Bielefeld University
Faculty of Technology

Graph Rewriting and NMR Spectroscopy in Chemical Reaction Network Modelling

Graph Transformationen und NMR Spektroskopie in Chemischen Reaktions Netzwerken

Master Thesis

27. Oktober 2026

Kilian Seng
4330700

Erstprüfer: Prof. Dr. Daniel Merkle

Zweitprüfer: Dr. Marcel Friedrichs

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **I**

Abbildungsverzeichnis **IV**

Tabellenverzeichnisverzeichnis **VII**

1 Einleitung **1**

1.1 Einleitung: ILP und Graphtransformation 1

1.2 Einleitung: NMR-Spektroskopie 1

1.3 Einleitung: Zielsetzung 2

2 Theoretische Grundlagen **3**

2.1 Graphen Theorie 3

2.1.1 Das chemische Molekül als nicht einzigartig gelabelter Graph 3

2.1.2 Morphismen 4

A Morphismus 4

B Monomorphismus 5

C Subgraph Isomorphismus 5

D Isomorphismus 5

2.1.3 Double Push Out (DPO) 6

A Pushout 7

B Pullback 7

C Pushout Complement 10

D Double Pushout 10

2.1.4 Gerichteter Multi Hypergraph 12

2.1.5 Zyklen 13

2.1.6 Integer Linear Programming (ILP) 13

2.1.7 Petrinetze 15

2.2 NMR-Spektroskopie 16

2.2.1 Spektren 16

2.2.2 Kernspin 16

2.2.3 NMR aktive Kerne 17

2.2.4 NMR-Spektrometer . . . 17
2.2.5 Chemische Verschiebung . . . 18
2.2.6 Signalintensität . . . 19
2.2.7 Multiplett Aufspaltung . . . 20
2.2.8 Spektrum Analyse . . . 21
2.2.9 Schreibweise . . . 22
2.2.10 Kohlenstoff NMR . . . 22
2.3 Dichte Funktional Theorie (DFT) . . . 22

3 Methoden **30**
3.1 Mød Derivation Graph . . . 30
3.2 networkx . . . 32
3.3 ORCA . . . 32
3.4 NMR-Vergleich . . . 33
3.5 Gurobipy . . . 34
3.6 Mød Zertifikat . . . 35

4 Ergebnisse **36**
4.1 Ein-Molekül-Reaktionen . . . 36
4.1.1 Koffein . . . 36
4.1.2 Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd . . . 36
4.2 Mød: Ein-Molekül-Reaktionen . . . 37
4.2.1 Mød: Koffein . . . 37
4.2.2 Mød: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd . . . 38
4.3 NMR: Ein-Molekül-Reaktionen . . . 38
4.3.1 NMR: Koffein . . . 39
4.3.2 NMR: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd . . . 40
4.4 NMR SI: Ein-Molekül-Reaktionen . . . 42
4.4.1 NMR SI: Koffein . . . 43
4.4.2 NMR SI: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd . . . 44
4.5 ILP: Ein-Molekül-Reaktionen . . . 45
A ILP: Koffein . . . 48
4.5.1 ILP: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd . . . 48
4.6 Fazit: Ein-Molekül-Reaktionen . . . 50
4.7 Multi-Molekül-Reaktionen . . . 50
4.8 Olefin Metathese und Diels Alder . . . 50
4.8.1 Olefin Metathese . . . 50
4.8.2 Diels Alder . . . 51

4.8.3 Butadien 51
4.9 Mød: Multi-Molekül-Reaktionen 51
4.9.1 Mød: Olefin Metathese und Diels Alder 52
4.10 NMR: Multi-Molekül-Reaktionen 53
4.10.1 NMR: Olefin Metathes und Diels Alder 53
4.11 NMR SI: Multi-Molekül-Reaktionen 54
4.11.1 NMR SI: Olefin Metathes und Diels Alder 54
4.12 ILP: Multi-Molekül-Reaktionen 55
4.12.1 ILP: Olefin Metathes und Diels Alder 56
A Kantenwahrscheinlichkeit 56
B Knoten Auswahl 57
4.13 Petrinetz Zertifikat: Multi-Molekül-Reaktionen 59
4.13.1 Petrinetz Zertifikat: Olefin Metathes und Diels Alder 59
A Produkt 59
B Durchschnitt 60
C Knoten Auswahl 60
4.14 Fazit: Multi-Molekül-Reaktionen 60

5 Zusammenfassung und Ausblick **73**

6 Danksagung **75**

Quellenverzeichnis **75**
6.1 Eigenständigkeitserklärung 82

Abbildungsverzeichnis

2.1 Beispiele der Morphismen dargestellt als rote Pfeile. (a) Ein Morphismus, der kein Monomorphismus ist, (b) ein Monomorphismus, der kein Subgraph Isomorphismus ist, (c) ein Subgraph Isomorphismus, der kein Isomorphismus ist und (d) ein Isomorphismus. [5]. 5

2.2 Beispiel für eine Gruppe mit einem Pushout D. Die Knoten $A, B, C, D, D'' \in Obj(\mathbf{C})$ stellen selber Graphen dar. Die Kanten $g, g', g'', f, f', f'', d'' \in Mor(\mathbf{C})$ stellen Morphismen dieser Graphen dar. [5]. 7

2.3 Beispiel für eine Gruppe mit einem Pullback A. Die Knoten $A, B, C, D, A'' \in Obj(\mathbf{C})$ stellen selber Graphen dar. Die Kanten $g, g', g'', f, f', f'', a'' \in Mor(\mathbf{C})$ stellen Morphismen dieser Graphen dar. [5]. 8

2.4 Beispiel für ein tatsächliches Pushout-Pullback Konstrukt (oben links), ein zu kleines Pushout (oben rechts), ein zu großes Pushout (unten links) und ein zu kleines Pullback (unten rechts). 9

2.5 Ein Beispiel für den Double Pushout. Die Knoten K, L, R, D, G und H stellen Graphen dar. Die Kanten l, r, l', r', m, m' und d stellen Morphismen auf diesen Graphen dar. Bei einer Transformation von L zu R stellt L die Vorbedingung, R die Folgebedingung, G den Vorzustand und H den Folgezustand dar. Die Knoten K und D werden als Kontext bezeichnet [5]. 11

2.6 Wenn in einer Regel r ein Kantenlabel verändert wird, kann die Kante im Kontext nicht auftreten (a) oder als Kombination beider Kanten gelabelt werden (b). In Beispiel (a) wird die Kante mit Label a in der Transformation entfernt und eine neue Kante mit Label b hinzugefügt. In Beispiel (b) wird das Label einer Kante a zum Label b geändert. In Beispiel (a) wäre es Möglich K über den Labelraum Ω zu definieren. In Beispiel (b) wird der Labelraum $\Omega \times \Omega$ nötig. Wir definieren nach Beispiel (b) [5]. 12

2.7 Drei Beispiele für Hyperkanten in Hypergraphen. Die linke Hyperkante beschreibt den Übergang von den Graphen g_1 und g_2 zu g_3. Die mittlere Kante Beschreibt den Übergang von dem Graph g_4 zu g_5. Bei einem einfachen Übergang wird eine einfache Kante verwendet. Die rechte Hyperkante beschreibt den Übergang von dem Graphen g_6 zu g_7. Es werden zwei Exemplare von g_6 benötigt, was durch den Doppelten Pfeil dargestellt wird [5]. 13

2.8 Ein einfaches Petrinetz bestehend aus den Zuständen p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7, dargestellt als Kreise und den Übergängen t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, dargestellt als Querbalken [10]. 24

2.9 Ein einfaches Petrinetz bestehend aus den Zuständen p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7, dargestellt als Kreise und den Übergängen t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, dargestellt als Querbalken. Die Zustände p_1, p_5 und p_7 haben ein Token, weshalb nur Übergang t_2 ausgelöst werden kann [10]. 25

2.10 Ein einfaches Petrinetz bestehend aus den Zuständen p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7, dargestellt als Kreise und den Übergängen t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, dargestellt als Querbalken. Die Zustände p_2, p_5, p_7 und p_3 haben ein Token, weshalb die Übergänge t_3 und t_5 ausgelöst werden können [10]. 26

2.11 Schematischer Aufbau eines NMR-Spektrometers [3]. 27

2.12 Symmetrieoperationen am Beispiel Chlorethan (A) und Cyclohexan (B). Bei Chlorethan kann eine Spiegelachse vertikal von Chlor (Cl) zum unteren Wasserstoff (grün) gezogen werden. Ebenso ist eine Rotationsachse zwischen den beiden Kohlenstoffen (Kreismitte) möglich. In Cyclohexan steht ein Wasserstoff orthogonal (axial) und einer waagerecht (äquatorial) zum 6-Ring. Durch ein ändern der Sesselkonfiguration, können beide aber ineinander überführt werden [3]. 28

2.13 ^{1}H-NMR von 1,1,2-Trichlorpropan. Der Methylwasserstoff (H_c rot) hat ein Dublett bei 1.68 ppm mit Intensität 3, der zentrale Wasserstoff (H_b grün) hat bei 4.35 ein Dublett in Quartett mit Signalstärke 1 und der Endwasserstoff (H_a blau) erzeugt ein Dublett bei 5.96 ppm mit Signalstärke 1 [3]. 29

4.1 Synthese von Koffein in Pflanzen aus den Nukleotiden Adenin und Guanin. Erst werden die Purin Ringstrukturen Oxidiert und nach der Abspaltung der Ribose die Stickstoffe Methyliert. Die Methylierung erfolgt in der 7, 3 und zuletzt der 1 Position [20]. 37

4.2 Synthese von Vanilline in der Vanille Orchidee. Die Synthese erfolgt aus der Aminosäure Phenylalanin. Dabei wird zuerst die Aminogruppe eliminiert, anschließend der Phenylrest hydroxyliert und die aus der Eliminierung entstandene Doppelbindung oxidiert (rot). Der letzte Schritt ist die Methylierung des 4-Hydroxyrests [21]. 62
4.3 Darstellung von Xanthin in Mød. 63
4.4 Darstellung der Regel zum Methylieren eines protonierten Stickstoffs in Mød. 64
4.5 Darstellung aller Synthesepfade von Koffein aus Xanthine in Mød. Die Graphen $p_{0,0}$ bis $p_{0,5}$ stellen dabei die Zwischenprodukte 1-Methylxanthin, 3-Methylxanthin, 7-Methylxanthin, 1,3-Dimethylxanthin oder Theophylline, 1,7-Dimethylxanthin oder Paraxanthin und 3,7-Dimethylxanthin oder Theobromin dar. 65
4.6 Darstellung von Zimtsäure in Mød. 66
4.7 Darstellung der Regel zum Hydroxylieren des Phenylrests in Mød. 67
4.8 Darstellung der Regel zum oxidieren der Zimtsäure Doppelbindung zu einem Aldehyd in Mød. 68
4.9 Darstellung aller Synthesepfade von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd aus Zimtsäure in Mød. Nur ein Teil aller Zwischenprodukte wird dabei tatsächlich zu dem gewünschten Produkt. 69
4.10 Katalysezyklus der Olefinmetathese [38]. 70
4.11 Die Diels Alder Reaktion [39]. 70
4.12 Butadien in Mød. 70
4.13 Olefin Metathese in Mød.. 71
4.14 Diels Alder Reaktion in Mød. 71
4.15 Benzolsynthese in Mød. Erst Olefin Metathese von zwei Butadien zu Hexatrien und Ethylen. Dann Olefin Metathese von Hexatrien und Butdien zu Ethylen und Octatetraen. Zuletzt eine Ringschluss Olefin Metathese von Octatetraen zu Bensol und Ethylen. 72

Tabellenverzeichnis

2.1 Tabelle der chemischen Isotope, der in der organischen Chemie relevanten Elemente, mit natürlicher Relativer Häufigkeit und ob sie NMR aktiv sind [3]. 18
2.2 Relative Intensitäten der einzelnen Peaks in den verschiedenen Multipletts, sowie die dafür nötige Anzahl chemisch Äquivalenter benachbarter Wasserstoffe [3]. 21

4.1 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Xanthin mit einem Literatur Spektrum [22]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.14 ppm. 39
4.2 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 1-Methylxanthin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.71 ppm. 39
4.3 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 3-Methylxanthin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.35 ppm. 40
4.4 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 7-Methylxanthin mit einem Literatur Spektrum [24]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.73 ppm. 40
4.5 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Theophyllin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.61 ppm. 41
4.6 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Paraxanthin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.19 ppm. 41
4.7 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Theobromin mit einem Literatur Spektrum [25]. Die Methylsignale (ca. 30 ppm) wurden aus einem anderen Spektrum genommen, da diese Angabe fehlte [26]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.63 ppm. . . . 42
4.8 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Koffein mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.77 ppm. 42

4.9 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Zimtsäure mit einem Literatur Spektrum [27]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 4.02 ppm. 43
4.10 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für m-Coumarsäure mit einem Literatur Spektrum [28]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.51 ppm. 43
4.11 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für p-Coumarsäure mit einem Literatur Spektrum [29]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.35 ppm. 44
4.12 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Benzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [30]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 4.80 ppm. 44
4.13 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Kaffesäure mit einem Literatur Spektrum [31]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.18 ppm. 45
4.14 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 3-Hydroxybenzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [32]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.83 ppm. 45
4.15 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 4-Hydroxybenzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [33]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.348 ppm. 46
4.16 Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 3,4-Dihydroxybenzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [34]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt -3.81 ppm. 46
4.17 Resultierende Wahrscheinlichkeiten beim Vergleich aller Zwischenprodukte der Koffeinsynthese, sowie Xanthin und Koffein mit den natürlichen Zwischenprodukten 7-Methyxanthin und Theobromin. 47
4.18 Resultierende Wahrscheinlichkeiten beim Vergleich aller Zwischenprodukte der Vanillesynthese mit den natürlichen Zwischenprodukten p-Coumarsäure und 4-Hydroxybenzaldehyd. 47
4.19 Der für die Koffeinsynthese definierte Hypergraph in Gurobi mit den für jede Kante definierten Wahrscheinlichkeiten. 48
4.20 Lösung von Gurobi für die Koffeinsynthese. 48
4.21 Der für die Vanillesynthese definierte Hypergraph in Gurobi mit den für jede Kante definierten Wahrscheinlichkeiten. 49
4.22 Lösung von Gurobi für die Koffeinsynthese. 49

4.23 Resultierende Wahrscheinlichkeiten für den Vergleich aller aus Butadien Entwickelten Moleküle mit Hexatrien und Ethylen, Octatetraen und Ethylen und Benzol und Etylen. 55
4.24 Lösung 1 für die Knotenauswahl beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 3$. 59
4.25 Lösung 2 für die Knotenauswahl beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 4$. 59
4.26 Lösung 10 für die Kantenwahrscheinlichkeit als Produkt beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 197.08$. 60
4.27 Lösung 5 für die Kantenwahrscheinlichkeit als Durchschnitt beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 798.54$. 60

1 Einleitung

1.1 Einleitung: ILP und Graphtransformation

Das Ziel bei der Synthese chemischer Moleküle ist die Maximierung der Ausbeute und die Minimierung des nötigen Aufwands. Bekannte Reaktionen können dabei auf eine Vielzahl von Startmolekülen angewandt werden. Aber auch für ein gewähltes Startmolekül ist sowohl in der Auswahl der verwendeten Reaktionen, als auch der gewählten Reihenfolge, große Varianz möglich. Um aus diesem Netzwerk an Reaktionen eine optimale Syntheseplanung zu entwickeln eignet sich das Integer Linear Programming (ILP). Dabei werden alle über die einzelnen Reaktionsschritte bekannten Informationen in einem Reaktionsnetzwerk zusammengefasst. Zu den geeigneten Informationen zählen bevorzugte Stoichiometrien, Energiebarrieren oder Kosten für Katalysatoren und Reaktanten. All diese Informationen können mittels ILP gewichtet zu einem geeigneten Syntheseplan optimiert werden [1]. Es ist dabei möglich das Reaktionsnetzwerk ausschließlich mit festen Reaktionen zusammenzusetzen. In der Chemie werden Reaktionen aber meistens für Kategorien von Molekülen mit bestimmten Eigenschaften angegeben. Dabei kann das vorliegen einer funktionellen Gruppe oder spezieller Bindungs- und Atomkonfigurationen entscheidend sein, ob eine Reaktion auf die Edukte anwendbar ist und welche Produkte zu erwarten sind. Diese Entscheidung kann bei kleinen Reaktionsnetzwerken händisch durchgeführt werden, steigt in ihrem Aufwand aber schnell an. Eine zeitsparende Alternative ist die Entwicklung des Reaktionsnetzwerks durch Graphtransformationen. Dabei werden Moleküle als Graphen und chemische Reaktionen als Graphentransformation abstrahiert [2]. So sind Reaktionsnetzwerke mit mehr Reaktionstypen, sowie mehr und größere Moleküle möglich.

1.2 Einleitung: NMR-Spektroskopie

NMR Spektroskopie ist die eine der wichtigsten chemischen Werkzeuge zur Strukturaufklärung unbekannter Moleküle. Die Spektren sind dabei charakteristisch für eine Struktur, und ermöglichen so eine Bestätigung des Erfolgs einer geplanten Synthese zu. Über die vorliegenden Zusammenhänge ist zudem auch eine weitgehende Analyse der Nachbarschaftsbeziehungen in unbekannten Molekülen möglich. Diese Analyse wird meistens mit

weiteren Methoden kombiniert, wobei die verschiedenen NMR-Typen einen wesentlichen Anteil ausmachen [3]. Insbesondere in Artikeln über die Synthese neuer Moleküle wird so meistens das NMR-Spektrum angegeben, um eine externe Verifikation der Synthese durch unabhängige Chemiker verifizieren zu lassen. Auch bei der eigenen Synthese ist der Vergleich des NMR-Spektrums mit bekannten Spektren der Literatur eine zentrale Möglichkeit der Verifikation. Dieser Vergleich passiert meistens empirisch und ist zeitaufwändig, was die Automatisierung dieser Analyse nahelegt.

1.3 Einleitung: Zielsetzung

Das Ziel dieser Masterarbeit ist die Kombination des mathematischen Integer Linear Programming, der Informatischen Methode des Hypergraphen und der chemischen Methode des NMR-Spektrums. Dabei soll für bekannte Reaktionen und Moleküle ein chemisches Reaktionsnetzwerk in der Form eines Hypergraphen entwickelt werden. Für die so gefundenen Moleküle sollen NMR-Spektren bestimmt werden. Diese NMR-Spektren können dabei sowohl durch Quantenchemische Programme berechnet werden, als auch aus den Literaturangaben zu Experimentell bestimmten Spektren stammen. Diese NMR-Spektren sollen miteinander verglichen werden und ihre Ähnlichkeit, sowie ihre charakteristischen Unterschiede, quantifiziert werden. Dieser Grad der Ähnlichkeit soll anschießend genutzt werden um einen Reaktionspfad zu bestimmen, der diese Ähnlichkeit maximiert. Das angestrebte Ziel ist dabei die Automatisierung der Verifizierung unbekannter Moleküle.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Graphen Theorie

Die Graphen Theorie befasst sich mit dem Abbilden von Netzwerken und Entitätenbeziehungen. Dabei werden die Netzwerkteilnehmer und Entitäten als Menge von Knoten (V) und ihre Verbindungen oder Beziehungen als Menge von Kanten (E) abstrahiert. Ein Knoten v ist dabei ein Element der Menge V und eine Kante ein Element der Teilmenge $E \subseteq P_2(V)$ Das Tupel (u, v) aus zwei Knoten u und v, mit $u, v \in V$ ist ein Element der Menge $(u, v) \in E$. Ein einfacher Graph (G) besteht aus einer Menge von Knoten und Kanten $G = (V, E)$ [4]. Bei einem gerichteten Graph gilt dabei, dass die Kante von Knoten u zu Knoten v gerichtet verläuft. Es gilt $(u, v) \neq (v, u)$, weshalb beide in der Menge von Kanten vorkommen können. In einem ungerichteten Graphen gilt, dass die beiden Tupel dieselbe Kante beschreiben. Es gilt also $(u, v) = (v, u)$. Ein Multigraph ist darüber definiert, dass anders als in einem einfachen Graphen, eine identische Kante mehrmals enthalten ist. Die Kanten sind also keine Menge. Die beiden Kannten haben dann die selbe Repräsentation $(u, v) \stackrel{r}{=} (u, v)$, aber sind nicht die gleiche Kante $(u, v) \neq (u, v)$. Es besteht auch die Möglichkeit, dass eine Kante von einem Knoten zu sich selber führt, also (v, v), was als Schleife bezeichnet wird. Sowohl gerichtete, als auch ungerichtete Graphen können gelabelt sein. Sie werden dann als gelabelter Graph bezeichnet. Dabei lässt sich zwischen Kanten und Knotenlabeln unterscheiden. Für Kantenlabel (2.1) und Knotenlabel (2.2) gilt, das Label muss einzigartig sein.

$$\forall e, f \in E : label(e) = label(f) \implies e = f \tag{2.1}$$

$$\forall u, v \in V : label(u) = label(v) \implies u = v \tag{2.2}$$

2.1.1 Das chemische Molekül als nicht einzigartig gelabelter Graph

Ein chemisches Molekül bestehend aus kovalenten Bindungen kann dabei als ein ungerichteter Graph betrachtet werden. Dabei können die Kanten nach den Bindungstypen: einfach, doppelt, dreifach, vierfach und aromatisch gelabelt werden. Die Knoten können nach dem Elementtyp und mit der Elementarladung gelabelt werden [5]. Im Gegensatz zu einem gelabelten Graphen sind diese Label nicht einzigartig. Es ist möglich das Kan-

tenlabel Beispielsweise einer Doppelbindung durch zwei Einfachbindungen zwischen den selben Knoten zu ersetzten. Diese Darstellung kann aber keine aromatischen Bindungen repräsentieren. Etwaige sterische Informationen sind dabei mit einem Graphen nicht darstellbar. Eine Chemische Reaktion kann dabei als eine Graphen Operation beschrieben werden, welche in Kapitel 2.1.3 näher beschrieben wird. Um zu überprüfen, ob die nötigen Funktionellen Gruppen für eine Reaktion vorhanden sind, muss ein Monomorphismus gefunden werden. Um bestimmen, ob ein erzeugtes Molekül bereits gefunden wurde, muss ein Isomorphismus gefunden werden. Beide werden in Kapitel 2.1.2 definiert. Die Standard Darstellung von chemischen Molekülen als Graphen folgt dabei der Lewis Repräsentation [6, 3].

- Oktettregel: in Organischen Molekülen hat Wasserstoff 2 und alle anderen Hauptgruppenelemente 8 Elektronen.
- In Kovalenten Bindungen werden 2 mal die Bindungsstärke Elektronen verwendet. Diese zählen für beide an der Bindung beteiligten Atomen.
- zeichne Einfachbindungen als Kanten zwischen den benachbarten Atomen. Eine Einfachbindung repräsentiert 2 Elektronen.
- Ein Atom kann maximal einen Bindungsgrad von der Anzahl seiner Valenzelektronen haben. Zbs Wasserstoff 1, Chlor bis zu 7.
- Aromatische Bindungen zählen als 1.5 Elektronen, treten aber meistens in gerader Anzahl auf.

2.1.2 Morphismen

Die Definition der Morphismen wurde aus der Masterarbeit von Jakob Andersen entnommen [5]. Es seien $G = (V_G, E_G)$ und $H = (V_H, E_H)$, zwei einfache, ungerichtete Graphen.

A Morphismus

Ein Graphmorphismus $m : G \to H$ ist dann eine Abbildung von G nach H. In dieser Abbildung müssen alle Knoten und Kanten in G auch eine Abbildung in H haben. Also gilt: Wenn $e = (u, v) \in E_G \implies \exists m(e) = (m(u), m(v)) \in E_H$. Die Abbildung muss aber nicht injektiv sein. Ein Beispiel für einen Morphismus, der kein Monomorphismus ist, ist wenn der Graph G aus zwei verbundenen Knoten besteht und der Graph H aus einem Knoten mit einer Schleife besteht (Abbildung 2.1). Die Kante kann zwischen beiden Graphen Injektiv abgebildet werden, aber beide Knoten aus Graph G werden auf den selben Knoten in Graph H abgebildet.

B Monomorphismus

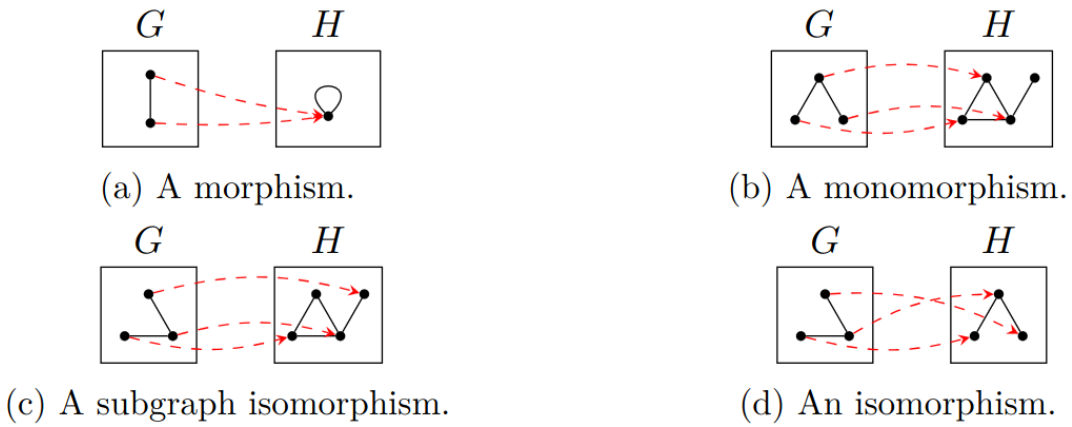
Der Monomorphismus ist ein Morphismus, bei dem alle Knoten in H nur von einem Knoten in G abgebildet werden. Die Abbildung muss Injektiv sein. Es gilt: $\forall u, v \in V_G, u \neq v \implies m(u) \neq m(v)$. Ein Beispiel für einen Monomorphismus, der aber kein Subgraph Isomorphismus ist, ist wenn der Graph G aus drei in Reihe verbundenen Knoten besteht und der Graph H aus drei Knoten besteht, die alle untereinander verbunden sind. Dadurch würde zwischen Knoten, die Teil der Abbildung sind eine Kante bestehen, die wiederum nicht abgebildet wird.

C Subgraph Isomorphismus

Der Subgraph Isomorphismus ist ein Monomorphismus, bei dem zwischen allen abgebildeten Knoten keine nicht abgebildeten Kanten bestehen. Es gilt: $(u, v) \in E_G \iff (m(u), m(v)) \in E_H$. Ein Beispiel für einen Subgraph Isomorphismus, der kein Isomorphismus ist, ist wenn ein Graph G aus drei linear verbundenen Knoten besteht und Graph H aus einem Graphen mit vier Knoten besteht,wobei drei linear verbunden sind und der letzte beliebig mit den drei anderen verbunden ist.

D Isomorphismus

Der Isomorphismus is ein Subgraph Isomorphismus, bei dem alle Knoten und Kanten jeweils genau einen Knoten und eine Kante haben auf den sie abgebildet werden können. Die Abbildung ist also bijektiv. Um Morphismen in einem chemisch gelabelten Graphen



(a) A morphism. (b) A monomorphism.

(c) A subgraph isomorphism. (d) An isomorphism.

Abbildung 2.1: Beispiele der Morphismen dargestellt als rote Pfeile. (a) Ein Morphismus, der kein Monomorphismus ist, (b) ein Monomorphismus, der kein Subgraph Isomorphismus ist, (c) ein Subgraph Isomorphismus, der kein Isomorphismus ist und (d) ein Isomorphismus. [5].

zu finden, müssen sie zu der richtigen Kantenzahl und Konformation, auch das richtige Label aufweisen. Wir definieren einen chemisch gelabelten Graphen $G = (V_G, E_G, l_G^V, l_G^E)$ mit $l_G^V : V_G \to \Omega_V$ als eine Abbildung l_G^V der Knoten V_G auf die Element Label Ω_V und $l_G^E : E_G \to \Omega_E$ als eine Abbildung l_G^E der Kanten E_G auf die Bindungs Label $\Omega_V = \{-, =, :, \#\}$ als Einfach, Doppel, Aromatische und Dreifachbindung respektive. Die Abbildungen sind dabei surjektiv, da jeder Knoten und jede Kante gelabelt sind. Bei einem Morphismus $m : G \to H$ kommt die Label Assoziation hinzu, welche einen Knoten und eine Kante jeweils ein Gegenstück in der Abbildung zuordnet (Gleichung 2.3, 2.4) [5].

$$A_V(m) = \langle l_G^V(v), l_H^V(m(v))\rangle | v \in V_G \tag{2.3}$$

$$A_E(m) = \langle l_G^E(e), l_H^E(m(e))\rangle | e \in E_G \tag{2.4}$$

Da die Label als einfache Strings definiert sind gilt: $s_1 = s_2, \forall(s_1, s_2) \in A_V(m) \cup A_E(m)$ [5]. Für jedes assoziierte Paar in der Knoten und Kantenmenge müssen beide Label gleich sein.

