Strukturaufklärung mit NMR in der Synthesechemie

Stefan Kuhn, Nils E. Schlörer

Die weiterentwickelte Software nmrshiftdb2 bietet frei zugänglich Daten und Werkzeuge für die Zuordnung und Struktursuche von und mit NMR-Spektren. Außerdem gibt es ein Modul zur elektronischen Laboradministration für universitäre NMR-Abteilungen.

● Beschäftigt sich ein Synthesechemiker mit der Darstellung einer neuen Verbindung, wird er retrosynthetische Ansätze erarbeiten und die Literatur durchforsten. Er tut dies heute zumeist mit Datenbanken, die ihm innerhalb von Minuten nicht nur Literaturstellen liefern, sondern oft auch den Zugriff auf die Originalartikel erlauben. Dagegen nutzen synthetisch arbeitende Chemiker nach wie vor Datenbanken zur Strukturaufklärung mit NMR-Spektroskopie eher selten, obwohl diese die wichtigste Methode bei der Strukturanalyse kleiner Moleküle ist.

Täglich werden Tausende neuer chemischer Strukturen in Form von NMR-Daten verfügbar. Aber die Daten sind weder in elektronischer Form rasch suchbar noch ist die Qualität der in vielen Journalen abgelieferten Zuordnungen dem Stand der Technik und der Datenqualität adäquat.[1)] So erzeugen chemische Labors bereits in der Literatur bekannte, aber nicht rasch abfragbare Strukturdaten mehrfach. Dies blockiert nicht nur Gerätezeit, sondern auch die Kapazitäten der Forscher oder beauftragter Mitarbeiter.

Vorhersagen und zuordnen

● Die Software nmrshiftdb2 ist ein frei erhältliches und vielfältig einsetzbares Werkzeug für die NMR-Strukturanalyse:[2)] Das Programm enthält eine Vorhersagefunktion für die in einem Spektrum zu erwartenden chemischen Verschiebungen (Abbildung 1). Zudem bietet es Suchoptionen für die Dereplikation, also das Erkennen oder Wiederfinden bekannter Substanzen. Hier dienen beispielsweise einige oder alle chemischen Verschiebungen (vorzugsweise aus dem ^{13}C-Spektrum) als Suchkriterium. Auch der umgekehrte Weg ist möglich. So lässt sich mit der Struktur-, der Substruktur- oder Ähnlichkeitssuche der Bereich in der Datenbank vorhandener chemischer Verschiebungen recherchieren.

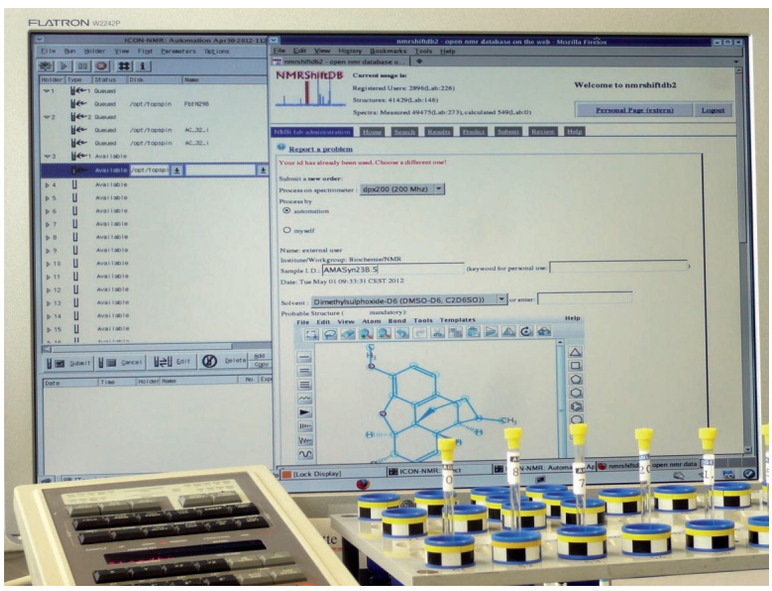

Abb. 1. Eingabe und Ergebnis einer Suche mit einem gemessenen Spektrum.

