

Diskrete Mathematik in der Chemie

Hilfsmittel auf der Suche nach neuen Wirkstoffen

Ralf Gugisch

Lehrstuhl II für Mathematik
Universität Bayreuth

Doktorandenkolloquium Mathematik
Fr. 15.12. 2006

Outline

- 1 Struktur-Wirkung Korrelationen (SRC)
- 2 Klassische Stereochemie
- 3 Klassifikation von Konformationen
- 4 Generierung von Konformationen

1 Struktur-Wirkung Korrelationen (SRC)

- Wiener 1947
- Gutman et al. 1975; Randic 1975; Balaban 1982;
- Todeschini et. al.: Handbook of Molecular Descriptors, Wiley, 2000
- <http://www.moleculardescriptors.eu>

Datenanalyse in der Chemie

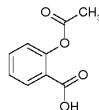
- Datenanalyse in Molekül-Bibliotheken

Datenanalyse in der Chemie

- Datenanalyse in Molekül-Bibliotheken
- Gegeben:

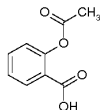
Datenanalyse in der Chemie

- Datenanalyse in Molekül-Bibliotheken
- Gegeben:
 - molekulare Strukturformeln



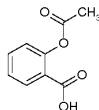
Datenanalyse in der Chemie

- Datenanalyse in Molekül-Bibliotheken
- Gegeben:
 - molekulare Strukturformeln
 - physikalische Eigenschaften bzw. biologische Aktivitäten



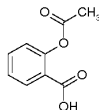
Datenanalyse in der Chemie

- Datenanalyse in Molekül-Bibliotheken
- Gegeben:
 - molekulare Strukturformeln
 - physikalische Eigenschaften bzw. biologische Aktivitäten
- Ziel: Vorhersage der Eigenschaften für weitere Strukturformeln








Datenanalyse in der Chemie








- Datenanalyse in Molekül-Bibliotheken
- Gegeben:
 - molekulare Strukturformeln
 - physikalische Eigenschaften bzw. biologische Aktivitäten
- Ziel: Vorhersage der Eigenschaften für weitere Strukturformeln
- Methode: Statistik bzw. "Knowledge Discovery"










Beispiel: Alkane

Graph	Siedepunkt
	174.0
	162.0
	163.5
	166.0
	165.1








Beispiel: Alkane

Graph	Siedepunkt
	174.0
	162.0
	163.5
	166.0
	165.1
	?
	?








Beispiel: Alkane

Graph	Siedepunkt	Wiener
	174.0	165
	162.0	138
	163.5	141
	166.0	145
	165.1	149
	?	129
	?	130

Beispiel: Alkane

Graph	Siedepunkt	Wiener	Zagreb1	Zagreb2
	174.0	165	34	32
	162.0	138	36	36
	163.5	141	36	36
	166.0	145	36	36
	165.1	149	36	35
	?	129	40	38
	?	130	40	38

Beispiel: Alkane

Graph	Siedepunkt	Wiener	Zagreb1	Zagreb2	vorhergesagt
	174.0	165	34	32	172.5
	162.0	138	36	36	158.2
	163.5	141	36	36	161.1
	166.0	145	36	36	164.9
	165.1	149	36	35	163.2
	?	129	40	38	161.2
	?	130	40	38	162.2

(Güte auf 20%-Testsatz: $r^2 = 0.84$; $S = 3.55$)

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**
 - z.B.

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**
 - z.B.
 - topographischer Wiener Index (Summe aller *geometrischen* Distanzen)

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**
 - z.B.
 - topographischer Wiener Index (Summe aller *geometrischen* Distanzen)
 - Abstände einzelnen funktionalen Gruppen

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**
 - z.B.
 - topographischer Wiener Index (Summe aller *geometrischen* Distanzen)
 - Abstände einzelnen funktionalen Gruppen
 - Volumen

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**
 - z.B.
 - topographischer Wiener Index (Summe aller *geometrischen* Distanzen)
 - Abstände einzelnen funktionalen Gruppen
 - Volumen
 - Trägheitsmomente

Molekulare Deskriptoren

- topologische Deskriptoren
 - werden direkt aus der Strukturformel berechnet
 - z.B.
 - Anzahl Atome im Graphen
 - zyklomatische Zahl
 - Wiener Index (Summe aller kürzesten Pfade)
 - größter Eigenwert der Adjazenzmatrix
- geometrische Deskriptoren
 - basierend auf der geometrischen Anordnung der Atome, der **Konformation**
 - z.B.
 - topographischer Wiener Index (Summe aller *geometrischen* Distanzen)
 - Abstände einzelnen funktionalen Gruppen
 - Volumen
 - Trägheitsmomente
 - Problem: Die Konformation ist meist nicht bekannt.

Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen

Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion

Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen

Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

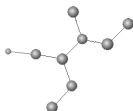
- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen

Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen
 - Energiefunktionen basierend auf Abständen und Winkeln zw. Atomen

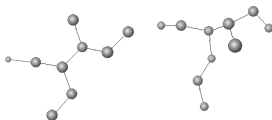
Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen
 - Energiefunktionen basierend auf Abständen und Winkeln zw. Atomen



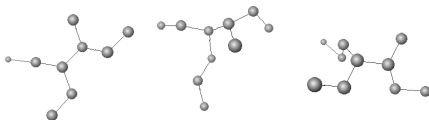
Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen
 - Energiefunktionen basierend auf Abständen und Winkeln zw. Atomen



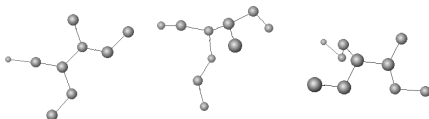
Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen
 - Energiefunktionen basierend auf Abständen und Winkeln zw. Atomen



Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

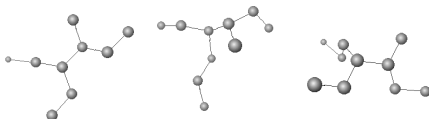
- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen
 - Energiefunktionen basierend auf Abständen und Winkeln zw. Atomen



- **Problem:** Globales Minimum?

Theoretische Konformationen einer molekularen Struktur

- Man kann mögliche Konformationen aus der Strukturformel berechnen
- Minimierung einer Energiefunktion
 - Quantenchemische ad finitio Rechnungen
 - Quantenchemische Näherungen
 - Energiefunktionen basierend auf Abständen und Winkeln zw. Atomen



- **Problem:** Globales Minimum?
- **Problem:** Moleküle ändern ihre Konformation ständig zwischen lokalen Minima

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?
 - geeignete Anzahl

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?
 - geeignete Anzahl
 - sinnvoll verteilt über dem Konformationsraum

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?
 - geeignete Anzahl
 - sinnvoll verteilt über dem Konformationsraum
- **Klassifikation** des Konformationsraums

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?
 - geeignete Anzahl
 - sinnvoll verteilt über dem Konformationsraum
- **Klassifikation** des Konformationsraums
 - durch "Wasserscheiden"

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

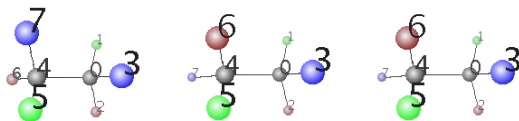
- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?
 - geeignete Anzahl
 - sinnvoll verteilt über dem Konformationsraum
- **Klassifikation** des Konformationsraums
 - durch "Wasserscheiden"
 - durch Stereozentren (→ Stereoisomerie)

Das Problem mit geometrischen Deskriptoren

- **Idee:** Entwickle geometrische Indizes auf Mengen (*Gemischen*) von Konformationen (z.B. "Zentroid Methode")
- **Problem:** Wie bekommen wir geeignete Mengen von Konformationen?
 - geeignete Anzahl
 - sinnvoll verteilt über dem Konformationsraum
- **Klassifikation** des Konformationsraums
 - durch "Wasserscheiden"
 - durch Stereozentren (→ Stereoisomerie)
 - durch Orientierungsfunktionen (Chirotope; orientierte Matroide)

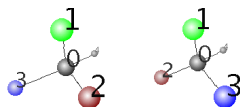
2 Klassische Stereochemie

- Van't Hoff und Le Bel 1874
- Cahn, Ingold, Prelog 1966
- Nourse, 1979



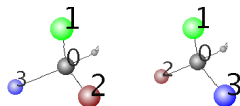
Stereozentren

- Atome mit vier unterschiedlichen Nachbarn (Liganden) können in zwei Konfigurationen auftreten (**Stereozentren**)



Stereozentren

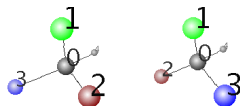
- Atome mit vier unterschiedlichen Nachbarn (Liganden) können in zwei Konfigurationen auftreten (**Stereozentren**)



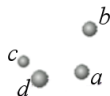
- **Orientierung** von vier Punkten $P_0, \dots, P_3 \in \mathbb{R}^3$:

Stereozentren

- Atome mit vier unterschiedlichen Nachbarn (Liganden) können in zwei Konfigurationen auftreten (**Stereozentren**)

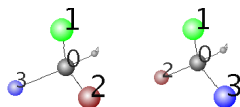


- **Orientierung** von vier Punkten $P_0, \dots, P_3 \in \mathbb{R}^3$:
 - Die "Rechte-Hand Regel":

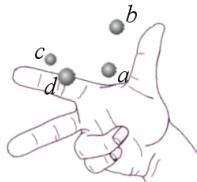


Stereozentren

- Atome mit vier unterschiedlichen Nachbarn (Liganden) können in zwei Konfigurationen auftreten (**Stereozentren**)