2.1.3 Double Push Out (DPO)

Bisher wurde der chemische Graph statisch definiert. Um chemische Reaktionen zu definieren, müssen Regeln für das Umschreiben des Graphen definieren werden. Die verwendete Methode ist der Double Push Out Ansatz. Zuerst wird für die Graphen eine Kategorie definiert. Die Kategorie **C** besteht aus:

- einer Klasse von Objekten $Obj(\mathbf{C})$
- einer Klasse von Morphismen $Mor(\mathbf{C})$, der zwei Elemente $A, B \in Obj(\mathbf{C})$ aufeinander Abbildet $m : A \to B$
- einem Morphismus Kompositions Operator $\circ : Mor(\mathbf{C}) \times Mor(\mathbf{C}) \to Mor(\mathbf{C})$ mit:
  - die Komposition ist abgeschlossen also: $\forall m, n \in Mor(\mathbf{C})$ mit $m : A \to B, n : B \to C, \exists n \circ m \in Mor(\mathbf{C})$ mit $n \circ m : A \to C$
  - es existiert ein Identitätsmorphismus $\mathrm{id}_A \in Mor(\mathbf{C}$ mit $\mathrm{id}_A : A \to A$
  - die Komposition ist assoziativ also: $\forall m, n \in Mor(\mathbf{C})$ mit $m : A \to B, n : B \to C$ gilt $n \circ m = m \circ n$
- zwei Morphismen können den selben Start und Endgraphen haben

Auf dieser Kategorie von Graphen lassen sich drei Unterliegende Graphen Typen definieren.

A Pushout

Bei zwei gegebenen Morphismen $g : A \to C$ und $f : A \to B$ erzeugen die Morphismen $g' : B \to D$ und $f' : C \to D$ genau dann ein Pushout D von f und g, wenn:

- die morphismen kommutativ sind: $g' \circ f = f' \circ g$
- für alle Morphismen Paare $f'' : C \to D''$ und $g'' : B \to D''$ mit $f'' \circ g = g'' \circ f$ genau ein einzigartiger Morphismus $d'' : D \to D''$ existiert, sodass $f'' = d'' \circ f'$ und $g'' = d'' \circ g'$

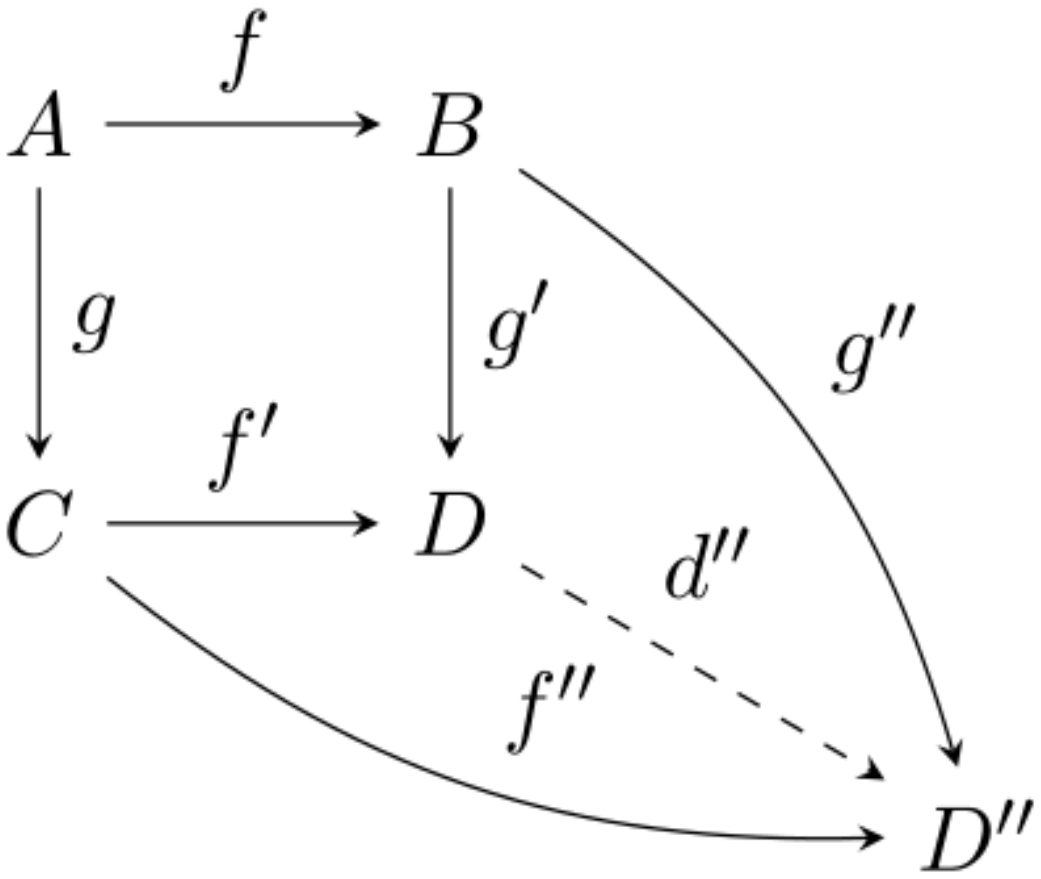


Abbildung 2.2: Beispiel für eine Gruppe mit einem Pushout D. Die Knoten $A, B, C, D, D'' \in Obj(\mathbf{C})$ stellen selber Graphen dar. Die Kanten $g, g', g'', f, f', f'', d'' \in Mor(\mathbf{C})$ stellen Morphismen dieser Graphen dar. [5].

B Pullback

Bei zwei gegebenen Morphismen $g' : B \to D$ und $f' : C \to D$ erzeugen die Morphismen $g : A \to C$ und $f : A \to B$ genau dann ein Pulback A von f' und g', wenn:

- die morphismen kommutativ sind: $g' \circ f = f' \circ g$
- für alle Morphismen Paare $f'' : A'' \to B$ und $g'' : A'' \to C$ mit $f' \circ g'' = g'' \circ f''$ genau ein einzigartiger Morphismus $a'' : A'' \to A$ existiert, sodass $f'' = f \circ a''$ und $g'' = g \circ a''$

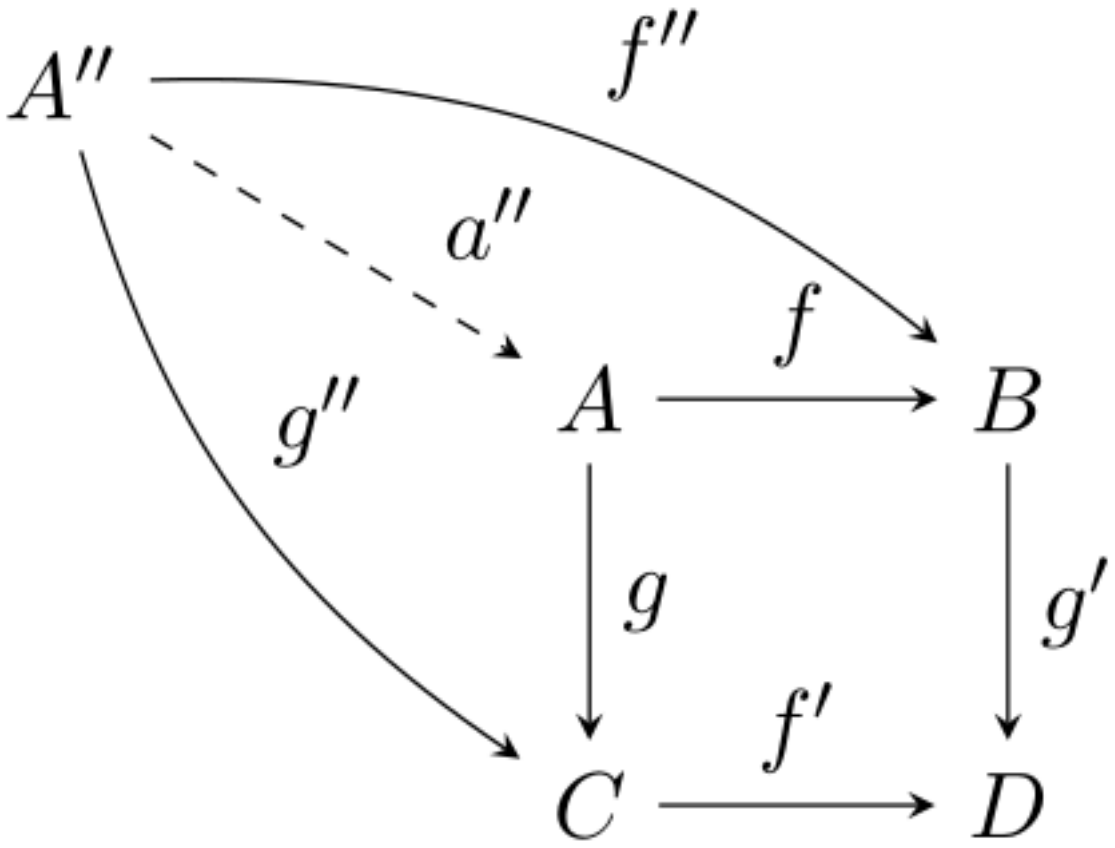


Abbildung 2.3: Beispiel für eine Gruppe mit einem Pullback A. Die Knoten $A, B, C, D, A'' \in Obj(\mathbf{C})$ stellen selber Graphen dar. Die Kanten $g, g', g'', f, f', f'', a'' \in Mor(\mathbf{C})$ stellen Morphismen dieser Graphen dar. [5].

Im folgenden werden zum Pushout und Pullback vier Beispiele näher untersucht (Abb. 2.4). Im oben rechten Beispiel fügen die Morphismen jeweils eine Horizontale oder vertikale Kante mit Knoten hinzu. Das Pushout hat beides hinzugefügt. Im unten linken Beispiel wird für das Pushout nur insgesamt eine Kante hinzugefügt. Die beiden zuvor erzeugten Kanten werden also kombiniert, weshalb zwei unterschiedliche Morphismusmen $d'' : D \to D''$ mit D" als tatsächliches Pushout existieren würden. Das Pushout ist in diesem Fall also zu klein. Beim unten linken Beispiel wird für das Pushout eine Kante zu viel eingefügt. Dadurch existieren ebenfalls zwei verschiedene Morphismen (grün und blau) zu einem weiteren vier Stern Graphen. Ebenso existiert kein Morphismus von dem

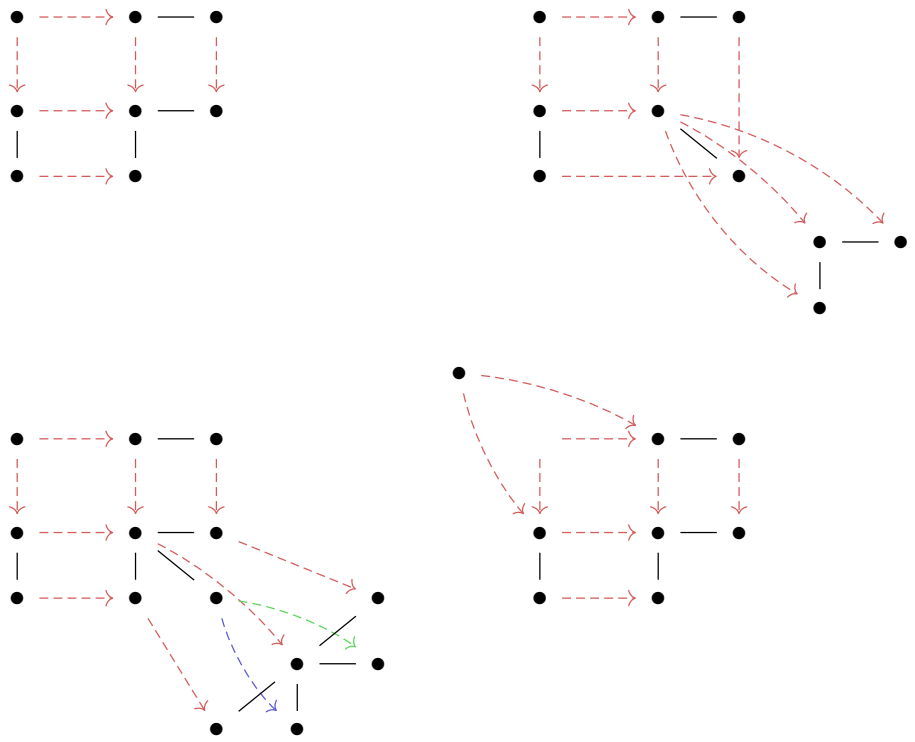


Abbildung 2.4: Beispiel für ein tatsächliches Pushout-Pullback Konstrukt (oben links), ein zu kleines Pushout (oben rechts), ein zu großes Pushout (unten links) und ein zu kleines Pullback (unten rechts).

drei Stern Graphen zu dem tatsächlichen Pushout. Das Pushout ist also zu groß. In dem Beispiel unten links wird für das Pullback angenommen, dass wenn die Kante entfernt wird, auch die zugehörigen Knoten entfernt werden. Dadurch ist aber kein Morphismus von dem tatsächlichen Pullback zu diesem Pullback möglich. Ebenso würden, wenn jeweils zwei Knoten mit einer Kante mit g und f hinzugefügt würden, diese im Pushout kombiniert werden. Beides wiederspricht den etablierten Regeln.

C Pushout Complement

Bei zwei gegebenen Morphismen $g' : B \to D$ und $f : A \to B$ erzeugen die Morphismen $g : A \to C$ und $f' : C \to D$ genau dann ein Pushoutcomplement C von f und g', wenn f' und g' der Pushout von f und g ist oder f und g der Pullback von f' und g' ist.

D Double Pushout

Eine Graphtransformation lässt sich mit dem Double Pushout (DPO) Ansatz realisieren. Der DPO ist dabei eine Kombination aus den Morphismen l, r, l', r', m, m' (Abbildung 2.5) und einer Transformations Regel $p = (L \overset{l}{\leftarrow} K \overset{r}{\rightarrow} R)$. Die Regel besteht aus dem Kontext K, den zwei Morphismen l und r. Bei einer angenommen Transformation von links nach rechts stellt L die Vorbedingung, R die Folgebedingung, G den Vorzustand und H den Folgezustand dar. Die Graphransformation eines Graphen G zu einem Graphen H mit der Regel p und dem Morphismus m wird über den Ausdruck $G \overset{p,m}{\Longrightarrow} H$ dargestellt. Die nötigen Schritte lauten:

- Finde einen Morphismus $m : L \to G$ von der Vorbedingung L zum Startgraphen G
- Bestimme aus den Morphismen $m : L \to G$ und $l : K \to L$ das Pushout Complement D mit den Morphismen $l' : D \to G$ und $d : K \to D$
- Bestimme aus den Morphismen $r : K \to R$ und $d : K \to D$ ein Pushout H mit den Morphismen $r' : D \to H$ und $m' : R \to H$

Die rechte Seite R und die linke Seite L sind dabei austauschbar. Wenn die Graphentransformation $G \overset{p,m}{\Longrightarrow} H$ in eine Richtung abzubilden ist, existiert auch ein inverse Graphtransformation $H \overset{p^{-1},m'}{\Longrightarrow} G$, welche die inverse Regel $p^{-1} = (R \overset{r}{\leftarrow} K \overset{l}{\rightarrow} L)$ verwendet. Die Existenz des Morphismus m' ist schon für die Ursprüngliche Graphtransformation gegeben. Im chemischen Kontext lassen sich die meisten Reaktionen als Gleichgewichtsreaktionen definieren, bei welchen sowohl Hin- als auch Rückreaktion simultan stattfinden [7]. Für einen gegebenen Morphismus $m : L \to G$ kann also D bestimmt werden, wenn:

- es keine Kanten in $E_G \setminus m(E_L)$ die an einen Knoten in $m(V_L \setminus l(V_K))$ gebunden sind bzw. es keine Kanten in $E_H \setminus m(E_R)$ die an einen Knoten in $m(V_R \setminus r(V_K))$ gebunden

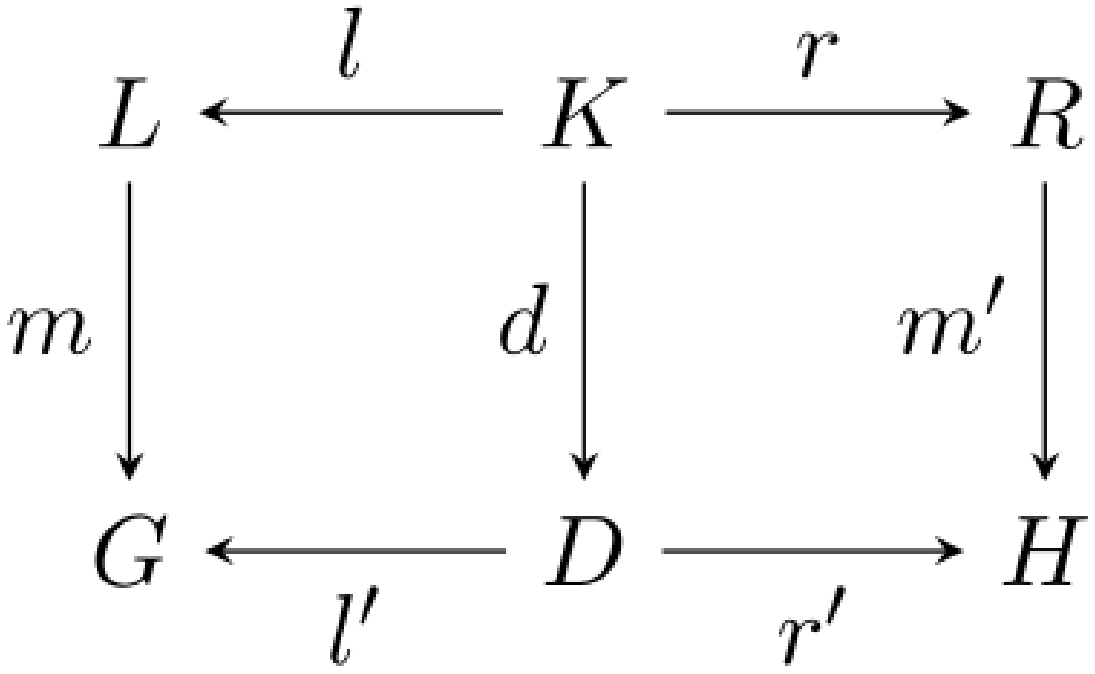


Abbildung 2.5: Ein Beispiel für den Double Pushout. Die Knoten K, L, R, D, G und H stellen Graphen dar. Die Kanten l, r, l', r', m, m' und d stellen Morphismen auf diesen Graphen dar. Bei einer Transformation von L zu R stellt L die Vorbedingung, R die Folgebedingung, G den Vorzustand und H den Folgezustand dar. Die Knoten K und D werden als Kontext bezeichnet [5].

sind. Also gilt für alle Knoten die nicht in einer der beiden Regelseiten, aber nicht im Kontext sind, also nach der Transformation nicht mehr vorhanden sind, nicht mit Kanten verbunden sein können, die Teil der Vorbedingung waren. Wenn p also einen Knoten entfernt, müssen auch von ihm ausgehenden Kanten entfernt werden.

- es gibt keine distinkten Knoten $u, v \in V_L$ mit $m(u) = m(v)$ wenn $u \in l(V_k), v \notin l(V_k)$ und es gibt keine distinkten Kanten $e, f \in E_L$ mit $m(e) = m(f)$ wenn $e \in l(E_k), f \notin l(E_k)$. Wenn also eine Kante oder ein Knoten in der Vorbedingung ist, aber durch die Transformation entfernt wird, so können sich nicht durch den Morphismus m dem gleichen Knoten zugeordnet werden.

Im folgenden werden die Morphismen l und r als Monomorphismen festgelegt, da so nur eine Möglichkeit für D besteht. Dafür würde es reichen, dass einer der beiden Morphismen ein Monomorphismus ist. Die Beschränkung beider Morphismen ist nötig, damit Invertierbarkeit gewahrt wird. Ebenso werden die Morphismen m und m' als Monomorphismen festgelegt, damit keine Knoten fusioniert werden kann [5]. Für den DPO Ansatz bei einer Transformation an einem chemisch gelabelten Graphen wird eine Menge von Labeln Ω angenommen. Die Graphen L und R sind dabei mit Ω gelabelt, während der Kontext K

beide Label vereint und somit mit $\Omega \times \Omega$ gelabelt ist. Es wäre Möglich das Umbenennen von Labeln zu verhindern wie in Abbildung 2.6 Beispiel (a) zusehen, aber unsere Definition erlaubt das Umbenennen nach Beispiel (b) für eine effizientere Darstellung. Wird dies

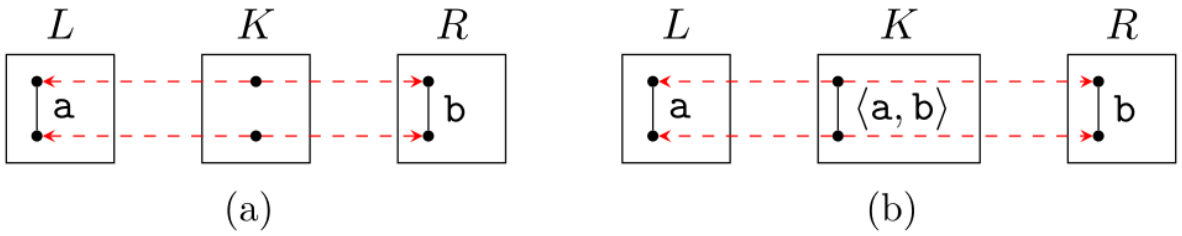


Abbildung 2.6: Wenn in einer Regel r ein Kantenlabel verändert wird, kann die Kante im Kontext nicht auftreten (a) oder als Kombination beider Kanten gelabelt werden (b). In Beispiel (a) wird die Kante mit Label a in der Transformation entfernt und eine neue Kante mit Label b hinzugefügt. In Beispiel (b) wird das Label einer Kante a zum Label b geändert. In Beispiel (a) wäre es Möglich K über den Labelraum Ω zu definieren. In Beispiel (b) wird der Labelraum $\Omega \times \Omega$ nötig. Wir definieren nach Beispiel (b) [5].

auf den chemisch gelabelten Graphen angewendet, so stellen die Knotenlabel weiterhin die chemischen Elemente mit etwaigen Ladungen dar, jedoch ist für die Kantenlaben neben den chemischen Bindungen noch ein **nil** Label nötig, um das entfernen einer Bindung zu beschreiben. Bei einer Graphtransformation müssen weiterhin die Regeln für einen chemisch gelabelten Graphen gewahrt werden.

2.1.4 Gerichteter Multi Hypergraph

Ein gerichteter Multi Hypergraph $\mathcal{H} = (V, E)$ ist ein Tupel. Dabei ist V eine Menge von Knoten und E eine Menge von gerichteten Hyperkanten. Eine Hyperkante $e \in E$ ist selber ein Tupel $e = (U, W)$ aus einer Multimenge von Startknoten (tail) U und einer Multimenge von Zielknoten (head) W. Beide Multimengen enthalten ausschließlich Knoten und sind daher Teilmengen der Menge von Knoten $U, W \subseteq V$ [2]. Ein s,t-Superpfad in einem Hypergraphen $\mathcal{H} = (V, E)$ für die unterscheidbaren Knoten $s, t \in V$ ist definiert als eine Kantenuntermenge $F \subseteq E$ sodass für die Kanten geordnet als e_1 bis e_k gilt [8]:

- $tail(e_1) = s$
- $\forall 1 < i \leq k : tail(e_i) \subseteq s \bigcup_{1 \leq j < i} head(e_j)$
- $head(e_k) = t$

Ein Hyperpfad P ist ein minimaler Superpfad. Also gilt: $\forall e \in P : P \setminus e$ ist kein Superpfad.

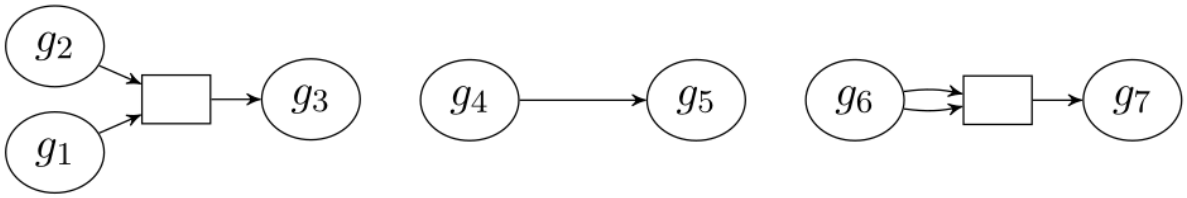


Abbildung 2.7: Drei Beispiele für Hyperkanten in Hypergraphen. Die linke Hyperkante beschreibt den Übergang von den Graphen g_1 und g_2 zu g_3. Die mittlere Kante Beschreibt den Übergang von dem Graph g_4 zu g_5. Bei einem einfachen Übergang wird eine einfache Kante verwendet. Die rechte Hyperkante beschreibt den Übergang von dem Graphen g_6 zu g_7. Es werden zwei Exemplare von g_6 benötigt, was durch den Doppelten Pfeil dargestellt wird [5].

2.1.5 Zyklen

Für einen endlichen ungerichteten Graphen $G = (V, E)$ ist ein einfacher Pfad definiert als endliche Sequenz $V_P = \langle v_1, ..., v_k \rangle$ mit $v_1, ..., v_k \in V$ und $E_P = \{(v_1, v_2), ..., (v_{k-1}, v_k)\}$ mit $(v_i, v_{i+1}) \in E$ mit $i \in 1, ..., k-1$. Ein solcher Pfad ist ein Zyklus, wenn gilt $(v_k, v_1) \in E$. Eine Sehne in einem Pfad ist eine Kante $e_c \in E$ zwischen zwei Knoten des Pfades $e_i, e_j \in V_P$, welche wiederum nicht Teil des Pfades ist $(_i, e_j) \notin E_P$. Ein sehnen loser Zyklus ist sehnen loser Pfad, bei dem der erste und letzte Knoten über eine Kante verbunden sind.

2.1.6 Integer Linear Programming (ILP)

Ein Lineares Programmier (LP) Problem ist ein mathematisches Problem, bei dem für eine Menge an Variablen $\{x_1, ..., x_n\}$ Werte gefunden werden, so dass eine Zielfunktion maximiert oder minimiert wird. Ein LP kann mathematisch als eine Zielfunktion und eine Menge von Bedingungen beschrieben werden:

- $maxz = \sum_j c_j \times x_j$
- Bedingung 1: $\sum_j a_{i,j} \times x_j \geq b_i$
- Bedingung 2: $0 \leq x_j$

Dabei sind alle Werte, außer einer Variable x festgelegt. Bei einem Integer LP Problem ist mindestens eine der Komponenten, meistens die Variable auf Integer also ganzzahlige Werte beschränkt. Es ist möglich, ein Maximierungsproblem in ein Minimierungsproblem zu überführen, indem die Zielfunktion mit einem negativen Wert multipliziert wird. Ebenso können mehrere Zielfunktionen kombiniert werden, indem sie addiert oder subtrahiert werden. Die Kombination aus Multiplikation mit einem großen Faktor und Addition erlaubt es eine primäre Zielfunktion mit einer sekundären oder Tertiären Zielfunktion zu

kombinieren. Um das ILP zu lösen, werden alle Variablen und Konstanten auf die gleiche Seite der Gleichung gebracht und Ungleichungen durch positive Konstanten s ausgedrückt:

- $maxz - \sum_j c_j \times x_j = 0$
- Bedingung 1: $\sum_j a_{i,j} \times x_j + s_i = b_i$
- Bedingung 2: $0 \leq x_j$
- Bedingung 3: $0 \leq s_i$

Diese Menge an Gleichungen kann in eine Matrix $\mathbf{M}$ überführt werden, bei der die Zeilen die Gleichungen und die Spalten die Variablen x_j, si darstellen.

$$\begin{bmatrix} z & -c_1 & ... & -c_j & 0 & ... & 0 & |0 \\ 0 & -a_{1,1} & ... & -a_{1,j} & s_1 & ... & 0 & |b_1 \\ 0 & ... & ... & ... & ... & ... & 0 & |... \\ 0 & -a_{i,1} & ... & -a_{i,j} & 0 & ... & s_i & |b_i \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} x_1 \\ ... \\ x_j \\ s_1 \\ ... \\ s_i \end{bmatrix} \tag{2.5}$$

Das Lineare Gleichungssystem kann durch das einfache Invertieren der Matrix gelöst werden:

$$\mathbf{A} \times x = b \iff \mathbf{A}^{-1} \times b = x \tag{2.6}$$

Die daraus resultierende Gleichung ist aber nicht unbedingt Ganzzahlig. Um eine ganzzahlige Optimale Lösung zu finden, wird ein Baum mit der über die Matrixinversion erhaltenen Lösung als Wurzel aufgespannt.

- Bestimme $\mathbf{A}^{-1}$ aus $\mathbf{A}$ und b
- Bestimme x aus $\mathbf{A}^{-1}$ und b
- Sind alle Variablen in x nur Integer
- Wähle eine Variable x_i oder s_i aus der Menge von x und s aus
- Teile in zwei neue lineare Gleichungssysteme auf, aus denen erneut eine Lösung gesucht wird
  - Größer: Füge $x_i \geq ceiling(x_i)$ als neue Bedingung hinzu
  - Kleiner: Füge $x_i \leq floor(x_i)$ als neue Bedingung hinzu
- Ein Pfad muss nicht weiter verfolgt werden, wenn:

  - Unmöglich: Es gibt keine Optimale Lösung mit der Bedingung
  - Optimal: Der neue Knoten ist ganzzahlig
  - Begrenzung: Die Parameterbegrenzung liegt außerhalb der Anfangsbedingungen

Die Entscheidung, welche Variable als nächstes eingeschränkt wird, geht nach der Reihenfolge:

- Am nächsten an .5
- Stärkster Faktor in der Zielfunktion
- niedrigster Index

Bei Entscheidung, welcher Knoten als nächstes untersucht wird, können verschiedene Baumsuchalgorithmen verwendet werden [9].

