

생체소자로의 응용을 위한 다기능성 고분자 재료에 관한 연구

이주형 · 배진영 · 정동준[†]
성균관대학교 공과대학 고분자공학과
(1998년 10월 31일 접수)

Studies on the Application of Multifunctional Polymeric Materials for Bio-device

Joo Hyeung Lee, Jin-Young Bae, and Dong June Chung[†]
Department of Polymer Science & Engineering, SungKyunKwan University,
300, Chunchundong, Jangan-ku, Suwon 440-746, Korea
[†]e-mail : djchung@yurim.skku.ac.kr
(Received October 31, 1998)

요약: 전도성 이외에 부가기능을 갖는 다기능성 고분자 재료를 개발하여 생체소자에 적용시키기 위해 poly(NiPAAm-X-Y)를 합성하고 이를 이용하여 pyrrole을 전기화학적 방법으로 중합하여 감온성/전도성을 동시에 발휘하는 polymer composite를 quartz crystal microbalance 표면에 합성하였다. 전기적 활성을 갖는 polypyrrole composite 필름은 반복적인 열 응답성을 나타내었고, 감온성 공중합체의 LCST 온도에서 전기적 산화/환원 전위에 기인하는 고분자 복합체의 팽윤/수축 현상이 quartz crystal microbalance 상의 질량 변화로 관찰되었다. 이러한 현상은 저분자 전해질과 고분자 composite electrode 사이에서 이온들의 드나듐과 관련되며, polymer composite의 상전이 온도에서 유발된 conformation 변화에도 밀접한 관계가 있음을 알 수 있었다. 따라서 이러한 시스템은 전기적인 생체신호에 의해 polymer composite의 물리적 성질을 변화시킬 수 있는 유용한 시스템으로서 바이오센서에도 적용 가능하다.

ABSTRACT: To develop new type bio sensors on the basis of non-metallic electrodes, we tried to synthesize thermo sensitive/electro conductive polymer composites using NiPAAm copolymers, and polypyrrole by electro polymerization on the quartz crystal microbalance electrode surface. Synthesized polymer composite having electroactive polypyrrole moiety showed repeated responses which were derived from electric oxidation/reduction signal at LCST temperature of thermo sensitive moiety and those responses could be detected by mass changes on the quartz crystal microbalance. These phenomena are related to the migration of ions from electrolyte solution to polymer composite film and relevant conformation changes at phase transition temperature of polymer composite. Therefore this system can be applied to very useful system of transforming the electric bio-signal to the change of physical properties of polymer composites.

Keywords: thermo-sensitive and electro-active, polyelectrolyte, signal response mass change, polypyrrole, quartz micro balance.

서 론

고분자 재료를 이용하여 미약한 생체내 신호를 감지할 수 있는 바이오 device를 개발하기 위해서는 지금까지의 개념을 벗어난 새로운 형태의 설계 개념이 요구되는데, 이 요구는 생체 시스템을 모방하여 금속전극을 배제하고서도 미약한 생체 신호에도 충분히 감응하는 시스템의 설계가 행해져야만 충족될 것이다.

이의 한 방안으로서, 생체 유래분자를 전도성 고분자 표면에 도입시키는 다음과 같은 방법들이 보고되어져 있다. ① 공유결합에 의한 부착법으로는 효소를 관능기 (-COOH)를 갖는 polypyrrole 표면에 coupling 반응에 의해 도입시키거나¹⁻⁷ 혹은 효소를 polypyrrole의 주쇄에 도입시키는 방법으로⁸⁻¹⁰ 단백질과 전도성 고분자간에 직접적인 전자전달을 유발시키는 방법, ② 적당한 짝이온을 이용하는 방법으로는 음이온을 띤 술폰화 도판트를 짝이온의 형태로 전도성 고분자와 결합시켜 술폰화 도판트의 구조에 상응하는 특정 단백질과의 결합을 유도하거나,¹¹ 술폰화 도판트 대신에 술폰기를 갖는 다당류 또는 음전하를 함유한 단백질을 짝이온의 형태로 전도성 고분자에 도입하여^{12,13} 단백질과 전도성 고분자간의 전자전달을 발생시키는 방법 등이다.

