

부분 전하의 계산과 응용

조승주[†]

Calculation and Application of Partial Charges

Seung Joo Cho[†]

Abstract

Calculation of partial charge is important in chemistry. However, because there are many methods developed, it is of considerable interest to know how to calculate and apply properly to address various chemical problems. For basis set, usually double zeta quality is acceptable, and double zeta polarization function would be enough for most cases. To describe electronic state more accurately, Many electron configurations would be necessary to describe highly strained or anionic species. The NPA population introduced new concept about amide bonds, i.e., the planar geometry of nitrogen atom may not come from resonance, but from the lowering of p-orbital energy by electronegative carbonyl carbon atom. The issues for hypervalent atomic charges was also addressed by various charge derivation scheme. When the charge schemes were applied to organolithium compounds, the ionic nature of bonding was revealed. This comes from the fact that previous Mulliken partial atomic charges overemphasized the covalent character, without much justification. The other partial charge derivation schemes such as NPA(natural population analysis), IPP (Integrated Projected Population) showed that much more ionic picture. ESP potential derived charges are generally believed to be suitable to describe intermolecular interactions, therefore they are used for molecular dynamics simulations and CoMFA (comparative molecular field analysis). The charge derivation schemes using multipole polarization was mainly applied to reproduce experimental infrared spectroscopy. In some reports these schemes are also suitable for intermolecular electrostatic interactions. Charges derived from electron density gradient have shown the some bonds are not straight, but actually bent. The proper choice of charge-calculation method along with suitable level of theory and basis set are briefly discussed.

Key words : Partial Charge, Molecular Orbital, Population Analysis, Electrostatic Potential, Orbital

1. 계산수준의 중요성

1.1 기저함수의 선택

양자역학적인 계산을 할 때, 주로 사용하는 기저함수가 Hartree-Fock 극한에 근접하는 기저함수를 사용했을 때와 비교해보아서 부분전하가 별로 차이가 없는 것이 이상적일 것이다. 하지만 일반적으로 사용하는 기저함수들은 이에 턱없이 못미친다. 그러면 어떠한 기저함수를 사용하는 것이 좋은 것인가를 고려하는 것은 실제 계산해 보아야 알 수 있는 것이다. Mulliken의 부

분전하계산법은 대단히 기저함수에 의존하는 것으로 알려져 있다. 전하밀도가 비슷한 경우에도 기저함수에 따른 변화가 심하다. Reed, Weinstock, Wienhold 등은 Mulliken 부분전하와, NPA, IPP 전하를 비교하였다. Mulliken의 부분전하는 대단히 basis set에 의존하는 반면에 NPA(Natural Population Analysis)와 IPP(Integrated Projected Population)는 비교적 안정한 결과를 얻었다. 대체로 single zeta를 사용하는 작은 기저함수를 사용하면 전하의 분포가 별로 정확하지 않은 결과를 가져온다. formaldehyde는 최소한 split balance와 polarization 정도의 기저함수를 사용해야 비교적 안정된 결과를 보인다. 작은 분자들을 계산했을 때, Mulliken의 부분전하는 0.3정도의 변화를 보이지만 NPA와 IPP 등은 0.07e 정도의 변화를 보였다. GAPT 역시 split-valence 기저함수를 사용하면 안정한 것으로 보인다. 마찬가지로

조선대학교 의과대학 (Department of Cellular and Molecular Medicine & Center for Resitance Cells, College of Medicine, Chosun University, 375 Seosuk-dong, Dong-gu Gwangju 501-759, Korea)

[†]Corresponding author: chosj@chosun.ac.kr

(Received : December 7, 2010, Revised : December 20, 2010, Accepted : December 23, 2010)

로 CHELP부분전하도^[1] split valence이상의 기저함수를 사용하면 안정한 것으로 보인다.

1.2 전자 상호연관성(electron correlation)의 효과

전자상호연관성은 core부근의 전하밀도를 재배치 시켜서 일반적으로 결합길이를 증가시킨다. 단일결합으로 이루어진 화합물들에 있어서는 전자상호연관성의 효과는 미미하다. 단일결합에서의 차이는 0.06e 정도이다. 그러나 다중결합의 경우에 전자상호연관성의 효과는 중요하다. MP2/6-31G*의 경우에는 0.122e 정도로서 상당하다. 대략 0.1e에서 0.2e정도까지의 분포를 갖는다. 이렇게 다중결합이 있을 경우의 전자상호연관성의 효과는 HOMO와 LUMO의 에너지차이가 작아서 나타나는 현상일 것으로 설명된다. 일반적으로 전자상호연관성은 결합의 극성을 감소시킨다.

