



Ciências
ULisboa

U LISBOA | UNIVERSIDADE
DE LISBOA

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

RELATÓRIO DE PROJETO

**Desenvolvimento de Campos de Força Intermoleculares
para Compostos da Família do Ácido Fumárico**

Autor:

Daniel MATIAS

Orientador:

Dr. Carlos BERNARDES

Grupo de Energética Molecular
Departamento de Química e Bioquímica

Ano Letivo 2020/21

31-05-2021

Resumo

Nos últimos anos diversas estratégias baseadas em simulações por dinâmica molecular (DM) e de Monte Carlo têm sido aplicadas com sucesso para o estudo do estado sólido, em particular do polimorfismo em compostos orgânicos. Estes métodos necessitam, no entanto, de um campo de forças válido. Esta validação pode ser realizada através da comparação de dados experimentais de referência com previsões teóricas de, por exemplo, parâmetros de malha e dados energéticos (entalpias de sublimação) obtidos para sólidos cristalinos. Neste contexto diversas metodologias têm vindo a ser avaliadas com o intuito de melhorar a capacidade de previsão teórica das propriedades destes tipos de substâncias, em particular, compostos farmacêuticos ativos. Assim, este trabalho teve como objetivo desenvolver e testar campos de força para compostos derivados do ácido fumárico (AF), nomeadamente, o monometil fumarato (MMF), monometil fumarato (MEF) e dimetil fumarato (DMF).

Como as interações eletrostáticas são, muitas vezes, responsáveis pela estabilização e orientação das moléculas na rede cristalina, uma boa descrição do ambiente eletrostático é fundamental para capturar corretamente as propriedades de um sólido durante uma simulação por DM. Assim, partindo do campo de forças otimizado para líquidos, OPLS-AA, foram desenvolvidos e testados vários modelos diferentes, nos quais se alteraram as cargas atômicas pontuais (CAP) de forma sistemática. Para este fim foi usada a metodologia CHelpG para obter CAPs no nível de teoria MP2/aug-cc-pVDZ, considerando moléculas isoladas em fase gasosa, ou agregados moleculares que tentam capturar o ambiente das moléculas no estado cristalino. Finalmente, foi ainda realizada

uma reavaliação dos potenciais de diedro usados nas simulações, de forma a obter uma descrição correta do movimento interno dos átomos nas moléculas.

A comparação dos resultados experimentais (estruturais e energéticos) coligidos neste trabalho, com previsões teóricas obtidas a partir de simulações de DM com os diferentes modelos, permitiram concluir que: (i) relativamente aos dados estruturais, a parametrização do OPLS-AA levou aos maiores erros médios (3 % a 14 %), quando comparada com as restantes modificações. (ii) o melhor acordo com os parâmetros de malha experimentais, com desvios médios entre 5 % e 22 %, foi observado para as simulações que utilizaram CAPs calculadas para moléculas dispostas tal como no cristal, e onde se incluíram parâmetros dos potenciais dos diedros otimizados. (iii) do ponto de vista energético, o modelo que apresentou o menor erro foi o OPLS-AA combinado com os potenciais de diedro revistos. Ainda assim, foram observados erros relativos aos valores experimentais de 21.6 %, 5.0 %, 9.7 % e 11.5 % para o AF, DMF, MEF e MMF, respetivamente. Com base nos resultados anteriores foi possível concluir que, apesar das modificações introduzidas neste campo de forças terem melhorado, de uma forma geral, o acordo entre os dados experimentais e teóricos, otimizações adicionais são ainda necessárias. Estas podem implicar uma revisão mais profunda de outros parâmetros do campo de forças OPLS-AA (como por exemplo, os parâmetros de van der Waals), para tornar a sua utilização em simulações de estruturas cristalinas um procedimento sistemático.

Palavras-chave: Polimorfismo, Campos de Força, Fumaratos, Dinâmica Molecular

Abstract

In the last years, methods based on Molecular Dynamics (MD) and Monte Carlo simulations have been used with success in the study of the solid phase, in particular, in the study of polymorphism of organic solids. These methods depend, however, on a valid force field. This validation can be accomplished by comparing experimental reference data with theoretical predictions of, for instance, lattice parameters and energetic data (sublimation enthalpy) obtained for crystalline solids. In this context, several methodologies have been evaluated in order to improve the theoretical predictability of the properties of these types of substances, in particular active pharmaceutical compounds. Thus, this study aimed to develop and test force fields for compounds derived from fumaric acid (FA), namely, monomethyl fumarate (MMF), mono-ethyl fumarate (MEF) and dimethyl fumarate (DMF).

Because electrostatic interactions are often responsible for the stabilization and orientation of molecules in the crystalline network, a good description of the electrostatic environment is critical to correctly capture the properties of a solid during a DM simulation. Thus, starting from the force field optimized for liquids, OPLS-AA, several new models were developed and tested, in which the atomic point charges (APC) were systematically changed. For this purpose, the CHelpG methodology was used to obtain APCs at the MP2/aug-cc-pVDZ level of theory, considering isolated molecules in the gas phase, and molecular aggregates that try to capture the environment of molecules in the crystalline state. Finally, a reassessment of the dihedral potentials used in the simulations was also performed in order to obtain a correct description of the internal movement of atoms in the molecules.

The comparison of the experimental results (structural and energetic) collected in this work, with theoretical predictions obtained from DM simulations with the different models, allowed to conclude that: (i) for structural data, the OPLS-AA parameterization led to the highest average errors (3 % to 14 %) when compared to the other modifications. (ii) the best agreement with the experimental mesh parameters, with mean deviations between 5 % and 22 %, was observed for the simulations that used calculated APCs for molecules arranged as in the crystal, and where optimized dihedral potential parameters were included. (iii) from an energy point of view, the model that presented the smallest error was OPLS-AA combined with the new dihedral potentials. Nevertheless, errors in relation to the experimental values of 21.6 %, 5.0 %, 9.7 % and 11.5 % for FA, DMF, MEF and MMF, respectively, were observed. Based on the previous results it was possible to conclude that, although the changes introduced to the force field have generally improved the agreement between experimental and theoretical data, additional optimizations are still necessary. These may involve a deeper review of other parameters of the OPLS-AA force field (e.g. van der Waals parameters), to make their use in crystalline structure simulations a systematic procedure.

Keywords: Polymorphism, Force Fields, Fumarates, Molecular Dynamics