본 연구에서는 상술한 개념에 근간을 둔 새로운 바이오 device에 관한 개념을 구축할 목적으로, 전도성 고분자와 customized-design 된 감온성 고분자를 전기 화학적 착체로 형성시키고 전기적 신호를 고분자의 conformation 변화로 변환 가능한 재료를 개발하여, 생체분자가 도입된 바이오 센서용 다기능성 device의 제작에 적용시키고자 한다. 즉 외부에서 인가된 전기적 신호(궁극적으로는 생체분자가 생체신호에 응답하여 생산하는 전자)로 인해 전도성 고분자의 하전 상태가 변하고, 감온성 고분자의 상변화 현상(감온성 고분자의 LCST (lower critical solution temperature) 부근에서 수행할 경우)에 수반되는 고분자 착체의 팽윤 현상이 가속되어, Fig. 1에 나타난 바와 같이 감온성 고분자/전도성 고분자 착체의 체적변화가 지대하게 표출될 것으로 기대된다. 즉 하전 상태의 변화로부터 야기된 감온성 고분자의 conformation 변화는 주위의 온도에 민감하게 의존하는데, 저온(LCST 이하)에서는 고분자 쇄가 충분히 팽

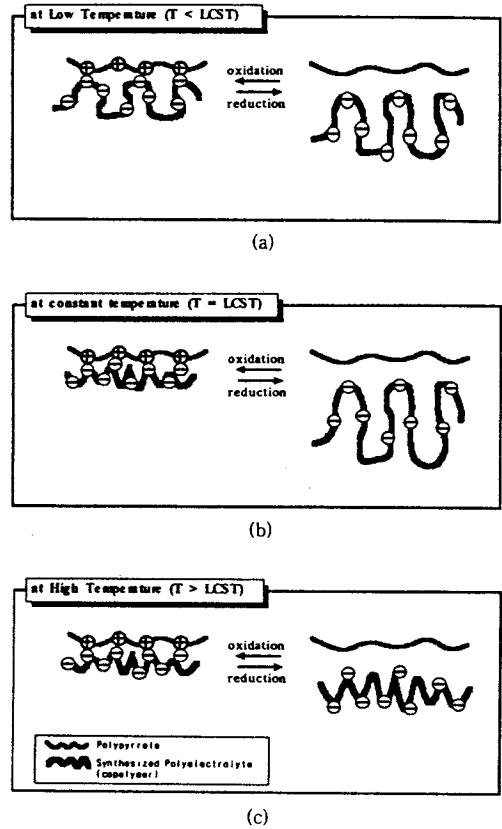


Figure 1. Schematic representation for the temperature dependant conformation changes of NiPAAm copolymer between complexation and decomplexation with redoxed polypyrrole.

윤된 상태로 착화합물을 형성하기 때문에 산화/환원에 의한 conformation 변화는 크지 않을 것으로 기대되고 (Fig. 1(a)), 고온(LCST 이상)에서는 고분자 쇄가 완전히 수축된 상태로 존재하므로 산화/환원에 의한 conformation 변화 역시 크지 않을 것으로 기대된다 (Fig. 1(c)). 하지만 LCST에서는 감온성 고분자 자체의 고유한 특성상 conformation 변화에 민감한 상태로 존재하기 때문에 외부에서 가해진 산화/환원 자극에 의한 착화합물의 팽윤변화는 지대할 것으로 기대된다 (Fig. 1(b)).

실 험

시료 및 시약. 감온성 공중합체의 합성을 위한 단

량체로 *N*-isopropylacrylamide (NiPAAm)는 Aldrich사 (Milwaukee, USA) 제품을 구입하여 60 °C에서 *n*-hexane에 녹인 후, 재결정시키는 과정을 2회 반복하여 정제한 후 중합에 사용하였다. Butylmethacrylate (BMA)와 acrylic acid (AA)는 Junsei사 (Tokyo, Japan) 제품을 각각 구입하여 시료내에 함유되어 있는 수분과 중합억제제를 제거하기 위해 CuCl₂를 첨가하여 5시간 가량 방치한 뒤 감압 증류하여 사용하였다. 그리고 itaconic acid (IAC; Jansen, Beerse, Belgium)는 정제하지 않고 시약급 그대로 사용하였다. 전기 화학적 중합에 사용된 pyrrole은 Acros사 (Geel, Belgium) 제품을 구입하여 감압 증류한 후, 차광시킨 채 냉동고에 보관하면서 사용하였다. 공중합용 개시제로는 Jansen사 (Beerse, Belgium)의 benzoyl peroxide (BPO)를 사용하였고, 중합용매로는 1,4-dioxane (Junsei, Tokyo, Japan)을 선택하여 증류한 후 사용하였다.