2. Hypervalent 황화합물

Me₂SO₂나 H₃PO 같은 화합물, 즉, hypervalent 화합물들의 d 오비탈이 valence로서 dsp³ 또는 d²sp³ 같은 혼성을 하는 등의 설명은 대단히 많이 퍼져있다, 그러나 단순히 이온의 성질을 많이 띄고 있다는 주장도 있어왔다. Mayer등은 d 오비탈을 원자기에 작용하는 오비탈로 생각하였다. 그 이유는 구조자체를 설명하는데 필요하고 또 Mulliken의 d 오비탈의 전하밀도가 상당히 높기 때문이다. 또한 S의 부분전하값이 비교적 작았다. Reed와 Schleyer등은 이러한 결과가 Mulliken population의 단점 때문에 나타난 결과라고 반박하였다. 이들은 NPA를 가지고 전하계산을 하였는데, 이 경우에 중심원자가 대단히 이온성질을 띄고 있었다.^[2] 또한 예를 들어 H₃PO의 경우에 공유결합이라면 나타나야할 공명의 성격이 크게 나타나지 않았다. 이는 실질적으로 전자가 결합에 참여하지 않고 있다는 것을 의미하고 따라서 공유결합으로 볼 수 없다는 결론에 도달하였다.

3. 유기리튬화합물

유기리튬화합물의 기묘한 구조들은 1970년대에 약간의 논란거리였다. 탄수화물 유사체들과는 달리 리튬 원자가 탄소를 가로질러서 다리역할을 하면서 결합각이 대단히 작다(예각). 이러한 것으로 dilithioacetylene 같은 구조나 있다. Schleyer등은 Li-C 결합이 주로 공유결합이라는데에 의문을 품었다. 예를들어 알릴리튬 같은 것은 2p 오비탈이 carbon orbital이 관여하는 것으로 보인다. 알릴리튬의 Li-C의 중첩밀도는 크다. 1,2-

dilithioethane의 경우에는 Ca-Li와 Cb-Li의 중첩적분이 0.547과 0.247이다. 그러나 Streitwieser등은 이 결합이 주로 이온결합이라고 주장하였다.^[3] 외각의 리튬 p 오비탈은 대단히 퍼져있다. 따라서 이 경우에는 특히 Mulliken의 부분전하계산법이 좋지 못하다. NBO 계산을 해보면, C-Li 결합에서 전하의 90%이상이 탄소원자에 속하게 된다. 따라서 이 결합은 주로 공유결합이 아니고 이온결합이라고 주장하였다.

4. 아마이드 결합에서의 공명

아미드 결합에서 공명의 중요성도 논란의 대상이 되어왔다. 이것은 아마이드결합의 회전장벽에 대한 계산에서 왔다. 여기서 부분전하에 대한 계산이 이 분석에서 중요한 역할을 한다. Wieberg 등은 이 결합의 장벽을 MP3/6-31G*/HF/6-31G* 수준에서 15.34 kcal/mol로 계산하였다.^[4] 이는 18-19 kcal/mol 정도되는 실험값과 비교적 잘 맞는 값이다. 이렇게 큰 C-N 결합 에너지 장벽은 오랫동안 공명구조로서 설명되어 왔다(그림 1 A, B). C-N 결합은 A에서 C와 비교하면 0.078Å 짧지만 C-O결합은 겨우 0.01Å밖에 길지 않다. 이것은 B의 구조가 별로 중요하지 않다는 것을 시사한다. 그렇다면 A구조는 왜 안정한가? Wieberg등은 C-N결합에 대한 회전은 N 비공유전자쌍의 안정성에 기인한다고 설명하였다. 즉, 90도 회전한 경우 N은 sp³ 혼성궤도를 갖는데 평면구조인 경우에는 sp² 혼성궤도를 갖게된다. 이때 질소에서 C-N π결합으로 0.229e의 전자가 이동하게 된다. sp² N은 또한 C-N 결합을 짧게 한다. 따라서 여기서 O의 역할은 C를 polarize하여 π전하를 N으로부터 받게 만드는 것이다. 이러한 결과는 butadiene의 결과와는 다르다. 이것은 아마도 전기음성도의 차이가 큰 경우에 공유결합의 성격이 적어지는 데에 기인하는 것으로 생각된다.