Jüngste Erweiterung der Werkzeugpalette ist eine halbautomatische Zuordnungsfunktion. Damit kann bei vorhandener Liste der chemischen Verschiebungen (Peakliste) und einem Strukturvorschlag eine entsprechende Zuordnung erstellt werden, die auf der Vorhersage des Spektrums beruht. Nach Revision durch den Nutzer lassen sich die Ergebnisse der Zuordnung in Berichte oder Veröffentlichungen einfügen.

Verfeinern und speichern

● Die Alltagstauglichkeit von nmrshiftdb2 zeigt die Anwendung der Datenbank bei der Dereplikation und die Zuordnung einer Peakliste zu einem Strukturvorschlag.

Nachrichten aus Chemie | 60 | November 2012 | www.gdch.de/nachrichten
Heruntergeladen am | 05.04.17 11:26
Angemeldet

Eine aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum erhaltene Peakliste (Abbildung 1, links) diente als Start für die Dereplikation. Das Ergebnis der Suche, hier Acetylsalicylsäure, liefert das Programm als Liste möglicher Strukturen, deren Spektrenähnlichkeit nach absteigender Übereinstimmung geordnet ist.

Ist ein Strukturvorschlag vorhanden, kann die Zuordnungshilfe der Software die Signale vorsortieren (Abbildung 2). Wie das Beispiel, ein Peptid, zeigt, ist anschließend die Zuordnung zu prüfen – eventuell basierend auf der Information aus weiteren NMR-Experimenten. Denn eng beieinander liegende Signale oder solche, deren Zuordnung sich aus stereochemischen Merkmalen ergibt, ordnet die Datenbank nicht immer korrekt zu. Anschließend lassen sich die Ergebnisse der vervollständigten Zuordnung exportieren und an die Datenbank überweisen.

Seit kurzem ist es möglich, eingegebene Daten nicht sofort zu veröffentlichen, sondern sie so zu speichern, dass sie nur für den Eigentümer sichtbar sind. Damit können Daten verändert und gesammelt werden, bis die Richtigkeit gesichert oder eine Veröffentlichung erfolgt ist. Anschließend können die Daten in den normalen Review-Prozess überwiesen und für alle Nutzer sichtbar freigegeben werden.

Labormanagement

Speziell für NMR-Labors an Universitäten und Forschungseinrichtungen entwickelte das Department für Chemie der Universität Köln eine Laborinformationsmanagmentsystem(Lims)-Funktion. Da solche Labors häufig nicht über die finanziellen Mittel verfügen, kommerzielle Laborverwaltungssoftware zu erwerben, ist die mit nmrshiftdb2 erhältliche Funktionalität als plattformunabhängige, kostengünstige Alternative für Auftragsmanagement und Accounting gedacht. Weitere Methoden lassen sich integrieren, beispielsweise in einem instrumentellen Labor mit NMR- und MS-Geräten. Eine gemeinsame Bedienungsoberfläche erleichtert das Importieren, Exportieren, Suchen und Vorhersagen von Spektren, Datensätzen und Strukturen. Die Datenbank samt Lims ist für die lokale Installation in akademischen Labors zum freien Download erhältlich.[3)]

Für die Lehre

Die freie Verfügbarkeit macht nmrshiftdb2 für Studierende zum nützlichen Werkzeug zur Strukturanalyse. Speziell die Zuordnungshilfe erweist sich bei der Erstellung von Experimentalteilen als hilfreich. Auch die jüngst eingeführten Features des „problem of the month“ und des „spectrum of the month“ spricht ein breiteres Publikum an.