2.1.7 Petrinetze

Ein Petrinetz ist ein Werkzeug zur Untersuchung der Erfüllbarkeit parallel ablaufender Prozesse. Ein Petrinetz besteht aus Knoten und Kanten. Die Knoten lassen sich dabei als Zustände p und Übergänge t unterteilen. Die Zustände werden dabei als Kreise und die Übergänge als Querbalken dargestellt (Abb. 2.8). In einem Petrinet kann auf jedem Zustand ein Token platziert werden, um ein Gesamtzustand des Systems zu repräsentieren. Ein Übergang kann ausgelöst werden, wenn alle Zustände die auf ihn zeigen mindestens einen Token beinhalten. In dem Beispielgraphen in Abbildung 2.9 kann nur Übergang t_2 feuern, da ein Token in p_1 ist. Bei den Übergängen t_3 und t_5 liegt nur ein Token in p_5 und p_7, aber keiner in p_3. Nachdem Übergang t_2 ausgelöst hat, liegt ein neuer Token in p_2 und p_3 (Abb. 2.10). Der Token in p_3 ist nötig, damit die Übergänge t_3 und t_5 ausgelöst werden können. Ebenso kann ein erneutes Sequenzielles auslösen von t_1 und t_2 immer weiter Token in p_3 erzeugen. Dieser Teil ist also ein Erzeuger. Die erzeugten Token in p_3 können entweder in t_3 und t_4 oder t_5 und t_6 verbraucht werden. Die Übergangsequenzen sind also im Konflikt zueinander. Die Feststellung, welche Sequenziellen Übergänge und Gesamtzustände aus einem Initialen Marking oder der Initialen Tokenverteilung mu möglich ist, wird *Reachability* genannt. Ein Zustand μ' ist direkt erreichbar, wenn er durch das auslösen eines möglichen Übergangs erzeugt wird. Ein Zustand μ ist allgemein erreichbar, wenn er durch einen Zustand direkt erreichbar ist, welcher selber allgemein oder direkt erreichbar ist. Eine *Reachability* Menge $R(M)$ kann für ein Petrinetz $M = (P, T, I, O, \mu)$ mit der Zustandsmenge P, der Übergangsmenge T, der Menge von Input und Output Funktionen für Übergänge I und O und dem Initialen Marking μ definiert werden, als

die Menge aller Markings, die durch den Markierten Petrinetz erreicht werden können [10]. Mit Blick auf den zuvor definierten Hypergraphen 2.1.4 können die Zustände in einem Petrinetz als Knoten in einem Hypergraphen und die Übergänge als Hyperkanten verstanden werden. Dann erlaubt es die etablierte Nutzung von Petrinetzten um die Erfüllbarkeit einer Abfolge von Hyperkanten Übergängen zu untersuchen. Insbesondere bei Reaktionsnetzwerken, kann so durch ein Initiales Marking der Startmoleküle oder eine erzeugende Kante ohne Input, gewährleisten, dass nur Reaktionen stattfinden, für die alle nötigen Edukte vorliegen.

2.2 NMR-Spektroskopie

2.2.1 Spektren

Um die im Hypergraphen entwickelten organischen Moleküle zu untersuchen eignet sich NMR-Spektroskopie. Für die Erklärung der Grundlagen der NMR-Spektroskopie wurde das Lehrbuch Organische Chemie von Peter Vollhardt [3] verwendet. Spektroskopie (lat. Erscheinung, Sichtbarwerden) befasst sich mit der Darstellung realer Eigenschaften durch eine Auftragung einer kontinuierlichen oder kleinschrittig gestaffelten Größe gegen die Intensität. In der organischen Chemie werden vor allem vier Spektroskopie Typen verwendet. Als kleinschrittig gestaffeltes Spektrum die Massenspektroskopie, bei der ein Molekül in kleinere geladene Fragmente geteilt wird. Diese Fragmente können über ein ganzzahliges Masse-Ladungs-Verhältnis und ihre Häufigkeit Charakterisiert werden. Zerstörungsfrei hingegen sind die kontinuierlichen, auf elektromagnetischen Wellen basierenden Absorptions- oder Resonanzspektren. Die verbreitetsten Resonanzspektren sind dabei UV/Vis und Infrarot. Die verwendeten Elektromagnetische Strahlung ist dabei im UV/Vis (200 - 800 nm) und Infrarot (800 nm - 1 mm). Die meist verbreitetste Spektroskopie hingegen ist die Kern-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (Nucleus-Magnetic-Resonance, kurz NMR-Spektroskopie). UV-Resonanzspektroskopie ist möglich, wobei die Menge von Molekülen, die dafür verwendbar sind, sehr gering ist. Die elektromagnetischen Wellen für NMR sind im Radiowellenbereich (über 100 mm) [3].

2.2.2 Kernspin

Die im Atomkern befindlichen Neutronen und Protonen können sich in einem von zwei für NMR relevanten Zuständen befinden. Diese Zustände des Kernspins sind die α und β Konfiguration. Dieser Kernspin ist keine Visuelle Rotation, hat aber die Eigenschaft, wie Ladung in Bewegung, ein Magnetfeld zu erzeugen. Die verschiedenen Zustände unterscheiden sich dabei in der theoretischen Drehrichtung und damit auch in der Richtung

des induzierten Magnetfeldes. Unter normalen Umständen treten beide Konfigurationen im Verhältnis 1:1 auf. Durch das induzierte Magnetfeld kann ein entgegen gerichtetes, externes Magnetfeld diese Konfiguration energetisch hindern. Dadurch befinden sich deutlich weniger Kerne in diesem Zustand. Die Temperatur der Teilchen erlaubt jedoch einen Wechsel Abhängig vom Energieunterschied. Es ist ebenfalls möglich diesen Konfigurationswechsel durch Radiowellen einer zu dem Kern gehörigen Charakteristischen Wellenlänge zu erzwingen, wobei die Rückänderung der Konfiguration, auch Relaxation genannt, nach kurzer Zeit eintritt. Diese Relaxation emittiert dabei eine für den Kern charakteristische Wellenlänge. Sowohl die absorbierte, als auch die emittiert Wellenlänge hängen von der Energiedifferenz der beiden Konfigurationen ab, welche wiederum von der Umgebung des Kerns, aber auch von dem angelegten Magnetfeld abhängen. Die Frequenz der Strahlung ist dabei linear proportional zur Stärke des Magnetfeld.

2.2.3 NMR aktive Kerne

Da für NMR-Spektren der Kernspin nötig ist, kann es nur für Spektren verwendet werden, die Kernresonanz aufweisen. Das sind alle Kerne, die keine gerade Menge von Protonen und gerade Menge von Neutronen haben. Für die organische Chemie besonders wichtige Kerne sind in Tabelle 2.1 aufgeführt. Für Wasserstoff ist dabei ^{1}H besonders gut geeignet. Es tritt mit hoher Häufigkeit von 99,985 % auf und hat mit einer ungefähren Resonanzfrequenz von 300 MHz eine deutlich verschiedene Frequenz zu dem mit 0.015 % sehr seltenen ^{2}H (D Deuterium), welches bei etwa 45.7 MHz resoniert. Bei Stickstoff bietet sich das Isotop ^{14}N ebenso gut wie Deuterium an. Für Kohlenstoff ist ^{12}C mit relativer Häufigkeit von 98,89 % nicht geeignet, da es 6 Neutronen und 6 Protonen hat und darum nicht NMR aktiv ist. Darum wird das deutlich seltenere ^{13}C für NMR Spektren verwendet. Für Sauerstoff ist ^{17}O die einzige Option, wobei die relative Häufigkeit mit 0.037 % noch geringer ist.

2.2.4 NMR-Spektrometer

Um ein NMR Spektrum aufzunehmen, werden wenige Milligramm einer zu untersuchenden Probe in 0.3 bis 0.5 mL Lösungsmittel aufgelöst. Das Lösungsmittel selbst sollte dabei möglichst wenig der zu untersuchenden Kerne enthalten. Bei Wasserstoff wir zum Beispiel ein Deuteriertes Lösungsmittel verwendet. Die Lösung wird in ein elektrisch induziertes Magnetfeld eingebracht 2.11. Ein Radiofrequenzpulsgenerator sendet einen kurzen Impuls an Radiowellen in die Probe, der das gesamte zu untersuchende Spektrum umfasst. Diese Radiowellen treffen auf die Röhre, wobei ein überwiegender Teil nicht absorbiert wird. Die absorbierten Radiowellen regen die Kernspins an, welche nacheinander wieder relaxieren. Die durch die Relaxation emittierten Radiowellen werden in alle Richtungen abgestrahlt

Tabelle 2.1: Tabelle der chemischen Isotope, der in der organischen Chemie relevanten Elemente, mit natürlicher Relativer Häufigkeit und ob sie NMR aktiv sind [3].

Isotop N	Protonen/Neutronen	NMR-Aktivität	Natürliche Häufigkeit in %
^{1}H	1/0	Ja	99.985
^{2}H (D)	1/1	Ja	0.0015
^{3}H (T)	1/2	Ja	0
^{12}C	6/6	Nein	98.89
^{13}C	6/7	Ja	1.11
^{14}N	7/7	Ja	99.63
^{15}N	7/8	Ja	0.37
^{16}O	8/8	Nein	99.759
^{17}O	8/9	Ja	0.037
^{18}O	8/10	Nein	0.037

und von einem Radiofrequenzdetektor gemessen. Dieser ist orthogonal zum Radiofrequenzpulsgenerator positioniert, damit möglichst keine der durchgehenden Strahlung direkt auf den Detektor trifft. Der Radiofrequenzdetektor misst eine gedämpfte Schwingung mit verschiedenen Frequenzen. Diese Frequenzen können mit der Fouriertransformation von einem zeitabhängigen Oszillationsspektrum zu einem frequenzabhängigen Peakspektrum umgerechnet werden.

2.2.5 Chemische Verschiebung

Da die Rotation des geladenen Atomkerns ein Magnetfeld induziert liegt nahe, dass die Bewegung von Elektronen ebenfalls zu einer solchen Induktion führt. Dieses ist nach der Lenz'schen Regel dem induzierenden Magnetfeld entgegen gerichtet. Dadurch lässt sich sagen, dass bei Kernen mit hoher umliegender Elektronen dichte ein schwächeres effektives Feld anliegt. Um diesen Kern anzuregen, wird eine geringere Frequenz benötigt. Da diese Frequenz zwar für den Kern charakteristisch ist, aber mit dem angelegten Magnetfeld variiert, wird ein interner Standard verwendet. Für Wasserstoff und Kohlenstoff Spektren ist dieser Tetramethylsilan (TMS $(CH_3)_4Si$). Die Frequenz ν wird daher als Differenz zu der Frequenz dieses Internen Standard ν_{TMS} betrachtet. Da aber die Differenz eines Kerns zum internen Standard proportional zur Feldstärke zunimmt, wird die Differenz durch die Frequenz des Spektrometers ν_0 geteilt um die chemische Verschiebung δ in ppm zu erhalten 2.7.

$$\delta[ppm] = \frac{\nu[Hz] - \nu_{TMS}[Hz]}{\nu_0[MHz]} \tag{2.7}$$

Kerne, bei denen die gleiche Elektronendichte vorliegt, haben das gleich starke effektive Magnetfeld, absorbieren die gleiche Wellenlänge und ihre Peaks liegen somit im entste-

henden Spektrum bei der gleichen ppm Zahl. Sie werden darum als chemisch Äquivalent bezeichnet. Um zu bestimmen, ob zwei Kerne in einem Molekül chemisch Äquivalent zueinander sind, müssen beide Kerne durch Symmetrieoperationen, wie Rotationen um Einfachbindungen oder Spiegelungen aufeinander abzubilden sein. Betrachten wir als Beispiel Chlorethan (H_3C-CH_2Cl) (Abbildung 2.12). Die Wasserstoffe in der Methylgruppe (H_b) sind, projiziert auf eine Ebene, alle 60° auseinander. Wenn die Gruppe also sequenziell 60° um die C-C Einfachbindung rotiert wird, können alle Wasserstoffe aufeinander abgebildet werden. Wenn die Methylgruppe so rotiert wird, dass ein Wasserstoff parallel zum Chlor steht, kann durch die Achse zwischen der ihnen und der C-C Bindung eine Spiegelebene aufgespannt werden. Diese Spiegelebene kann die beiden chlornahen Wasserstoffe C_a aufeinander abbilden. Ein komplizierteres Beispiel ist Cyclohexan (Abbildung 2.12). Die energetisch günstigste Konfiguration für Cyclohexan ist die Sesselkonfiguration, bei welcher aus einem Sechseck zwei der Ecken in entgegengesetzte Richtungen geklappt wurden. In dieser Form sind alle Kohlenstoffe äquivalent zueinander, da die Winkel und benachbarten Atome äquivalent sind. Jeder Kohlenstoffe hat dabei ein Wasserstoff, dass planar oder äquatorial zum Sechsring liegt (rot) und ein Wasserstoff, der orthogonal oder axial zum Sechsring steht. Ohne Rotation lassen sich diese beiden Wasserstoffe voneinander unterscheiden. Durch Rotation um die zu den Spitzen führenden C-C Einfachbindungen lässt sich die Richtung der beiden Spitzen umkehren, wodurch alle äquatorialen zu axialen Wasserstoffen werden und umgekehrt. Diese Rotation findet bei Raumtemperatur schnell genug statt, um im NMR-Spektrum nur ein Signal zu erzeugen. Eine Restgruppe an einem der Kohlenstoffe oder eine Temperatur von -90 °C würde es aber erlauben, zwischen äquatorialen und axialen Positionen zu unterscheiden.

2.2.6 Signalintensität

Nachdem wir nun die der Peaks diskutiert haben analysieren wir, was an den ppm-Verschiebungswerten zu sehen ist. Das NMR-Spektrum besteht aus einer berauschten Grundlinie, aus der an manchen Stellen hohe Intensitätswerte hervorstechen. Diese Werte werden Peaks genannt. Sie liegen auf den ppm Werten, die einzelnen Kernen zugeordenet werden können, können aber auch in einem Peakcluster angeordnet sein, welches in Kapitel 2.2.7 thematisiert wird. Die Peaks selber haben in den aller meisten Fällen eine breite Basis, die mit steigender Intensität immer spitzer zuläuft. Besonders bei sauren Wasserstoffen ist es jedoch möglich, dass der Peak auseinander gezogen wird und nur eine deutlich breitere und niedrigere Gaußglocke zu erkennen ist, die sogar bei manchen Messungen nur als ein anheben der Grundlinie zu erkennen ist. Die Peakhöhe und -breite kann dabei durch äußere Umstände variieren. Um für das Signal trotzdem vergleichbare Werte zu bekommen, wird die Fläche unter den Peaks integriert. Da die Flächen nur

relativ zueinander konstante Werte ergeben, wird die kleinste Fläche als 1 definiert. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Peak genau einem Wasserstoff im zu untersuchenden Molekül entspricht. Dabei gilt auch, dass die Peaks von chemisch Äquivalenten Kernen an der gleichen Verschiebung auftreten und dadurch überlagern. Die Peakfläche entspricht somit der Anzahl an Kernen, die diese Verschiebung aufweisen. Sollte bei dieser Analyse herauskommen, dass größere Peaks eindeutig Brüche darstellen, wird die kleinste Fläche in ihrem Wert erhöht. Betrachten wir unser vorheriges Beispiel Chlorethan und das zugehörige ^{1}H-Spektrum. Der kleinere Peak in diesem Beispiel entspricht den chlornahen Wasserstoffen. Setzten wird diesen Peak nun auf 1, würde der Peak der Methylgruppe eine Fläche von etwa 1.5 aufweisen. Die Fläche des kleinsten Peaks wird also auf den nächst Größeren Integer erhöht. Dadurch sind beide Peakflächen mit 2 und 3 ganzzahlig, was auch der tatsächlichen Häufigkeit in Chlorethan entspricht.

2.2.7 Multiplett Aufspaltung

Da das anlegen eines Magnetfeld nur eine Kernspin Konfiguration bevorzugt, jedoch nicht alle Kerne in diese überführt ist immer noch ein Großteil der Kernspins zufällig ausgerichtet. Liegt ein angeregter Kern nun neben anderen nicht angeregten Kernen, so beeinflusst deren Magnetfeld den angeregten Kern. Bei Ausrichtung mit dem Magnetfeld, wird das Signal zu höherer Frequenz und bei entgegengesetzter Ausrichtung zu niedrigere Frequenz verschoben. beide Signale treten nun im Spektrum auf, wobei sie zu dem selben Kern gehören. Sie werden deshalb als ein Peak zusammengefasst. Chemisch Äquivalente Kerne spalten das Multiplett mit gleicher Stärke auf. Dabei kann binomialverteilt jede Kombination an mit und entgegen gerichteten Kernen auftreten 2.2. Liegt in der näheren Umgebung ein weiterer nicht zu den anderen benachbarten Kernen chemisch äquivalenter Kern, so kann dieser ebenfalls das Spektrum aufspalten. Da die Frequenz der Aufspaltung verschieden ist, kommt es zu einem kombinierten Multiplett. Zum Beispiel kommt es bei 1,1-Dichlorpropan zu einer Aufspaltung der zentralen 2-Wasserstoffe zu einer Dublett in Quartett Aufspaltung. Die Methylgruppe spaltet dabei in ein Quartett auf und der chlornahe Wasserstoff spaltet dieses Quartett wiederum in ein Dublett auf. Je nach Auspaltungsfrequenz können die beiden Multipletts ineinander verschränkt sein, zwei nebeneinander liegende Quartetts (Quartett in Dublett) oder jedes Signal des Quartetts aufgespalten sein (Dublett in Quartett). Bei Wasserstoff Kernen folgt die Multiplett Zahl der N+1-Regel. Bei anderen Kernen kann es aber auch zu einer $2N$+1-Verteilung kommen. Da die Aufspaltung durch Interaktion der Kerne miteinander entsteht und der Interaktionsabstand der Kerne zueinander gleich ist, ist die Aufspaltungsfrequenz gleich groß. Es ist also möglich zwei benachbarte Kerne darüber zu identifizieren, dass der Abstand innerhalb des Multipletts gleich ist. Diese Interaktion ist dabei über bis zu 3 Bindungen

gut erkennbar. Bei geminalen, also an den gleichen Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffe, können Aufspaltungen von 0 - 18 Hz auftreten und bei vicinalen, also an benachbarte Kohlenstoff gebundene Wasserstoffe, kann diese 6 - 8 Hz sein.

Tabelle 2.2: Relative Intensitäten der einzelnen Peaks in den verschiedenen Multipletts, sowie die dafür nötige Anzahl chemisch Äquivalenter benachbarter Wasserstoffe [3].

Anzahl chemisch Äquivalenter Wasserstoffe N	Multiplett Name	relative Peakhöhe
0	Singulett (s)	1
1	Dublett (d)	1 : 1
2	Triplett (t)	1 : 2 : 1
3	Quartett (q)	1 : 3 : 3 : 1
4	Quintett (quin)	1 : 4 : 6 : 4 : 1
5	Sextett	1 : 5 : 10 : 10 : 5 : 1
6	Septett	1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1

2.2.8 Spektrum Analyse

Im folgenden wird die Analyse eines NMR-Spektrums am Beispiel von 1,1,2-Trichlorpropan erläutert. Nach der Rotationssymmetrie lassen sich alle Wasserstoffe der Methylgruppe aufeinander abbilden. Durch die an der 1-C Position gebundenen Chloratome, gibt es aber keine Symmetrie von den Wasserstoffen der Endpositionen aufeinander. Es gibt also 3 verschiedene Wasserstofftypen. Ebenso lässt sich sagen, dass das Signal für die Methylgruppe mit 3 Wasserstoffen eine gesamtintensität von 3 aufweist. Da die beiden anderen Wasserstofftypen nur jeweils ein Proton umfassen, haben sie eine Intensität von 1. Die H_c Methylwassestoffe haben zu dem 2-C H_b Wasserstoff einen Abstand von 3 Bindungen. Die beiden Signale spalten einander also jeweils mit der Kopplungskonstante $j_{bc} = 6.8$. Das H_c-Signal wird dabei als ein Dublett aufgespalten, da nur ein chemisch äquivalenter Kern benachbart ist. Der Wasserstoff der 1-C Position H_a und der Wasserstoff der 2-C Position sind zueinander ebenfalls 3 Bindungen entfernt und spalten einander mit der Kopplungskonstante $j_{ab} = 3.6$ auf. Da zu dem H_a nur ein chemisch äquivalentes H_b benachbart ist, wird das H_a Signal zu einem Dublett aufgespalten. Das H_b hat sowohl H_a, als auch 3 H_c in seiner Nachbarschaft. Darum wird es von den 3 H_c zu einem Quartett und von dem H_a zu einem Dublett aufgespalten. Es entsteht ein Dublett in Quartett. Da Chlor elktronenziehend ist, wird mit zunehmender Chlorsubstitution, das Proton immer weiter entschirmt und das Signal erscheint bei höherer Verschiebung. Das H_a hat mit zwei benachbarten Chloratomen die größte, H_b mit einem benachbarten Chloratom die mittlere und H_c mit keinen benachbarten Chloratomen die niedrigste Chemische Verschiebung (Abb. 2.13).

2.2.9 Schreibweise

In einem wissenschaftlichen Kontext wird nicht immer das gesamte Spektrum als Bild angegeben. Um trotzdem eine Angabe zu machen, die das Spektrum ausreichend beschreibt, muss ein aussagekräftiger String verwendet werden. Für Chlorethan, wäre dass zum Beispiel ^{1}H-NMR (300 MHz): δ 1.488 (-CH_3, 3, t, $^3J = 7.232$), 1.488 (-CH_2-, 2, q, $^3J = 7.232$). Für jeden Kern wird dabei, in der Reihenfolge, die Verschiebung in ppm, eine kurze Zuordnung zum Kern, die Intensität, die Multiplettaufspaltung und die Stärke der Aufspaltung genannt. Für die Stärke der Aufspaltung wird zudem angegeben, über wie viele Bindungen diese Interaktion stattfindet. Für das ganze Spektrum wird auch angegeben, mit welcher Frequenz oder Feldstärke das Spektrometer eingestellt wurde.

2.2.10 Kohlenstoff NMR

Der neben Wasserstoff am häufigsten untersuchte Kern ist Kohlenstoff. Für sein NMR wird ^{13}C verwendet und ein Lösungsmittel mit ^{12}C eingesetzt. Das Spektrum verhält sich dabei größtenteils genauso, wie das von Wasserstoff, mit der Ausnahme, dass ^{13}C fast nie nebeneinander vorliegt, also keine ^{13}C,^{13}C Multiplett Interaktion stattfindet. ^{13}C kann aber durchaus mit ^{1}H interagieren. Diese Kopplung wird häufig gezielt neutralisiert, da der ^{13}C Kern weniger leicht angeregt wird und so ein schlechteres Signal/Rausch-Verhältnis vorliegt. Kleinere Peaks können so leichter im Rauschen untergehen. Darum wird oft ein ^{1}H Breitband entkoppeltes ^{13}C Spektrum aufgenommen. Die Notation dafür ist ^{13}C^{1}H. Um dies zu erreichen, wird ein breites Wasserstofffrequenz Signal während der gesamten Messung eingestrahlt. Das resultierende Spektrum weist für jeden chemisch äquivalenten Kohlenstoff nur einen Peak auf. Die Peak Fläche wird dabei je nach ausgeblendeten Kern unterschiedlich beeinflusst, weshalb die Intensität nur noch als Richtwert und nicht mehr als absolute Größe betrachtet werden kann.

2.3 Dichte Funktional Theorie (DFT)

Die Dichte Funktional Theorie (DFT) vereinfach die Quantenchemischen Atomorbitale als eine über den Raum verteilte Elektronendichtefunktion $\rho[r]$. Für ein gegebens Molekül lässt sich daraus die Kinetische Energie T (Gleichung 2.8), die Energie der Elektronen-Protonen-Wechselwirkung V_{eN} (Gleichung 2.9), sowie die die Energie der Elektronen-Protonen-Wechselwirkung V_{ee} (Gleichung 2.10) also Integral dieser Dichtefunktion über den gesamten Raum r bestimmen.

$$T[\rho] = C \int \rho(r)^{\frac{5}{5}} dr \tag{2.8}$$

$$V_{eN}[\rho] = -j_0 Z_0 \int \frac{\rho(r)}{r} dr \tag{2.9}$$

$$V_{ee}[\rho] = \frac{1}{2} j_0 \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_1)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \tag{2.10}$$

Die Gesamtenergie des Moleküls lässt sich als Summe aller Teilenergien ausdrücken (Gleichung 2.11).

$$E_{TF}[\rho] = T[\rho] + V_{eN}[\rho] + V_{ee}[\rho] \tag{2.11}$$

Nach dem Variationsprinzip ist die tatsächliche Elektronenkonfiguration genau dann erreicht, wenn die Gesamtenergie für die feste Elektronenzahl und Kernzusammensetzung den niedrigsten Wert erreicht. Während die Elektronendichte variiert wird, ist auch die Position der Kerne festgelegt. Die beste gefundene Konfiguration ist dabei immer energetisch ungünstiger, als die tatsächliche Konfiguration, wobei der gefundene Minimalwert das System am besten beschreibt [11]. Um die Bestimmung der optimale Dichteverteilung zu vereinfachen, wird diese Funktion $\rho(r)$ nach dem Fourierprinzip als Linearkombination von Basisfunktionen η, mit einem Faktor $d_K^{\mu\nu}$ ausgedrückt (Gleichung 2.12).

$$\rho_{\mu\nu}(r) = \sum_K d_K^{\mu\nu} \eta_K \tag{2.12}$$

Die hierfür verwendeten Basisfunktionen können variieren, sind aber meistens Slater oder Gauss-Funktionen [12].

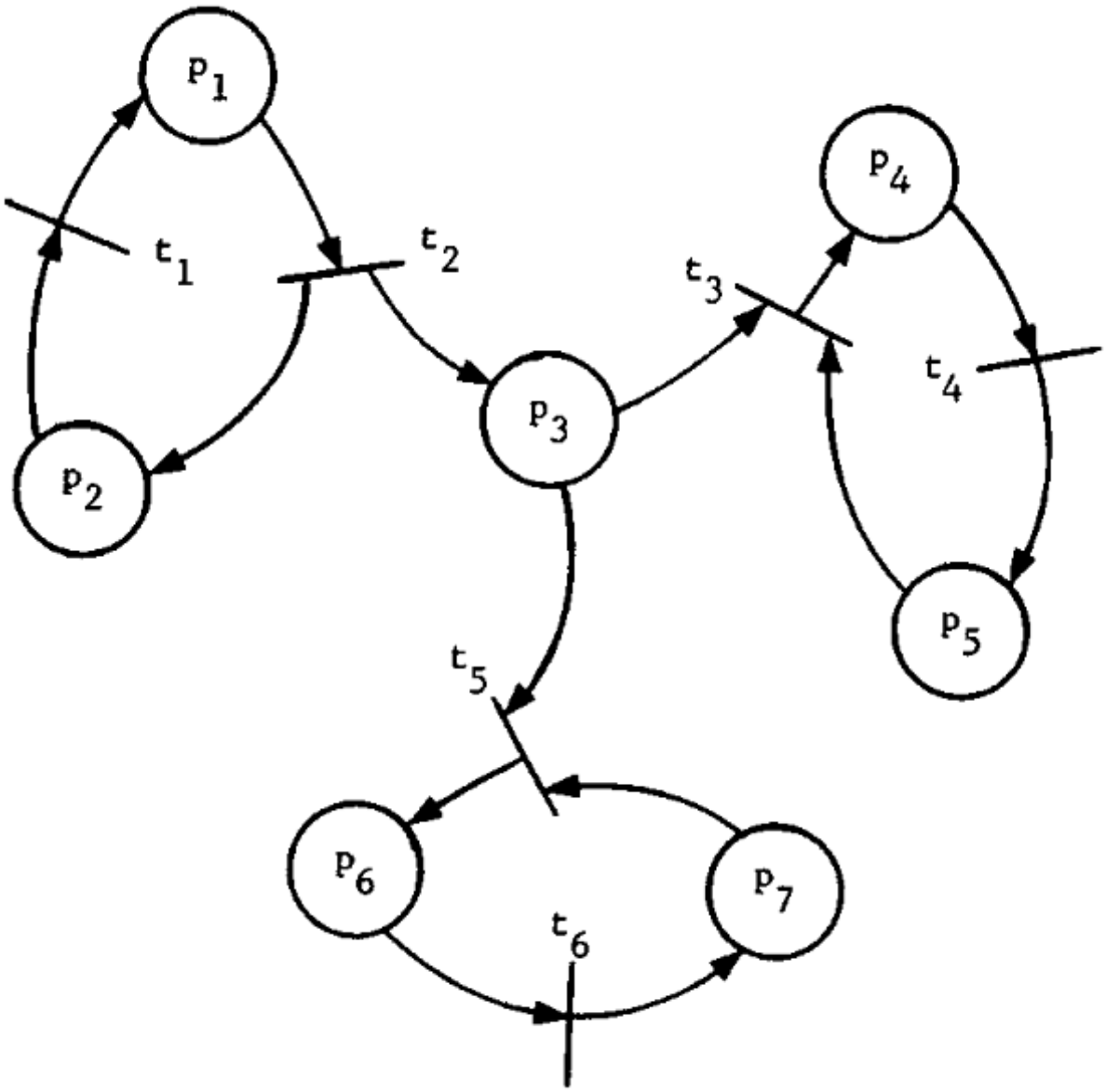


Abbildung 2.8: Ein einfaches Petrinetz bestehend aus den Zuständen p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7, dargestellt als Kreise und den Übergängen t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, dargestellt als Querbalken [10].