감온성 고분자 복합체의 합성.

Poly(NiPAAm-co-BMA-co-AA): 3구 플라스크에 질소 투입구, 유출구와 교반기를 장치하고, 각각의 단량체 투입비를 90.3/4.7/5의 조성으로 하여 첨가한 다음 탈기시킨 후, 기 정제된 benzoyl peroxide (BPO ; 1.3 × 10⁻¹³ mol/전 단량체의 mol)와 증류된 1,4-dioxane (50% in w/v)을 사용하여 공중합시켰다. 중합온도를 약 80 °C로 유지하면서 16시간동안 중합시킨 후, 점도 상승이 관찰되면 중합물을 diethyl ether를 사용하여 2회에 걸친 재침전법으로 미반응 단량체를 제거시키고 회수하였다. 얻어진 백색의 침전물은 진공건조 혹은 동결건조법으로 용매를 제거하였으며, 공중합체의 생성 여부는 FT-IR (Mattson 5000, Wisconsin, USA), ¹H-NMR (Varian Unity Inova, 500 MHz, Germany) 및 GPC (굴절을 검지기 (Dynamax RI-1)가 부착된 Dynamax SD-200, Woburn, MA, USA., 사용 column; Shodex OHpak SB-802HQ와 SB-806MHQ, 2차 증류수를 유동상으로 사용)로 측정하여 확인하였다. 얻어진 공중합체의 화학구조를 Fig. 2에 나타내었다.

Poly(NiPAAm-co-BMA-co-IAC). 두 개의 카르복시기를 가지고 있는 단량체인 itaconic acid를 이용한 공중합은 Fig. 3에 나타낸 scheme에 의해서 행해졌고, 단량체의 투입비 및 사용된 물질의 농도와 양

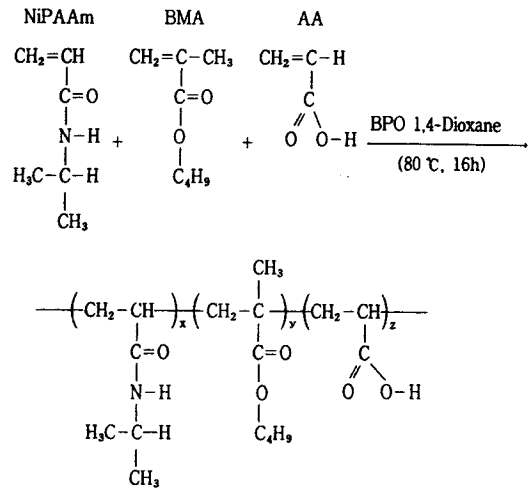


Figure 2. Schematic chemical synthesis and structure of PNBA.

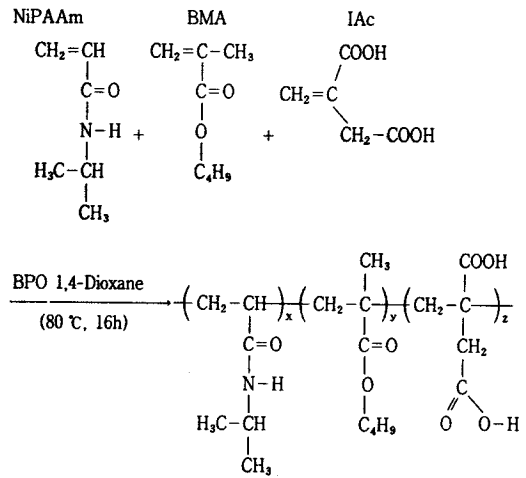


Figure 3. Schematic chemical synthesis and structure of PNBI.

은 전항의 조건과 동일하다. 중합 후, 중합물을 diethyl ether를 이용하여 2회에 걸친 재침전법으로 미반응 단량체를 제거시키고 회수하였다. 중합의 확인 역시 전술한 방법과 동일하게 실시하였다.