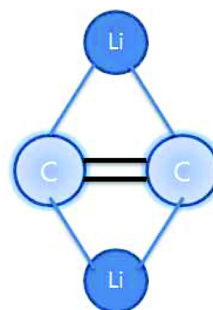


그림 1. Li₂C₂의 특이한 구조.
Fig. 1. Unusual Structure of Li₂C₂.

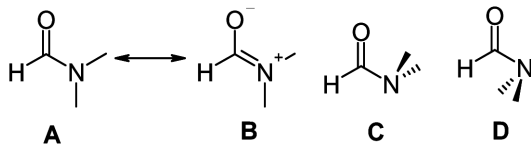


그림 2. Formamide의 공명구조(A, B)와 두 회전 전이구조(C, D).

Fig. 2. Resonance Structures(A, B) of Formamide, and Two Rotational Transition Structures (C, D).

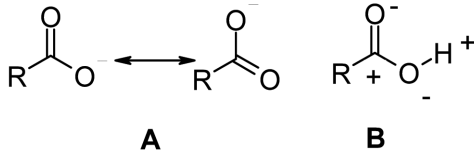


그림 3. OH Model의 표준 공명구조와 편극.
Fig. 3. The Standard Resonance Structure and the Polarization of OH Model.

이와 비슷하게 Thomas, Siggle과 Streitwieser 등은 카복실산의 상대적인 산성도를 조사하였다.^[5,6] 원래 카복실산이 산성도가 높은 이유는 음전하를 띤 carboxylate의 공명구조의 존재때문이라고 설명하는 것이 교과서적인 내용이다. (그림 3A) 그런데 카복시산의 카보닐 산소는 이미 대단히 음전하를 가지고 있다. 따라서 더 이상 많은 음전하를 받지 못한다. 즉, 산소원자의 부분전하는 중성일 때와 음전하를 띠고 있는 경우에 -1.01에서 -1.15 정도의 변화밖에 없다. 또한 음전하를 띠고 있는 경우에 탄소원자는 더욱 양전하를 띠게 하전되는 상황이 관찰되었다. 따라서 전면적인 전하의 비편재화(delocalization)는 일어나지 않는다고 설명하였다. 오히려 carbonyl carbon의 inductive effect로 인하여 OH결합이 편극화됨으로서 안정성이 높아지고 이 때문에 산성도가 증가하는 것으로 설명하였다. (그림 3B)

5. 분자동역학 계산

전위를 가지고 분자상호작용을 계산하는 방식은 분자동역학 시뮬레이션에 대단히 많이 쓰인다. 이러한 부분전하를 사용하는 프로그램으로는 AMBER CHARMM, GLYCAM, OPLS등이 있다. 그중 RESP 전하는 가장 유명하다. 이것은 HF/6-31G*의 양자역학적인 계산으로부터 얻는 부분전하이다. 지금은 많이 쓰이지만 이것은 많은 제약조건이 있다. 우선 분자에 따라서는 값비싼 양자역학 계산을 하는 것이 쉽지 않을 수도 있다. 이 방법을 사용하려면 많은 프로그램과 스크립트를 사용하여야 한다. 또한 어떤 conformation을 사용하여야

하는 것도 결정하기 쉽지 않은 문제이다. 최근에 개발된 AM1-BCC^[7] 계산법은 반경험적인 방법을 이용하면서(AM1) 결합의 전하를 고정함으로써 RESP 부분전하값을 얻는 방법이다. 특히 AMBER force field에 잘 맞는 방법이다.