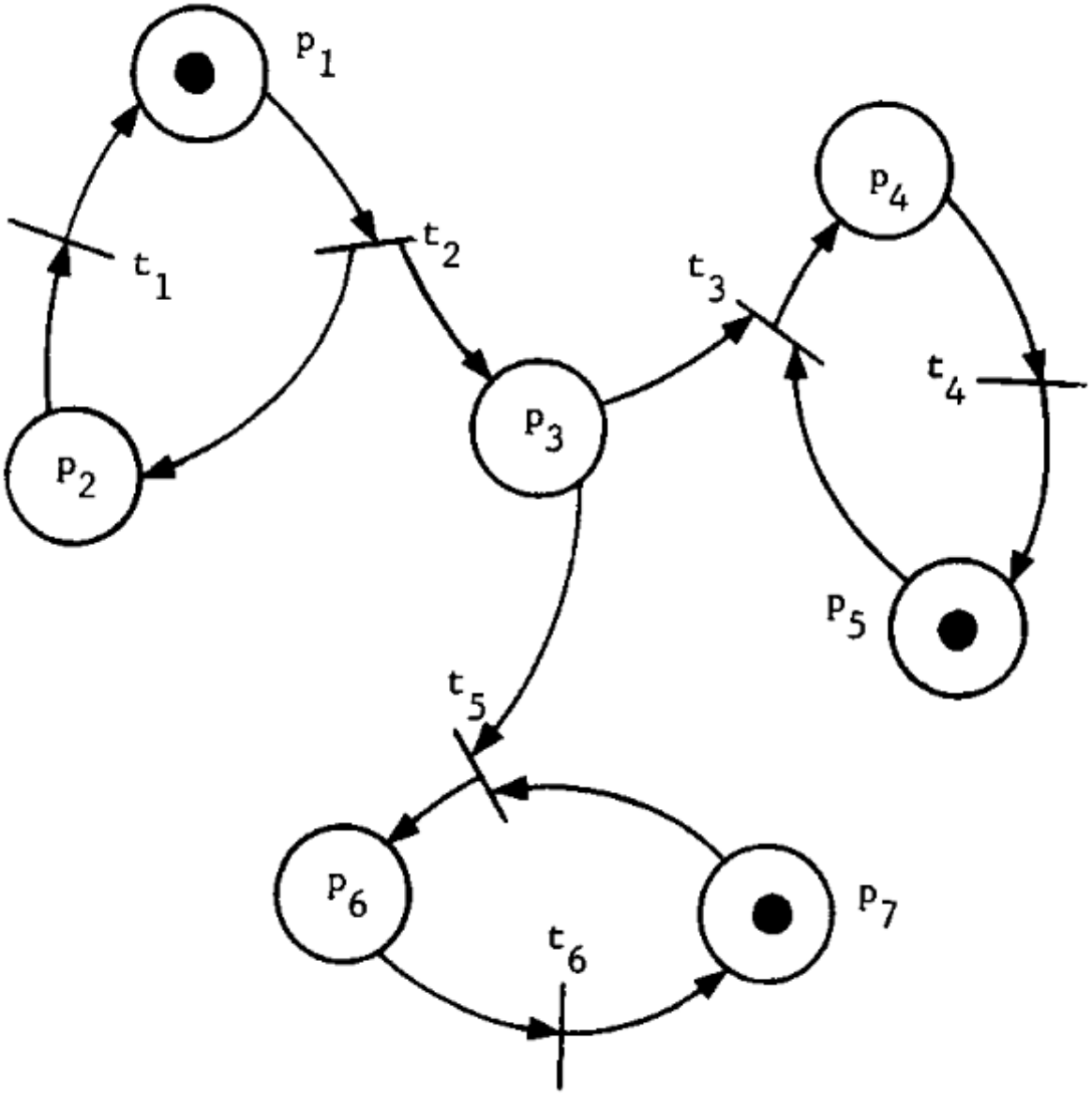


Abbildung 2.9: Ein einfaches Petrinetz bestehend aus den Zuständen p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7, dargestellt als Kreise und den Übergängen t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, dargestellt als Querbalken. Die Zustände p_1, p_5 und p_7 haben ein Token, weshalb nur Übergang t_2 ausgelöst werden kann [10].

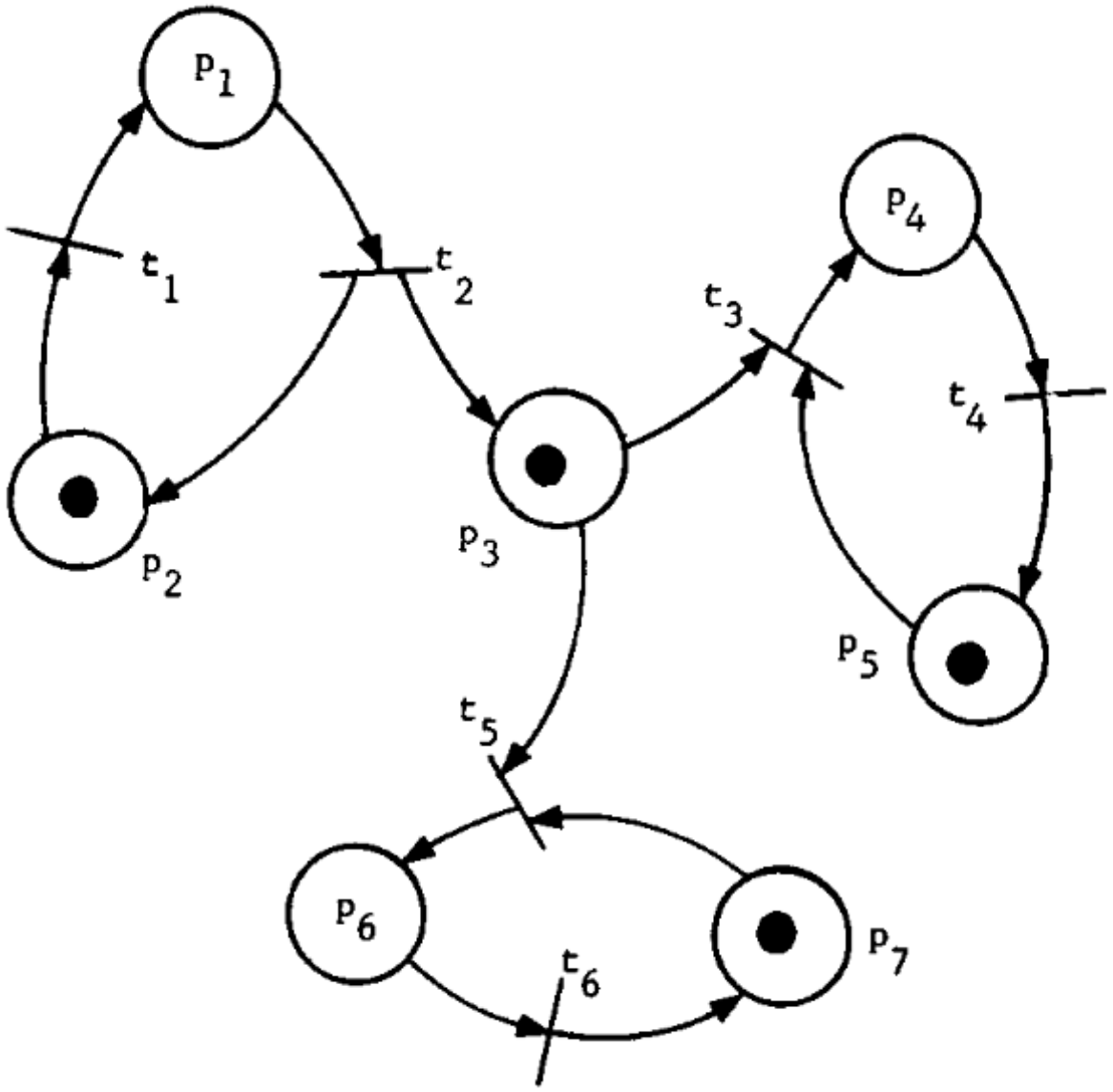


Abbildung 2.10: Ein einfaches Petrinetz bestehend aus den Zuständen p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6, p_7, dargestellt als Kreise und den Übergängen t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, dargestellt als Querbalken. Die Zustände p_2, p_5, p_7 und p_3 haben ein Token, weshalb die Übergänge t_3 und t_5 ausgelöst werden können [10].

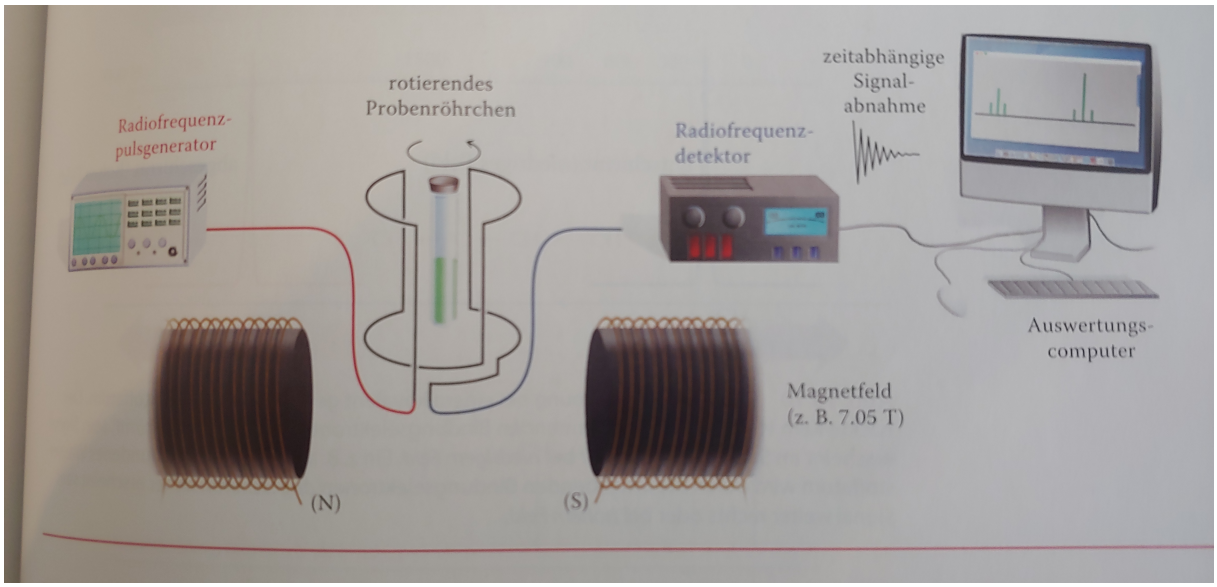


Abbildung 2.11: Schematischer Aufbau eines NMR-Spektrometers [3].

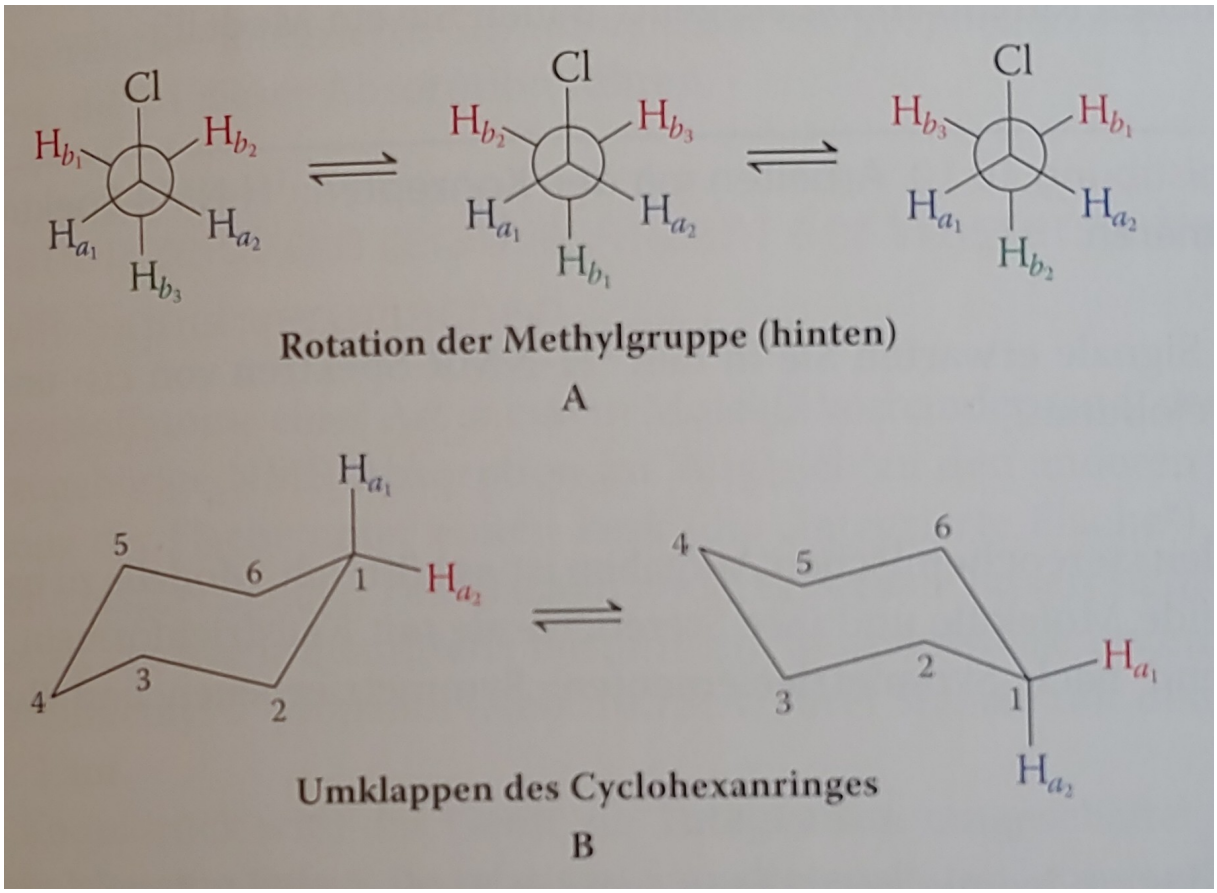


Abbildung 2.12: Symmetrieoperationen am Beispiel Chlorethan (A) und Cyclohexan (B). Bei Chlorethan kann eine Spiegelachse vertikal von Chlor (Cl) zum unteren Wasserstoff (grün) gezogen werden. Ebenso ist eine Rotationsachse zwischen den beiden Kohlenstoffen (Kreismitte) möglich. In Cyclohexan steht ein Wasserstoff orthogonal (axial) und einer waagerecht (äquatorial) zum 6-Ring. Durch ein ändern der Sesselkonfiguration, können beide aber ineinander überführt werden [3].

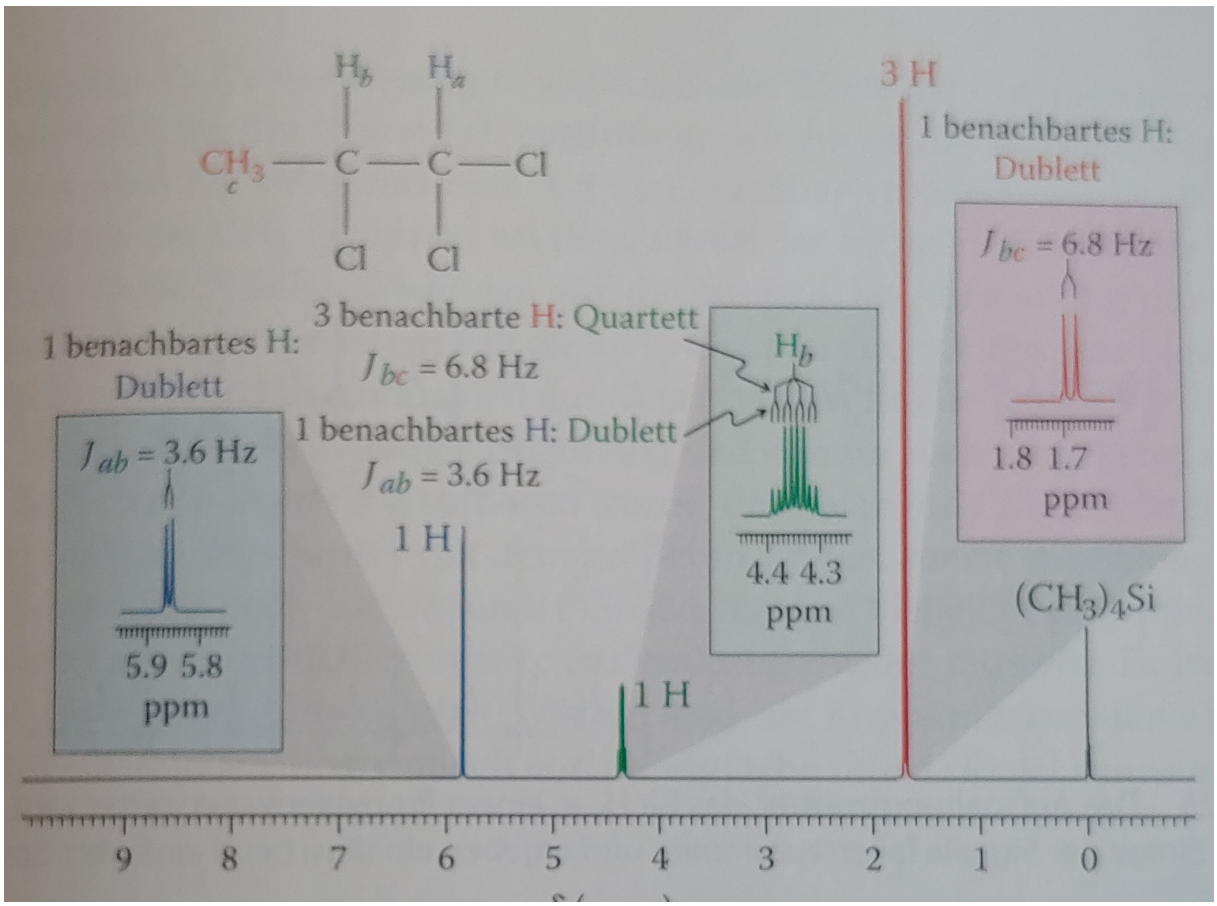


Abbildung 2.13: ^{1}H-NMR von 1,1,2-Trichlorpropan. Der Methylwasserstoff (H_c rot) hat ein Dublett bei 1.68 ppm mit Intensität 3, der zentrale Wasserstoff (H_b grün) hat bei 4.35 ein Dublett in Quartett mit Signalstärke 1 und der Endwasserstoff (H_a blau) erzeugt ein Dublett bei 5.96 ppm mit Signalstärke 1 [3].

3 Methoden

3.1 Mød Derivation Graph

Mød kurz für MedØlDatschgerl ist ein Python basiertes Graphtransformtions Tool, welches mit dem DPO Ansatz aus Graphtransformationsregeln und aus Startgraphen und den durch Graphtransformation gefundenen neuen Graphen einen Hypergraphen definiert. Die Graphen in Mød können dabei erzeugt werden indem ein SMILE-String geladen wird oder über einen GML-String definiert werden. Im folgenden wird das selbe Molekül Cyclohexan über seinen SMILE und einen GML String definiert.

```
cyclohexan = smiles ("C1CCCCC1")
cyclohexan = Graph.fromGMLString(
graph [
node [ id 0 label "C" ]
node [ id 1 label "H" ]
node [ id 2 label "C" ]
node [ id 3 label "H" ]
node [ id 4 label "C" ]
node [ id 5 label "H" ]
node [ id 6 label "C" ]
node [ id 7 label "H" ]
node [ id 8 label "C" ]
node [ id 9 label "H" ]
node [ id 10 label "C" ]
node [ id 11 label "H" ]
edge [ source 0 target 1 label "-" ]
edge [ source 0 target 2 label "-" ]
edge [ source 2 target 3 label "-" ]
edge [ source 2 target 4 label "-" ]
edge [ source 4 target 5 label "-" ]
edge [ source 4 target 6 label "-" ]
edge [ source 6 target 7 label "-" ]
edge [ source 6 target 8 label "-" ]
```

```
edge [ source 8 target 9 label "-" ]
edge [ source 8 target 10 label "-" ]
edge [ source 10 target 11 label "-" ]
edge [ source 10 target 0 label "-" ]
], name = "Cyclohexan)
```

Wenngleich die Definition des Moleküls als String deutlich einfacher ist, erlaubt der GML String die Definition nicht chemischer Graphen und auch von Molekülzuständen, die keinen SMILE String zugeordnet haben. Eine Regel kann nur über einen GML String definiert werden. Für eine Regel müssen dabei linke und rechte Seite sowie der Kontext angegeben werden. Um zum Beispiel den Ring des Cyclohexans aufzuspalten um n-Hexan zu erhalten, würde eine Regel benötigt, welche eine C-C Einfachbindung aufspaltet und die Kohlenstoffe mit Wasserstoff sättigt.

```
cracking = Rule.fromGMLString(
"""rule [
left [
edge [ source 1 target 2 label "-" ]
]
context [
node [ id 1 label "C" ]
node [ id 2 label "C"]
]
right [
node [ id 3 label "H" ]
node [ id 4 label "H" ]
edge [ source 1 target 3 label "-" ]
edge [ source 2 target 4 label "-" ] ]
]
)
```

Alle definierten Graphen werden in der Variable inputGraphs und alle definierten Regeln in der Variable inputRules gespeichert. Mit der Variable inputGraphs kann ein Derivationgraph DG erzeugt werden, auf dem die Regeln mit einer Benutzerdefinierten Abfolge angewendet werden können. Die Variable inputRules kann dabei allgemein oder eine spezifische Regel mit ihrem Variablennamen angewendet werden. Es ist ebenfalls möglich nach jeder Regelanwendung eine restriction Funktion aufzurufen, in welcher unerwünschte Eigenschaften der durch die Regeln erzeugten Graphen abgelehnt werden können.

```
dg = DG(graphDatabase=inputGraphs)
```

```
dg.build().execute(
addSubset(inputGraphs)
>> rightPredicate[
restriction
](
repeat(inputRules))
)
)
```

Der durch die Regelanwendung erzeugte Hypergraph kann als über verschiedene print Befehle in einer Latex generierten PDF Datei dargestellt werden. Dafür muss ein FlowPrinter, DGPrinter oder GraphPrinter Objekt erzeugt werden [13].

```
flowPrinter = FlowPrinter()
flowPrinter.printUnfiltered = False
postSection("Loaded Graphs")
for a in inputGraphs:
a.print()
postSection("Loaded Rules")
for a in inputRules:
a.print()
postSection("Product Graphs")
for a in dg.vertices:
a.graph.print()
```

Mød wurde verwendet die Einwirkung natürlich auftretenden Reaktionen auf natürliche oder synthetische Moleküle zu untersuchen.

3.2 networkx

Networkx ist ein Pythonbasiertes Netzwerk und Graphen Analyse Tool [14]. Eine Funktion ist dabei das identifizieren aller sehnen losen Zyklen. Während der laufzeit von Mød wurden verschiedene Analysen dieser sehnen losen Zyklen als restriction verwendet.

3.3 ORCA

ORCA ist ein Quantenchemisches Rechnungs Programm auf DFT Basis. Es erlaubt unter anderem Geometrieoptimierung und NMR-Spektren Berechnung von Chemischen Molekülen [15]. Für diese Arbeit wurde ORCA 6.1.1 verwendet. Für die von Mød generierten

Moleküle wurden die Graphen und SMILE Strings bestimmt. Die zugehörigen XYZ Koordinatendateien wurden aus der RDKit Bibliothek über ihren SMILE String bezogen [16] oder mit dem chemischen Zeichenprogramm Avogadro2 [17] gezeichnet. In beiden Fällen wurde die Geometrie mit ORCA mit den der Dichtefunktion PBE, D4 Dispersionskorrektur und dem Basissatz DEF2-SVP optimiert. Anschließend wurden für die optimierte Struktur mit der Dichtefunktion TPSS, dem Basissatz pcSseg-3 und mit autoaux und tightscf die chemischen Verschiebungen berechnet.

```
!PBE D4 DEF2-SVP OPT
```

```
!TPSS pcSseg-3 autoaux tightscf NMR
```

Für den Vergleich wurden die selben Berechnungen für TMS durchgeführt. Die Kohlenstoff Verschiebung von TMS lag dabei bei 179.73 ppm. Die Bestimmung chemisch Äquivalenter Kerne wurde von Hand durchgeführt. Für jedes mit Mød erzeugte Molekül wurde ein ^{13}C-NMR berechnet.

3.4 NMR-Vergleich

Um die von ORCA berechneten NMR Spektren zu Vergleichen und ihre Ähnlichkeit zu Quantifizieren wurde die Binning Methode mit anschließender Crosscorrelation angewandt [18]. Jeder Peak j des Spektrums setzt sich aus seiner Intensität I_j und seiner Verschiebung ν_j zusammen. Zuerst wird für ein gegebenes NMR Spektrum der Peak mit der größten chemischen Verschiebung ν_{max} und der kleinsten chemischen Verschiebung ν_{min} bestimmt und eine Bingröße b festgelegt. Der größte Wert ν_{max} wird dabei aufgerundet und um eine Bingröße b erhöht (Gleichung 3.1). Der kleinste Wert ν_{min} wird abgerundet und um eine Bingröße b verringert (Gleichung 3.2).

$$\nu_{max} = ceiling(max) + b \tag{3.1}$$

$$\nu_{min} = floor(min) - b \tag{3.2}$$

Aus der Obergrenze ν_{max} und Untergrenze ν_{min} wird mit der Bingröße die nötige Anzahl an Bins n bestimmt (Gleichung 3.3).

$$n = ceiling(\frac{\nu_{max} - \nu_{min}}{b}) \tag{3.3}$$

In welchem Bin i ein Peak j liegt wird bestimmt, indem der kleinste Bin bestimmt wird, dessen unter Grenze kleiner als die chemische Verschiebung des Peaks ν_j ist (Gleichung

3.4)

$$i = floor((\nu_j - \nu min)/b) \tag{3.4}$$

Die Intensität des Bins I_i ist dabei die Summe aller in ihm liegenden Peaks (Gleichung 3.5).

$$I_i = \sum_{b \times i \leq \nu_j - \nu_{min} \leq b \times (i+1)} I_j \tag{3.5}$$

Die Intensität wird über alle Bins normalisiert. Um zwei Spektren zu vergleichen wird anstelle des Randwerte des einen Spektrums gemeinsame Randwerte für beide Spektren nach dem gleichen System bestimmt und die Peaks auf diese Bind aufgeteilt. Anschließend werden die Bins für jedes Spektrum einzelnd normiert. Der Überlapp O_i eines Bins des ersten Spektrums i ist dabei mit den Bins des zweiten Spektrums j gleich der Summe beider Bins, sowie des halben Werts der benachbarten Bins (Gleichung 3.6).

$$O_i = 0.5 \times (I_i + I_{j-1}) + (I_i + I_j) + 0.5 \times (I_i + I_{j+1}) : i = j \tag{3.6}$$

Der Gesamtüberlapp O ist die Summe aller Teilüberlappe O_i (Gelichung 3.7)

$$O_{ij} = \sum_i O_i \tag{3.7}$$

Aus dieser Crosskorrelation beider Spektren O_{ij} und der Selbstkorrelation beider Spektren O_{ii} und O_{jj}, wird der Ähnlichkeitsindex SI berechnet (Gleichung 3.8)

$$SI_{ij} = \frac{O_{ij}}{\sqrt{O_{ii} \times O_{jj}}} \tag{3.8}$$

Für alle Moleküle eines aus dem gesamten Derivationgraph ausgewählten Reaktionspfad wurden Literaturspektren recherchiert. Jedes mit ORCA berechnete ^{13}C-NMR, wurde mit den Literaturspektren verglichen. Die für ein Literaturspektrum normierten Ähnlichkeitsindices wurden als Wahrscheinlichkeit angenommen, dass beide NMR-Spektren die Gleiche Substanz abbilden.

3.5 Gurobipy

Gurobipy [19] ist ein Python basierter ILP-Solver. Zur Bestimmung der Optimalen Parameter wird ein ILP-Baum verwendet. Die bestimmten Wahrscheinlichkeiten wurden mit dem Derivationgraph kombiniert. Darauf basierend wurde Gruobipy verwendet um einen diese Wahrscheinlichkeiten maximierenden Reaktionpfad in dem Derivationgraph zu identifizieren.

3.6 Mød Zertifikat

Eine weitere Funktion von Mød ist das Zertifizieren eines bestimmten Reaktionpfades des Hypergraphen mittels Petrinetzen. Dafür müssen die mittels Gurobi bestimmten Parameter für den Derivationgraph in Mød festgelegt werden. Ein mittels ILP bestimmter Reaktionspfad kann so nähergehend untersucht werden, indem Reaktionen, auf Erfüllbarkeit mit den gegebenen Startmolekülen überprüft werden.

4 Ergebnisse

4.1 Ein-Molekül-Reaktionen

Für eine einfach Demonstration der Kombination von ILP wurden simple Reaktionen, mit hoher natürlicher Selektivität gesucht. Dabei wurden die natürlichen Synthesen der Stoffe Koffein und Vanillin näher untersucht. Diese Synthesen erfolgen im Wesentlichen durch Reaktionen an einem Zentralen Molekül, wobei die Reaktionspartner nicht weiter Relevant bleiben. Sie werden im Folgenden als Ein-Molekül-Reaktionen bezeichnet.