감온성 공중합체의 LCST 측정. 합성한 2가지 공중합체의 10 wt% 수용액을 제조하고, UV spectroscopy (ATI Unicam UV-2, Wisconsin, USA)를 이용하여 700 nm에서 각각의 수용액이 나타내는 투

과도를 수용액의 온도를 변화시키면서 측정하여, 최초로 투과도 변화가 나타나는 온도를 LCST로 설정하였다. 아울러 LCST 이상의 온도에서 투과도의 온도에 따른 변화거동도 함께 관찰하였다.

전도성 고분자/감온성 고분자 복합체의 합성. 고분자 전해질인 공중합체를 이용한 pyrrole의 전기화학적 중합은 Pine사의 AFRDE-5 potentiostat (Grove City, PA, USA)가 장착된 Elchema사의 EQCN-600 (Potsdam, NY, USA)을 이용하여 다음과 같이 합성하였고, 중합의 확인은 금이 증착된 quartz crystal microbalance (QCM, 증착 부분의 직경; 5 mm) 상에 형성되는 고분자 착화합체로 인한 질량의 증가로 추적하였다. 합성한 2종류의 공중합체를 녹여 0.05% (w/w) 수용액 20 mL를 준비하고 정제된 pyrrole 단량체 0.1 mol (0.175 mL)과 혼합한 뒤 약 5분간 상온에서 교반시켜 최대한 분산시켰다. 이렇게 준비된 시료를 상기의 전해중합 장치를 사용하여, 상온에서 일정전류를 인가하면서 QCM 상에 생성되는 고분자로 인한 시간에 따른 질량 변화를 측정하였다.

전도성 고분자/감온성 고분자 복합체의 외부자극 응답성 검토 실험. 합성된 polypyrrole의 전기적 응답성을 cyclic voltammogram (CV)으로 측정하여 산화/환원 전위를 확인한 후, 0.1 M의 NaCl 존재하에서 QCM 표면에 형성된 전도성/감온성 공중합 착체에 외부로부터 인가한 전압을 +0.4와 -0.8 V로 순차적으로 변화시킬 때, 하전 상태의 변화에 수반되는 산화, 환원시의 고분자 착화합물의 질량 변화를 측정하였다. 이때 온도는 상온 (20 °C)과 각각의 공중합체에 해당하는 LCST 부근으로 일정하게 유지하였으며, sweep rate는 20 mV/sec로 하여 측정하였다.

전도성 고분자/감온성 고분자 복합체의 외부자극 응답성에 따른 표면 상태의 확인. 상온과 각각의 공중합체에 해당하는 LCST 부근에서 고분자 복합체의 산화/환원 전위를 인가할 경우에 표출되었던 질량의 변화가 Fig. 1에서 예상했었던 고분자 복합체의 수축/팽윤 현상에 기인함을 검토하기 위하여 산화 및 환원 상태에 도달한 고분자 복합체 필름의 표면 상태를 확인하였다. 즉 상술한 전기화학적 방법으로 합성한 고분자 복합체 필름을 CV 측정용 cell에 장착시켜 산

화 (혹은 환원) 전위를 5분간 인가하여 최대 산화 (혹은 환원) 조건을 부여한 다음, 액체 질소 속에서 3분간 유지시킴으로 인해 수용액 내에서 나타내는 산화 (혹은 환원)시의 고분자 복합체 필름의 표면 상태를 고정시키고, 이를 동결 건조시켜 산화 상태 (혹은 환원 상태)로 고정된 표면을 얻었다. 상기의 표면을 주사형 전자현미경 (scanning electron microscopy (SEM), Hitachi S-2400, Tokyo, Japan)으로 관찰하여 표면 morphology를 비교하였다.