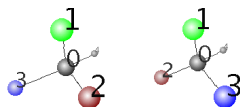


- **Orientierung** von vier Punkten $P_0, \dots, P_3 \in \mathbb{R}^3$:
 - Die "Rechte-Hand Regel":

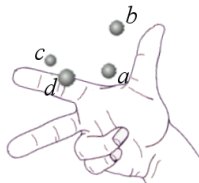


Stereozentren

- Atome mit vier unterschiedlichen Nachbarn (Liganden) können in zwei Konfigurationen auftreten (**Stereozentren**)



- Orientierung** von vier Punkten $P_0, \dots, P_3 \in \mathbb{R}^3$:
 - Die "Rechte-Hand Regel":



- Als Vorzeichen einer Determinante:

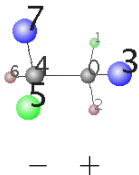
$$\text{ori}(P_1, \dots, P_4) := \text{sgn det} \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ P_{1,1} & P_{2,1} & P_{3,1} & P_{4,1} \\ P_{1,2} & P_{2,2} & P_{3,2} & P_{4,2} \\ P_{1,3} & P_{2,3} & P_{3,3} & P_{4,3} \end{pmatrix}.$$

Stereoisomere

- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**

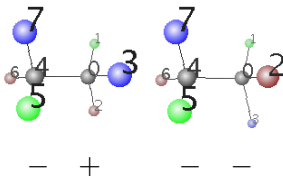
Stereoisomere

- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**



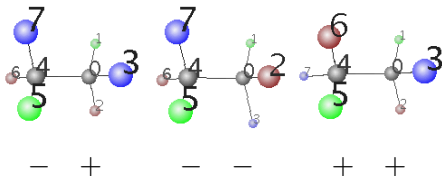
Stereoisomere

- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**



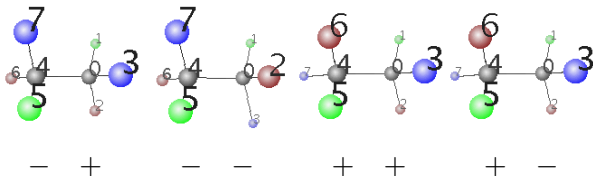
Stereoisomere

- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**



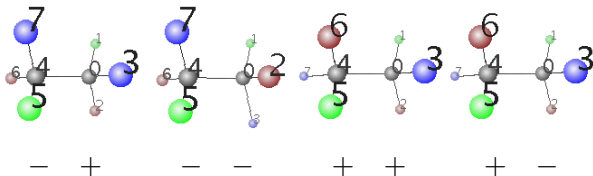
Stereoisomere

- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**



Stereoisomere

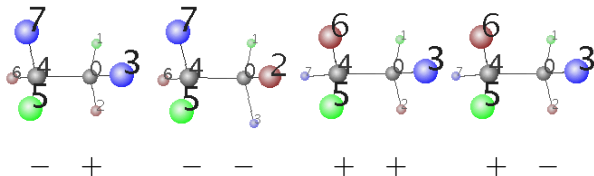
- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**



- Achtung: Einige der Stereoisomere können isomorph sein.

Stereoisomere

- Durch Veränderung der Orientierung an einzelnen Stereozentren erhält man unterschiedliche **Stereoisomere**



- Achtung: Einige der Stereoisomere können isomorph sein.
- Es gibt weitere Arten von Stereoisomerie, z.B. Cis-Trans-Isomerie an Doppel-Bindungen, ...

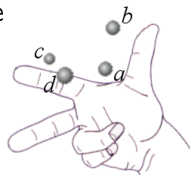
3 Klassifikation von Konformationen

- Dreiding, Dress, et. al. 1982
- Klin, Tratch, Zefirov, 1990



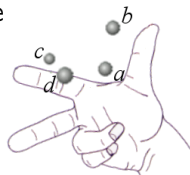
Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



Die Orientierungsfunktion

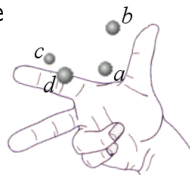
- Orientierung von vier Atome



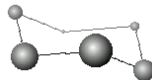
- Im Molekül:

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome

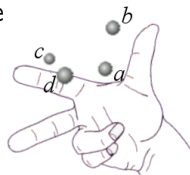


- Im Molekül:

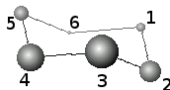


Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome

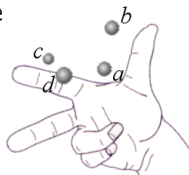


- Im Molekül:

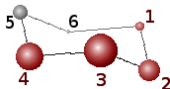


Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome

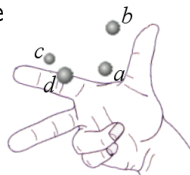


- Im Molekül:

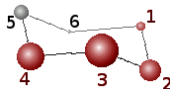


Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



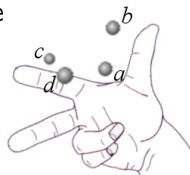
- Im Molekül:



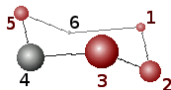
1234
+

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



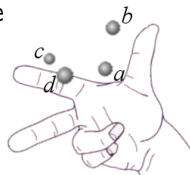
- Im Molekül:



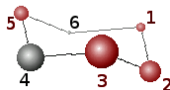
1234
+

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

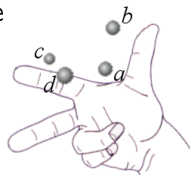


1234
1235

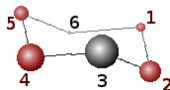
++

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

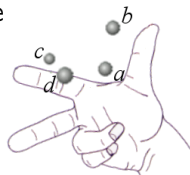


1234
1235

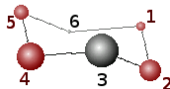
++

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

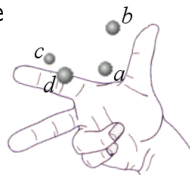


1234
1235
1245

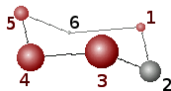
++0

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

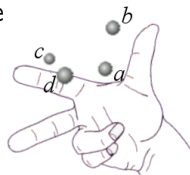


1234
1235
1245
1345

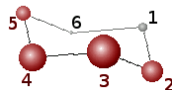
++ 0 -

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

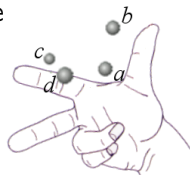


1234
1235
1245
1345
2345

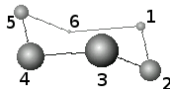
++ 0 --

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

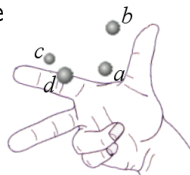


1234
 1235
 1245
 1345
 2345
 1236
 1246
 1346
 2346
 1256
 1356
 2356
 1456
 2456
 3456

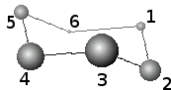
++0 -- ++0 -+++

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

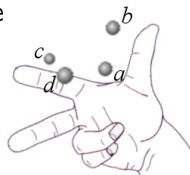


1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

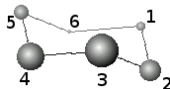
$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad +++$$

Die Orientierungsfunktion

- Orientierung von vier Atome



- Im Molekül:

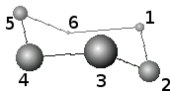


1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

Die **Orientierungsfunktion** χ (in Kombination mit dem molekularen Graphen) beschreibt ein Molekül auf einer Zwischenebene zwischen dem Graphen und der Konformation.

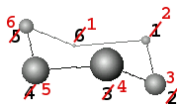
Kanonische Form für Orientierungsfunktionen



1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = +++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

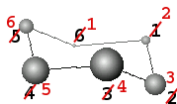
Kanonische Form für Orientierungsfunktionen



1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

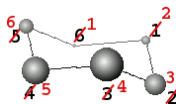
$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

Kanonische Form für Orientierungsfunktionen



$$\begin{array}{cccccccccccc}
 & 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\
 \chi = & ++0 & -- & ++ & 0 & -- & ++ & 0 & -- & ++ & 0 & -- & ++ & ++ & ++ & \\
 & -- & 0 & ++ & -- & -- & 0 & + & -- & -- & 0 & -- & -- & -- & -- &
 \end{array}$$

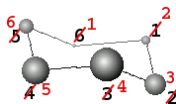
Kanonische Form für Orientierungsfunktionen



$$\begin{array}{cccccccc}
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 \\
 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 & \\
 \chi = & ++0 & --+ & ++0 & -++ & 0 & +++ & \\
 & --0 & ++- & -0 & +-0 & 0 & --- &
 \end{array}$$

- Die Graph-Automorphismengruppe operiert auf den Orientierungsfunktionen.

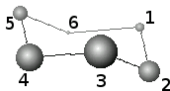
Kanonische Form für Orientierungsfunktionen



$$\chi = \begin{array}{cccccccc} 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\ ++0 & -- & ++ & 0 & -- & ++ & 0 & -- & ++ & 0 & -- & ++ & ++ & ++ & ++ \\ -- & 0 & ++ & -- & 0 & ++ & -- & 0 & ++ & -- & 0 & -- & -- & -- & -- \end{array}$$

- Die Graph-Automorphismengruppe operiert auf den Orientierungsfunktionen.
- Berechne kanonische Form!