4.1.1 Koffein

Koffein ist ein dreifach Methyliertes Purin, welches vor allem in Schwarzem Tee und Kaffeebohnen vorkommt. Es wurde erstmals in den 1820 Jahren isoliert. Heute sind Koffeinhaltige Lebensmittel aus dem Alltag nicht mehr wegzudenken, erfüllt aber auch in Zahlreichen Anwendungsfeldern eine signifikante Rolle. In der Natur wird Koffein aus den Nukleotidbasen Adenin und Guanin über die erst Oxidierung zu Xanthosin und anschließende Methylierung der Stickstoffe des Rings hergestellt (Abb.4.1). Insbesondere die Methylierung erfolgt erst in der 7, dann in der 3 und zuletzt in der 1 Position. Diese geordnete Methylierung erfolgt mit hoher Spezifität und eignet sich so für eine nähere Untersuchung [20].

4.1.2 Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd

Vanillin ist die einer der beliebtesten Aromatischen Moleküle mit hoher Verwendung in Lebensmitteln, wobei der überwiegende Teil synthetisch hergestellt wird. In der Natur wird Vanillin in Vanille Orchideen aus Phenylalanin synthetisiert. Zuerst wird dabei der Aminrest in einer Eliminierung Reaktion zu Zimtsäure umgewandelt. Die Zimtsäure wird dann in der 3 und 4 Position des Phenylrests Hydroxiliert und zu einem Aldehyd oxidiert (Abb. 4.2). Die Hydroxylierung und oxidation zu einem Aldehyd eignet sich dabei für eine nähere Untersuchung [21].

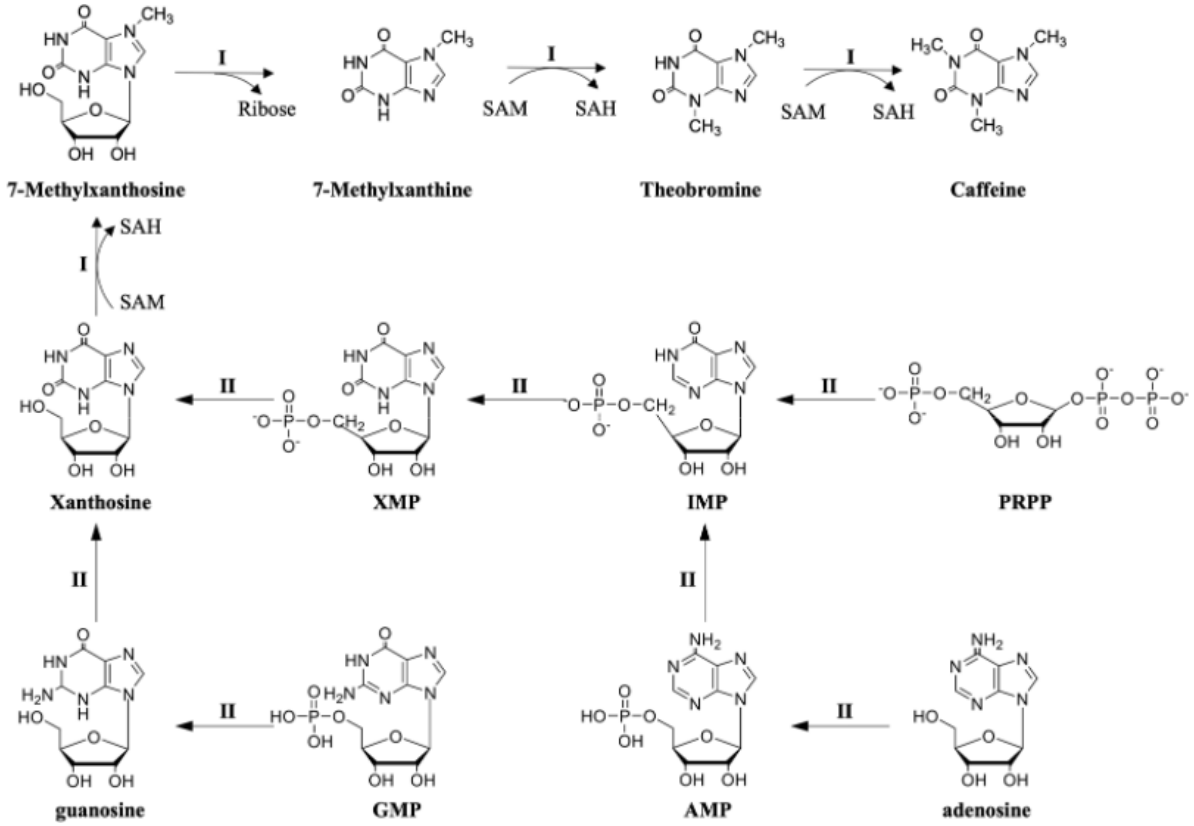


Abbildung 4.1: Synthese von Koffein in Pflanzen aus den Nukleotiden Adenin und Guanin. Erst werden die Purin Ringstrukturen Oxidiert und nach der Abspaltung der Ribose die Stickstoffe Methyliert. Die Methylierung erfolgt in der 7, 3 und zuletzt der 1 Position [20].

4.2 Mød: Ein-Molekül-Reaktionen

Für die Ein-Molekül-Reaktionen wurden zuerst in Mød Transformationsregeln definiert. Diese Regeln wurden dann auf ein Startmolekül angewandt, welches Teil des natürlichen Syntheseprozesses ist. Der betrachtete Syntheseausschnitt wurde dabei mit möglichst wenigen und möglichst einfachen Regen dargestellt.

4.2.1 Mød: Koffein

Für die Synthese von Koffein wurde mit dem Purin Ring Xanthine gestartet (Abb. 4.3) Ebenso wurde für die Transformationsregel zum Austausch eines an einen Stickstoff gebundenen Wasserstoff, durch eine Methylgruppe definiert. (Abb. 4.4). Durch das wiederholte anwenden der Regel auf Xanthine konnte ein Reaktionsnetzerk entwickelt werden, an dessen Ende die Synthese von Koffein steht (Abb. 4.5). Dabei wurden die folgenden Zwischenprodukte bestimmt:

- $p_{0,0}$: 1-Methylxanthin

- $p_{0,1}$: 3-Methylxanthin
- $p_{0,2}$: 7-Methylxanthin
- $p_{0,3}$: 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin
- $p_{0,4}$: 1,7-Dimethylxanthin oder Paraxanthin
- $p_{0,5}$: 3,7-Dimethylxanthin oder Theobromin

4.2.2 Mød: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd

Für die Synthese von Koffein wurde mit Zimtsäure gestartet (Abb. 4.6). Das natürliche Produkt ist dabei E-Zimtsäure. Zur Umsetzung der Zimtsäure zu dem Vanillin Zwischenprodukts, 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, wurde eine Regel zur Hydroxylierung der aromatischen Kohlenstoffe (Abb. 4.7) und zur Oxidierung einer Doppelbindung mit Carboxylgruppe zu einem Aldehyd (Abb. 4.8) definiert. Durch das wiederholte anwenden beider Regeln auf Zimtsäure konnte ein Reaktionsnetzerk entwickelt werden, an dessen Ende die Synthese von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd steht (Abb. 4.9). Die breite Regelanwendung bedeutet die Ermittlung vieler Moleküle, welche nicht mehr zu dem Zielmolekül umgesetzt werden können. Darum wurden die Zwischenprodukte auf die Moleküle beschränkt, die tatsächlich Zwischenprodukte darstellen. Dabei wurden die folgenden Zwischenprodukte bestimmt:

- $p_{0,4}$: 3-Hydroxzimtsäure oder m-Coumarsäure
- $p_{0,5}$: 4-Hydroxzimtsäure oder p-Coumarsäure
- $p_{0,6}$: Benzaldehyd
- $p_{0,13}$: 3,4-Dihydroxzimtsäure oder Kaffesäure
- $p_{0,16}$: 3-Hydroxybenzaldehyd
- $p_{0,17}$: 4-Hydroxybenzaldehyd

4.3 NMR: Ein-Molekül-Reaktionen

Für alle Zwischenprodukte wurde mit ORCA ein ^{13}C-NMR berechnet und ein dazugehöriges Literaturspektrum recherchiert.

4.3.1 NMR: Koffein

Für alle Xanthinringe lässt sich sagen, dass ausschließlich die Protonen der Methygruppen chemisch Äquivalent zueinander sind. In einem ^{13}C-NMR weisen also alle Kohlenstoffe ein eigenes Signal mit Intensität 1 auf. Die von ORCA berechneten NMR Spektren wurden den recherchierten Literaturspektren gegenübergestellt (Tabellen 4.1,4.2,4.3,4.4,4.5,4.6,4.7,4.8) und ihre Verschiebung zueinander bestimmt.

Tabelle 4.1: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Xanthin mit einem Literatur Spektrum [22]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.14 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
112.57	108.8	3.77
138.61	137.2	1.41000000000003
151.03	140.5	10.53
152.87	152.4	0.469999999999999
155.64	156.1	-0.460000000000008
		3.144

Tabelle 4.2: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 1-Methylxanthin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.71 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
30.18	27	3.18
112.28	106.4	5.88
137.88	140.6	-2.72
150.37	147	3.37
153.13	151.2	1.93000000000001
157.91	155.2	2.71000000000001
		2.39166666666667

Die Methylwasserstoff lassen sich dabei den Signalen um ca. 30 ppm zuordnen, wobei das 1-Methyl Signal mit 28.6 bis 30.18 bei ORCA und 26.7 bis 27.7 in den experimentellen Spektren den niedrigsten Wert aufweist. Die mittlere Verschiebung weißt das 3-Methylsignal mit 31.0 bis 32.1 in ORCA und 28.8 bis 29.7 in den experimentellen Spektren auf. Die größte Verschiebung ist dem 7-Methylsignal mit 36.7 bis 36.9 in ORCA und 32.9 bis 33.9 in den experimentellen Spektren zuzuordnen. Die Signale des Purinrings sind für den größten Teil konstant über alle Moleküle, wobei Xanthin mit 151.03 in ORCA zu 140.5 im Experiment eine besonders große Differenz aufweist. Die größten Unterschiede

Tabelle 4.3: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 3-Methylxanthin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.35 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
31.34	28.8	2.54
112.87	106.9	5.97
138.12	140.5	-2.38
153.46	149.4	4.06
154.78	151.2	3.58000000000001
155	154.7	0.300000000000011
		2.345

Tabelle 4.4: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 7-Methylxanthin mit einem Literatur Spektrum [24]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.73 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
36.69	33.03	3.66
113.78	106.9	6.88
143.18	143.01	0.170000000000016
151.13	149.3	1.82999999999998
153.94	151.35	2.59
157.1	155.85	1.25
		2.73

sind über alle Xanthine bei dem Kohlenstoff neben dem 7-Stickstoff. Über alle Moleküle gemittelt lässt sich bestimmen, dass die von ORCA ermittelten Spektren im Durchschnitt um 2.5 ppm nach oben verschoben sind.

4.3.2 NMR: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd

Für 3-hydroxylierte Zwischenprodukte gilt, dass keine Kerne chemisch Äquivalent zueinander sind. Wenn nicht oder nur in der 4-Position hydroxyliert ist, sind jeweils die im Phenylrest gegenüberliegenden Wasserstoffe und Kohlenstoff zueinander chemisch Äquivalent. In einem ^{13}C-NMR weisen also alle Kohlenstoffe in 3-hydroxilierten Moleküle ein eigenes Signal mit Intensität 1 auf. In nicht oder 4-hydroxylierten Molekülen verschmelzen jeweils zwei Signale zu insgesamt zwei Signalen mit Intensität 2. Die von ORCA berechneten NMR Spektren wurden den recherchierten Literaturspektren gegenübergestellt (Tabellen 4.9,4.10,4.11,4.12,4.13,4.14,4.15,4.16) und ihre Verschiebung zueinander bestimmt.

Tabelle 4.5: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Theophyllin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.61 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
29.23	27.7	1.53
32.05	29.7	2.35
112.36	106.4	5.95999999999999
137.43	140.5	-3.06999999999999
152.62	147.8	4.81999999999999
155.4	151.2	4.20000000000002
156.89	154.4	2.48999999999998
		2.61142857142857

Tabelle 4.6: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Paraxanthin mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.19 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
28.59	26.7	1.89
36.8	32.9	3.9
113.44	106.5	6.94
142.72	143	-0.280000000000001
151.81	147.4	4.41
153.04	151.1	1.94
158.8	155.3	3.5
		3.18571428571428

Bei den Zwischenprodukten der 3,4-Dihydroxybenzaldehyd Synthese lässt sich im Vergleich zu den Koffein Synthese Zwischenprodukten weniger ein Muster erkennen. Das ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass der deutliche Elektronegativitäten Unterschied zwischen Sauerstoff und Wasserstoff einen großen Einfluss auf das Ringsystem erwirkt. Dadurch sind die Signale des Kerngerüsts deutlich weniger Konstant. Das Endprodukt 3,4-Dihydroxybenzaldehyd sticht dabei aber trotzdem heraus, da es im Gegensatz zu allen anderen Spektren durchschnittlich eine größere chemische Verschiebung aufweist. Über alle Spektren gemittelt haben die ORCA Spektren trotzdem eine um 2.8 ppm größere chemische Verschiebung.

Tabelle 4.7: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Theobromin mit einem Literatur Spektrum [25]. Die Methylsignale (ca. 30 ppm) wurden aus einem anderen Spektrum genommen, da diese Angabe fehlte [26]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.63 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
30.96	29.3	1.66
36.7	33.9	2.8
114.14	108.1	6.04000000000001
142.73	142.6	0.129999999999995
153.39	150	3.38999999999999
155.92	153.1	2.81999999999999
156.49	154.9	1.59
		2.63285714285714

Tabelle 4.8: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Koffein mit einem Literatur Spektrum [23]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.77 ppm.

ORCA	Exp	Differenz ORCA - Exp
28.8	27.5	1.3
31.72	29.3	2.42
36.86	33.1	3.76
113.66	106.6	7.06
142.13	142.8	-0.670000000000016
153.86	148.1	5.76000000000002
155.29	151	4.28999999999999
158.29	154.5	3.78999999999999
		3.77285714285714

4.4 NMR SI: Ein-Molekül-Reaktionen

In bisherigen Analysen zu der Genauigkeit von berechneten NMR-Spektren im Vergleich zu Experimentellen Spektren wurde festgestellt, dass einfache DFT Methoden die Effekte von schweren Atomen wie dem in TMS enthaltenden Silizium nicht akkurat bestimmen können. Insbesondere kann davon ausgegangen werden, dass die Frequenz des TMS-Kohenstoff zu gering ausfällt [35, 36]. Das führt wiederum dazu, dass die chemische Verschiebung der Signale im ORCA Spektrum zu hoch ausfällt. Dieser Wert ist systematisch, weshalb er als ungefähres Mittel der Unterschiede zwischen den von ORCA berechneten und experimentellen Spektren quantifiziert wurde. Auf alle Peaks der experimentellen Spektren wurden 2.5 ppm hinzuaddiert. Die Bingröße b variiert in Literaturangaben zwischen 1 und 0.1 ppm [18, 37] mit einer Genauigkeit von 0.1 ppm. Deshalb

Tabelle 4.9: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Zimtsäure mit einem Literatur Spektrum [27]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 4.02 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
1	117.33	120.33	3
2	128.39	133.48	5.09
2	128.98	134.2	5.22
1	130.77	135.91	5.13999999999999
1	134.04	140.47	6.43000000000001
1	147.14	151.41	4.27000000000001
1	172.6	171.56	-1.03999999999999
			4.01571428571429

Tabelle 4.10: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für m-Coumarsäure mit einem Literatur Spektrum [28]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.51 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
1	115.3	118.6	3.3
1	118.6	121.09	2.49000000000001
1	119.2	121.69	2.49
1	120.8	122.36	1.56
1	131	134.46	3.46000000000001
1	137.1	141.29	4.19
1	146.5	153.69	7.19
1	159.1	164.15	5.05000000000001
1	170.5	172.55	2.05000000000001
			3.53111111111111

wurde die Bingröße b (Gleichung 4.1) variiert und der resultierende Ähnlichkeitsindex SI über alle sinnvollen Werte gemittelt.

$$b \in \{0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0\} \tag{4.1}$$

4.4.1 NMR SI: Koffein

Den Erwartungen entsprechend weißt das ORCA Spektrum von 7-Methylxanthine eine hohe Ähnlichkeit zu dem experimentellen Spektrum von 7-Methylxanthin auf. Das Spektrum von Paraxanthin ist jedoch noch etwas ähnlicher. Die Spektren von Theobromin haben im Vergleich dazu die größten Übereinstimmungen, wobei Koffein am zweit ähnlichsten ist. Allgemein scheint eine Identifikation des 7-Methylrest gut zu funktionieren,

Tabelle 4.11: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für p-Coumarsäure mit einem Literatur Spektrum [29]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.35 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
1	115.41	117.18	1.77000000000001
2	115.83	118.65	2.82000000000001
1	125.36	132.76	7.39999999999999
2	130.17	135.75	5.58000000000001
1	144.27	149.67	5.39999999999998
1	159.67	166.09	6.42000000000002
1	168.05	171.61	3.56
			4.70714285714286

Tabelle 4.12: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Benzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [30]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 4.80 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
2	128.9	133.45	4.54999999999998
2	129.5	135.86	6.36000000000001
1	134.2	139.15	4.95000000000002
1	136.4	141.47	5.06999999999999
1	192	195.09	3.09
			4.804

jedoch keine einfache Unterscheidung der Restlichen Methylgruppen möglich zu sein. Da in allen Molekülen das xanthine Grundgerüst vorliegt und die Addition einer Methylgruppe dieses nicht zu sehr verändert, haben alle Moleküle eine signifikante Ähnlichkeit zueinander (Tabelle 4.17).

4.4.2 NMR SI: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd

Bei der Vanillin Synthese liegen die chemischen Verschiebungen des Grundgerüsts weiter auseinander, weshalb manche Moleküle, wie 3-Hydroxybenzaldehyd nur eine sehr geringe Ähnlichkeit zu den natürlich Zwischenprodukten aufweisen. p-Coumarsäure hat die größte Ähnlichkeit zu sowohl seinem eigenen experimentellen Spektrum, sowie zu dem von 4-Hydoxybenzaldehyd. Die zweitgrößte Ähnlichkeit zu dem experimentellen Spektrum von p-Coumarsäure hat Kaffeesäure. Bei dem experimentellen Spektrum von 4-Hydroxybenzaldehyd hat das richtige Molekül die zweit größte Ähnlichkeit (Tabelle 4.18).

Tabelle 4.13: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für Kaffesäure mit einem Literatur Spektrum [31]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 2.18 ppm.

Heigt	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
1	147.9	155.79	7.88999999999999
1	146.5	149.88	3.38
1	129.3	132.99	3.69
1	123.1	131.94	8.84
1	121.7	118.15	-3.55
1	116.4	116.16	-0.240000000000009
1	141.5	149.28	7.78
1	114.6	110.95	-3.64999999999999
1	176.2	171.66	-4.53999999999999
			2.17777777777778

Tabelle 4.14: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 3-Hydroxybenzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [32]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.83 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
1	115	122.95	7.95
1	122	123.33	1.33
1	123	124.61	1.61
1	131	133.96	2.96000000000001
1	138	143.41	5.41
1	158	164.39	6.38999999999999
1	194	195.16	1.16
			3.83

4.5 ILP: Ein-Molekül-Reaktionen

Der Hypergraph der komplett explorierten Synthese wurde an Gurobi übergeben und um eine Kante die in das Ausgangsprodukt hineinfließt und aus dem Zielmolekül herausfließt erweitert. Die Wahrscheinlichkeiten wurden als konstante Werte $p_{i,e}$ den Kanten e des Hypergraphen zugeordnet. Die Kante 4 von Zimtsäure zu Benzaldehyd hat also die Wahrscheinlichkeit $p_{1,4} = 0.09$ das diese Reaktion dem ersten Referenzspektrum mit p-Coumarsöure entspricht. Die Wahrscheinlichkeit wurde der Kante zugeordnet, welche in den Knoten fließt. Für jede Kante werden vier ganzzahlige Variablen x_e, b_e, $n_{1,e}$ und $n_{2,e}$ definiert. Die Variable b_e ist dabei eine Wahrheitsvariable, die definiert ob eine Kante verwendet wird. Die Variable x_e beschreibt wie oft die selbe Kante verwendet wird. Die Variablen $n_{1,e}$ und $n_{2,e}$ sind ebenfalls Wahrheitsvariablen und legen fest, welche zwei Re-

Tabelle 4.15: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 4-Hydroxybenzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [33]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt 3.348 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
2	116.5	118.46	1.95999999999999
1	130.3	135.08	4.78
2	132.7	137.69	4.99000000000001
1	163.8	168.28	4.47999999999999
1	191	191.53	0.530000000000001
			3.348

Tabelle 4.16: Vergleich des von ORCA berechneten Spektrum für 3,4-Dihydroxybenzaldehyd mit einem Literatur Spektrum [34]. Die Werte sind in ppm angegeben. Die durchschnittliche Differenz beträgt -3.81 ppm.

Height	Exp	ORCA	Differenz ORCA - Exp
1	113.1	114.22	1.12
1	117.79	115.21	-2.58000000000001
1	133.4	124.59	-8.81
1	134.66	130.13	-4.53
1	149.32	145.44	-3.88
1	158.08	151.27	-6.81
1	191.41	190.26	-1.15000000000001
			-3.80571428571429

aktionen den Referenz NMR-Spektren entsprechen und deswegen zu der Zielfunktion da zuzählen. Dabei ist $n_{1,e}$ die Zuordnungsvariable zu dem ersten Referenz NMR-Spektrum mit 7-Methylxanthin oder p-Coumarsäure und $n_{2,e}$ die Zuordnungsvariable zu dem zweiten Referenz NMR-Spektrum mit 3,7-Methylxanthin oder 4-Hydroxybenzaldehyd. Die Variablen unterliegen den Beschränkungen, dass:

- $x_e \geq b_e$
- $b_e \geq n_{1,e}$
- $b_e \geq n_{2,e}$
- flow ([], [Startmolekül]) = 1
- flow ([Zielmolekül], []) = 1
- Für jedes Molekül: inflow = outflow

Tabelle 4.17: Resultierende Wahrscheinlichkeiten beim Vergleich aller Zwischenprodukte der Koffeinsynthese, sowie Xanthin und Koffein mit den natürlichen Zwischenprodukten 7-Methyxanthin und Theobromin.

Molekül	7-Methylxanthin	Theobromin
Xanthin	0.12	0.25
1-Methylxanthin	0.18	0.16
3-Methylxanthin	0.12	0.2
7-Methylxanthin	0.25	0.21
Theophylline	0.18	0.16
Paraxanthin	0.3	0.18
Theobromin	0.1	0.31
Koffein	0.3	0.29

Tabelle 4.18: Resultierende Wahrscheinlichkeiten beim Vergleich aller Zwischenprodukte der Vanillesynthese mit den natürlichen Zwischenprodukten p-Coumarsäure und 4-Hydroxybenzaldehyd.

Molekül	p-Coumarsäure	4-Hydroxybenzaldehyd
Zimtsäure	0.09	0.17
p-Coumarsäure	0.38	0.44
m-Coumarsäure	0.12	0.12
Benzaldehyd	0.09	0.18
Kaffesäure	0.34	0.15
3-Hydroxybenzaldehyd	0.02	0.03
4-Hydroxybenzaldehyd	0.34	0.26
3,4-Dihydroxybenzaldehyd	0.17	0.17

- $n_{1,e} + n_{2,e} \leq 1$
- $\sum_e n_{1,e} = 1$
- $\sum_e n_{2,e} = 1$

Unter diesen Beschränkungen soll ein Pfad durch den Hypergraphen bestimmt werden, welcher ein geordnetes Paar von Molekülen auswählt, welche zusammen die größte Wahrscheinlichkeit aufweisen und zusammen alle Zwischenprodukte der Synthese darstellen. Die ausgehenden Kanten sind nicht in die Zielfunktion eingeflossen (Gleichung 4.2).

$$maxObj = \sum_e 1000 \times (p_{1,e} \times n_{1,e} + p_{2,e} \times n_{2,e}) - \frac{x_e}{max(p_{1,e}, p_{2,e})} \tag{4.2}$$

Tabelle 4.19: Der für die Koffeinsynthese definierte Hypergraph in Gurobi mit den für jede Kante definierten Wahrscheinlichkeiten.

Index	Edukt	Produkt	$n_{\text{7-Methylxanthin},e}$	$n_{\text{3,7-Dimethylxanthin},e}$
1		Xanthin	0.12	0.25
2	Xanthin	1-Methylxanthin	0.18	0.16
3	Xanthin	3-Methylxanthin	0.12	0.2
4	Xanthin	7-Methylxanthin	0.25	0.21
5	1-Methylxanthin	Theophyllin	0.18	0.16
6	1-Methylxanthin	Paraxanthin	0.3	0.18
7	3-Methylxanthin	Theophyllin	0.18	0.16
8	3-Methylxanthin	Theobromin	0.1	0.31
9	7-Methylxanthin	Paraxanthin	0.3	0.18
10	7-Methylxanthin	Theobromin	0.1	0.31
11	Theophyllin	Koffein	0.3	0.29
12	Paraxanthin	Koffein	0.3	0.29
13	Theobromin	Koffein	0.3	0.29
14	Koffein		0.0	0.0

Tabelle 4.20: Lösung von Gurobi für die Koffeinsynthese.

Index	Edukt	Produkt	flow x_e
1		Xanthin	1
2	Xanthin	1-Methylxanthin	0
3	Xanthin	3-Methylxanthin	0
4	Xanthin	7-Methylxanthin	1
5	1-Methylxanthin	Theophyllin	0
6	1-Methylxanthin	Paraxanthin	0
7	3-Methylxanthin	Theophyllin	1
8	3-Methylxanthin	Theobromin	0
9	7-Methylxanthin	Paraxanthin	0
10	7-Methylxanthin	Theobromin	1
11	Theophyllin	Koffein	0
12	Paraxanthin	Koffein	0
13	Theobromin	Koffein	1
14	Koffein		1

A ILP: Koffein

Der Hypergraph für die Koffeinsynthese wird in Tabelle 4.19 dargestellt. Die beste gefundene Lösung ist für die Kanten 1, 4, 10, 13 und 14 jeweils ein flow $x_e = 1$ und alle anderen Kanten ein flow $x_e = 0$ (Tabelle 4.20). Dies entspricht der natürlich auftretenden Lösung.

4.5.1 ILP: Vanillin und 3,4-Dihydroxyaldehyd

Der Hypergraph für die Vanillinsynthese wird in Tabelle 4.19 dargestellt. Die beste gefundene Lösung ist für die Kanten 1, 2, 6, 13 und 14 jeweils ein flow $x_e = 1$ und alle anderen Kanten ein flow $x_e = 0$ (Tabelle 4.22). Dies entspricht der natürlich auftretenden Lösung.

Tabelle 4.21: Der für die Vanillesynthese definierte Hypergraph in Gurobi mit den für jede Kante definierten Wahrscheinlichkeiten.

Index	Edukt	Produkt	$n_{\text{p-Coumarsäure},e}$	$n_{\text{4-Hydroxybenzaldehyd},e}$
1		Zimtsäure	0.09	0.17
2	Zimtsäure	p-Coumarsäure	0.38	0.44
3	Zimtsäure	m-Coumarsäure	0.12	0.12
4	Zimtsäure	Benzaldehyd	0.09	0.18
5	p-Coumarsäure	Kaffesäure	0.34	0.15
6	p-Coumarsäure	4-Hydroxybenzaldehyd	0.34	0.26
7	m-Coumarsäure	Kaffesäure	0.34	0.15
8	m-Coumarsäure	3-Hydroxybenzaldehyd	0.02	0.03
9	Benzaldehyd	3-Hydroxybenzaldehyd	0.02	0.03
10	Benzaldehyd	4-Hydroxybenzaldehyd	0.1	0.31
11	Kaffesäure	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	0.17	0.17
12	3-Hydroxybenzaldehyd	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	0.17	0.17
13	4-Hydroxybenzaldehyd	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	0.17	0.17
14	3,4-Dihydroxybenzaldehyd		0.0	0.0

Tabelle 4.22: Lösung von Gurobi für die Koffeinsynthese.

Index	Edukt	Produkt	flow x_e
1		Zimtsäure	1
2	Zimtsäure	p-Coumarsäure	1
3	Zimtsäure	m-Coumarsäure	0
4	Zimtsäure	Benzaldehyd	0
5	p-Coumarsäure	Kaffesäure	0
6	p-Coumarsäure	4-Hydroxybenzaldehyd	1
7	m-Coumarsäure	Kaffesäure	0
8	m-Coumarsäure	3-Hydroxybenzaldehyd	0
9	Benzaldehyd	3-Hydroxybenzaldehyd	0
10	Benzaldehyd	4-Hydroxybenzaldehyd	0
11	Kaffesäure	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	0
12	3-Hydroxybenzaldehyd	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	0
13	4-Hydroxybenzaldehyd	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	1
14	3,4-Dihydroxybenzaldehyd		1

4.6 Fazit: Ein-Molekül-Reaktionen

Bei den bisher betrachteten Ein-Molekül-Reaktionen wurde immer nur ein festgelegtes Startmolekül in das System gegeben. Dieses Startmolekül wurde nach Transformationsregeln variiert, wobei jedoch nach dem natürlichen Vorbild auch genau ein Zielmolekül synthetisiert werden sollte. In dem Koffein Beispiel gab es dabei keine Enantiomere oder E/Z-Isomere. In dem Vanille Beispiel gab es keine Enatiomere. Es gab mit Zimtsäure, Coumarsäure und Kaffesäure zwar E/Z-Isomere, welche aber durch die natürliche Vorgabe von E-Zimtsäure bereits vorgegeben waren. Außerdem entstande keine neue Doppelbindung mit einem E/Z-Isomer durch Graphtransformation. Der Schluss von dem Graphen auf eine Geometrie war deswegen immer eindeutig.
Für die Synthesen waren immer genau drei Reaktionen nötig, welche mittels des ILP nur bezüglich ihrer Reihenfolge variiert werden konnte. Das Problem ließe sich daher ebenfalls durch die einfache Addition zweier Moleküle entlang eines ausgewählten Pfades lösen. Der Raum möglicher Lösungen ist mit 6 pro Beispiel stark begrenzt. Trotzdem eigneten sich beide Beispiele mit der natürlich auftretenden Selektivität der Reihenfolge, der guten Differenzierbarkeit der NMR-Spektren und Kompaktheit der Synthese als Graphtransformationsregeln als Demonstration des Konzeptes.