결과 및 고찰

AA와 IAc를 친수성 공단량체로 합성한 감온성 공중합체는 수용액 상태에서 각각 40 °C와 33 °C에서 LCST 현상을 나타내기 시작하였고, 이후 50 °C 및 40 °C에 이르기까지 급격한 투과도 감소를 나타내었다. 상기의 공중합체를 도판트로 사용하여 pyrrole을 전해중합시키면, pyrrole이 QCM의 표면에 흡착하여 도판트의 도움으로 인해 중합이 진행되고, 이에 수반되는 고분자 착화합체의 형성은 QCM 상의 표면질량의 변화량으로 도출되는데, 이의 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 한편 상술한 착화합체가 형성되면 QCM 표면에서 표출되는 감온성 고분자의 LCST는 수용액 상에서의 LCST에 비해 각각 5 °C정도 상승하였으며, 이는 기 보고된 결과와도 유사한 경향을 나타낼 수 있었다.¹⁴ Fig. 4의 결과로부터 첨가된 도판트 공중합체에 존재하는 음이온성 작용기에 의해 pyrrole이 QCM의 표면에서 전해중합을 일으킨 결과, 인가해준 전류가 일정할 때 시간의 경과에 따라 표면질량이 증가함을 알 수 있었는데, 이는 저분자 도판트만을 이용하여 동일한 중합조건으로 pyrrole을 전해중합시킨 경우의 질량 증가분에 비해 약간 큰 값 (12분간 중합한 결과, 고분자 도판트의 경우 9000 ng에 비해 저분자 도판트의 경우 6000 ng)을 나타내었다. 이는 pyrrole이 중합되어 고분자상의 필름으로 형성된 표면에 고분자 전해질이 도판트로 참가하여서 복합체를 형성하고 있음을 시사한다.

음이온성 단량체로 AA를 사용하여 합성한 전도성/감온성 고분자 복합체의 외부자극 응답성을 상온과 LCST에서 검토한 결과를 Fig. 5, 6에 나타내었다. 실험 결과로부터 AA를 포함하는 공중합체를 도판트

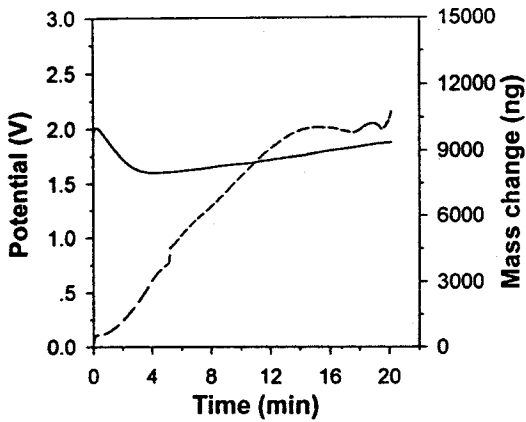


Figure 4. Polymerization of pyrrole in aqueous solution of 0.05 w/w% poly(NiPAAm-co-BMA-co-AA) (90.3: 4.7: 5 for molar ratio in feed) at constant current density(0.02 mA/cm², 20 mC/cm² charged consumed).

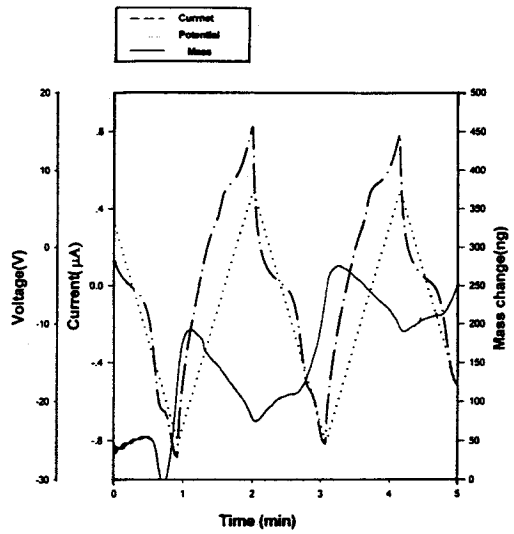


Figure 6. Repeated mass change of PPy/poly (NiPAAm-co-BMA-co-AA)(90.3: 4.7: 5) composite film in response to potential change(in aqueous solution of 0.1 M NaCl, sweep rate ; 20 mV/sec, at 43 °C).

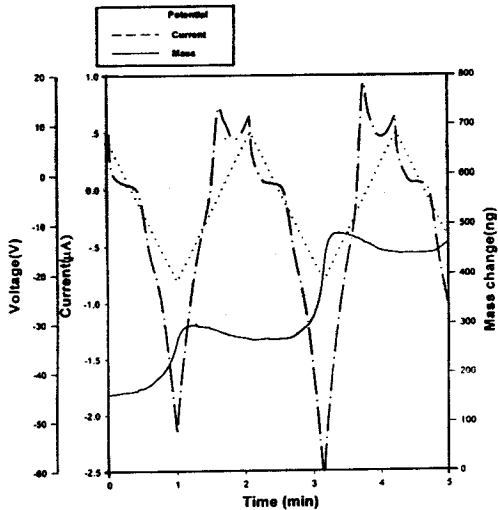


Figure 5. Repeated mass change of PPy/poly (NiPAAm-co-BMA-co-AA)(90.3: 4.7: 5) composite film in response to potential change(in aqueous solution of 0.1 M NaCl, sweep rate ; 20 mV/sec, at 22 °C).