6. CoMFA

CoMFA(Comparative Molecular Field Analysis: 분자장비교분석)는 지금까지 신약개발에서 가장 많이 사용된 프로그램중의 하나일 것이다. 이 프로그램은 Van der Waals 에너지와 정전기적인 에너지를 계산하여 생물리화학적인 값과 비교한 다음, 회귀분석을 통하여 3차원적으로 중요한 물리적인 성질을 갖는 공간을 도출해 낸다. 이 프로그램은 Sybyl package에 있는데 여기에서의 default 계산방식은 Gasteiger-Marsli의 전하등가화방식이다. Mittal등은 이 방법에 더하여, AM1, MNDO, PM3등의 반경험적 방법과 MMFF94 등의 전하평형방법을 사용하여, 30개의 dataset을 활용하여 비교하여 보았다. 여기서 crossvalidation 방식으로 q2를 사용하였다. 이 결과 원래 package 내에 있는 계산방식 보다는 MMFF94의 계산법을 사용한 것이 더 좋은 결과를 얻었다.^[8,9] 하지만 이결과는 Mulliken charge를 고려한 것으로 다른 부분전하를 계산하는 방식을 고려할 필요가 있다. 또한 화합물을 증접하는 방식이라던가, 컨포메이션을 고려하는 방식을 좀더 표준화 할 필요가 있다. 비록 30개의 dataset을 고려하였으나 반드시 이 계산이 일반적으로 맞다고 볼 수 있는지도 역시 의문이다. dataset의 대표성을 좀 더 고려할 필요가 있는 것으로 보인다. Tsai등은 10개의 dataset을 사용하여 여러 가지 부분전하에 대한 계산을 하였다. 여기에서는 12개의 서로 다른 반경험적인 방법과 경험적인 방법을 사용하여 비교하였다. 여기서 AM1-BCC 방식이 다른 방법으로 계산한 것보다 훨씬 좋은 것으로 나타났다. Kroemer등은^[10] 다양한 방법, 즉, semi-empirical method를 사용한 방법, 그리고 양자역학을 이용한 계산수준을 시험해 보았다. 또한 기저함수로는 STO-3G, 3-21G, 6-31G*를 사용하였다. 반경험적 계산법과, ab initio 계산법에 대하여 Mulliken charge, ESFIT charge를 고려하였다. 여기에다가 부분전하를 구하지 않고 직접 양자역학적으로 얻어진 전위그리드를 CoMFA계산에 응용하였다. 이 방법으로 계산한 CoMFA의 통계량은 전위를 fitting한 부분전하를 상용한 결과와 크게 다르지 않음을 보여주었다. 주로 ESPFIT를 통해서 얻어진 부분전하들이 q2와 r2를 보여주었다. 또한 ESPFIT 부분전하

들은 계산의 기저함수에 많이 의존하지 않는 결과를 얻었다.

7. pKa 계산

Gross 등은 다양한 부분전하 모델을 pKa값을 측정하는데 응용해 보았다.^[11] 이들은 단일치환된 아닐린과 phenol에 대하여 적용하였다. 계산한 부분전하 계산방법은 AIM, GAPT, Gasteiger-Huckel, Lowdin, Mulliken, NPA등의 다양한 방법이었다. 여기서 부분전하와 pKa 값을 상용하여 회귀분석을 한결과 AIM, Lowin, NPA 등의 방식으로 계산했을 때가 가장 좋은 결과를 나타냈다.

8. IR Spectrum

GAPT charge^[12]를 HF, MP2, B3LYP 계산수준에서 6-311++G의 기저함수를 사용하여 계산하였다. 이 방식으로 계산하여 실험치의 쌍극자모멘트와 비교하였다. MP2 결과가 B3LYP방법에 비해서 대체로 실험치에 근접한 결과를 보였다.

9. 신약개발

Bagossi등은 UFF(Universal Force Field)를 사용하여 새로운 partial charge를 계산하였다. 부분전하는 실험에서 측정된 쌍극자 모멘트를 설명할 수 있도록 하였다. 160개 정도의 훈련집합(training set)을 사용하여 상관계수가 0.98의 결과를 얻었다. 새로운 파라메타는 또한 nonbonded energy가 중요한 역할을 하는 상호작용 에너지 역시 증가하였다.^[13]