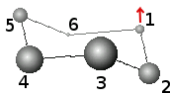
Partiell definierte Orientierungsfunktionen



1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = +++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

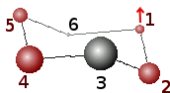
Partiell definierte Orientierungsfunktionen



1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

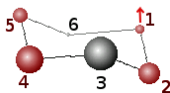
Partiell definierte Orientierungsfunktionen



1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

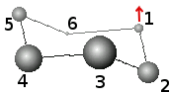
$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



$$\chi = \begin{array}{cccccccc} & 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\ & & & + & & & & & & & & & & & & \\ \chi = & + & + & 0 & - & - & + & + & 0 & - & + & + & 0 & + & + & + \end{array}$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen

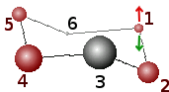


1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = +++0 \quad ---++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

$$\chi = +++- \quad -+++ \quad -+++0 \quad ++++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen

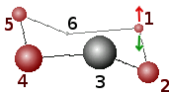


1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = + + 0 \quad - - + + 0 \quad - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + + \quad - - + + + \quad - + + 0 \quad + + +$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen

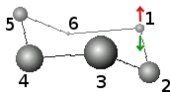


1234
1235
~~1245~~
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = +++ \overset{-}{0} --- ++0 -++0 +++$$

$$\chi = +++ - - + + + - + + 0 +++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



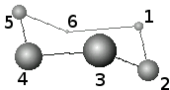
1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad +++$$

$$\chi = +++ \quad --+++ \quad -+++0 \quad +++$$

$$\chi = ++--- \quad +++-- \quad -+++0 \quad +++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



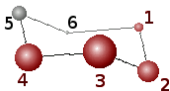
1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = + + 0 \quad - - + + 0 \quad - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + + - - + + + - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + - - - + + - - + + 0 \quad + + +$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



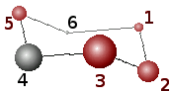
1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = + + 0 \quad - - + + 0 \quad - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + + \quad - - + + + \quad - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + - \quad - - + + - \quad - + + 0 \quad + + +$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



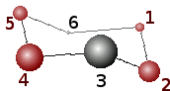
1234
 1235
 1245
 1345
 2345
 1236
 1246
 1346
 2346
 1256
 1356
 2356
 1456
 2456
 3456

$$\chi = + + 0 \quad - - + + 0 \quad - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + + \quad - - + + + \quad - + + 0 \quad + + +$$

$$\chi = + + - \quad - - + + - \quad - + + 0 \quad + + +$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



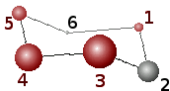
1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = ++ \mathbf{0} --- ++ \mathbf{0} -+++ \mathbf{0} +++$$

$$\chi = ++ \mathbf{+} --- +++ -+++ \mathbf{0} +++$$

$$\chi = ++ \mathbf{-} --- ++ -- +++ \mathbf{0} +++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



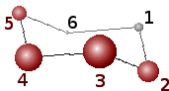
1234 1235 1245 1345 2345 1236 1246 1346 2346 1256 1356 2356 1456 2456 3456

$$\chi = \begin{matrix} ++0 & - & - & + & + & 0 & - & + & + & 0 & + & + & + \end{matrix}$$

$$\chi = \begin{matrix} + & + & + & - & - & + & + & + & - & + & + & 0 & + & + & + \end{matrix}$$

$$\chi = \begin{matrix} + & + & - & - & - & + & + & - & - & + & + & 0 & + & + & + \end{matrix}$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



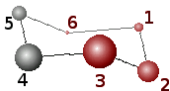
1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = ++0 \quad - \quad ++0 \quad -++0 \quad +++$$

$$\chi = +++ \quad - \quad +++ \quad -++0 \quad +++$$

$$\chi = ++ \quad - \quad - \quad - \quad ++ \quad - \quad - \quad ++ \quad 0 \quad +++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



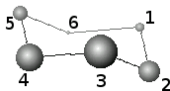
1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = ++0 \quad - \quad - \quad + \quad + \quad 0 \quad - \quad + \quad + \quad 0 \quad + \quad + \quad +$$

$$\chi = + \quad + \quad + \quad - \quad - \quad + \quad + \quad + \quad - \quad + \quad + \quad 0 \quad + \quad + \quad +$$

$$\chi = + \quad + \quad - \quad - \quad - \quad + \quad + \quad - \quad - \quad + \quad + \quad 0 \quad + \quad + \quad +$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



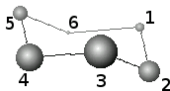
1234 1235 1245 1345 2345 1236 1246 1346 2346 1256 1356 2356 1456 2456 3456

$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

$$\chi = +++- \quad -+++ \quad -+++0 \quad ++++$$

$$\chi = ++-- \quad -++- \quad -+++0 \quad ++++$$

Partiell definierte Orientierungsfunktionen



1234 1235 1245 1345 2345 1236 1246 1346 2346 1256 1356 2356 1456 2456 3456

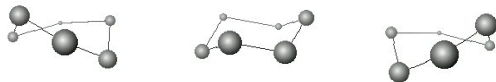
$$\chi = ++0 \quad --++0 \quad -+++0 \quad ++++$$

$$\chi = +++- \quad -+++- \quad +++0 \quad ++++$$

$$\chi = +- - - \quad -+- - \quad -++0 \quad ++++$$

- Partiell definierte Orientierungsfunktionen ermöglichen eine individuelle Klassifizierung von Konformationen.