로 사용하여 중합된 polypyrrole은 도판트 공중합체와 복합체를 형성하고, polypyrrole 표면에 흡착된 감온성 고분자는 QCM을 통해 polypyrrole에 가해진 산화/환원 전위에 응답하여 반복적인 팽윤 및 수축 거동을 나타냄이 부가 전압에 상응하여 관찰되는 QCM 표면에서의 질량의 증가와 감소 거동으로 확인

할 수 있었으며, 반복적인 산화/환원 전위의 인가로 인하여 전반적인 질량의 증가 현상이 관찰되었는데, 이는 환원과정에서 포집되었던 양이온들이 산화과정에서의 급격한 고분자쇄의 수축작용으로 인해 미처 유리되지 않은 채 잔존하고 있음에 기인하는 것으로 사료된다. 한편 음이온성 단량체로 2개의 COOH기가 존재하는 IAc를 사용하여 합성한 전도성/감온성 고분자 복합체의 경우는 전술한 AA에 비해 풍부한 음이온기를 가지므로 상술한 원리에 의한 질량 증가 변화가 뚜렷하게 나타남을 알 수 있었고 (Fig. 7, 8). 반복적인 산화/환원 전위의 인가로 인한 전반적인 질량증가 효과가 감소하였는데, 이는 음이온기가 AA에 비해 다량 함유되어 있는 관계로 이들 간의 정전기적인 반발력이 고분자 쇄의 수축을 방해한 결과 양이온들의 유리가 촉진된 것으로 사료된다.

여기서 Fig. 5~8에 나타난 결과를 고분자 쇄의 전기적 응답성 관점에서 보면 다음과 같이 해석할 수 있다. Polypyrrole이 산화되는 과정에서 표면에 존재하는 양이온으로 인해, 수용액 중에 존재하는 작은 음이온들이 약간 전극으로 이동하여 질량의 증가가 나타나지만, 곧 전극에 부착되어 있는 고분자 전해질 (다량의 음이온 함유)과 양이온들의 결합에 의해 음

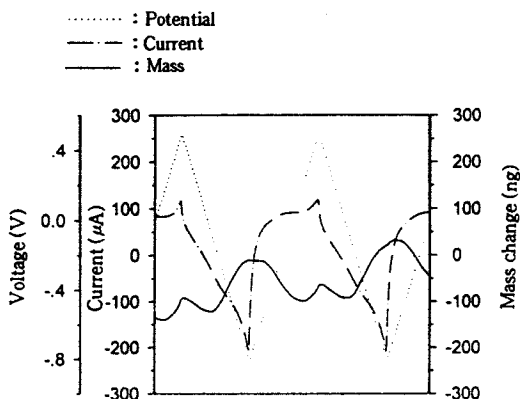


Figure 7. Repeated mass change of PPy/poly (NiPAAm-co-BMA-co-IAC)(90.3:4.7:5) composite film in response to potential change(in aqueous solution of 0.1 M NaClO₄, sweep rate; 20 mV/sec, at 22 °C).

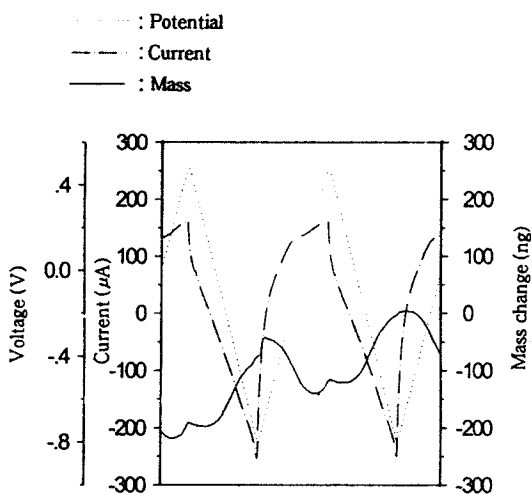
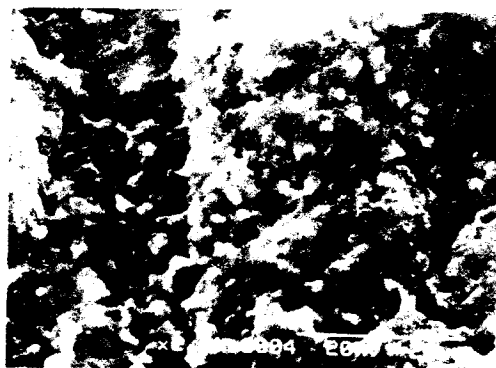