4.7 Multi-Molekül-Reaktionen

Um die Grenzen der Möglichkeiten des ILP weiter auszureizen werden im Folgenden Reaktionen, die ebenfalls mit einfachen Reaktionsregeln ein hochvernetztes Reaktionsnetzwerk erzeugen betrachtet.

4.8 Olefin Metathese und Diels Alder

Die zwei Reaktionen Olefin Metathese in Kombination mit der Diels-Alder-Reaktion erlaubt mit dem richtigen Ausgangsmolekülen die Entwicklung eines hochvernetzten Reaktionsnetzerks und unterliegenden Hypergraphen.

4.8.1 Olefin Metathese

Die Olefin Metathese ist eine vergleichbar neuere Reaktion [38]. Mit meistens einem organischen Ruthenium-Katalysator werden dabei die Reste zweier Doppelbindungen rekombiniert. Dar Ruthenium-Katalysator hat dabei eine offene Bindungsstelle an die eine Hälfte der C-C-Doppelbundung als Carben bindet (A und E). Eine Olefin (B und F) bindet an diesen Komplex (C und G). Aus diesem Komplex wird ein Olefin abgespalten,

welches entweder das eingehende Olefin ist oder eine beliebige Kombination beider Olefine (D) (Abb. 4.10). In der Forschung wurde dieser Katalytische Prozess zu immer gezielteren Ausbeuten durch spezialisierte Katalysatoren weiterentwickelt. Dabei wurde neben der generellen Selektivität der Produkte auch eine gezielte Selektivität hin zu E-Isomeren erzielt. Für die Anwendung auf ein Reaktionsnetzwerk ist eine Produktspezialisierung jedoch weniger interessant. Die E/Z-Selektivität ist dabei insbesondere im Hinblick auf den chemischen Molekül als Graphen nicht umsetzbar, wenngleich sie bei der Geometirerealisierung berücksichtigt werden kann. Die Möglichkeiten der Olefinmetathese sind jedoch begrenzt, wenn es um die Queervernetzung geht. Bei einer Olefin Metathese bleibt die Gesamtzahl an Einfach und Doppelbindungen gleich.

4.8.2 Diels Alder

Die Diels Alder Reaktion ist eine ohne Katalysator natürlich auftretende Reaktion, bei der zwei Doppelbindungen enthaltenden Moleküle verbunden werden. Dabei wird eine Vinylgruppe und zwei mit einer Einfachbindung verbundenen Vinylgruppen zu einem Cyclohexen Ring (Abb. 4.11). Wenn diese Bedingungen in einer Lösung vorhanden sind, kommt es zu dieser Kombination, mit nur geringer Rückreaktion [39]. Die Diels Alder Reaktion ist einfach und sorgt dafür, dass Doppelbindungen zu Einfachbindungen werden. In der Kombination mit der Olefin Metathese sollten so viele verschiedene Produkte möglich werden.

4.8.3 Butadien

Der gewählte Ausgangsstoff ist Butadien. Das vorliegen von Zwei Doppelbindungen erlaubt es der Olefinmetathese Kohlenstoffketten mit alternierenden Einfach und Doppelbindungen aufzubauen. Diese können wiederum mit der Diels Alder Reaktion untereinander Kombiniert werden und so zu einer Großen Menge an unterschiedlichen Molekülen führen, welche alle untereinander kombinierbar sind.

4.9 Mød: Multi-Molekül-Reaktionen

Bei der Definition der Transformationsregeln für Multi-Molekül-Reaktionen müssen auf der linken und rechten Seite, sowie im Kontext die gleichen Atome vorliegen. Bei den meisten mehrstufigen, chemischen Synthesen wird ein Zentrales Molekül betrachtet. Es kommt zwar vor, dass für eine Reaktion zwei Moleküle zusammen geführt werden, aber Teile des Moleküls, die in Reaktionen abgespalten werden, werden in der Restlichen Synthese nicht weiter erwähnt. Bei einem Multi Molekül sollen diese abgespaltenen Moleküle potenzi-

ell wieder miteinander Reagieren. Es ist also wichtig, dass eine Transformationsregel in hinsicht auf Multi-Molekül-Reaktionen, alle Teile vollständig weiterführt.

4.9.1 Mød: Olefin Metathese und Diels Alder

In Mød wurde mit dem Molekül Butadien (Abb. 4.12) gestartet. Auf dieses wurden wiederholt die Olefin Metathese (Abb. 4.13) und die Diels Alder Reaktion (Abb. 4.14) angewendet. Bei dieser Reaktion ist es anders als bei den bisherigen Reaktionen möglich, dass der Ergebnisraum unbegrenzt wachsen kann. Darum sind Beschränkungen des Ergebnisraums nötig. Die einfachste Beschränkung der Ergebnisse ist eine Obergrenze für die Anzahl an Atomen. Damit Butadien als Startmolekül diese Begrenzung erfüllt, müssen mindestens 4 Kohlenstoffe zugelassen werden. Damit die Diels Alder Reaktion stattfinden kann müssen 6 Kohlenstoffe erlaubt sein. Die Regeln zeigen einen diversen Raum an gefundenen Molekülen bei 10 Kohlenstoffen. Da dies die Computerleistung stark beansprucht muss der Raum weiter eingeschränkt werden. Die Olefin Metathese ist bekannt dafür, Ringe mit großer Ringspannung aufzubrechen [38]. Besonders strapaziert sind kleine Ringe mit der Größe 3 und 4, sowie große Ringe. Ein Kohlenstoff Ring der Größe 6 ist am stabilsten [40]. Da die Olefin Metathese mit hoher Selektivität Ringe mit hoher Spannung aufbricht, ist davon auszugehen, dass zu große und zu kleine Ringe nicht Teil des Ergebnisraums sind. Insbesondere ist nur der 6 Ring als die stabilste Ringgröße zu erwarten. Deshalb wurden für jedes gefundene Molekül alle sehnenlosen Ringe gefunden und alle Ringe, die nicht die Größe 6 hatten aus dem Ergebnis Raum entfernt. Eine weitere Quelle der Ringspannung sind überlappende Ringe. Norbornan wird zum Beispiel aus drei überlagernden Ringen gebildet. Da auch in diesen Molekülen hohe Ringspannung vorliegt wurden alle Moleküle mit Ringen, die mehr als zwei gemeinsame Atome haben aus dem Ergebnisraum entfernt. Die letzte Begrenzung für Ringspannung ist, dass kein Atom in vier Ringen sein kann.
Mit der Beschränkung durch wurden durch die Regelanwendung 19 Moleküle mit etwa 200 Transformationen aus Butadien entwickelt. Die Moleküle und ihre SMILE-Strings lauten:

- Butadien: C=CC=C
- Ethylen: C=C
- Hexatrien: C=CC=CC=C oder C=C/C=C/C=C
- 4-Vinyl-Cyclohex-1-en: C1CCC(C=C)CC=1
- 4-Vinyl-Octa-1,7-Dien: C(CCC(C=C)CC=C)=C
- Octatetraen: C=CC=CC=CC=C oder C=C/C=CC=C/C=C
- 4-Butadienyl-Cyclohex-1-en: C1CCC(C=CC=C)CC=1

- 3-Vinyl-Cyclohex1en: C=CC1C=CCCC1
- Cyclohexen: C1CCCCC=1
- 4,5-Divinyl-Cyclohex-1-en: C=CC1CC=CCC1C=C
- 3,4-Divinyl-Cyclohex-1-en: C1CCC(C=C)C(C=C)C=1
- 3,5-Divinyl-Cyclohex-1-en: C(C1CC(C=C)C=CC1)=C
- Benzol: C1C=CC=CC=1
- 5-Butan-1-enyl-Cyclo-1,3-dien: C(CCC1C=CC=CC1)=C
- 3-Butadienyl-Cyclohex-1-en: C1C(C=CC=C)CCCC=1
- 3-Vinyl-Octa-1,7-Dien: C=CC(C=C)CCCC=C
- Okta-1,7-dien: C=CCCCCC=C
- 3,6-Divinyl-Cyclohex1en: C=CC1C=CC(C=C)CC1
- 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydronaphthalin: C1CC2CCCCC2CC=1
- 1,4,4a,8a-Tetrahydronaphthalin: C1CC2C=CC=CC2CC=1

Wenn die Startmoleküle mit einem generischen Olekinmetathese Katalysator zum reagieren gebracht wird ist zu erwarten, dass alle Moleküle in verschiedenen Enantiomeren und E/Z-Isomeren synthetisiert werden würden. Daher ist es ohne das tatsächliche durchführen dieses Experiments schwierig einen Reaktionspfad herauszusuchen, der von dem ILP bestätigt werden soll. Es wurde sich für die Synthese von Benzol entschieden, da die hohe Symmetrie im Vergleich zu den anderen Spektren zu einem sehr markanten Spektrum führt (Abb. 4.15). Die direkteste Synthese ist dabei die Olefin Metathese von zwei Butadien zu Hexatrien und Ethylen. Anschließend die Olefin Metathese von Hexatrien mit Butadien zu Octatetraen. Zuletzt eine Ringschluss Olefin Metathese von Octatretraen zu Benzol und Ethylen. Es werden drei Butadien eingesetzt um mit drei Olefin Metathesen ein Benzol und drei Ethylen zu erhalten.

4.10 NMR: Multi-Molekül-Reaktionen

4.10.1 NMR: Olefin Metathes und Diels Alder

Die generierten Graphen wiesen anders als zuvor verschiedene Enantiomere, sowie E/Z-Isomere auf. Es ist daher notwendig diese zu unterscheiden. In den Fällen Hexatrien und

Octatetraen wurde speziell die Konfiguration gewählt, bei der alle Doppelbindungen in der E-Konfiguration sind. Bei den Verbindungen mit Cyclohexanring und angehängten Vinylgruppen, wurde die Position so gewählt, dass die Reste Äquatorial zum Ring stehen. Bei den beiden Hydronaphtalinen wurde die Konfiguration gewählt, bei der beide Ringe in der Äquatorialen Konfiguration liegen. Verallgemeinert wurde die Konfiguration mit der größten Symmetrie und dadurch mit den meisten chemisch Äquivalenten Kohlenstoffen gewählt.

4.11 NMR SI: Multi-Molekül-Reaktionen

In der Literatur werden NMR-Spektren bevorzugt für einen vollständig aufgereinigten Stoff angegeben. Daher wurde entschieden, dass jedes Molekül NMR mit dem Kombinierten NMR aller Edukte der vorangegangenen Reaktionen verglichen werden.

4.11.1 NMR SI: Olefin Metathes und Diels Alder

Die Referenzspektren der Benzolsynthese sind:

- Hexatrien und Ethylen
- Octatetraen und Ethylen
- Benzol und Ethylen

Für den Vergleich der NMR Spektren wurden die Bingrößen b (Gleichung 4.1) verwendet. Der Ähnlichkeitsindex wurde als Mittelwert des Ähnlichkeitsindex für alle Bingrößen genommen. Die finale Wahrscheinlichkeit entspricht dem Ähnlichkeitsindex normalisiert für jedes Referenzspektrum. Das Referenzspekrtrum mit Hexatrien und Ethylen weißt eine große Ähnlichkeit mit den beiden tatsächlichen Molekülen auf. Die Ähnlichkeit zum Referenzspektrum liegt für Ethylen bei 0.18 und für Hexatrien bei 0.31. Die Moleküle Butadien mit 0.11 und Octatetraen mit 0.21 weisen ebenfalls eine hohe Ähnlichkeit zum Referenzspektrum auf. Da es sich bei Octatetraen, Hexatrien und Butadien um Kohlenstoffketten mit alternierenden Einfach- und Doppelbindungen ist diese Ähnlichkeit zu erwarten. Alle drei haben ein Signal bei ca. 122 ppm, und ein Signal bei ca. 145 ppm. Die längeren Ketten haben dabei ein Signal bei ca. 140 ppm zusätzlich, weshalb der Überlapp bei Hexatrien und Octatetraen etwas größer ist. Das Referenzspektrum mit Octatetraen und Ethylen weißt eine große Ähnlichkeit mit beiden tatsächlichen Molekülen auf. Die Ähnlichkeit zum Referenzspektrum liegt für Ethylen bei 0.15 und für Octatetraen bei 0.31. Die Moleküle butadien mit 0.11 und Hexatrien mit 0.21 weisen ebenfalls eine hohe Ähnlichkeit zum Referenzspektrum auf. Die Gründe dafür sind wie beim ersten Referenzsspektrum, da der

Tabelle 4.23: Resultierende Wahrscheinlichkeiten für den Vergleich aller aus Butadien Entwickelten Moleküle mit Hexatrien und Ethylen, Octatetraen und Ethylen und Benzol und Etylen.

Molekül	Hexatrien und Ethylen	Octatetraen und Ethylen	Benzol und Etylen
Butadien	0.11	0.11	0.0
Ethylen	0.18	0.15	0.17
Hexatrien	0.31	0.21	0.0
4-Vinyl-Cyclohex-1-en	0.0	0.0	0.0
4-Vinyl-Octa-1,7-Dien	0.04	0.04	0.0
Octatetraen	0.21	0.31	0.0
4-Butadienyl-Cyclohex-1-en	0.02	0.02	0.03
3-Vinyl-Cyclohex1en	0.0	0.0	0.0
Cyclohexen	0.0	0.0	0.0
4,5-Divinyl-Cyclohex-1-en	0.0	0.0	0.01
3,4-Divinyl-Cyclohex-1-en	0.0	0.0	0.0
3,5-Divinyl-Cyclohex-1-en	0.0	0.0	0.16
Benzol	0.0	0.0	0.51
5-Butan-1-enyl-Cyclo-1,3-dien	0.0	0.0	0.09
3-Butadienyl-Cyclohex-1-en	0.03	0.03	0.0
3-Vinyl-Octa-1,7-Dien	0.0	0.0	0.0
Okta-1,7-dien	0.0	0.0	0.0
3,6-Divinyl-Cyclohex1en	0.06	0.07	0.0
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydronaphthalin	0.0	0.0	0.0
1,4,4a,8a-Tetrahydronaphthalin	0.03	0.04	0.03

Ähnlichkeitsindex SI zweier Moleküle Symmetrisch ist. Das Referenzspektrum mit Benzol und Etyhlen hat die größte Ähnlichkeit mit den beiden tatsächlich im Spektrum enthaltenden Stoffen, Ethylen mit 0.17 und Benzol mit 0.51. Es gibt aber auch einige weitere Stoffe wie 5-Butan-1-enyl-Cyclo-1,3-dien und 3,5-Divinyl-Cyclohex-1-en, welche mit 0.09 und 0.16 ebenfalls eine deutliche Ähnlichkeit aufweisen. Diese Ähnlichkeit liegt daran, dass der eine Benzolpeak bei ca. 132.96 ppm mit Peaks aus den anderen beiden Spektren überlagert. Beide Moleküle haben einen Peak bei 132.93 und 133.29 ppm respektive. Da der Peak von 5-Butan-1-enyl-Cyclo-1,3-dien näher liegt ist die Ähnlichkeit größer. Diese Vergleiche demonstrieren die Limitationen eines simpleren Ansatz wie dem Binning mit Crosskorrelation. Ähnliche Moleküle mit vergleichbaren chemischen Verschiebungen können einen hohen Ähnlichkeitsindex SI aufweisen, auch wenn die Anzahl der Peaks nicht zum Molekül passt. Die tiefer gehenden chemischen Informationen können so verloren gehen.

4.12 ILP: Multi-Molekül-Reaktionen

Für die Definition des ILP Problems wurde der Hypergraph über alle mit Mød entwickelten Reaktionen definiert. Dabei besteht eine Kante, die den Ausgangsstoff in das System einführen kann und für jedes andere Molekül eine Kante, die es aus dem System entfernt. Die Kanten, bei der die Edukte und Produkte identisch zueinander sind wurden aufgrund ihrer Redundanz entfernt.

4.12.1 ILP: Olefin Metathes und Diels Alder

A Kantenwahrscheinlichkeit

Die Wahrscheinlichkeiten wurden als konstante Werte $p_{i,e}$ den Kanten e des Hypergraphen zugeordnet. Die Wahrscheinlichkeit wurde der Kante zugeordnet, welche in den Knoten fließt. Im der Olefinmetathese fließt jede Kante entweder in keine, ein oder zwei Edukte. Augehende Kanten, die ins nichts fließen sollten in der Zieflunktion nicht berücksichtigt werden. Die chemischen Reaktionen sind also nur die Kanten mit ein oder zwei Produkten. Da den Produkten Wahrscheinlichkeitswerte zugewiesen sind liegt nahe, dass die Gesamtwahrscheinlichkeit dem Produkt beider Einzelwahrscheinlichkeiten der Produkte entspricht. Da die Wahrscheinlichkeiten kleiner als 1 sind, wird dies bei Kanten mit zwei Edukten zu kleineren Wahrscheinlichkeiten führen als bei Kanten mit nur einem Edukt. Ein weiterer Ansatz ist den Mittelwert beider Produkte zu wählen. Diese Lösung sorgt dafür, dass eine Kante mit einem sehr unwahrscheinlichen und einem sehr wahrscheinlichen Produkt trotzdem eine mittlere Gesamtwahrscheinlichkeit hat. Wir betrachten zur demonstration der Kantenwahrscheinlichkeit zwei Kanten im Hypergraphen bezüglich ihrer Wahrscheinlichkeit für das dritte Referenzspektrum.

- 42: Octatetraen → Benzol + Ethylen
- 44: 4-Butadienyl-Cyclohex-1-en → 5-Butan-1-enyl-Cyclo-1,3-dien

Die Wahrscheinlichkeiten für Kanten mit nur einem Produkt entsprechen der Wahrscheinlichkeit für dieses Produkt. Demnach hat die Kante 44 für das dritte Referenzspektrum die Wahrscheinlichkeit $p_{3,44}$ für Durchschnitt und Produkt. Kante 42 hingegen hat die Wahrscheinlichkeit 0.0876 für das Produkt (Gleichung 4.3) und 0.34 (Gleichung 4.4).

$$p_{3,42} = 0.51 \times 0.17 = 0.0876 \tag{4.3}$$

$$p_{3,42} = \frac{0.51 + 0.17}{2} = 0.34 \tag{4.4}$$

Für jede Kante werden fünf ganzzahlige Variablen x_e, b_e, $n_{1,e}$, $n_{2,e}$ und $n_{3,e}$ definiert. Die Variable b_e ist dabei eine Wahrheitsvariable, die definiert ob eine Kante verwendet wird. Die Variable x_e beschreibt wie oft die selbe Kante verwendet wird. Die Variablen $n_{1,e}$, $n_{2,e}$ und $n_{3,e}$ sind ebenfalls Wahrheitsvariablen und legen fest, welche drei Reaktionen den Referenz NMR-Spektren entsprechen und deswegen zu der Zielfunktion da zuzählen. Dabei ist $n_{1,e}$ die Zuordnungsvariable zu dem ersten Referenz NMR-Spektrum mit Hexatrien und Ethylen, $n_{2,e}$ die Zuordnungsvariable zu dem zweiten Referenz NMR-Spektrum mit Octatetraen und Ethylen und $n_{3,e}$ die Zuordnungsvariable zum dritten Referenz NMR-Spektrum mit Benzol und Ethylen. Da das ILP aus den Startmolekülen die den NMR

Spektren nach Wahrscheinlichste Lösung zu finden, ist kein Molekül als Zielmolekül definiert. Die Variablen unterliegen den Beschränkungen, dass:

- $x_e \geq b_e$
- $b_e \geq n_{1,e}$
- $b_e \geq n_{2,e}$
- $b_e \geq n_{3,e}$
- flow ([], [Startmolekül]) = 3
- Für jedes Molekül: inflow = outflow
- Für jedes Kantenpaar: i: head → tail und j: tail → $\sum b_i + b_j \leq 1$
- $n_{1,e} + n_{2,e} + n_{3,e} \leq 1$
- $\sum_e n_{1,e} = 1$
- $\sum_e n_{2,e} = 1$
- $\sum_e n_{3,e} = 1$
- wenn die größte Wahrscheinlichkeit einer nicht ausgehenden Kante $p_{max,e} = 0$ ist, wird diese stattdessen auf $p_{max,e} = 0.0001$ gesetzt um einen Wertfehler zu verhindern

Unter diesen Beschränkungen soll ein Pfad durch den Hypergraphen bestimmt werden, welcher die drei Wahrscheinlichsten Kanten für die drei Referenzspektren auswählt dabei möglichst wenige unwahrscheinliche Kanten beinhaltet. Die ausgehenden Kanten sind nicht in die Zielfunktion eingeflossen (Gleichung 4.5).

$$maxObj = \sum_e 1000 \times (p_{1,e} \times n_{1,e} + p_{2,e} \times n_{2,e} + p_{3,e} \times n_{3,e}) - \frac{x_e}{max(p_{1,e}, p_{2,e}, p_{3,e})} \quad (4.5)$$

Für beide Kantenwahrscheinlichkeitsdefinitionen wurden jeweils die 10 besten Lösungen gesucht.

B Knoten Auswahl

Ein Ansatz der unabhängig von der Auswahl der Kantenwahrscheinlichkeitsberechnung ist, aus den NMR-Spektren Zielmoleküle zu wählen und einen Pfad zu finden, der diese synthetisiert. Dafür wurde jedem Molekül v die Wahrscheinlichkeit $p_{i,v}$ direkt zugeordnet. Für jede Kante des Hypergraphen werden zwei Variablen x_e und b_e definiert. Die Variable b_e ist dabei eine Wahrheitsvariable, die definiert ob eine Kante verwendet wird.

Die Variable x_e beschreibt wie oft die selbe Kante verwendet wird. Für jeden Knoten des Hypergraphen werden drei Variablen $n_{1,e}$, $n_{2,e}$ und $n_{3,e}$ definiert. Diese drei Variablen sind ebenfalls Wahrheitsvariablen und legen fest, welche drei Moleküle den drei Referenzspektren entsprechen. Dabei ist $n_{1,e}$ die Zuordnungsvariable zu dem ersten Referenz NMR-Spektrum mit Hexatrien und Ethylen, $n_{2,e}$ die Zuordnungsvariable zu dem zweiten Referenz NMR-Spektrum mit Octatetraen und Ethylen und $n_{3,e}$ die Zuordnungsvariable zum dritten Referenz NMR-Spektrum mit Benzol und Ethylen. Die Variablen unterliegen den Beschränkungen, dass:

- $x_e \geq b_e$
- Hilfsvariable: $m_v = \sum eb_e : v \in head(b_e)$
- $m_v \geq n_{1,v}$
- $m_v \geq n_{2,v}$
- $m_v \geq n_{3,v}$
- flow ([], [Startmolekül]) = 3
- Für jedes Molekül: inflow = outflow
- Für jedes Kantenpaar: i: head $\rightarrow$ tail und j: tail $\rightarrow \sum b_i + b_j \leq 1$
- $n_{1,v} + n_{2,v} + n_{3,v} \leq 1$
- $\sum_v n_{1,v} = 1$
- $\sum_v n_{2,v} = 1$
- $\sum_v n_{3,v} = 1$

Dabei soll die Wahrscheinlichkeit der ausgewählten Moleküle maximiert werden (Gleichung 4.6)

$$\sum_v \sum_i n_{i,v} \times p_{i,v} \tag{4.6}$$

Wenn es mehrere Lösungen gibt, die den gleichen Wert für die Zielfunktion z haben, werden diese erst danach sortiert, welche Lösung die geringste Anzahl an Reaktionen hat (Gleichung 4.7) und bei der gleichen Anzahl an Reaktionen, nach dem geringsten flow (Gleichung **??**).

$$\sum_e b_e \tag{4.7}$$

$$\sum_e x_e \tag{4.8}$$

Tabelle 4.24: Lösung 1 für die Knotenauswahl beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 3$.

Flow	Kante	Edukt	Produkt
3	1	Ethylen	
1	4	2 Butadien	Hexatrien + Ethylen
1	23	Butadien + Hexatrien	Octatetraen + Ethylen
1	41	Benzol	
1	42	Octatetraen	Benzol + Ethylen
3	213		Butadien

Tabelle 4.25: Lösung 2 für die Knotenauswahl beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 4$.

Flow	Kante	Edukt	Produkt
3	1	Ethylen	
2	4	2 Butadien	Hexatrien + Ethylen
1	18	2 Hexatrien	Octatetraen + Butadien
1	41	Benzol	
1	42	Octatetraen	Benzol + Ethylen
3	213		Butadien

Für die Lösung des ILP wurden die beiden besten Lösungen bestimmt. Beide Lösungen die aus der Auswahl der besten Knoten resultieren ergeben chemisch Sinn. Die erste Lösung (Tabelle 4.24) ist die erwartete Lösung. Die zweite Lösung (Tabelle 4.25) verwendet viele der gleichen Kanten, aber Produziert mit Kante 18, Octatetraen aus zwei Hexatrien. Diese Variation ist ebenfalls erwartbar.

4.13 Petrinetz Zertifikat: Multi-Molekül-Reaktionen

Durch den einfachen Optimierungsprozess des ILP wird die Zielfunktion maximiert und eine Menge an Kanten zurückgegeben. Diese Kanten haben keine Reihenfolge oder Zusammenhang abseits der Definition des ILP. Darum kommt es oft vor, dass die Reaktionen in Sequenz ein Molekül für eine Reaktion benötigen, welches erst durch eine andere Reaktion erzeugt wird. Beide Reaktioen ließen sich so nur chemisch Durchführen, wenn die jeweils andere zuvor stattgefunden hat. Um solche Lösungen des ILP Problems auszuschließen wurde für jede Lösung ein Petrinetzzertifikat erstellt.

4.13.1 Petrinetz Zertifikat: Olefin Metathes und Diels Alder

A Produkt

Nach der Untersuchung mit einem Petrinetz basierend auf dem Hypergraphen konnte nur eine Lösung zertifiziert werden (Tabelle 4.26) Diese Lösung entspricht nicht der erwarteten Synthese von Benzol aus Butadien (Abb. 4.15).

Tabelle 4.26: Lösung 10 für die Kantenwahrscheinlichkeit als Produkt beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 197.08$.

Flow	Kante	Edukt	Produkt
1	1	Ethylen	
1	4	2 Butadien	Hexatrien + Ethylen
1	36	3,5-Divinyl-Cyclohex-1-en	
1	37	Butadien + Ethylen	3,5-Divinyl-Cyclohex-1-en
3	213		Butadien

Tabelle 4.27: Lösung 5 für die Kantenwahrscheinlichkeit als Durchschnitt beim ILP vom Butadien Beispiel mit $z = 798.54$.

Flow	Kante	Edukt	Produkt
3	1	Ethylen	
1	4	2 Butadien	Hexatrien + Ethylen
1	23	Butadien + Hexatrien	Octatetraen + Ethylen
1	41	Benzol	
1	42	Octatetraen	Benzol + Ethylen
3	213		Butadien

B Durchschnitt

Diese Lösung entspricht der erwarteten Synthese von Benzol aus Butadien (Abb. 4.15).

C Knoten Auswahl

Beide Lösungen der Knotenauswahlmethode erfüllen ein Petrinetzzertifikat.

4.14 Fazit: Multi-Molekül-Reaktionen

Im Vergleich zu einem kleinen Netzwerk mit Festgelegten Start- und Zielmolekülen, ist die Formulierung der Zielfunktionen und Einschränkungen für ein Multi Molekül Netzwerk deutlich komplexer. Dazu kommt die Entscheidung, nur die Ausgangsmoleküle zu definieren. Dabei kommt nur das ILP mit der Kantenwahrscheinlichkeit als Produkt gar nicht auf die erwartete Lösung. In beiden anderen Modellen ist die direkte Synthese von Benzol die erste Lösung mit Petrinetzzertifikat. Das ILP mit der Kantenwahrscheinlichkeit als Durchschnitt hatte trotzdem einige Lösungen, welche deutlich von der erwarteten Lösung abwichen und teilweise keine Kanten mit dieser teilten. Das ILP bei dem drei Knoten ausgewählt wurden, die in der Synthese vorkommen müssen war dabei noch effizienter. Die zweit beste Lösung bei diesem ILP ist ebenfalls eine realistische Möglichkeit unter den Reaktionsbedingungen, wenn gleich sie in der Kohlenstoffeffizienz geringer ist. Die Lösung würde eigentlich vier Butadien zum Start benötigen. Da bei den Reaktionen aber ein neues Butadien entsteht, sind die ILP Bedingungen aber erfüllt. Da Butadien aber als

Startmolekül theoretisch unbegrenzt vorliegt, ist die Synthese trotzdem chemisch möglich. Das überschüssige Butadien kann zum Beginn der nächsten Synthese erneute verbraucht werden.