4 Generierung von Konformationen



Generierung von Konformationen

Generierung von Konformationen

Strategie zur Generierung von Konformationen:

Generierung von Konformationen

Strategie zur Generierung von Konformationen:

- Generiere Orientierungsfunktionen.

Generierung von Konformationen

Strategie zur Generierung von Konformationen:

- Generiere Orientierungsfunktionen.
- Versuche, eine lokal optimale Konformation zu jeder Orientierungsfunktion zu finden.

Generierung von Konformationen

Strategie zur Generierung von Konformationen:

- Generiere Orientierungsfunktionen.
- Versuche, eine lokal optimale Konformation zu jeder Orientierungsfunktion zu finden.

Fragen:

Generierung von Konformationen

Strategie zur Generierung von Konformationen:

- Generiere Orientierungsfunktionen.
- Versuche, eine lokal optimale Konformation zu jeder Orientierungsfunktion zu finden.

Fragen:

- Welche Abbildungen $n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$ kommen als Orientierungsfunktion in Frage?

Generierung von Konformationen

Strategie zur Generierung von Konformationen:

- Generiere Orientierungsfunktionen.
- Versuche, eine lokal optimale Konformation zu jeder Orientierungsfunktion zu finden.

Fragen:

- Welche Abbildungen $n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$ kommen als Orientierungsfunktion in Frage?
- Wie erhalten wir eine Konformation (Realisierung) zu einer Orientierungsfunktion?

Chirotope

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

- χ ist nicht trivial:

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

- χ ist nicht trivial:

$$\exists \vec{a} \in n^4 : \chi(\vec{a}) \neq 0.$$

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

- χ ist nicht trivial:

$$\exists \vec{a} \in n^4 : \chi(\vec{a}) \neq 0.$$

- χ ist alternierend:

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

- χ ist nicht trivial:

$$\exists \vec{a} \in n^4 : \chi(\vec{a}) \neq 0.$$

- χ ist alternierend:

$$\chi(a_{\pi^{-1}(1)}, \dots, a_{\pi^{-1}(4)}) = \text{sgn}(\pi) \cdot \chi(a_1, \dots, a_4).$$

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

- χ ist nicht trivial:

$$\exists \vec{a} \in n^4 : \chi(\vec{a}) \neq 0.$$

- χ ist alternierend:

$$\chi(a_{\pi^{-1}(1)}, \dots, a_{\pi^{-1}(4)}) = \text{sgn}(\pi) \cdot \chi(a_1, \dots, a_4).$$

- χ erfüllt die binären Grassmann-Plücker Relationen:

Chirotope

Ein **Chirotop** (vom Rang 4) über n Punkten (*den Atomen*) ist eine Abbildung

$$\chi : n^4 \rightarrow \{0, \pm 1\}$$

mit:

- χ ist nicht trivial:

$$\exists \vec{a} \in n^4 : \chi(\vec{a}) \neq 0.$$

- χ ist alternierend:

$$\chi(a_{\pi^{-1}(1)}, \dots, a_{\pi^{-1}(4)}) = \text{sgn}(\pi) \cdot \chi(a_1, \dots, a_4).$$

- χ erfüllt die binären Grassmann-Plücker Relationen:

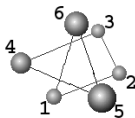
$$\chi(\vec{a}) \cdot \chi(\vec{b}) = 1 \implies \exists i \leq 4 : \chi(b_i, a_2, \dots, a_4) \cdot \chi(b_1, \dots, \underset{\substack{\uparrow \\ i\text{-te Stelle}}}{a_1}, \dots, b_4) = 1. \quad (\text{GP})$$

Chemische Relevanz

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:

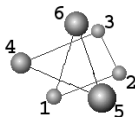
Chemische Relevanz

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



Chemische Relevanz

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:

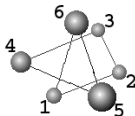


1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = + + + + + + + + - - + + + +$$

Chemische Relevanz

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = + + + + + + + + - - + + + +$$

Frage:

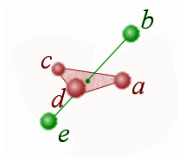
Kann man bereits anhand der Orientierungsfunktion erkennen, dass diese Konformation ungeeignet ist?