Zurzeit erlaubt das Programm ausschließlich die Nutzung der 2D-Struktur für die Vorhersage und ist auf eindimensionale NMR-Spektren beschränkt. Allerdings wird momentan sowohl an Verbesserungen der Benutzerfreundlichkeit als auch an einer Einbeziehung von 3D-Daten in die Vorhersage gearbeitet. Die Ausdehnung auf andere spektroskopische Methoden ist derzeit ebenfalls in der Entwicklung.

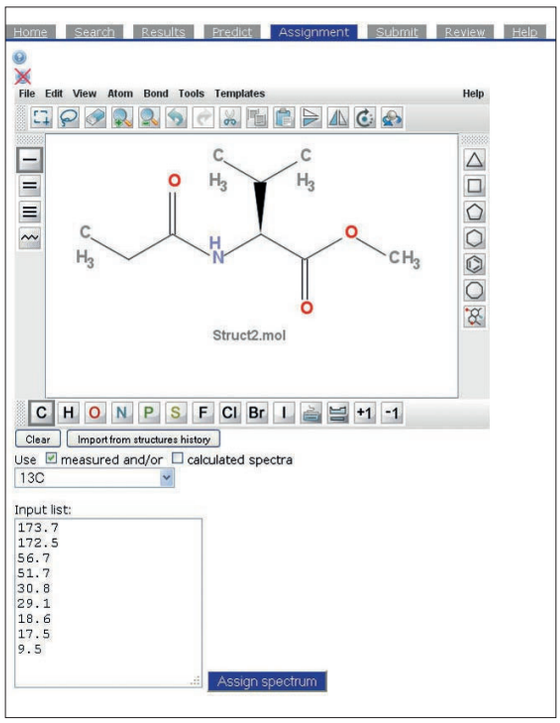

Abb. 2. Automatische Zuordnung eines Spektrums zu den Atomen eines Moleküls.

Auf einen Blick

Die Software mrshiftdb2 sucht mit Spektrendaten nach Strukturen, Struktureigenschaften, Spektrenmetadaten und Literaturstellen. Derzeit umfasst die Datenbank über 40 000 Strukturen und fast 50 000 Spektren. Die Software sagt Spektren vorher und ordnet gemessene Spektren zu. Sie lassen sich als öffentliche oder private Daten eingeben, bearbeiten und in diversen Formaten exportieren. Die Datensammlung ist für Forschung und Lehre zugänglich. Der Zugang ist über jeden aktuellen Webbrowser möglich, ein Java-Plugin ist nötig für den Strukturediteur, alternativ erfolgt Dateiupload. Die Installation eines eigenen Servers ist auf jedem Betriebssystem mit Java-VM möglich. Das elektronische Laborverwaltungssystem für die Auftrags- und Nutzerverwaltung, den Abruf von Messergebnissen und die statistische Auswertung ist optional erhältlich. Erforderlich sind Apache Tomcat und MySQL (beide open source verfügbar).
www.nmrshiftdb.org

Stefan Kuhn ist Informatiker und Autor der nmrshiftdb2-Software. Der Chemiker **Nils Schlörer** leitet die NMR-Abteilung des Departments für Chemie an der Universität Köln.
Für die Unterstützung bei der Installation des Lims ist den Arbeitsgruppen des Departments zu danken.

Literatur

1) *W. Robien*, Trends in Analytical Chemistry, *2009*, 28, *914–922; http://nmrpredict.orc.univie.ac.at/csearchlite/NMR_misinterpretation.htm.*
2) *S. Kuhn, B. Egert, S. Neumann, C. Steinbeck*, BMC Bioinformatics *2008*, 9, *400.*
3) *Die Software ist auf http://sourceforge.net/projects/nmrshiftdb2/ im Quellcode und als Binärversion, die Daten sind zudem im sd-code-CML-Format von www.nmrshiftdb.org/portal/js_pane/P-Help/URL/t1.html#about erhältlich.*

Bereitgestellt von | Universitäts- und Stadtbibliothek Köln
Angemeldet
Heruntergeladen am | 05.04.17 11:26