Figure 8. Repeated mass change of PPy/poly (NiPAAm-co-BMA-co-IAC) (90.3:4.7:5) composite film in response to potential change(in aqueous solution of 0.1 M NaClO₄, sweep rate; 20 mV/sec, at 37 °C).

이온들의 추가유입이 차단되고, 고분자 전해질들이 양이온과 결합하는 과정에서 고분자 전해질들의 수축 현상이 수반되게 되며, 이는 고분자 쉘의 수화정도를 감소시켜 질량의 감소 현상을 유발시킨다. 한편 polypyrrole이 환원되면 전극은 중성 상태로 유지되고, 고분자 전해질들이 전극 표면에서 유리되지 않은 채 고분자 쉘이 팽윤하게 된다. 따라서 고분자 쉘의



(a)

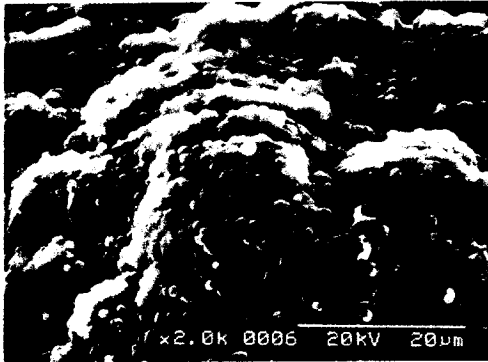


(b)

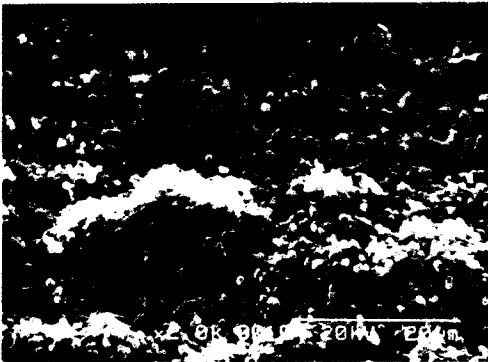
Figure 9. SEM images for the surface of PNBI on applying different electrical signals at 22 °C. (a) quenched surface after oxidation and (b) quenched surface after reduction.

수화정도가 증가하며 동시에 고분자 전해질에 존재하는 음이온들이 수용액 중의 다량의 양이온들과 결합함으로써 질량의 증가 현상으로 이어진다.

상술한 두 가지의 질량변화 현상 결과들의 온도 응답성에 관한 영향은 다음과 같이 해석 가능하다. 상온 혹은 LCST 이상의 온도에 비하여 LCST 부근에서 질량변화가 현저히 나타났는데, 이는 상온에서는 감온성 공중합체가 완전히 수화되어 있음으로 인해 산화/환원에 수반되는 고분자의 conformation 변환 및 양이온들의 흡착으로 인한 현격한 질량의 변화를 기대하기 어려우나 (Fig. 1(a) 및 Fig. 5, 7), LCST에서는 고분자 쉘간의 소수성 상호작용으로 고분자 쉘이 수축되기 위해 힘이 가해진 상태로 존재하기 때문에 흡착된 양이온의 영향으로 정전기적 반발력이



(a)



(b)

Figure 10. SEM images for the surface of PNBI on applying different electrical signals at LCST(37 °C). (a) quenched surface after oxidation and (b) quenched surface after reduction.