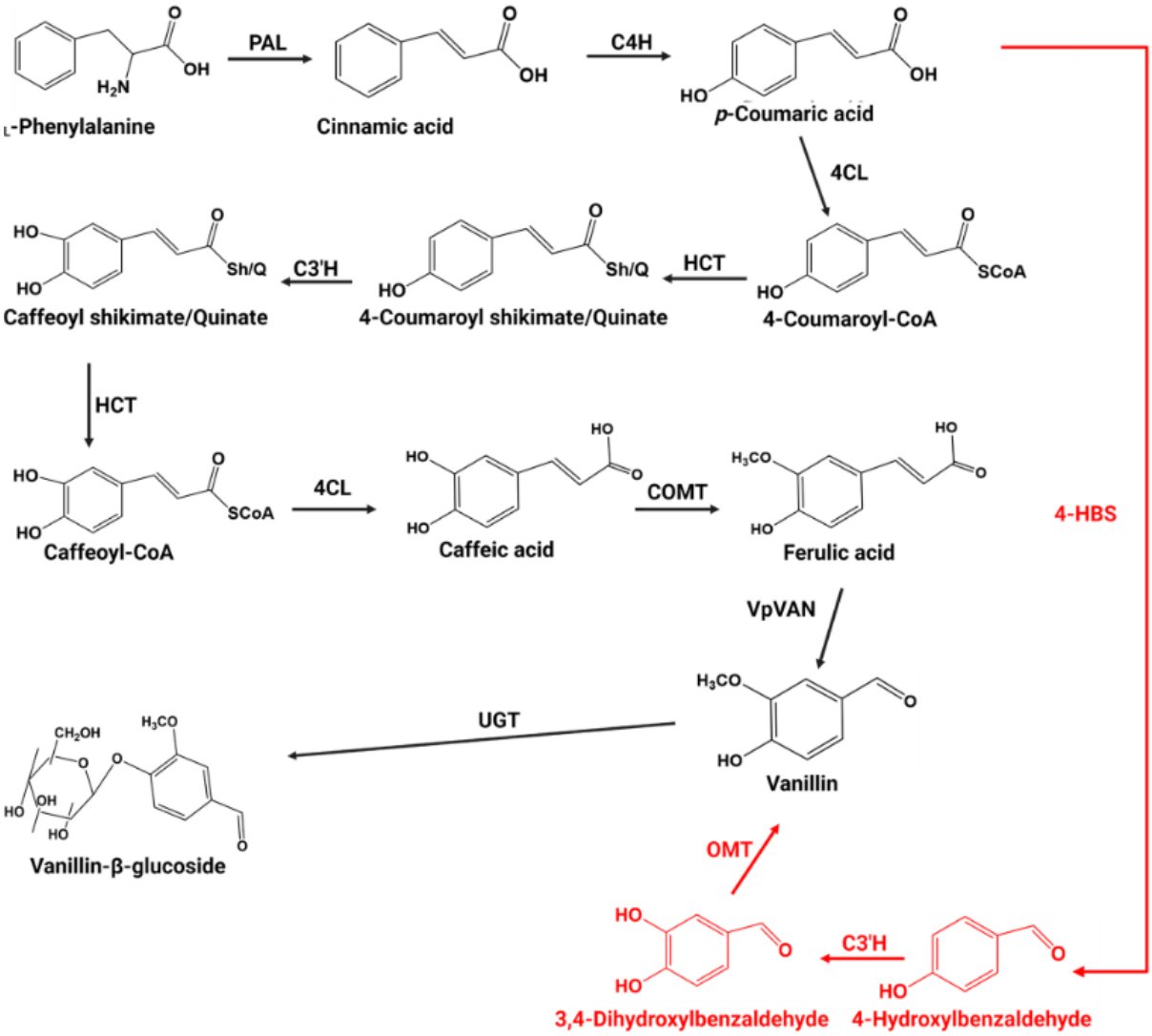


Abbildung 4.2: Synthese von Vanilline in der Vanille Orchidee. Die Synthese erfolgt aus der Aminosäure Phenylalanin. Dabei wird zuerst die Aminogruppe eliminiert, anschließend der Phenylrest hydroxyliert und die aus der Eliminierung entstandene Doppelbindung oxidiert (rot). Der letzte Schritt ist die Methylierung des 4-Hydroxyrests [21].

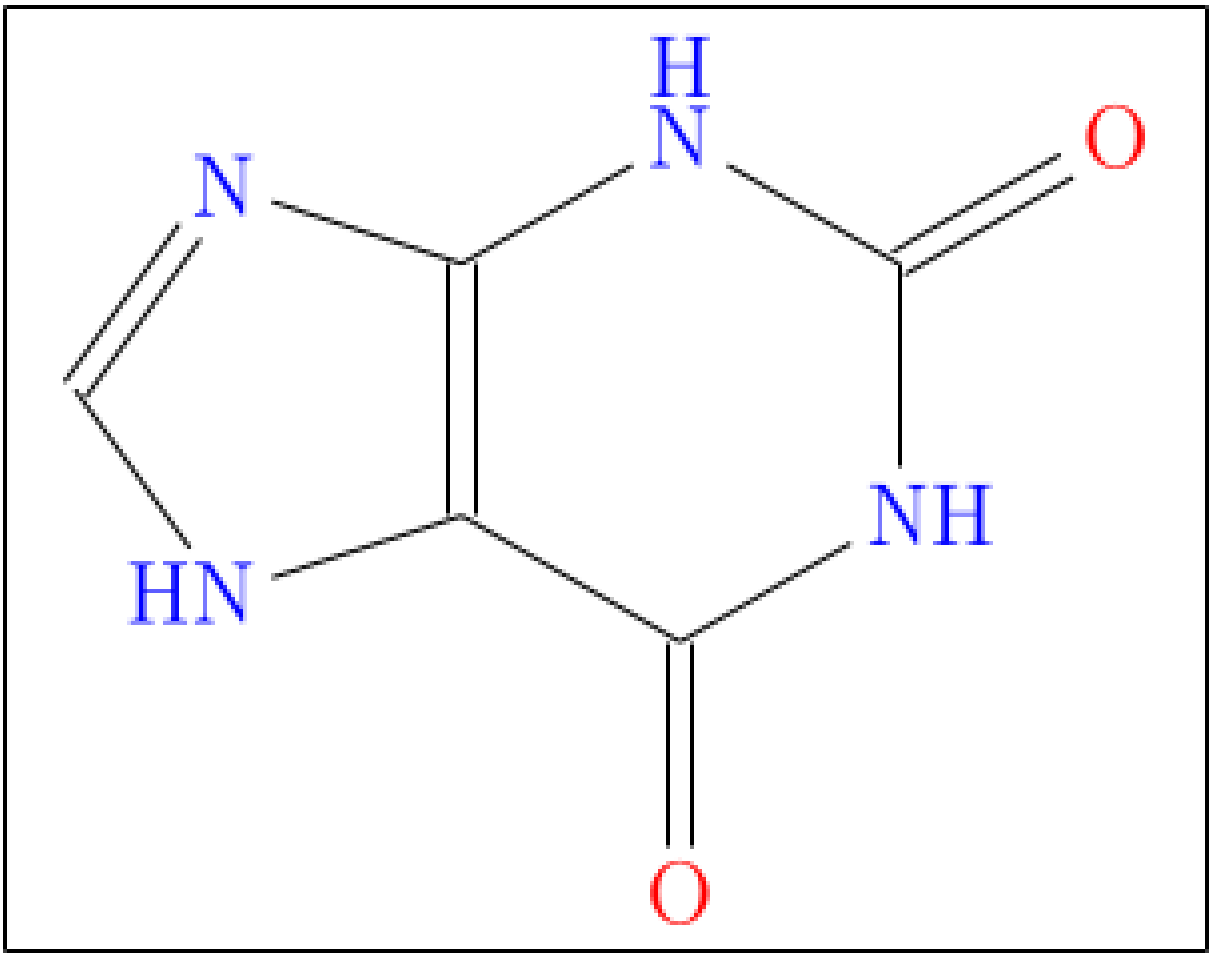


Abbildung 4.3: Darstellung von Xanthin in Mød.

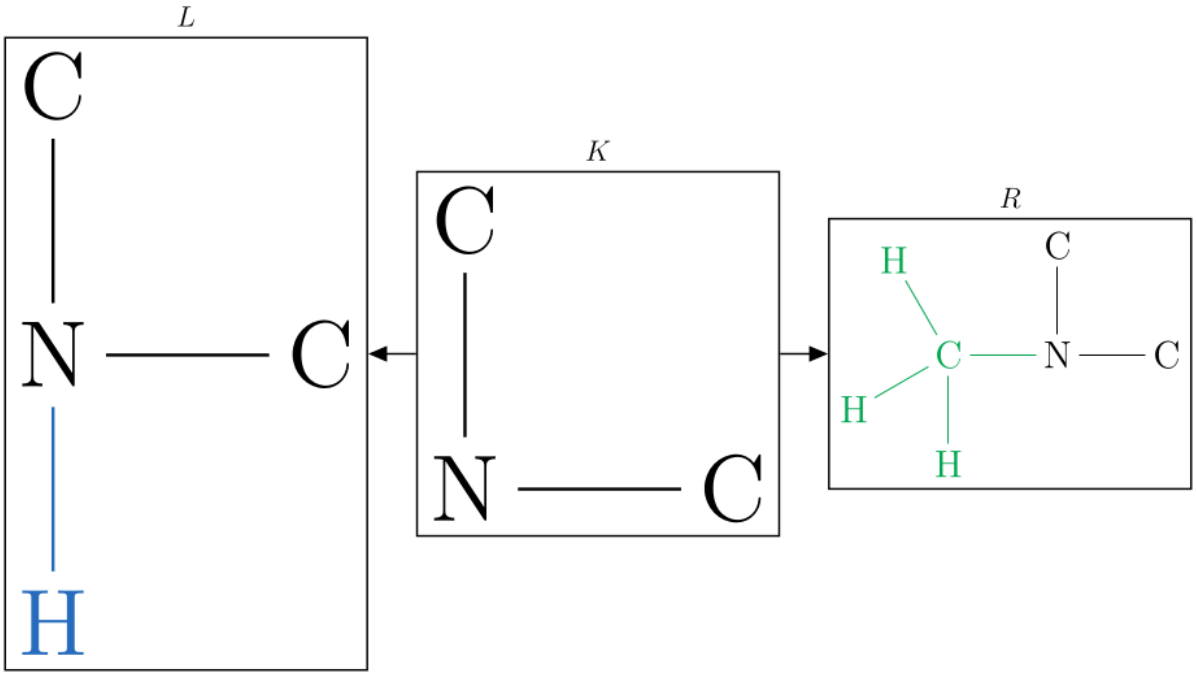


Abbildung 4.4: Darstellung der Regel zum Methylieren eines protonierten Stickstoffs in Mød.

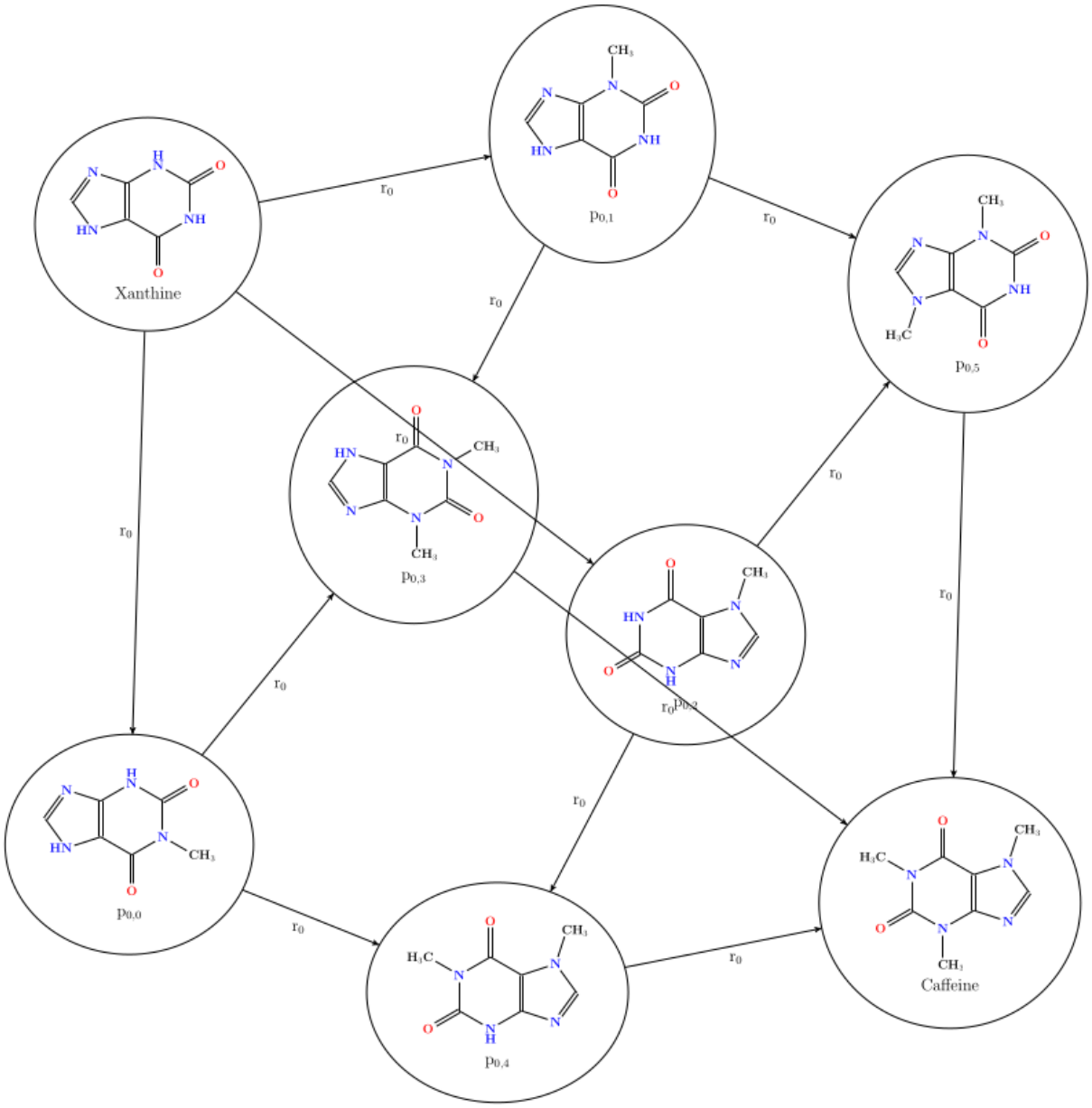


Abbildung 4.5: Darstellung aller Synthesepfade von Koffein aus Xanthine in Mød. Die Graphen $p_{0,0}$ bis $p_{0,5}$ stellen dabei die Zwischenprodukte 1-Methylxanthin, 3-Methylxanthin, 7-Methylxanthin, 1,3-Dimethylxanthin oder Theophylline, 1,7-Dimethylxanthin oder Paraxanthin und 3,7-Dimethylxanthin oder Theobromin dar.

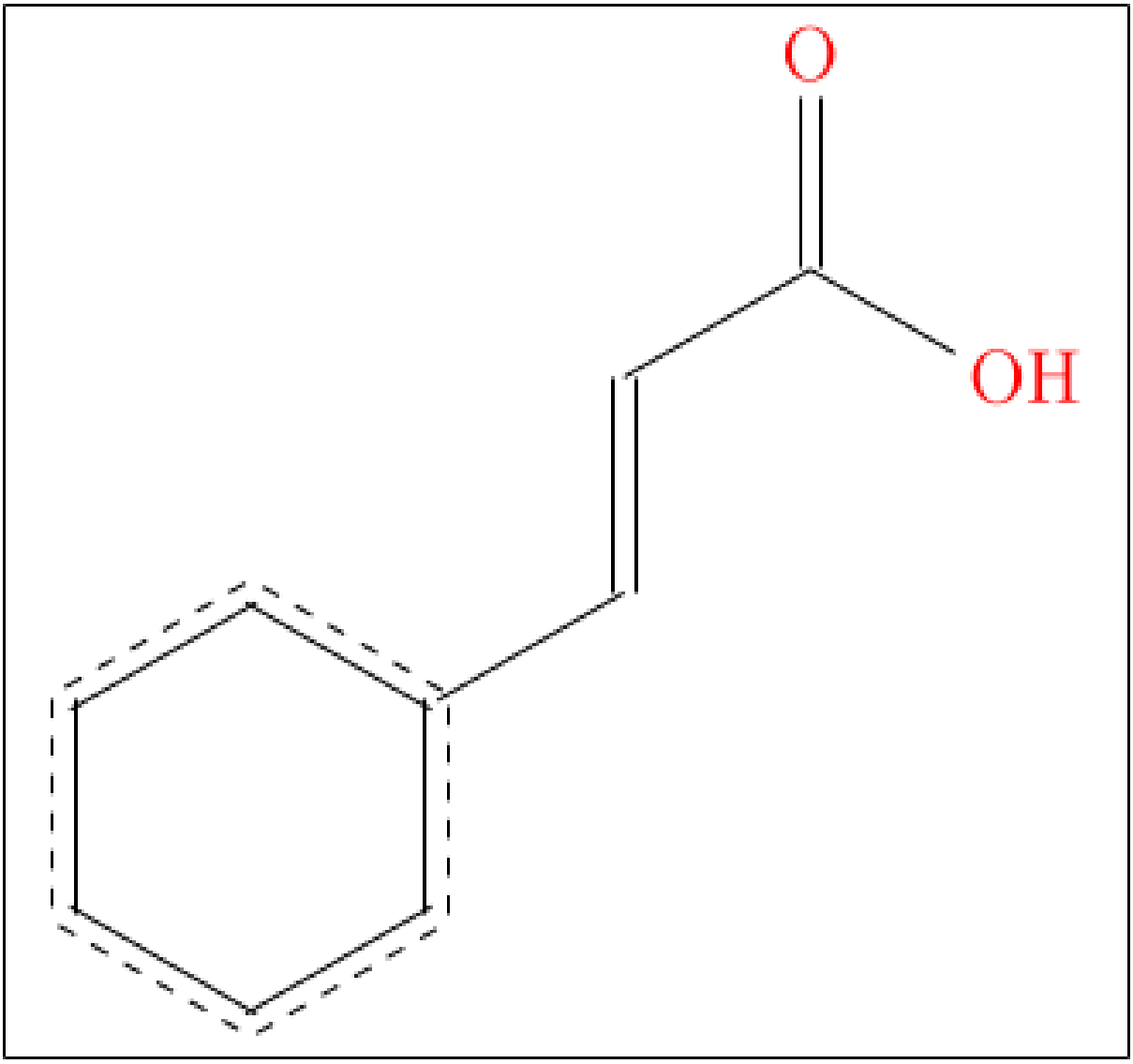


Abbildung 4.6: Darstellung von Zimtsäure in Mød.

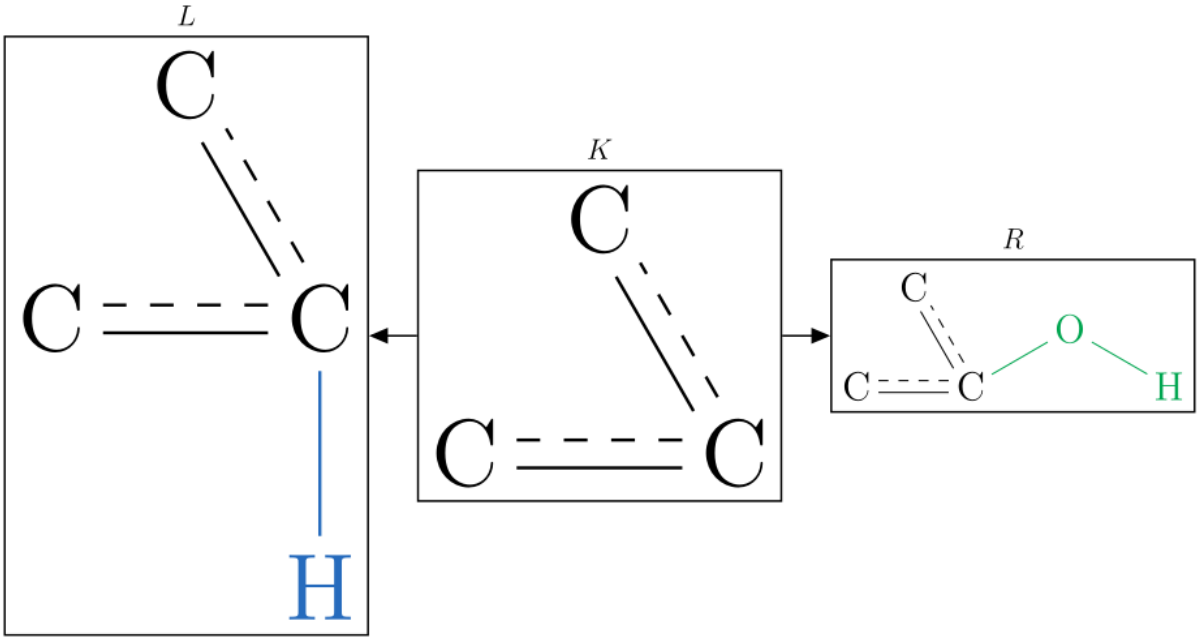


Abbildung 4.7: Darstellung der Regel zum Hydroxylieren des Phenylrests in Mød.

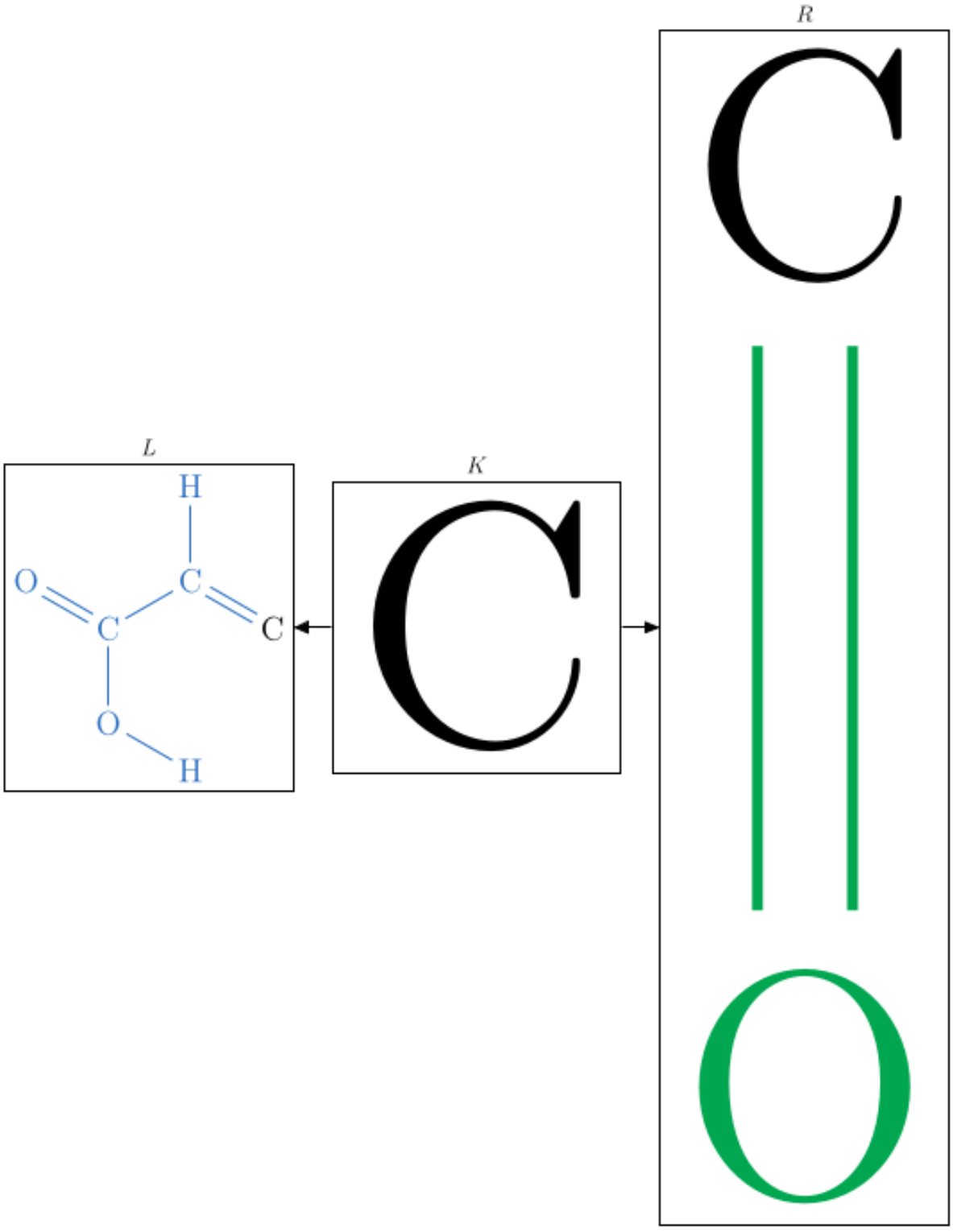


Abbildung 4.8: Darstellung der Regel zum oxidieren der Zimtsäure Doppelbindung zu einem Aldehyd in Mød.

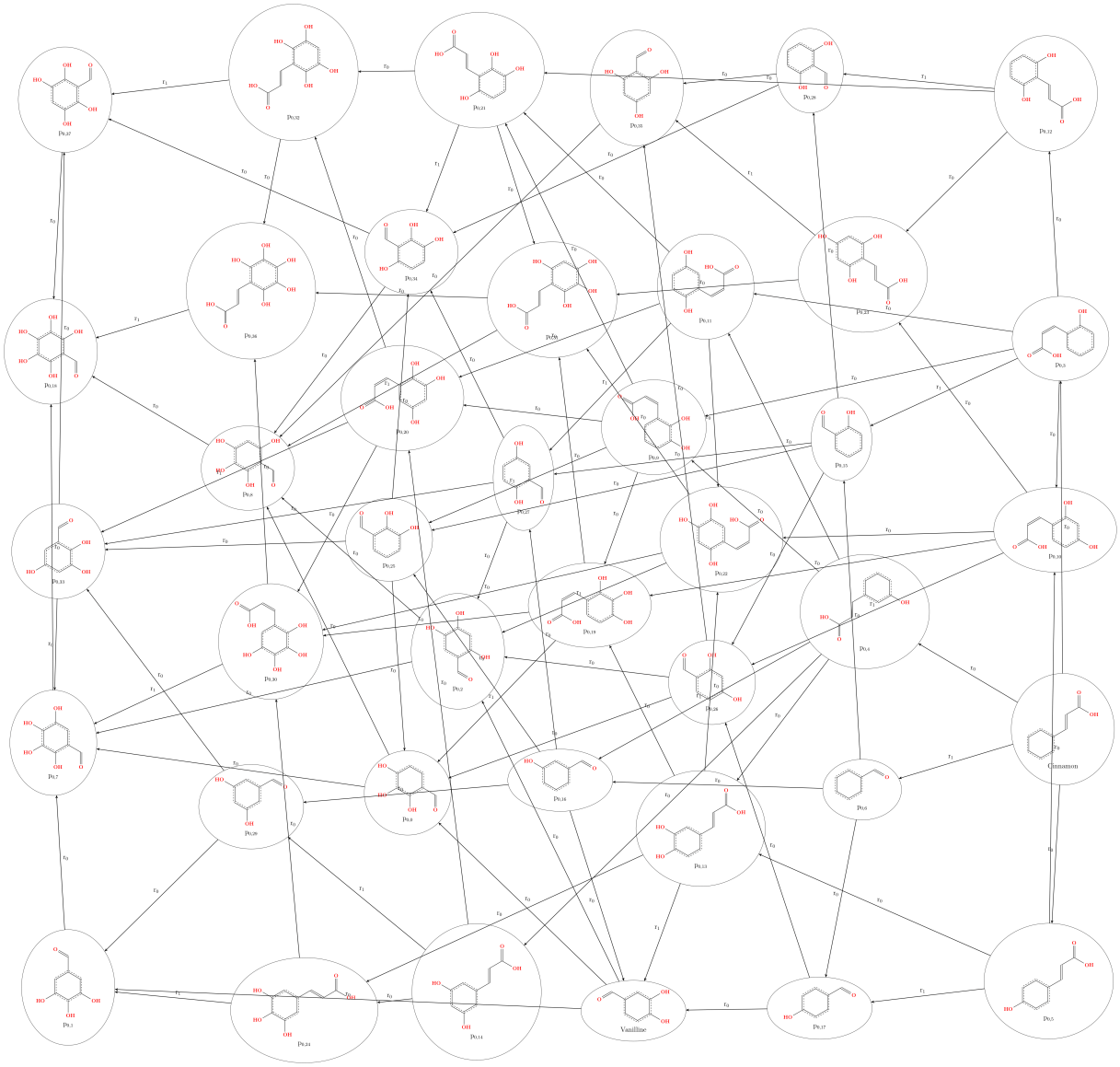


Abbildung 4.9: Darstellung aller Synthesepfade von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd aus Zimtsäure in Mød. Nur ein Teil aller Zwischenprodukte wird dabei tatsächlich zu dem gewünschten Produkt.