10. 적합한 부분전하계산법의 선택

Mulliken 부분전하계산법은 가장 많이 사용되었고 또 지금도 사용되고 있지만, 현재와서는 보다 좋은 방법들을 선택할 수 있다. 오비탈에 근거한 방법중에서 NPA방법은 분자에서의 원자에 해당하는 공간을 독창적으로 분리한다. 현재는 Gaussian등의 계산프로그램에 포함되어 있다, NPA의 단점은 이것은 전자들을 오비탈에 근거하여 전자에 재배치하는 것으로 orbital occupancy는 양자역학적인 observable이 아닌 데에 있다. 즉, NPA는 localized 오비탈을 만드려고 하지만, 완전히 국소편재화된 오비탈은 존재하지 않는다. NPA는 그러나, 원자의 부분전하가 분자내에서의 원자의 성질

이라고 생각했을 때, 가장 정의에 적합한 계산법이라고 할 수 있다. 단지, 이의 활용은 부분전하와 결합차수에 대한 해석이외에 다른 것에 확대하기는 어렵다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국학술진흥재단(또는 한국과학재단)의 지원을 받아 수행된 연구임. (2009-0076553)

참고문헌

- [1] C. M. Breneman and K. B. Wieberg, "Determining Atom-Centered Monopoles from Molecular Electrostatic Potentials. The Need for High Sampling Density in Fromamide Conformational Analysis", *J. Comput. Chem.*, Vol. 11, p. 361, 1990.
- [2] A. E. Reed and P. R. Schleyer, "Chemical Bonding in Hypervalent Molecules. The Dominance of Ionic Bonding and Negative Hyperconjugation over d-Orbital Participation", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 112, p. 1434, 1990.
- [3] A. E. Reed and F. Weinhold, "A Theoretical Model of Bonding in Hyperlithiated Carbon Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 107, p. 1919, 1985.
- [4] K. B. Wiberg and K. E. Laidig, "Barriers to Rotation Adjacent to Double Bonds. 3. The C-O Barrier in Formic Acid, Methyl Acetone, Acetic Acid and Methyl Acetate. The Origin of Ester and Amide 'Resonance'", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 109, p. 5935, 1987.
- [5] T. D. Thomas, M. R. F. Siggel, and A. Streitwieser, "Resonance Delocalization in the Anion is Not the Major Factor Responsible for the Higher Acidity of Carboxylic Acids Relative to Alcohols", *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, Vol. 165, p. 309, 1998.
- [6] M. R. F. Siggel, A. Streitwieser, and T. D. Thomas, "The Role of Resonance and Inductive Effects in the Acidity of Carboxylic Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 110, p. 8022, 1988.
- [7] A. Jakalian, D. B. Jack, and C. I. Bayly "Fast, Efficient Generation of High-Quality Atomic Charges. AM1-BCC Model: II. Parameterization and Validation", *J. Comput. Chem.*, Vol. 23, p. 1623, 2002.
- [8] K. C. Tsai, Y. C. Chen, N. W. Hsiao, C. L. Wang, C. L. Kin, Y. C. Lee, M. Li, and B. Wang, "A comparison of different electrostatic potentials on prediction accuracy in CoMFA and CoMSIA studies", *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 45, p. 1544, 2010.
- [9] R. R. Mittai, L. Harris, R. A. McKinnon, and M. J.

- Sorich, "Partial Charge Calculation Method Affects CoMFA QSAR Prediction Accuracy", *J. Chem. Inf. Model*, Vol. 49, p. 704, 2009.
- [10] R. T. Kroemer, P. Hecht, and K. R. Liedl, "Different Electrostatic Descriptors in Comparative Molecular Field Analysis: A Comparison of Molecular Electrostatic and Coulomb Potentials", *J. Comput. Chem.*, Vol. 17, p. 1296, 1996.
- [11] K. C. Gross, P. G. Seybold, and C. M. Hadad, "Comparison of Different Atomic Charge Schemes for Predicting pKa Variations in Substituted Anilines and Phenols", *Int. J. Quant. Chem.*, Vol. 90, p. 445, 2002.
- [12] A. E. Oliveira, R. L. A. Haiduke, and R. E. Bruns, "Atomic Mean Dipole Moment Derivatives and GAPT Charges", *J. Phys. Chem., A*, Vol. 104, p. 5320, 2000
- [13] P. Bagossi, G. Zahuczky, J. Tozser, I. T. Weber, and R. W. Harrison, "Improved Parameters for Generating Partial Charges: Correlation with Observed Dipole Moments", *J. Mol. Model*, Vol. 5, p. 143, 1999.