감쇄되어 고분자 쇄간의 현격한 conformation 변화가 가능해지므로, 산화/환원에 의한 수화현상으로부터 유래하는 질량의 변화 폭이 상온에 비해 커지는 것으로 설명 가능하다 (Fig. 1(b) 및 Fig. 6, 8). 하지만 LCST 이상에서는 고분자 쇄가 강력한 소수성 상호작용으로 수축되어 있는 상태에 있기 때문에 산화/환원에 수반되는 이온들의 탈착이 고분자 쇄의 conformation에는 큰 영향을 미치지 않아 현격한 질량의 변화가 관찰되지 않는 것 (Fig. 1(c))으로 사료된다.

한편, IAc를 음이온기로 갖는 공중합체를 도판트로 사용한 polypyrrole 복합체를 상온 및 LCST에서 산화/환원 전위를 인가했을 시에 관찰되었던 반복적

인 표면 질량의 증감현상에 동반되는 표면 상태 변화를 SEM으로 관찰하여 확인한 결과들을 Fig. 9, 10에 나타내었다. 상온에서의 산화/환원 전위를 인가한 직후의 전극 표면을 전반적으로 관찰한 SEM 사진으로부터는 인가 전후의 표면 morphology에서 나타나는 변화는 미미하였다. 다만 환원 전위 인가 후의 표면에서 수 μm 정도의 돌출 부위가 약간 관찰되었다 (Fig. 9). 한편 LCST에서의 환원에 따른 표면 morphology도 유사한 경향이 관찰되었으나, LCST에서는 환원 후에 복합체의 표면은 미세한 돌기로 피복되어 있었으며 (Fig. 10), 이는 LCST에서 발생하는 감온성 고분자의 수축현상에 기인된 결과로 사료된다.

결론

감온성 공중합체와 전도성 고분자로 이루어진 착화합물을 전해중합법으로 합성하였다. 이들 감온성 고분자 착화합물을 LCST에서 QCM를 이용하여 전기적으로 산화/환원시키면, 감온성 고분자의 팽윤현상이 상온에 비해 증폭되었고, 이 또한 산화 환원 전위에 부응하여 반복적으로 발생하였다. 이는 전기적 신호를 고분자의 수축 팽윤으로 전환 가능한 시스템의 발현으로서 새로운 형태의 바이오 센서의 개발을 가능케 한다.

감사의 글: 본 연구는 1997년도 교육부 신소재 학술 연구 조성비의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사의 뜻을 표합니다.

참고 문헌

1. G. Schomburg, *Trends Anal. Chem.*, **10**, 631 (1991).
2. Ed. A. M. Usmani and N. Ahrmal, "Diagnostic Polymer Sensors, ACS Symposium Series", No. 556, American Chemical Society, Washington DC, 1994.
3. A. J. Hodgson, T. W. Lewis, K. M. Maxwell, M. J. Spencer, and G. G. Wallace, *J. Liq. Chromatogr.*, **13**, 3091 (1990).
4. H. Ge, K. Gilmore, S. Ashraf, C. O. Too, and G. G. Wallace, *J. Liq. Chromatogr.*, **16**, 7 (1993).
5. H. Zhao, W. E. Price, and G. G. Wallace, *J. Membrane*

- Sci.*, **100**, 239 (1995).
6. A. Mirmosheni, W. E. Price, G. G. Wallace, and H. Zhao, *J. Intell. Mater. Syst. Struct.*, **4**, 43 (1993).
 7. N. C. Foulds and C. R. Lowe, *Anal. Chem.*, **60**, 2473 (1988).
 8. F. Garnier, H. K. Yousoufi, P. Srivastava, and A. Yassar, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8813 (1994).
 9. J. M. Cooper, D. G. Morris, and K. S. Ryder, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 697 (1995).
 10. B. F. Y. You-Hin, M. Smolander, T. Crompton, and C. R. Lowe, *Anal. Chem.*, **65**, 2067 (1993).
 11. W. Lu, H. Zhao, and G. G. Wallace, *Electroanalysis*, **8**, 248 (1996).
 12. O. A. Sadik, M. J. John, G. G. Wallace, D. Banett, C. Clarke, and D. G. Larry, *Analyst*, **119**, 1997 (1994).
 13. S. B. Adeloju, S. J. Shaw, and G. G. Wallace, *Anal. Chem. Acta.*, **281**, 621 (1993).
 14. W. S. Shim, J. Y. Lee, I. H. Yeo, and D. S. Lee, *Synthetic Metals*, accepted for publication.