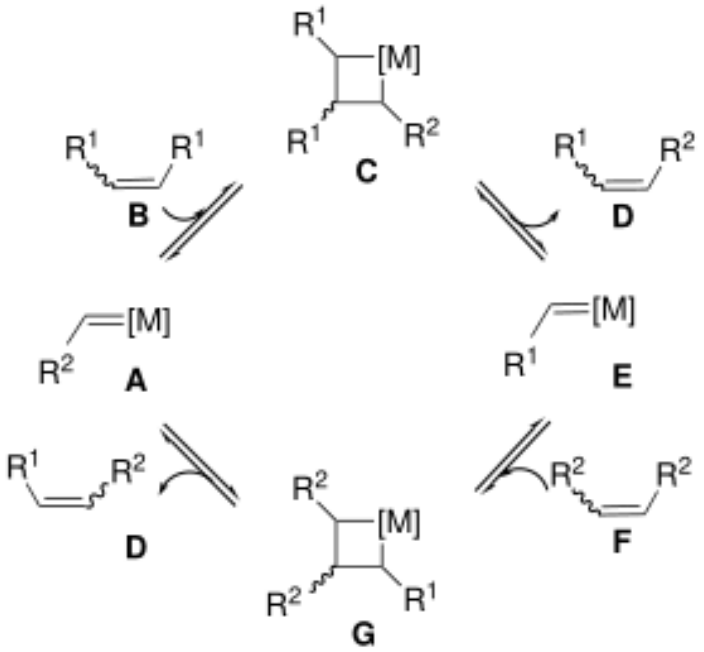


Abbildung 4.10: Katalysezyklus der Olefinmetathese [38].

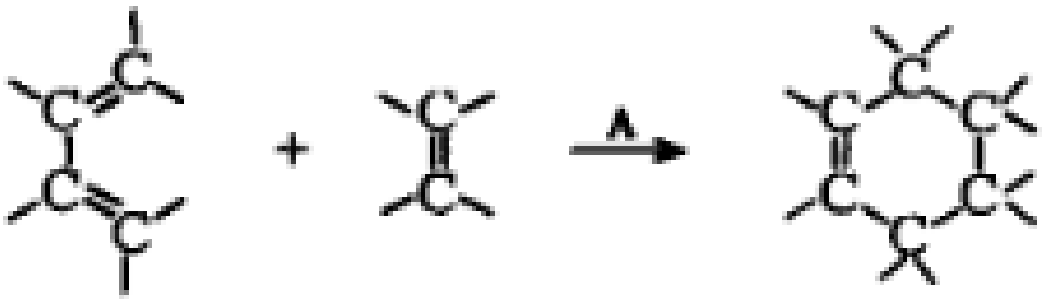


Abbildung 4.11: Die Diels Alder Reaktion [39].

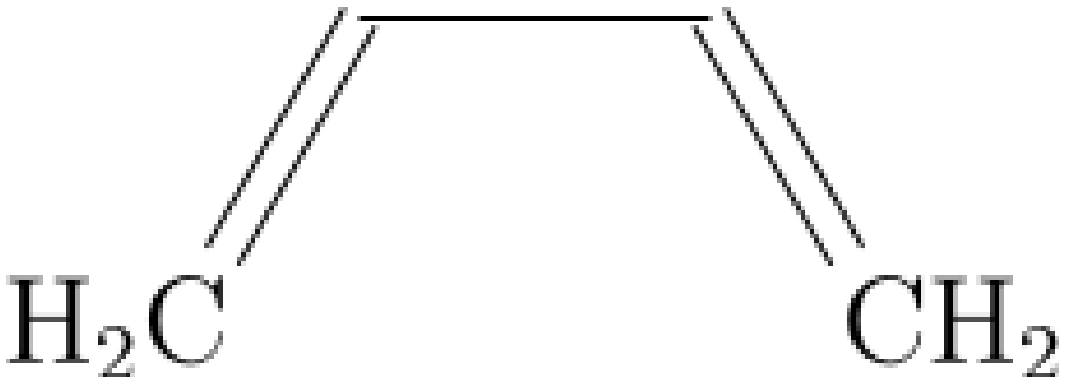


Abbildung 4.12: Butadien in Mød.

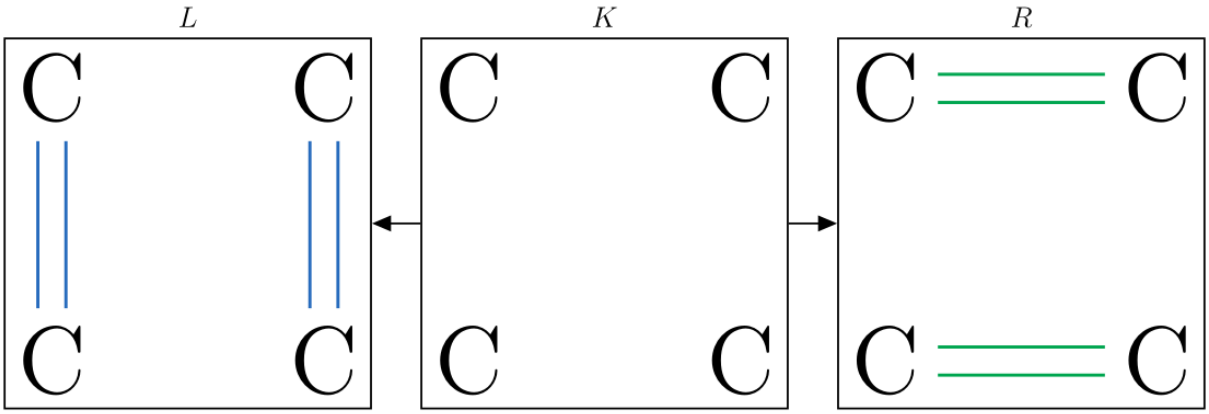


Abbildung 4.13: Olefin Metathese in Mød..

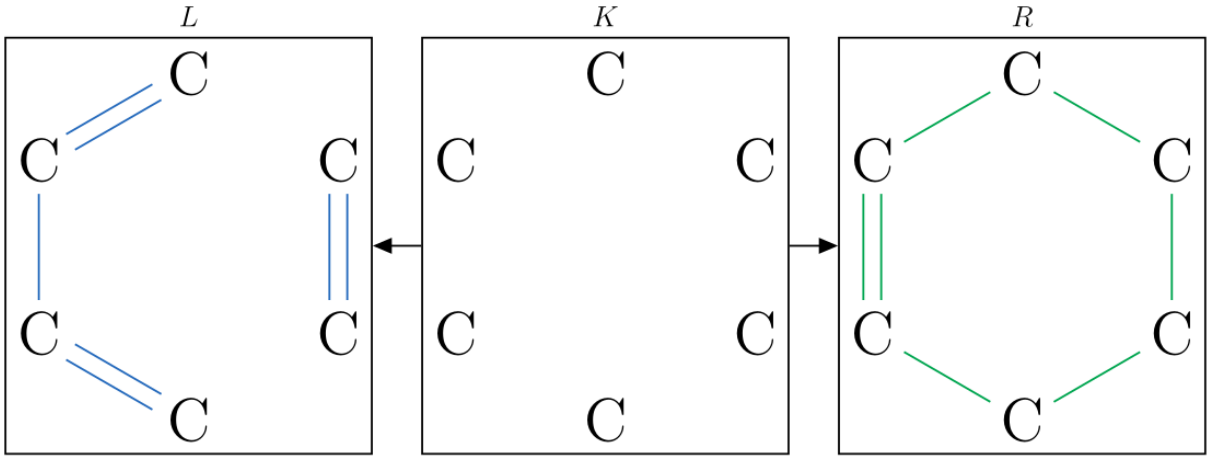


Abbildung 4.14: Diels Alder Reaktion in Mød.

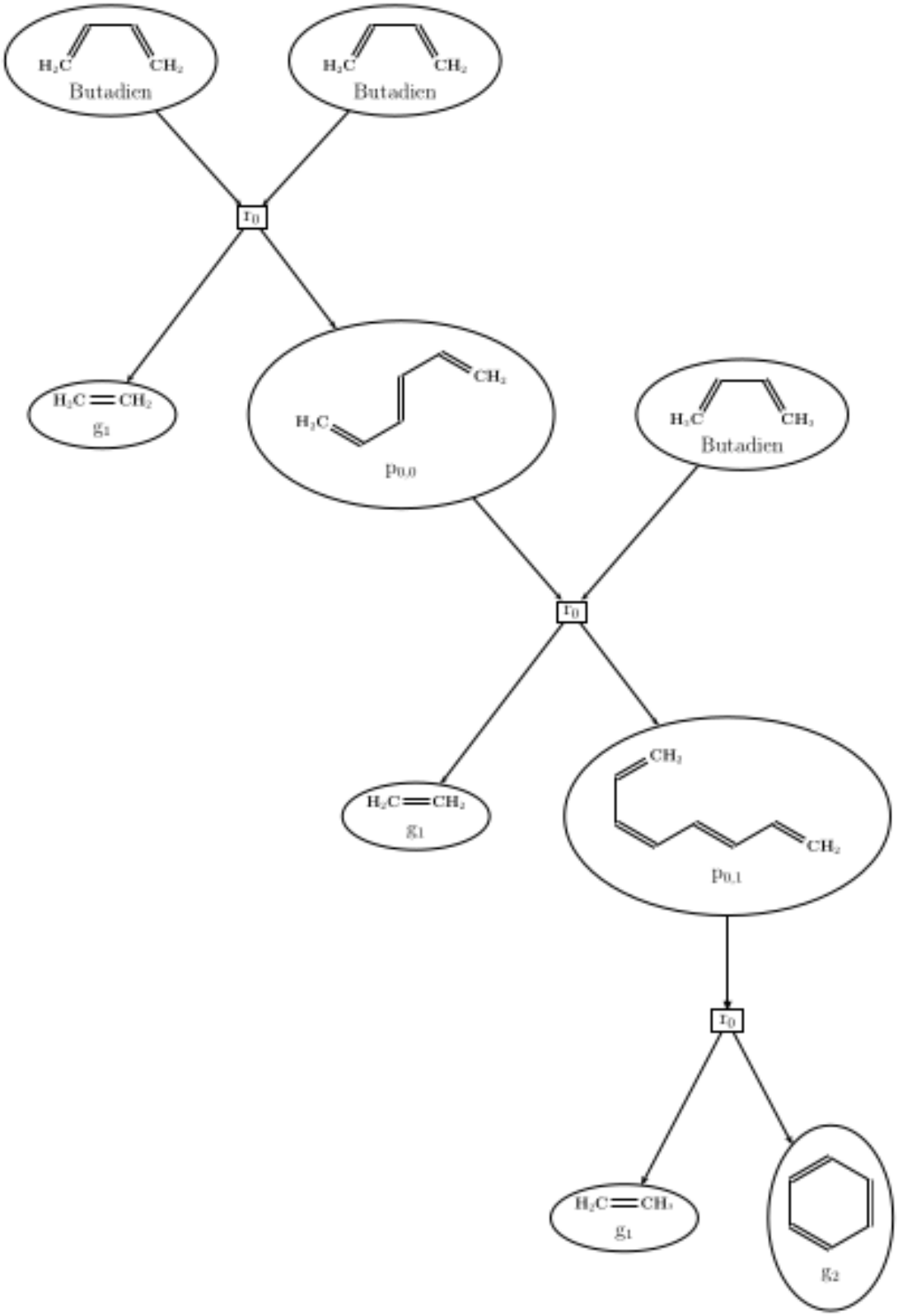


Abbildung 4.15: Benzolsynthese in Mød. Erst Olefin Metathese von zwei Butadien zu Hexatrien und Ethylen. Dann Olefin Metathese von Hexatrien und Butdien zu Ethylen und Octatetraen. Zuletzt eine Ringschluss Olefin Metathese von Octatetraen zu Bensol und Ethylen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Masterarbeit wurde die Möglichkeit untersucht die Syntheseplanung und -analyse mittels NMR-Spektren zu automatisieren. Dabei wurden die charakteristischen Verschiebungen in ^{13}C-NMR-Spektren verwendet, um die Wahrscheinlichkeit einzelner Moleküle und Reaktionen zu bestimmen. Diese Wahrscheinlichkeiten wurden über eine ILP-Berechnung optimiert. Noch öfter als ^{13}C-NMR-Spektren in der organischen Chemie sind die ^{1}H-NMR-Spektren. Diese haben zu den charakteristischen Verschiebungen noch zusätzliche Informationen durch Multiplettaufspaltungen. Da Wasserstoff im Gegensatz zu Kohlenstoffen als Protonen abgespalten werden können, kommt es vor allem bei Wasserstoff-Stickstoff und Wasserstoff-Sauerstoff Bindungen zu großen Schwankungen in der chemischen Verschiebung. Hinzu kommt, dass ORCA in der Berechnung der ^{1}H-NMR-Spektren deutlich inkonstanter von den experimentellen Spektren abweicht. Zudem kommt es bei der Berechnung der Peakintensitäten und Aufspaltung zu größeren Fehlern, weshalb es für die verwendete Analyse nicht geeignet ist. Die Crosskorrelation bietet eine sehr einfache Methode zum Vergleich von NMR-Spektren. Da jedoch bei den ^{1}H-NMR-Spektren die Multiplettaufspaltung oft mehr Informationen enthält, als nur Intensität und chemische Verschiebung, geht bei der Analyse eine zentrale Komponente verloren. Beim Vergleich zwischen Spektren der gleichen Substanz, ist die Crosskorrelation auch bei ^{1}H-NMR-Spektren geeignet, da nur leichte Verschiebungen der Peaks zu erwarten sind. Wenn jedoch zwei verschiedene Substanzen verglichen werden, kann die Verschiebung schon größer sein, weshalb die Ähnlichkeit gering ist, auch wenn die Spektren als Ganzes betrachtet ähnlich sind. Für eine solche Analyse könnte ein Machine Learning Model trainiert werden [41], welches diese Details berücksichtigt. Zum Training dieses Models müssten jedoch deutlich mehr Beispiele verwendet werden und der NMR-Vergleich müsste eine deutlich zentralere Rolle in dieser Arbeit einnehmen. Die Lösungen des ILP erfüllen die Erwartungen. In der NMR-Spektroskopie ist es auch möglich zwei Substanzen in einem NMR-Spektrum abzubilden. Dabei kann der Vergleich der Intensität der zugeordneten Peaks bestimmt werden, welches Stoffmengenverhältnis beide Substanzen zueinander haben [42]. Es ist also möglich anstelle von mehreren NMR-Spektren für eine Synthese, nur ein gemeinsames NMR-Spektrum zu bestimmen und auf Basis dieses Spektrums neben den vorliegenden Substanzen, auch deren relative Stoffmenge zu bestimmen. Sowohl die natürlichen Synthesen im Organismus, als auch die Olefin Metathese und Diels Alder Reaktion für Butadien, eignen sich als Reaktion in einem Topf. Dadurch könnten die Startmoleküle mit

den Enzymen und Katalysatoren in eine Lösung gebracht werden und nach einer festen Zeit NMR-Spektren aufgenommen werden. Basierend auf diesen Spektren könnten die relativen Stoffmengen und basierend auf diesen die Gleichgewichtskonstanten für diese Reaktionen bestimmt werden. Zudem erlaubt eine solche Analyse die Bestimmung von Nebenprodukten, welche in dem bisherigen Ansatz nicht definiert wurden. Die bisherige Untersuchung eignet sich trotzdem als eine Demonstration der möglichen Kombination beider bisher getrennter Felder.

6 Danksagung

Quellenverzeichnis

[1] Mark J. Willis und Moritz von Stosch. „Inference of chemical reaction networks using mixed integer linear programming“. In: *Computers and Chemical Engineering* 90 (2016), S. 31–43. ISSN: 0098-1354. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2016.04.019. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098135416301156.

[2] Jakob L. Andersen u. a. „Chemical Transformation Motifs—Modelling Pathways as Integer Hyperflows“. In: *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinformatics* 16.2 (Apr. 2019), S. 510–523. ISSN: 1545-5963. DOI: 10.1109/tcbb.2017.2781724. URL: https://doi.org/10.1109/TCBB.2017.2781724.

[3] Neil E. Schore K. Peter C. Vollhardt. *Organische Chemie*. Wiley-VCH, 2020. ISBN: 978-3-527-34582-3.

[4] Edward A. Bender und S. Gill Williamson. *Foundations of Combinatorics with Applications*. Dover. ISBN-10: 0-486-44603-4. Mineola, NY: Dover Publications, 2006, S. 468. ISBN: 978-0486446035.

[5] Jakob Lykke Andersen. „Analysis of Generative Chemistries“. Available at https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-202723. PhD thesis. Leipzig, DE: Universität Leipzig, Sep. 2015.

[6] John E. Packer und Sheila D. Woodgate. „Lewis structures, formal charge, and oxidation numbers: A more user-friendly approach“. In: *Journal of Chemical Education* 68.6 (Juni 1991), S. 456–456. ISSN: 0021-9584. DOI: 10.1021/ed068p456. eprint: https://pubs.acs.org/jceda8/article-pdf/68/6/456/416109/ed068p456.pdf. URL: https://doi.org/10.1021/ed068p456.

[7] Richard OC Norman. *Principles of organic synthesis*. Routledge, 2017.

[8] Spencer Krieger und John Kececioglu. „Shortest Hyperpaths in Directed Hypergraphs for Reaction Pathway Inference“. In: *Journal of Computational Biology* 30.11 (2023), S. 1198–1225. DOI: 10.1089/cmb.2023.0242. eprint: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1089/cmb.2023.0242. URL: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1089/cmb.2023.0242.

[9] „Linear Programming—Fundamentals“. In: *Applied Integer Programming*. John Wiley und Sons, Ltd, 2009. ISBN: 9781118166000. DOI: https://doi.org/10.1002/9781118166000. eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781118166000. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118166000.

[10] James L. Peterson. „Petri Nets“. In: *ACM Comput. Surv.* 9.3 (Sep. 1977), S. 223–252. ISSN: 0360-0300. DOI: 10.1145/356698.356702. URL: https://doi.org/10.1145/356698.356702.

[11] P. W. Atkins und R. S. Friedman. *Molecular quantum mechanics*. eng. 5th ed. / Peter Atkins and Ronald Friedman. Oxford: Oxford University Press, 2011. ISBN: 9780199541423.

[12] Frank Neese u. a. „The ORCA quantum chemistry program package“. In: *The Journal of Chemical Physics* 152.22 (Juni 2020), S. 224108. ISSN: 0021-9606. DOI: 10.1063/5.0004608. eprint: https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-pdf/doi/10.1063/5.0004608/16740678/224108_1_online.pdf. URL: https://doi.org/10.1063/5.0004608.

[13] Jakob L. Andersen u. a. *A Software Package for Chemically Inspired Graph Transformation*. 2016. arXiv: 1603.02481 [cs.FL]. URL: https://arxiv.org/abs/1603.02481.

[14] Aric A. Hagberg, Daniel A. Schult und Pieter J. Swart. „Exploring Network Structure, Dynamics, and Function using NetworkX“. In: *Proceedings of the 7th Python in Science Conference*. Hrsg. von Gaël Varoquaux, Travis Vaught und Jarrod Millman. Pasadena, CA USA, 2008, S. 11–15. URL: http://conference.scipy.org/proceedings/SciPy2008/paper_2/.

[15] F. Neese. „The ORCA program system“. In: *WIRES Comput. Molec. Sci.* 2.1 (2012), S. 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.

[16] Greg Landrum. „RDKit: Open-Source Cheminformatics Software“. In: (2016). URL: https://github.com/rdkit/rdkit/releases/tag/Release_2016_09_4.

[17] Marcus D. Hanwell u. a. „Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform“. In: *Journal of Cheminformatics* 4.1 (Aug. 2012), S. 17. ISSN: 1758-2946. DOI: 10.1186/1758-2946-4-17. URL: https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17.

[18] Lorant Bodis, Alfred Ross und Ernö Pretsch. „A novel spectra similarity measure“. In: *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 85.1 (2007), S. 1–8. ISSN: 0169-7439. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2005.10.002. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169743905001620.

[19] Gurobi Optimization, LLC. *Gurobi Optimizer Reference Manual*. 2026. URL: https://www.gurobi.com.

[20] Zhipeng Lin u. a. „Caffeine Synthesis and Its Mechanism and Application by Microbial Degradation, A Review“. In: *Foods* 12.14 (2023). ISSN: 2304-8158. DOI: 10.3390/foods12142721. URL: https://www.mdpi.com/2304-8158/12/14/2721.

[21] Arnold William Tazon u. a. „Biotechnological Advances in Vanillin Production: From Natural Vanilla to Metabolic Engineering Platforms“. In: *BioChem* 4.4 (2024), S. 323–349. ISSN: 2673-6411. DOI: 10.3390/biochem4040017. URL: https://www.mdpi.com/2673-6411/4/4/17.

[22] Robert L. Benoit und Monique Fréchette. „Protonation of hypoxanthine, guanine, xanthine, and caffeine“. In: *Canadian Journal of Chemistry* 63.11 (1985), S. 3053–3056. DOI: 10.1139/v85-506. eprint: https://doi.org/10.1139/v85-506. URL: https://doi.org/10.1139/v85-506.

[23] Christa E. Mueller u. a. „Synthesis of paraxanthine analogs (1,7-disubstituted xanthines) and other xanthines unsubstituted at the 3-position: structure-activity relationships at adenosine receptors“. In: *Journal of Medicinal Chemistry* 36.22 (Okt. 1993), S. 3341–3349. ISSN: 0022-2623. DOI: 10.1021/jm00074a015. eprint: https://pubs.acs.org/jmcmar/article-pdf/36/22/3341/7236147/jm00074a015.pdf. URL: https://doi.org/10.1021/jm00074a015.

[24] Bhagya Jayantha u. a. „Engineered Pseudomonas putida monoculture system for green synthesis of 7-methylxanthine“. In: *Green Chemistry* 27.37 (Okt. 2025), S. 11365–11379. ISSN: 1463-9262. DOI: 10.1039/d5gc02883c. eprint: https://pubs.rsc.org/gc/article-pdf/27/37/11365/10400487/d5gc02883c.pdf. URL: https://doi.org/10.1039/d5gc02883c.

[25] Kateřina Bouzková u. a. „Intermolecular Interactions in Crystalline Theobromine as Reflected in Electron Deformation Density and 13C NMR Chemical Shift Tensors“. In: *Journal of Chemical Theory and Computation* 9.6 (Juni 2013), S. 2629–2638. ISSN: 1549-9618. DOI: 10.1021/ct400209b. eprint: https://pubs.acs.org/jctcce/article-pdf/9/6/2629/8808212/ct400209b.pdf. URL: https://doi.org/10.1021/ct400209b.

[26] Mario Thevis u. a. „Electrospray ionization mass spectrometric characterization and quantitation of xanthine derivatives using isotopically labelled analogues: an application for equine doping control analysis“. In: *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 18.14 (2004), S. 1553–1560. DOI: https://doi.org/10.1002/rcm.1518. eprint: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/rcm.1518. URL: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rcm.1518.

[27] Kazuhiko Hanai u. a. „A comparative vibrational and NMR study of cis-cinnamic acid polymorphs and trans-cinnamic acid“. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 57.3 (2001), S. 513–519. ISSN: 1386-1425. DOI: https://doi.org/10.1016/S1386-1425(00)00401-7. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386142500004017.

[28] Takahiro Nakazawa und Keisuke Ohsawa. „Metabolism of Rosmarinic Acid in Rats“. In: *Journal of Natural Products* 61.8 (Aug. 1998), S. 993–996. ISSN: 0163-3864. DOI: 10.1021/np980072s. eprint: https://pubs.acs.org/jnprdf/article-pdf/61/8/993/13045095/np980072s.pdf. URL: https://doi.org/10.1021/np980072s.

[29] Renata Świsłocka u. a. „Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, 1H and 13C NMR) and theoretical studies of p-coumaric acid and alkali metal p-coumarates“. In: *Journal of Spectroscopy* 27.1 (2012), S. 546146. DOI: https://doi.org/10.3233/SPE-2012-0568. eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3233/SPE-2012-0568. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3233/SPE-2012-0568.

[30] Fu-Hua Kuan, Yoshio Inoue und Riichiro Chûjô. „Structure and molecular dynamics of solid-state inclusion complexes of cyclodextrin and permethylated cyclodextrin with benzaldehyde studied by high-resolution CP/MAS13C NMR“. In: *Journal of inclusion phenomena* 4.3 (1986), S. 281–290. DOI: https://doi.org/10.1007/BF00658002. eprint: https://link.springer.com/article/10.1007/BF00658002.

[31] Jiahui Yu u. a. „Plant-Derived Caffeic Acid and Its Derivatives: An Overview of Their NMR Data and Biosynthetic Pathways“. In: *Molecules* 29.7 (2024). ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules29071625. URL: https://www.mdpi.com/1420-3049/29/7/1625.

[32] H. Mart, T. Sökmen und H. Yürük. „The synthesis and thermal properties of oligo-3-hydroxybenzaldehyde synthesized by oxidative polycondensation“. In: *Journal of Applied Polymer Science* 101.2 (2006), S. 892–897. DOI: https://doi.org/10.1002/app.23537. eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/app.23537. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app.23537.

[33] Anjali Jha, B.Rajesh Kumar und RaviShankar Kumar Ch. „Synthesized Novel Schiff Base of 4-Hydroxybenzaldehyde with Anilines for Optoelectronic Applications“. In: *SSRN Preprint Server* (2024), S. 46. eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/app.23537. URL: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4934411.

[34] Nova Syfani, Deddi Prima Putra und Dayar Arbani. „3,4-DIHYDROXYBENZOIC ACID AND 3,4-DIHYDROXYBENZALDEHYDE FROM THE FERN Trichomanes chinense L.; ISOLATION, ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT PRO-

PERTIES“. In: *Indo. J. Chem.,* 12.3 (2012), S. 273–278. URL: https://academia-edu-documents.ada3b51d29be5ae5c31d26340608fd48.r2.cloudflarestorage.com/76337429/62cb66d00830376d6243dfc70e9c9c13f07a-libre.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D3_4_DIHYDROXYBENZOIC_ACID_AND_3_4_DIHYDR.pdf&response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=62bb68dcc7da7de029ac4fdac624cee9%2F20261018%2Fauto%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20261018T014804Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=2d857d9fd2556313a486db1447aa14a97dca8a72ac8aa120ff8d3c255860bd06.

[35] Michael W. Lodewyk, Matthew R. Siebert und Dean J. Tantillo. „Computational Prediction of 1H and 13C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry“. In: *Chemical Reviews* 112.3 (März 2012), S. 1839–1862. ISSN: 0009-2665. DOI: 10.1021/cr200106v. eprint: https://pubs.acs.org/chreay/article-pdf/112/3/1839/8644981/cr200106v.pdf. URL: https://doi.org/10.1021/cr200106v.

[36] Eric Jonas, Stefan Kuhn und Nils Schlörer. „Prediction of chemical shift in NMR: A review“. In: *Magnetic Resonance in Chemistry* 60.11 (2022), S. 1021–1031. DOI: https://doi.org/10.1002/mrc.5234. eprint: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mrc.5234. URL: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrc.5234.

[37] Jan Schripsema. „Similarity and differential NMR spectroscopy in metabolomics: application to the analysis of vegetable oils with 1H and 13C NMR“. In: *Metabolomics* 15.39 (2019), S. 1573–3890. DOI: https://doi.org/10.1007/s11306-019-1502-9.

[38] Stephen J. Connon und Siegfried Blechert. „Recent Developments in Olefin Cross-Metathesis“. In: *Angewandte Chemie International Edition* 42.17 (2003), S. 1900–1923. DOI: https://doi.org/10.1002/anie.200200556. eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/anie.200200556. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.200200556.

[39] Jürgen Sauer, Hubert Wiest und Albrecht Mielert. „Eine Studie der DIELS-ALDER-Reaktion, I. Die Reaktivität von Dienophilen gegenüber Cyclopentadien und 9.10-Dimethyl-anthracen“. In: *Chemische Berichte* 97.11 (1964), S. 3183–3207. DOI: https://doi.org/10.1002/cber.19640971129. eprint: https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cber.19640971129. URL: https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cber.19640971129.

[40] Kenneth B. Wiberg. „The Concept of Strain in Organic Chemistry“. In: *Angewandte Chemie International Edition in English* 25.4 (1986), S. 312–322. DOI: https://doi.

org/10.1002/anie.198603121. eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/anie.198603121. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.198603121.

[41] J. Benji Rowlands u. a. „Towards automatically verifying chemical structures: the powerful combination of 1H NMR and IR spectroscopy“. In: *Chemical Science* 16.45 (Dez. 2025), S. 21590–21599. ISSN: 2041-6520. DOI: 10.1039/d5sc06866e. eprint: https://pubs.rsc.org/sc/article-pdf/16/45/21590/1904936/d5sc06866e.pdf. URL: https://doi.org/10.1039/d5sc06866e.

[42] Santosh Kumar Bharti und Raja Roy. „Quantitative 1H NMR spectroscopy“. In: *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 35 (2012), S. 5–26. ISSN: 0165-9936. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.02.007. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993612000702.

Selbstständigkeitserklärung

Nachname: Seng
Vorname: Kilian

6.1 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Alle Stellen, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall unter genauer Angabe der Quelle (einschließlich des Internets sowie anderer digitaler Informationsquellen) als Entlehnung kenntlich gemacht. Dies gilt auch für eingefügte Zeichnungen, bildliche Darstellungen, Skizzen und Ähnliches. Ich nehme zur Kenntnis, dass die nachgewiesene Unterlassung der Herkunftsangabe als Plagiat bzw. Täuschungsversuch und auch die nachgewiesene Verwendung nicht angegebener KI- gestützter Werkzeuge als versuchte Täuschung gewertet und mit entsprechenden Maßnahmen geahndet wird.

Bielefeld, 27. Oktober 2026

Ort, Datum

Unterschrift