2.258	3.184	0.994	165.7

^aBond lengths are in Å and angles in degree. ^bAverage of Cu-N distances.

동한 수소의 결합길이 $r(\text{O4-H29})$ 는 감소하는 경향을 보였다. 코어의 양쪽 구리 사이의 거리는 B3LYP를 제외하고는 기저함수의 크기가 커질 때 감소하였다. 두 개의 산소 사이의 거리는 기저함수의 크기를 증가함에 따라 그 값이 2.6~2.7 Å으로 수렴하려는 경향을 보였다. 코어의 뒤를림을 수치적으로 표현하기 위해 구리 두 개와 각각의 산소가 이루는 삼각형을 포함하는 평면을 구하고 그 평면의 이면각을 계산하여 Folding Angle(ϕ)을 나타내었다. Folding Angle(ϕ)은 기저함수의 크기에 따라 큰 변화를 보이지는 않았으나 M06-2X 계산에서 다른 DFT방법과 크게 다른 값을 나타내었다. 흥미롭게도 기저함수에 따라 Folding Angle이 증가할수록 차후 Hydroxide가 Rebound될 메틸과 산소의 거리 $r(\text{C1-O4})$ 도 증가하는데, 이는 수소전달이 이루어진 후에 생기는 Methylene과 Hydroxyl 사이의 반데르발스 반발력으로 때문인 것으로 보이며, 따라서 이러한 반발력이 코어의 접합이 생기는 중요한 원인중의 하나일 것으로 여겨진다.

결 론

Bis(μ -oxo)dicopper-enzyme의 수소이동반응을 여러 가지 DFT 방법을 통해 계산하였다. 본 연구에서 사용된 DFT 방법 중에서 반응물에 대한 구조적 정보를 XRD 구조와 비교한 결과 M06/6-31G(d,p)/LANL2DZ가 실험값과 가장 가까운 구조를 예측했다. 반응물과 전이상태의 모든 DFT 방법에서 기저함수의 크기를 증가시키면 구리와 산소로 이루어지는 코어부분의 결합길이가 대체로 감소하고 코어와 질소 리간드의 거리가 증가하는 경향을 보였는데 이것으로 기저함수의 크기가 반응의 핵심부분의 구조를 결정하는데 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다. 전이상태에서 탄소에서 산소로 이동하는 수소는 기저함수의 크기가 증가할수록 탄소와 산소의 가운데 쪽으로 위치하게 되며 반응경로에 대한 허수진동수가 커졌다. 이는 큰 기저함수를 사용하는 경우 이론적으로 계산된 퍼텐셜 에너지 장벽의 폭이 좁아진다는 것을 의미한다. 따라서 매우 큰 터널링 효과를 보이는 실험결과를 제대로 설명하기 위해서 기저함수의 선택이 매우 중요하다는 것을 알 수 있다.

본 연구는 2008년도 경희대학교 교수연구년지원과 2008년도 일반대학원의 1차 우수연구논문 장학금 지원(박기수)으로 이루어졌습니다.

REFERENCES

1. Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Wilkinson, E. C.; Pan G.; Wang, X.; Young, V. G., Jr.; Cramer, C. J.; Que, L., Jr.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11555.
2. Blackman, A. G.; Tolman, W. B. *Structure and Bonding* **2000**, *97*.
3. Stenkamp, R. E. *Chem. Rev.* **2002**, *94*, 715.
4. Karlin, K. D.; Cruse, R. W.; Gultneh, Y.; Farooq, A.; Hayes, J. C.; Zubieta, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *109*, 2668.
5. Kitajima, N.; Fujisawa, K.; Fujimoto, C.; Morooka, Y.; Hashimoto, S.; Kitagawa, T.; Toriumi, K.; Tatsumi, K.; Nakamura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *114*, 1277.
6. Wirstam, M.; Lippard, S. J.; Friesner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3980.
7. Mas-Ballest, R.; Que, L., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15964.
8. Quiñonero, D.; Morokuma, K.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6548.
9. Bárbara, L. L.; Irma, C. P.; Carlos, A. P. *Comments Inorg. Chem.* **1998**, *20*, 1.
10. Nguyen, H. H.; Shiemke, A. K.; Jacobs, S. J.; Hales, B. J.; Lidstrom, M. E.; Chan, S. I. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 14995.
11. Semrau, J. D.; Zolanz, D.; Lindstrom, M. E.; Chan, S. I. *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *58*, 235.
12. Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11575.
13. Cramer, C. J.; Pak, Y. *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*.
14. Cramer, C. J.; Kinsinger, C. R.; Pak, Y. *J. Mol. Str.: THEOCHEM.* **2003**, *632*, 111.
15. Wilson, P. J.; Bradley, T. J.; Tozer, D. J. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 9233.
16. Valero, R.; Costa, R.; Moreira, I. P. R.; Truhlar, D. G.; Illas, F. J. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 114103.
17. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
18. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.
19. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101-18.
20. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
21. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
22. Paier, J.; Marsman, M.; Kresse, G. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 024103.