Radon Partitionen

- Eine *Radon Partition* ist ein Paar (A,B) von Teilmengen der Atome, sodass sich deren konvexe Hüllen schneiden:

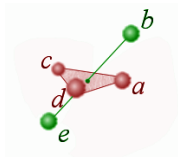
Radon Partitionen

- Eine *Radon Partition* ist ein Paar (A,B) von Teilmengen der Atome, sodass sich deren konvexe Hüllen schneiden:



Radon Partitionen

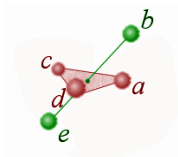
- Eine *Radon Partition* ist ein Paar (A,B) von Teilmengen der Atome, sodass sich deren konvexe Hüllen schneiden:



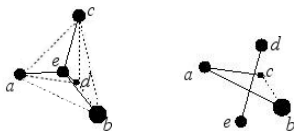
- Die (minimalen) Radon-Partitionen lassen sich aus dem Chirotop ableiten.

Radon Partitionen

- Eine *Radon Partition* ist ein Paar (A,B) von Teilmengen der Atome, sodass sich deren konvexe Hüllen schneiden:

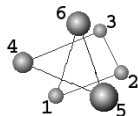


- Die (minimalen) Radon-Partitionen lassen sich aus dem Chirotop ableiten.
- Damit können wir (einige) ungeeignete Konformationen erkennen, z.B.



Radon partitions

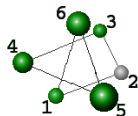
- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



$$\chi = \begin{array}{cccccccccccc} 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\ + & + & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + \end{array}$$

Radon partitions

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:

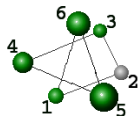


1234
1235
1245
1345
2345
1236
1246
1346
2346
1256
1356
2356
1456
2456
3456

$$\chi = + + + + + + + + - - + + + +$$

Radon partitions

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:

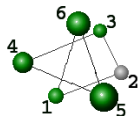


1234
 1235
 1245
 $1345 \rightarrow 6$
 2345
 1236
 1246
 $1346 \rightarrow 5$
 2346
 1256
 $1356 \rightarrow 4$
 2356
 $1456 \rightarrow 3$
 2456
 $3456 \rightarrow 1$

$$\chi = + + + + + + + + - - + + + +$$

Radon partitions

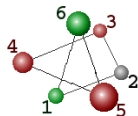
- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



$$\begin{array}{cccccccccccc}
 & & & & 6 & & & & 5 & & & & 4 & & & & 3 & & & & 1 \\
 & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow \\
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\
 \chi = & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + & + \\
 & & & & + & & & & - & & + & & - & & +
 \end{array}$$

Radon partitions

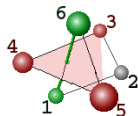
- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



$$\begin{array}{cccccccccccc}
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 \rightarrow 6 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 \rightarrow 5 & 2346 & 1256 & 1356 \rightarrow 4 & 2356 & 1456 \rightarrow 3 & 2456 & 3456 \rightarrow 1 \\
 \chi = & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + & + \\
 & & & & + & & & - & & + & - & & & + & \\
 \end{array}$$

Radon partitions

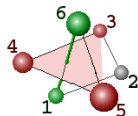
- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



$$\begin{array}{cccccccccccccccc}
 & & & & 6 & & & & 5 & & & & 4 & & & & 3 & & & & 1 \\
 & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow \\
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 & & & & & & & \\
 \chi = & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + & + & & & & & & & & \\
 & & & & + & & & - & & + & - & & + & & & & & & & & & & &
 \end{array}$$

Radon partitions

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



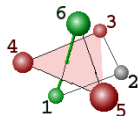
von der Form



$$\begin{array}{cccccccccccccccc}
 & & & & 6 & & & & 5 & & & & 4 & & 3 & & & & 1 \\
 & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & & & \nearrow & & \nearrow & & & & \nearrow \\
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 & & & & \\
 \chi = & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + & + & & & & \\
 & & & & + & & & - & & + & - & & + & & & & & &
 \end{array}$$

Radon partitions

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



von der Form

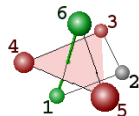


$$\begin{array}{cccccccccccc}
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\
 & & & \rightarrow 6 & & & & \rightarrow 5 & & & \rightarrow 4 & & \rightarrow 3 & & \rightarrow 1 \\
 \chi = & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + & + \\
 & & & & + & & & - & & + & - & & + & & +
 \end{array}$$

- Wir haben weder Koordinaten noch Abstände betrachtet.

Radon partitions

- Eine chemisch ungeeignete Konformation:



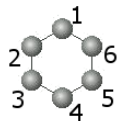
von der Form



$$\begin{array}{cccccccccccc}
 1234 & 1235 & 1245 & 1345 & 2345 & 1236 & 1246 & 1346 & 2346 & 1256 & 1356 & 2356 & 1456 & 2456 & 3456 \\
 & & & \rightarrow 6 & & & & \rightarrow 5 & & & \rightarrow 4 & & \rightarrow 3 & & \rightarrow 1 \\
 \chi = & + & + & + & + & + & + & + & - & - & + & + & + & + & + \\
 & & & & + & & & - & & & + & - & & + & \\
 & & & & & & & & & & & & & & &
 \end{array}$$

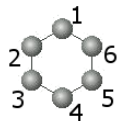
- Wir haben weder Koordinaten noch Abstände betrachtet.
- \Rightarrow Effizienter Test bereits während der Generierung.

Das Beispiel Cyclohexan



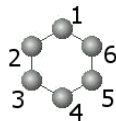
Das Beispiel Cyclohexan

- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.



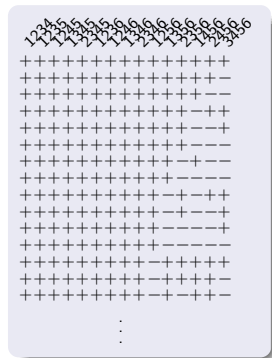
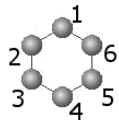
Das Beispiel Cyclohexan

- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.



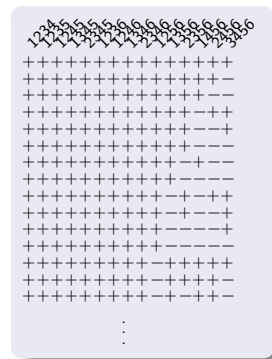
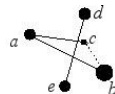
Das Beispiel Cyclohexan

- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.



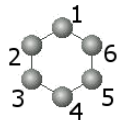
Das Beispiel Cyclohexan

- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**



Das Beispiel Cyclohexan

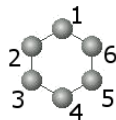
- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**
- Partiiell definierte Chirotope: **13**



1234	2345	1236	1256	1456	3456
+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	-
+	+	+	+	-	+
+	+	+	+	-	-
+	+	+	-	+	+
+	+	+	-	-	+
+	+	-	+	+	+
+	-	+	+	+	+
+	-	+	-	+	-
+	-	+	-	+	-
+	-	+	-	+	-
-	+	+	+	-	+
-	+	+	+	-	-

Das Beispiel Cyclohexan

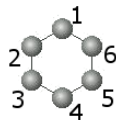
- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**
- Partiiell definierte Chirotope: **13**
- Lokal optimale Konformationen:



1234	2345	1236	1256	1456	3456
+/	+/	+/	+/	+/	+/
+/	+/	+/	+/	+/	+/
+/	+/	+/	+/	+/	+/
+	+	+	+	-	-
+/	+/	-	+	+/	+/
+/	+/	-	+	+/	+/
+/	+/	-	+	+/	+/
+/	+/	+	-	+/	+/
+	-	+	+	+	+
+/	+/	+/	+/	+/	+/
+/	+/	+/	+/	+/	+/
+	-	+	-	-	-
+/	+/	+/	+/	+/	+/

Das Beispiel Cyclohexan

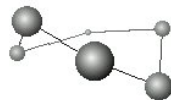
- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**
- Partiiell definierte Chirotope: **13**
- Lokal optimale Konformationen: **3**



1234	1245	1236	1256	1456	3456
++++	++++	++++	++++	----	----
++++	----	++++	++++	++++	++++
++++	----	++++	----	----	----

Das Beispiel Cyclohexan

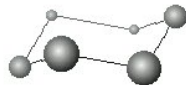
- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**
- Partiiell definierte Chirotope: **13**
- Lokal optimale Konformationen: **3**
 - Twistform



1234	2345	1236	1456	3456										
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Das Beispiel Cyclohexan

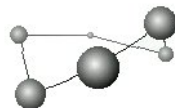
- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**
- Partiiell definierte Chirotope: **13**
- Lokal optimale Konformationen: **3**
 - Twistform
 - Sesselform



1234	2345	1236	1456	3456
+	+	+	+	-
+	+	+	+	-
+	-	+	+	+
+	-	+	-	-

Das Beispiel Cyclohexan

- Molekulare Graph hat 12 Automorphismen.
- Annahme: Keine 4 Atome in einer Ebene.
- Wir erhalten: **386** Chirotope.
- Verbotenen Radon Partitionen: **162**
- Partiiell definierte Chirotope: **13**
- Lokal optimale Konformationen: **3**
 - Twistform
 - Sesselform
 - Twistform (Spiegelbild)



1234	2345	1236	1456	3456	
+	+	+	+	-	-
+	+	-	+	+	+
+	+	-	+	-	-

weitere Beispiele

Molekül:	C_6H_{12}	C_7H_{14}	C_8H_{16}	C_9H_{18}	$C_{10}H_{20}$	$C_{11}H_{22}$	$C_{12}H_{24}$
Chirotope:	13	18	30	46	78	126	224

Danke!

Danke!



Aspirin nötig?